

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

214757
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
A 01 N 43/64

(22) Přihlášeno 22 03 80
(21) (PV 6402-80)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 24 09 79
(P 29 38 534.0)
Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 31 03 81

(45) Vydