



NORGE

(19) [NO]

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) Nr. 167459

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

(51) Int. Cl.⁸ C 07 D 405/06, A 01 N 43/653

(83)

(21) Patentsøknad nr. 871634
(22) Inngivelsesdag 21.04.87
(24) Løpedag 21.04.87
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreforingsdag -
(41) Alment tilgjengelig fra 26.10.87
(44) Utlegningsdag 29.07.91
(72) Oppfinner ALFRED GREINER, Dardilly,
REGIS PEPIN, Rillieux-la-Pape, FR.

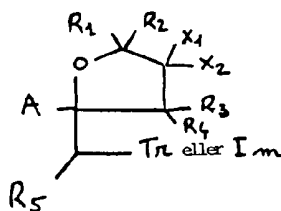
(71)(73) Søker/Patenthaver RHONE-POULENC AGROCHIMIE,
14-20 Rue Pierre Baizet,
F-69009 Lyon, FR

(74) Fullmektig J.K. Thorsens Patentbureau A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 23.04.86, FR, 8606075
06.03.87, FR, 8703281.

(54) Oppfinnelsens benevnelse Triazolforbindelser, deres anvendelse som fungicider,
samt middel for kontroll av soppsykdommer i avlinger.

(57) Sammendrag Nye forbindelser inneholdende triazol- eller imidazol-
grupper og tetrahydrofuran, med formel I,



hvor

A er gruppen $(Y)_n\text{-Ph-(CH}_2)_m\text{-}$ hvor Ph er en fenylen-
ring og $m = 0$ eller 1 , foretrukket 0 , Y er et halogenatom,
cyän- eller nitro-gruppen, eller en eventuelt halogenert
alkyl- eller alkoksy-gruppe, n er et
helt tall fra 0 til 6 , Tr står for en 1,2,4-triazol-1-yl-
gruppe og Im står for en 1,3-imidazol-1-yl-gruppe, R_1 til
 R_5 står for hydrogenatomet eller et lavere alkylradikal,
 X_1 og X_2 står for et halogenatom eller et hydro-
karbonradikal.

Forbindelsene anvendes som fungicider særlig mot sykdommer på
kornsorter og trær.

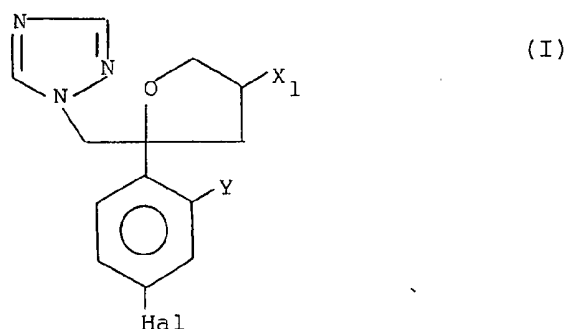
Fremstillingen av forbindelsene og deres anvendelse er
beskrevet.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

167459

1

Foreliggende oppfinnelse vedrører triazolforbindelser, og det særegne ved forbindelsene i henhold til oppfinnelsen er at de har den generelle formel



hvor

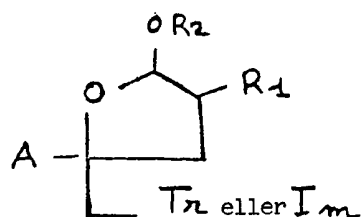
Hal er et halogenatom,

Y er et halogenatom og X_1 står for et halogenatom, hydroksy, lavere alkoksy, lavere alkyltio, fenoksykarbonyloksy, klorlaverealkyltio, okso eller metoksyimino.

Oppfinnelsen vedrører også anvendelse av de nevnte forbindelser som fungicider, og oppfinnelsen vedrører også et middel for kontroll av soppsykdommer i avlinger, og det særegne ved midlet i henhold til oppfinnelsen er at det som aktiv substans inneholder 0,5 - 95 vekt% av en triazolforbindelse som angitt i krav 1 eller 2 i tillegg til en inert bærer.

Disse og andre trekk ved oppfinnelsen fremgår av patentkravene.

Tallrike produkter, særlig fungicider, inneholdende triazolgrupper er allerede kjent, spesielt fra Europeisk patentansøkning 151.084.



EPO 151.084

167459

2

Et formål for den foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe forbindelser med forbedrede egenskaper ved behandling av soppsykdommer, særlig et forbedret anvendelsesspektrum.

I den foreliggende sammenheng er det forstått at betegnelsen "lavere", når den betegner et organisk radikal, betyr at radikalet ikke inneholder mer enn 6 karbonatomer. Radikalet kan være rettkjedet eller forgrenet.

Forbindelsene med formler I og de forbindelser som med fordel kan anvendes som utgangsf forbindelser ved fremstillingsprosene, og som skal beskrives i forbindelse med beskrivelse av disse prosesser, kan eksistere i en eller flere isomere former avhengig av antallet asymmetriske senter i molekylet. Oppfinnelsen vedrører følgelig alle optiske isomerer såvel som deres racemiske blandinger og de tilsvarende diastereo-isomerer. Separeringen av diastereoisomerene og/eller de optiske isomerer kan gjennomføres ved hjelp av i og for seg kjente metoder.

Forbindelsen i samsvar med oppfinnelsen kan anvendes for preventiv såvel som kurativ kontroll av sopp, spesielt av typen basidiomycetes, ascomycetes, adelomycetes eller fungi imperfecti, spesielt rustsoppene, muggsopp, cercosporella-sykdommer, fusariumsykdommer, helmintosporiumsykdommer, septoriasykdommer og rhizoctoniasykdommer på avlinger og planter generelt og spesielt kornslag som hvete, bygg, rug, havre og deres hybrider og også ris og mais. Forbindelsene i samsvar med oppfinnelsen er aktive spesielt mot fungi, spesielt av typen basidiomycetes, ascomycetes, adelomycetes og fungi imperfecti som Botrytis cinerea, Erysiphe graminis, Puccinia recondita, Piricularia oryzae, Cercospora beticola, Puccinia striiformis, Erysiphe cichoracearum, Fusarium oxysporum (melonis), Pyrenophora avenae, Septoria tritici, Venturia inaequalis, Whetzelinia scclerotiorum, Monilia laxa, Mycosphaerella fijiensis, Marssonina panettoniana, Alternaria solani, Aspergillus niger, Cercospora arachidicola, Cladosporium herbarum, Helminthosporium oryzae, Penicillium

expansum, Pestalozzia sp., Phialophora cinerescens, Phoma betae, Phoma foveata, Phoma lingam, Ustilago maydis, Verticillium dahliae, Ascochyta pisi, Guignardia bidwellii, Corticium rolfsii, Phomopsis viticola, Sclerotinia sclerotiorum, Sclerotinia minor, Coryneum cardinale og Rhizoctonia solani.

De er også og fortsetter å være aktive mot følgende sopp:

Acrostalagmus koningi, Alternaria, Colletotrichum, Corticium rolfsii, Diplodia natalensis, Geaumannomyces graminis, Gibberella fujikuroi, Hormodendron cladosporioides, Lentinus degener eller tigrinus, Lenzites quercina, Memnoniella echinata, Myrothecium verrucaria, Paecylomyces varioti, Pellicularia sasakii, Phellinus megaloporus, Polystictus sanguineus, Poria caporaria, Sclerotium rolfsii, Stachybotris atra, Stereum, Stilbum sp., Trametes trabea, Trichoderma pseudokoningi og Trichothecium roseum.

Forbindelsene i samsvar med oppfinnelsen er av spesielle interesser på grunn av deres brede spektrum med hensyn til kornsykdommer (muggsopp, rustsopp, "eyespot", "net blotch", "leaf spot" og "foot rot"). De er også av spesielle interesser på grunn av deres effektivitet mot gråsopp "Botrytis" og cercosporasykdommer og på grunn av dette kan de tilføres avlinger så varierte som vindruer, grønnsaker og trær og tropiske avlinger som peanøtt, banan, kaffe, pekannøtter og andre.

I tillegg til de allerede beskrevne anvendelser har produktene i samsvar med oppfinnelsen ytterligere en utmerket biocidal virkning overfor mange andre typer av mikroorganismer, hvoriblant det kan eksempelvis nevnes sopp som f.eks. dem som hører til slektene:

Pullularia som f.eks. spesies *P. pullulans*,
Chaetomium som f.eks. spesies *C. globosum*,
Aspergillus som f.eks. spesies *Aspergillus niger*,
Coniophora som f.eks. spesies *C. puteana*.

167459

4

På grunn av deres biologiske virkning gjør produktene i henhold til oppfinnelsen det mulig effektivt å kontrollere mikroorganismer hvis formering medfører tallrike problemer innenfor landbruket og industrien. For dette er de særlig godt egnet for beskyttelse av planter eller industrielle produkter som trevirke, lær, malinger, papir, tauverk, plastmaterialer og industrielle vannkretsløp.

De er særlig godt egnet for beskyttelse av lignocelluloseprodukter og særlig av trevirke, uansett om dette består av trevirke for møbler eller bygningsmaterialer, eller trevirke som er utsatt for klimatiske påkjenninger som f.eks. trevirke for inngjerding, druestenger eller jernbanesviller.

Forbindelsen i samsvar med oppfinnelsen, anvendt alene eller i form av blandinger som definert i det foregående ved behandlingen av trevirke, anvendes generelt med organiske løsningsmidler og kan etter behov anvendes i kombinasjon med et eller flere kjente biocidal produkter som f.eks. pentaklorfenol, metallsalter, særlig salter av kobber, mangan, kobolt, krom eller sink avledet fra uorganiske eller karboksylsyrer (heptansyre, oktansyre eller naftalensyre), organiske komplekser av tinn-merkaptobenzotiazol, insekticider som pyretroider eller organoklorforbindelser.

Endelig har forbindelsene en utmerket selektivitet med hensyn til avlinger.

De tilføres fordelaktig i doser på 0,005 til 5 kg/ha og mer spesifikt 0,01 til 0,5 kg/ha.

I praktisk bruk anvendes forbindelsen i samsvar med oppfinnelsen sjelden alene. Oftest utgjør de endel av blandinger. Disse blandinger, som kan anvendes for beskyttelse av planter mot soppsykdommer, eller i plantevekst-regulerende blandinger, inneholder som den aktive substans en forbindelse i samsvar med oppfinnelsen som beskrevet i det foregående, i assosiasjon med faste eller flytende bærere som er tålbare

innenfor landbruket, og/eller overflateaktive midler som også er tålbare innen landbruket. Konvensjonelle inerte bærere og i konvensjonelle overflateaktive midler kan spesielt anvendes.

Betegnelsen "bærer" betegner i den foreliggende beskrivelse et naturlig eller syntetisk organisk eller uorganisk material, hvormed den aktive substans kombineres for å lette dens påføring på planten, på frøene eller på bakken. Denne bærer er derfor generelt inert og må være tålbart i landbruket, spesielt på den behandlende plante. Bæreren kan være fast (leirer, naturlige eller syntetiske silikater, silika, harpikser, voksorter, faste gjødningsmidler, etc.) eller flytende (vann, alkoholer, ketoner, petroleumsfraksjoner, aromatiske eller paraffiniske hydrokarboner, klorerte hydrokarboner, flytendegjorte gasser, etc.).

Det overflateaktive middel kan være et emulgeringsmiddel, dispergeringsmiddel eller fuktemiddel av ionisk eller ikke-ionisk type. Som eksempel kan nevnes polyakrylsyresalter, lignosulfonsyresalter, fenolsulfonsyresalter eller naftalensulfonsyresalter, polykondensater av etylenoksyd med fettalkoholer eller med fettsyrer eller med fettaminer, substituerte fenoler (spesielt alkylfenoler eller arylfenoler), sulforavsyreestersalter, taurinderivater (spesielt alkyltaurater), fosforsyreestere av alkoholer eller av polykondensater av etylenoksyd med fenoler. Nærværet av i det minste et overflateaktivt middel er generelt nødvendig når den aktive substans og/eller den inerte bærer er uoppløselig i vann og vektormidlet for påføringen er vann.

For deres anvendelse er forbindelsene med formel (I) generelt i form av blandinger og disse blandinger i samsvar med oppfinnelsen er selv i forskjellige faste eller flytende former.

Som faste blandingsformer kan nevnes pulvere for forstøvning eller spredning (med et innhold av forbindelse med formel (I) opptil 100 %) og pellets, særlig dem som oppnås ved ekstru-

167459

6

dering, ved kompaktering, ved impregnering av en granulert bærer, eller ved granulering ved å gå ut fra et pulver (innholdet av forbindelse med formel (I) i disse pellets er mellom 1 og 80 % i de sistnevnte tilfeller).

Som flytende blandingsformer eller former som skal utgjøre flytende blandinger når de påføres, kan nevnes oppløsninger, særlig vannoppløselige konsentrater, emulgerbare konsentrater, emulsjoner, risledyktige preparater, aerosoler, fuktbare pulvere (eller pulver for sprøyting) og pastaer.

De emulgerbare eller oppløselige konsentrater inneholder oftest 10 til 80 % aktiv substans, mens emulsjonene eller oppløsningene klar for påføring inneholder for sin del 0,01 til 20 % aktiv substans.

Disse blandinger kan også inneholde hvilken som helst annen type bestanddeler som f.eks. beskyttelseskoloider, klebemidler, fortykningsmidler, tiksotropemidler, penetrasjonsmidler, stabiliseringsmidler, sekvestreringsmidler og liknende, såvel som andre kjente aktive substanser med pesticide egenskaper (særlig insekticide eller fungicide egenskaper) eller egenskaper som fremmer planteveksten (særlig gjødningsmidler) eller plantevekster regulerende egenskaper. Mer generelt kan forbindelsen i samsvar med oppfinnelsen kombineres med alle de faste eller flytende tilsetningsmidler som tilsvare de vanlige metoder for sammensetning.

F.eks., i tillegg til løsningsmidlet, kan de emulgerbare konsentrater om nødvendig inneholde 2 til 20 % av passende tilsetningsmidler som f.eks. de stabiliseringsmidler, overflateaktive midler, penetrasjonsmidler, korrosjonsinhibitorer, fargestoffer eller klebemidler som er nevnt i det foregående.

I det tilfelle hvor forbindelsen i samsvar med oppfinnelsen anvendes som fungicider, kan de doser som anvendes variere innen brede grenser, spesielt i samsvar med virulensen av soppene og de klimatiske betingelser.

167459

7

Generelt er blandinger inneholdende 0,5 til 5000 ppm aktive substans meget velegnet og disse verdier gjelder blandinger klar for påføring. Ppm betegner "deler per million". Området fra 0,5 til 5000 ppm tilsvarer et område 5×10^{-5} til 0,5 % (vektprosentandeler).

Med hensyn til blandinger som er egnet for lagring og transport, kan de mer fordelaktig inneholde fra 0,5 til 95 vekt% aktiv substans.

Blandingene i henhold til oppfinnelsen for anvendelse i landbruket kan således inneholde den aktive substans i henhold til oppfinnelsen innenfor meget vide grenser, fra 5×10^{-5} % til 95 vekt%.

Som eksempel gis sammensetningene av noen konsentrater i det følgende:

Eksempel F (blanding) 1:

Aktiv substans	400 g/liter
Alkalimetallododecylbenzensulfonat	25 g/liter
10:1 etylenoksyd/nonylfenolkondensat	16 g/liter
Cykloheksanon	200 g/liter
Aromatisk løsningsmiddel	q.s. 1 liter

I henhold til en annen sammensetning for et emulgerbart konsentrat, anvendes følgende:

Eksempel F 2:

Aktiv substans	250 g
Epoksydbehandlet vegetabilsk olje	25 g
Blanding av alkylarylsulfonat, polyglykoleter og fettalkoholer	100 g
Dimetylformamid	50 g
Xylen	575 g

167459

8

Fra disse konsentrater er det ved fortynning med vann mulig å oppnå emulsjoner av en hvilken som helst ønskelig konsentrasjon, som er særlig egnet for påføring på blader.

Flytbare preparater, som også kan påføres ved sprøyting, fremstilles slik at det oppnås et stabilt flytende produkt som ikke avsettes og inneholder vanligvis fra 10 til 75 % aktiv substans, fra 0,5 til 15 % overflateaktive midler, fra 0,1 til 10 % tiksotropiske midler og fra 0 til 10 % passende tilsetningsmidler som antiskummidler, korrosjonsinhibitorer, stabiliseringsmidler, penetrasjonsmidler og klebemidler, og som en bærer vann eller en organisk væske hvori det aktive substans har liten oppløselig eller er uoppløselig. Enkelte faste organiske substanser eller uorganiske salter kan oppløses i bæreren for å hjelpe til å forhindre sedimentering, eller som antifrostmidler for vannet.

De fuktbare pulvere (eller pulver for sprøyting) fremstilles vanligvis slik at de inneholder 20 til 95 % aktiv substans og de inneholder vanligvis i tillegg til den faste bærer, fra 0 til 5 % av et fuktemiddel, fra 3 til 10 % dispergeringsmiddel og om nødvendig fra 0 til 10 % av et eller flere stabiliseringsmidler og/eller andre tilsetningsmidler som penetrasjonsmidler, klebemidler, eller antismammenbakende midler, fargestoffer, etc.

Som eksempel vist i det følgende forskjellige sammensetninger av fuktbare pulvere:

Eksempel F 3:

Aktiv substans	50 %
Kalsiumlignosulfonat (deflokkuleringsmiddel)	5 %
Isopropylnaftalensulfonat (anionisk fuktemiddel)	1 %
Antismammenbakende silika	5 %
Kaolin (fyllstoff)	39 %

Andre sammensetninger av pulvere for sprøyting, med 70 % konsentrasjon, anvender følgende bestanddeler:

Eksempel F 4:

Aktiv substans	700 g
Natriumdibutylnaftalensulfonat	50 g
Kondensasjonsprodukt av naftalensulfonsyre, fenolsulfonsyre og formaldehyd i forholdet 3:2:1	30 g
Kaolin	100 g
Hvitkritt	120 g

En annen sammensetning av pulver for sprøyting, med 40 % konsentrasjon, anvender følgende bestanddeler:

Eksempel F 5:

Aktiv substans	400 g
Natriumlignosulfonat	50 g
Natriumdibutylnaftalensulfonat	10 g
Silika	540 g

En annen sammensetning av pulver for sprøyting, med 25 % konsentrasjon, anvender følgende bestanddeler:

Eksempel F 6:

Aktiv substans	250 g
Kalsiumlignosulfonat	45 g
Blanding av hvitkritt og hydroksyetylcellulose i like vektmengder	19 g
Natriumdibutylnaftalensulfonat	15 g
Silika	195 g
Hvitkritt	195 g
Kaolin	281 g

En annen sammensetning av pulver for sprøyting, med 25 % konsentrasjon, anvender følgende bestanddeler:

167459

10

Eksempel F 7:

Aktiv substans	250 g
Isooktylfenoksypropylalkohol	25 g
Blanding av hvitkritt og hydroksyetylcellulose i like vektdeler	17 g
Natriumaluminiumsilikat	543 g
Kieselguhr	165 g

En annen sammensetning av pulver for sprøyting, med 10 % konsentrasjon, anvender følgende bestanddeler:

Eksempel F 8:

Aktiv substans	100 g
Blanding av natriumsalter av sulfater av mettede fettsyrer	30 g
Kondensasjonsprodukt av naftalensulfonsyre og formaldehyd	50 g
Kaolin	820 g

For å oppnå disse pulvere for sprøyting eller fuktbare pulvere blir de aktive substanser intimt blandet i passende blandere med ytterligere substanser, og blandingen males i møller eller andre passende maleinnretninger. Pulveret for sprøyting oppnås på denne måte med fordelaktig fuktbarhet og suspensjonsevne. De kan suspenderes i vann med hvilken som helst ønsket konsentrasjon og disse suspensjoner kan anvendes meget fordelaktig særlig for påføring på planteblater.

I stedet for fuktbare pulvere kan det fremstilles pastaer. Betingelsene og produksjonsmidlene og bruken av disse pastaer er tilsvarende som for de fuktbare pulvere og pulvere for sprøyting.

Som allerede angitt er dispersjonene og de vandige emulsjoner, f.eks. blandinger oppnådd ved fortynning med vann av et fuktbart pulver eller et emulgerbart konsentrat i samsvar med

oppfinnelsen, inkludert innenfor den generelle ramme for den foreliggende oppfinnelse. Emulsjonene kan være av vann i olje eller olje i vanntypen, og de kan ha en tykk konsistens tilsvarende som "majones".

Pellets for anbringelse på bakken fremstilles vanligvis slik at de har størrelse mellom 0,1 og 2 mm og kan fremstilles ved agglomerering eller impregnering. Generelt inneholder pelletene 0,5 til 25 % aktiv substans og 0 til 10 % tilsetningsmidler som stabiliseringsmidler, modifiserende midler for sakte frigivning, bindemidler og løsningsmidler.

I henhold til et eksempel på pelletsammensetning, anvendes følgende bestanddeler:

Eksempel F 9:

Aktiv substans	50 g
Epiklorhydrin	2,5 g
Cetylpolyglykoleter	2,5 g
Polyetylenglykol	35 g
Kaolin (partikkelstørrelse 0,3 til 0,8 mm)	910 g

I dette spesielle tilfelle blandes den aktive substans med epiklorhydrin og oppløses i 60 g aceton. Polyetylenglykol og cetylpolyglykoleter tilsettes så. Kaolinet fuktes med den oppnådde oppløsning og acetonet avdampes så under vakuum. En mikropellet av denne type anvendes fordelaktig for kontroll av jordbunnssopp.

Forbindelsene med formel (I) kan også anvendes i form av pulvere for forstøvning. En blanding inneholdende 50 g aktiv substans og 950 g talkum kan også anvendes. En blanding inneholdende 20 g aktiv substans, 10 g findelt silika og 970 g talkum kan også anvendes. Bestanddelene blandes og males og blandingen påføres ved hjelp av forstøvning.

167459

12

De etterfølgende eksempler illustrerer spesielle fremgangsmåter for fremstilling av forbindelsene i samsvar med oppfinnelsen såvel som selve forbindelsene. Nomenklaturen for forbindelsene er gitt i henhold til Fransk standard, med den unntagelse at nummerangivelsen av substituentene er anført foran selve substituentene.

Eksempel 1 - Fremstilling av 1-(4-brom-2-(2,4-diklorfenyl)-tetrahydro-furan-2-ylmetyl)-1H-1,2,4-triazol.

Forbindelser nr. 1a, 1b og 1a + 1b

Trinn a)

Fremstilling av 1-klor-2-(2,4-diklorfenyl)4-penten-2-ol:

Et organomagnesiumderivat fremstilles ved å tilsette en oppløsning av allylbromid (110 ml) i etyleter (700 ml) og tetrahydrofuran (200 ml) magnesium (110 g) i løpet av 3 timer ved en temperatur mellom 15 og 20°C. Blandingen kokes under tilbaketilbake i 30 min. og dekanteres og resten vaskes med eter.

En oppløsning av alfa,2,4-trikloracetofenon (175 g) i tetrahydrofuran (250 g) ved -30°C tilsettes til den organiske fase og blandingen nøytraliseres med eddiksyre. Blandingen vaskes med eter, tørkes over natriumsulfat, konsentreres og destilleres deretter under vakuum. Det oppnås en fargeløs olje (250 g). Kp. (3×10^{-2} mm Hg) = 140-142°C.

Trinn b)

Fremstilling av 1-(2-(2,4-diklorfenyl)-2-hydroksypenten-4-yl)-1H-1,2,4-triazol

En blanding av produktet oppnådd under trinn a) (106 g), triazol (55 g) og kaliumkarbonat (160 g) oppvarmes i dimetylformamid (600 ml) ved 120°C i 4 timer. Uoppløselige materialer frafiltreres og vaskes med dimetylformamid og reakt-

167459

13

sjonsblandingen konsentreres under vakuum. Resten, oppløst i metylenklorid, vaskes med vann og konsentreres deretter. Produktet oppnås ved krystallisasjon i etylacetat etter fortynning med heptan. Det isoleres et blekrosa faststoff, smp. 101°C (97 g).

Trinn c)

Fremstilling av forbindelsene nr. 1a og 1b.

Forbindelsen oppnådd i trinn b) (35 g) i kloroform (200 ml) behandles med brom ved 0°C. Etter avfarging avdampes løsningsmidlet og resten oppløses i metanol. En vandig oppløsning av kaliumhydroksyd tilsettes så inntil det oppnås basisk pH-verdi. Etter avdamping av mediet under vakuum ekstraheres resten med etylacetat, vaskes med vann og konsentreres. Den oppnådde olje (40 g) består av en blanding av to diastereoisomerer i hovedsakelig like stor mengde. Under anvendelse av silikakolonne-kromatografering, isoleres i rekkefølge den minst polare isomer nr. 1a: hvite krystaller smp. 83°C og deretter den mest polare isomer nr. 1b: hvite krystaller smp. 94°C. Etter omkrystallisering oppnås 1a med smp. 96°C og 1b med smp. 104°C. 50:50 blandingen av 1a og 1b har et smp. 74°C.

Følgende forbindelser ble fremstilt på samme måte under anvendelse av tilsvarende råmaterialer: 1-(4-brom-2-(4-klorfenyl)tetrahydrofuran-2-ylmetyl)-1H-1,2,4-triazol:
1c: smp. 74°C, 1d: smp. 78°C og 1c+d: smp. 69°C.

Eksempel II - Fremstilling av 1-(2-(2,4-diklorfenyl)-4-hydroksytetrahydrofuran-2-ylmetyl)-1H-1,2,4-triazol.

Forbindelser nr. 2a og 2b

Isomeren (10 g) 1a fra eksempel I, som er den minst polare isomer, oppløst i klorbenzen (30 ml) kokes under tilbaketilbake i 48 timer i nærvær av natriumbenzoat (20 g) i vann (30 ml) med

167459

14

faseoverføringskatalysatoren "ADOGEN 464" metyltrialkylammoniumklorid (1 g).

Etter fortynning med eter vaskes den organiske fase med vann og inndampes under vakuum. Resten behandles så med metanol (100 ml) i nærvær av kaliumhydroksyd (7 g) ved tilbakeløps-temperatur i 3 timer. Blandingen avkjøles, fortynnes med vann og ekstraheres med etylacetat og produktet vaskes til nøytral reaksjon og renses ved hjelp av kromatografering, idet råproduktet oppnås etter konsentrering under vakuum. Alkoholen 2a isoleres i form av et hvitt pulver (2,8 g), smp. 193°C.

Ved å arbeide på samme måte, ved å gå ut fra den mest polare isomer 1b oppnådd i henhold til eksempel I, oppnås den optisk aktive alkohol 2b i form av et hvitt pulver, smp. 162°C. 50:50 blandingen av 2a og 2b er en olje.

Eksempel III - Fremstilling av 1-(2-(2,4-diklorfenyl)-4-etoksytetrahydrofuran-2-ylmetyl)-1H-1,2,4-triazol.

Forbindelser nr. 3a og 3b

Alkoholen 2a (2,2 g) oppløst i dimetylsulfoksyd (12 ml) behandles i rekkefølge med natriumhydrid med 80 % styrke (0,42 g) og deretter med etyljodid (1,15 ml). Etter 15 min. fortynnes medium med vann og ekstraheres med etylacetat. Etter vasking med vann avdampes løsningsmidlet og resten renses ved hjelp av silikakolonnekromatografering til å gi en fargeløs olje som er isomeren 3a som krystalliserer ved triturerering med pentan, smp. 90°C. På samme måte ved å gå ut fra 2b, oppnås isomeren 3b som er et hvitt pulver, smp. 63°C. 50:50 blandingen av 3a+3b er en olje. Forbindelsene med formel VIII angitt i den følgende tabell ble oppnådd på samme måte under anvendelse av tilsvarende alkoholer:

Nr.	X ₁	X ₂	Smeltepunkt °C
4a	H	$\begin{array}{c} \text{O}-\text{C}-\text{O} \text{ (fenyl)} \\ \\ \text{O} \end{array}$	98
4b	$\begin{array}{c} \text{OC}-\text{O} \text{ (fenyl)} \\ \\ \text{O} \end{array}$	H	140
5a	H	OCH ₃	olje
5b	OCH ₃	H	olje
6a	H	O-n-Pr	olje
6b	O-n-Pr	H	olje

Eksempel IV - Fremstilling av 1-(2-(2,4-diklorfenyl)-4-etylthiotetrahydrofuran-2-ylmetyl)-1H-1,2,4-triazol.

Forbindelser nr. 7a og 7b

Bromidet 1a (3,8 g) oppløst i dimetylsulfoksyd (38 ml) inneholdende vann (2 ml) behandles med natriumhydrogensulfid (2,8 g) i 2 timer. Pulverisert kaliumhydroksyd (3,3 g) tilsettes så, etterfulgt av etyljodid (4 ml). Etter 10 min. omrøring fortynnes mediet med vann og ekstraheres med eter. Etter tørking og inndamping oppnås isomeren 7a, som er en gul olje (3,9 g) smp. 88°C.

Ved å arbeide på samme måte, ved å gå ut fra 1b, oppnås 7b i form av et blekgult pulver, smp. 64°C. Blandingen av isomerer er en olje. Forbindelsene med formel VIII anført i

167459

16

den etterfølgende tabell ble oppnådd på samme måte, under anvendelse av tilsvarende tioler:

Nr.	X ₁	X ₂	Smeltepunkt °C
8a	H	S-CH ₃	96
8b	S-CH ₃	H	olje
9a	H	S-n-Pr	110
9b	S-n-Pr	H	olje
10a	H	S-2-ClEt	127
10b	S-2-ClEt	H	olje
11a	H	S-i-Bu	68
11b	S-i-Bu	H	olje
12a	H	S-i-Pr	75
12b	S-i-Pr	H	65

Eksempel V - Fremstilling av 1-(4-klor-2-(2,4-diklorfenyl)-tetrahydrofuran-2-ylmetyl)-1H-1,2,4-triazol.

Forbindelser nr. 13a og 13b

Trinn a)

Fremstilling av 2-(2,4-diklorfenyl)-1,4,5-triklor-2-pentanol.

Klorhydrinet oppnådd i trinn a) i eksempel I oppløst i diklormetan (150 ml) behandles med gassformet klor (13,4 g) med -15°C. Mediet behandles så med en natriumbisulfitt-oppløsning med 37 % styrke (15 ml), vaskes med vann, tørkes og inndampes så. Det oppnås et råprodukt i form av en

167459

17

fargeløs olje (49,7 g) inneholdende omtrent 70 % av det ønskede produkt i form av en blanding av to diastereoisoerer.

Trinn b)

Fremstilling av 1-(2,4-diklorfenyl)-1-(2,3-diklor-1-propan-yl)oksiran.

En første metode består i å oppløse det rå klorhydrin (10,3 g) oppnådd i trinn a) ovenfor i metanol (30 ml) og behandle løsningen med en oppløsning av metanolisk kaliumhydroksyd (12 ml) ved en konsentrasjon på $2,55 \times 10^{-3}$ mol/liter ved vanlig temperatur. Bunnfallet frafiltreres og den metanoliske oppløsning inndampes under vakuum. Resten renses ved hjelp av silikakolonnekromatografering. Det oppnås en fargeløs olje (7,4 g).

En annen metode består i å oppløse klorhydrinet (19,9 g) oppnådd i trinn a) i eksempel I i metanol (75 ml) og behandler oppløsningen med en kaliumhydroksyd (4,9 g) oppløsning i metanol (20 ml) ved vanlig temperatur. Etter frafiltrering av uoppløselig material og inndamping oppnås epoksydet (17,1 g) i form av en gul olje. Dette epoksyd behandles med klor inntil den gule farge (10,1 g) er varig ved -15°C . Mediet vaskes så med en natriumbisulfittoppløsning etterfulgt av vann og inndampes deretter under vakuum. En gul olje (20,8 g) bestående av en blanding av to diastereoisomerer i forholdet 45:55 oppnås.

Trinn c)

Fremstilling av 1-(4-klor-2-(2,4-diklorfenyl)tetrahydrofuran-2-ylmetyl)-1H-1,2,4-triazol.

Epoksydet oppnådd i trinn b) (61,7 g) i 1-butanol (0,5 liter) oppvarmes ved 90°C i 6 timer i nærvær av triazolylnatrium (18,6 g). Det uorganiske bunnfall frafilteres og butanolen avdampes. Resten renses ved hjelp av silikakolonnekromato-

167459

18

grafering (48 % etylacetat : 48 % heptan : 4 % metanol-elueringsmiddel) til i rekkefølge å gi den første diastereoisomer 13a, smp. 113°C, og deretter den annen diastereoisomer 13b, smp. 97°C. 50:50 blandingen av 13a+13b har et smeltepunkt på 90°C.

Eksempel VI

Fremstilling av 1-(4-okso-2-(2,4-diklorfenyl)tetrahydrofuran-2-ylmetyl)-1H-1,2,4-triazol.

Forbindelse 14

Alkoholen 2a (37,7 g) tilsettes ved -60°C til en oppløsning av dimetylsulfoksyd (17 ml) i diklormetan (120 ml), behandles ved -60°C med en oppløsning av trifluoreddiksyreanhydrid (25,4 ml) i diklormetan (60 ml). Etter at blandingen er holdt ved -60°C i en halv time får temperaturen stige til vanlig temperatur og trietylamin (48 ml) tilsettes. Mediet helles ut i vann, ekstraheres med diklormetan og inndampes. Det isoleres et hvitt pulver (smp. 91°C) med krystallisasjon i eter.

En blanding av ketonet 14 (3,1 g), fosforpentaklorid (2,3 g) og diklormetan (30 ml) inneholdende trietylbenzylammoniumklorid (0,25 g) omrøres i 2 timer ved vanlig temperatur inntil utgangsmaterialet forsvinner. Mediet avdampes, resten fortynnes med vann (100 ml), nøytraliseres med natriumbikarbonat og ekstraheres med eter. Etter tørking og inndamping omkrystalliseres den oljeaktige rest i isopropyleter (to ganger). Det oppnås et hvitt pulver (0,6 g), smp. 138°C. 1-(4,4-diklor-2-(2,4-diklorfenyl)tetrahydrofuran-2-ylmetyl)-1H-1,2,4-triazol, som er forbindelse nr. 18.

Eksempel VII - Fremstilling av 1-(4-metoksyimino-2-(2,4-diklorfenyl)tetrahydrofuran-2-ylmetyl)-1H-1,2,4-triazol.

Forbindelse 15

Ketonet i eksempel III (2 g) i etanol (30 ml) oppvarmes under tilbakeløp i nærvær av metoksyaminhydroklorid (5,8 ml av en 25 % oppløsning i vann) i 2 timer. Mediet fortynnes med vann, ekstraheres med diklormetan og inndampes. Produktet isoleres ved krystallisasjon fra en blanding av diisopropyleter og heptan, i form av et hvitt pulver, smp. 108°C (blanding av de to geometriske isomerer).

Eksempel VIII

Forbindelsene hvori

X₁ = H (4-hydroksyimino) smp. = 195°C 16 og

X₁ =  (4-isopropoksyimino) olje .17

ble fremstilt på samme måte.

Eksempler IX og de eksempler som følger illustrerer de fungicide anvendelser av forbindelsene i henhold til oppfinnelsen.

I disse eksempler gjennomføres sprøyting av oppløsninger eller suspensjoner av aktive substanser under betingelser slik at sprøytingen av en oppløsning eller suspensjon med konsentrasjon lik 1 g/liter tilsvarende gjennomsnittlig påføring av omtrent 2 mikrogram aktiv substans per cm² av bladareal av planten.

Under betingelsene i eksempel IX og de etterfølgende eksempler, viste de illustrerte forbindelser ingen fytotoksisitet.

I disse eksempler anses et produkt å gi fullstendig beskyttelse mot en soppsykdom når beskyttelsen er minst 95 %. Beskyttelsen anses god når den er minst 80 % (men mindre enn 95 %), som ganske god når den er minst 70 % (men mindre enn

167459

20

80 %) og gjennomsnittlig når den er minst 50 % (men mindre enn 70 %).

I den foreliggende sammenheng er de angitte prosentmengder, med mindre annet er angitt og unntagelse av de prosentmengder som vedrører utbytter, på vektprosentbasis. I det tilfelle hvor prosentmengdene er uttrykt i forhold til støkiometrien, er disse molare prosentmengder. Med hensyn til konsentrasjoner, er noen av disse uttrykt som ppm (deler per million) som tilsvarer mg/liter.

Eksempel IX - In vivo test på Botrytis cinerea på tomat

En vandig emulsjon av den aktive substans som skulle testes, med følgende sammensetning, fremstilles ved finmaling:

Aktiv substans under test: 60 mg

"Trinn 80" (overflateaktivt middel bestående av et oleat av et polykondensat av etylenoksyd med et sorbitanderivat) fortynnet til 10 % styrke i vann 0,3 ml
idet volumet økes til 60 ml med vann.

Denne vandige emulsjon fortynnes så med vann til å oppnå den ønskede konsentrasjon.

30 til 40 dager gamle, drivhusdyrkede tomatplanter (varietet Marmande) behandles ved sprøyting med vanndige emulsjoner (benevnt slurrier) som definert i det foregående og ved forskjellige konsentrasjoner av forbindelsen som testes. Forsøket gjentas to ganger med hver konsentrasjon.

Etter 24 eller 48 timer blir bladene kuttet og anbrakt i to Petriskåler (diameter 14 cm) hvor bunnen på forhånd var forsynt med en skive av fuktet filterpapir (5 blad per skål).

Inokulatet ble så påført ved hjelp av en sprøyte ved å avsette dråper (3 dråper per blad) av en sporesuspensjon. Denne suspensjon av Botrytis cinerea sporer ble oppnådd fra

en 15-døgns gammel kultur som så ble suspendert i en næringsoppløsning (100 000 enheter/ml).

Bestemmelsen ble gjennomført 3 og 6 døgn etter inokulering ved sammenlikning med en ubehandlet kontroll.

Under disse betingelser, ved en dose på 1 g/liter, iakttas en god eller total beskyttelse med forbindelsene 1a, 1b, 1a+1b, 3b, 5b, 6b, 8b, 9b, 12b, 13a, 13b, 13a+13b og 15.

Eksempel X - In vivo test med Erysiphe graminis på bygg (byggmuggsopp)

Bygg, i potter, sådd i vanlig jord, behandles i trinnet med 10 cm høyde ved sprøyting med en vandig emulsjon (benevnt slurry) med konsentrasjon angitt i det følgende. Forsøket gjentas to ganger. Etter 24 timer bestøves byggplantene med Erysiphe graminis sporer idet forstøvningen gjennomføres under anvendelse av syke planter.

Avlesninger foretas 8 til 14 døgn etter inokulering.

Under disse betingelser iakttas følgende resultater:

I en dose på 1 g/liter oppnås god eller total beskyttelse med 1a, 1b, 1a+1b, 2a, 5b, 3a, 3b, 3a+3b, 4a, 4b, 5a, 5b, 6a, 6b, 7a+7b, 8a, 8b, 13a, 13b, 13a+13b, 14, 15, 17.

Eksempel XI - In vivo test på "Puccinia recondita" ansvarlig for hveterustsopp

Hvete, i potter, sådd i vanlig jord, behandles i trinnet med 10 cm høyde ved sprøyting med vandig emulsjoner (benevnt slurryer) av den samme blanding som beskrevet i eksempel X og ved forskjellige konsentrasjoner av den forbindelse som testes. Forsøket gjentas to ganger ved hver konsentrasjon.

Etter 24 timer sprøytes en vandig suspensjon av sporer (50 000 sp/ml) på hveten. Denne suspensjon ble oppnådd fra

167459

22

smittede planter. Hveten ble så anbrakt i 48 timer i en inkubasjonscelle ved omtrent 18°C og 100 % relativ fuktighet.

Etter disse 2 døgn senkes den relative fuktighet til 60 %. Tilstanden av plantene fastslås mellom 11. og 15. døgn etter inokulering, ved sammenlikning med den ubehandlede kontroll.

I en dose på 1 g/liter oppnås god eller total beskyttelse med forbindelse 1a, 1b, 1a+1b, 3a, 3b, 3a+3b, 5b, 6b, 7a, 7a+7b, 8b, 12b, 13a, 13b, 13a+13b, 15 og 17.

Eksempel XII - In vivo test på "Piricularia oryzae" ansvarlig for risvisning

Ris, i pletter, sådd i en 50:50 blanding av anrikt torv og pozzolan, behandles i trinnet med 10 cm høyde ved sprøyting med en vandig emulsjon (benevnt slurry) definert i det foregående ved konsentrasjoner angitt i det følgende. Forsøket gjentas to ganger. Etter 48 timer gjennomføres behandling ved å påføre bladene en suspensjon av sporer oppnådd i renkultur.

Bestemmelse gjennomføres 8 døgn etter inokulering. Under disse betingelser iakttas følgende resultater: med en dose på 1 g/liter, oppnås god eller total beskyttelse med forbindelse 1a, 1b, 1a+1b, 3a, 3b, 6a, 8a, 8b, 9a, 9b, 10b, 11a, 11b, 12a, 12b, 13a, 13b, 13a+13b og 14.

Eksempel XIII - In vitro test på frøsopp og jordsopp

Innvirkningen av forbindelser i samsvar med oppfinnelsen undersøkes på følgende sopp som er ansvarlig for sykdommer på kornsorter og andre planter:

- 1) Pyrenophorae avenae
- 2) Septoria nodorum
- 3) Helminthosporium teres
- 4) Fusarium roseum

- 5) *Fusarium nivale*
- 6) *Fusarium culmorum*
- 7) *Rhizoctonia cerealis*
- 8) *Septoria tritici*
- 9) Botrytisk cinerea sensitiv for karbenazim og cykliske imider
- 10) Botrytis cinerea resistent mot karbendazim og cykliske imider
- 11) *Pseudocercospora herpotrichoides*
- 12) *Fusarium oxysporum* f. sp. *melonis*
- 13) *Rhizoctonia solani*
- 14) *Helminthosporium gramineum*

Tallene som er anført før navnene anvendes for å representere disse sopper i de etterfølgende tabeller.

For hvert forsøk er prosedyren som følger: en næringsmedium bestående av potet, glukose og agar (PDA medium) innføres underavkjølt i en rekke petriskåler (30 ml per skål) etter sterilisering i en autoklav ved 120°C.

I løpet av fyllingen av skålene injiseres en acetonoppløsning av den aktive substans i det underkjølte medium til å gi den ønskede sluttkonsentrasjon.

Petriskåler i likhet med foregående, hvor det ble innhelt tilsvarende mengder av et næringsmedium som ikke inneholder den aktive substans, tas som kontroll.

Etter 24 eller 48 timer hver skål inokulert ved å avsette et fragment av mycelium som skrev seg fra en tidligere dyrking av samme fungus.

Skålene lagres i 2 til 10 døgn (avhengig av den sopp som testes) ved 22°C og veksten av fungus i skålene inneholdende den aktive substans som testes sammenliknes med veksten av samme fungus i skålene anvendt som kontroll.

167459

For hver testet forbindelse ble inhiberingsgraden av angjeldende fungus, i en dose på 30 ppm, bestemt på denne måte. Resultatene er gitt i den følgende tabell.

TABELL 1

Forb. nr.	Sopp						
	1	2	3	4	5	6	7
1a	100	100	100	95	100	100	95
1b	100	90	100	100	100	100	90
1a + 1b	100	95	100	95	100	100	90
2a	50	95	80	50	80	100	80
2b	80	110	80	50	90	90	80
3a	95	90	100	50	80	80	90
3b	95	95	100	80	90	100	90
3a + 3b	80	0	80	0	80	80	80
4a	90	0	90	80	80	90	90
4b	95	80	95	80	80	100	90
5a	50	90	50	50	50	50	50
5b	100	100	100	90	95	100	95
6a	50	90	50	50	50	50	50
6b	100	95	95	80	90	90	90
7a	95	95	95	0	0	0	50
7b	95	90	95	0	0	0	50
7a + 7b	50	95	50	0	0	0	50
8a	95	80	95	80	50	100	80
8b	100	90	95	80	80	90	80
9a	95	90	95	80	80	90	80
9b	80	95	95	0	0	80	80
10a	80	0	80	50	90	95	80
10b	90	80	90	0	0	50	80
11a	90	50	95	0	0	0	80
11b	90	80	95	0	0	0	80
12a	90	80	95	0	80	80	80
12b	95	90	95	80	80	90	80

TABELL 1 (forts.)

Forb. nr.	Sopp						
	1	2	3	4	5	6	7
13a	95	95	100	95	100	100	90
13b	95	90	100	90	95	100	90
13a+13b	100	95	100	150	100	100	95
14	0	95	80	0	0	50	0
15	80	0	80	80	95	80	80
16							
17	90	0	80	80	90	50	80
18	0	80	90	100	50	80	90

167459

26

TABELL 2

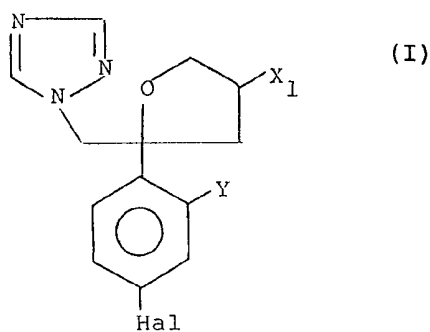
Forb. nr.	Sopp						
	8	9	10	11	12	13	14
1a	100	100	100	100	100	80	100
1b	-	95	95	100	100	80	100
1a + 1b	100	95	95	100	100	90	95
2a	0	95	95	100	0	0	80
2b	0	80	50	100	80	0	80
3a	95	90	90	95	0	0	90
3b	100	95	100	95	80	80	95
3a + 3b	0	80	95	0	0	0	80
4a	0	95	95	0	0	0	90
4b	0	95	95	90	95	0	95
5a	0	0	0	100	0	0	50
5b	0	95	90	100	95	90	90
6a	0	50	50	100	0	0	50
6b	50	95	95	100	80	80	95
7a	0	95	95	95	0	80	80
7b	0	90	95	90	0	50	50
7a + 7b	-	95	95	100	50	80	50
8a	0	80	80	80	80	80	95
8b	0	95	95	90	80	80	95
9a	0	90	90	90	80	80	95
9b	0	95	90	100	80	80	50
10a	50	80	0	0	0	0	0
10b	0	90	95	80	50	50	90
11a	0	0	80	50	50	50	95
11b	0	80	80	80	80	80	95
12a	0	50	80	80	0	80	90
12b	0	95	95	90	80	80	100

TABELL 2 (forts.)

Forb. nr.	Sopp							
	8	9	10	11	12	13	14	
13a	-	100	100	100	100	80	100	
13b	0	95	95	100	80	80	100	
13a+13b	50	95	95	100	100	80	95	
14	-	0	0	95	0	0	0	
15	0	80	80	0	0	0	80	
16								
17	0	0	0	0	0	0	90	
18	0	80	90	100	50	80	90	

PATENTKRAV

1. Triazolforbindelser inneholdende triazolgrupper, tetrahydrofuran- og fenyl-grupper, karakterisert ved at de har den generelle formel (I)



hvor

Hal er et halogenatom,

Y er et halogenatom og X₁ står for et halogenatom, hydroksy, lavere alkoksy, lavere alkyltio, fenoksykarbonyloksy, klorlaverealkyltio, okso eller metoksyimino.

167459

28

2. Triazolforbindelse som angitt i krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at Hal er Cl, Y er Cl og X₁
er Br.
3. Anvendelse av triazolforbindelsene angitt i krav 1 eller
2 som fungicider.
4. Middel for kontroll av soppsykdommer i avlinger,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det som aktiv substans
inneholder 0,5 - 95 vekt% av en triazolforbindelse som angitt
i krav 1 eller 2 i tillegg til en inert bærer.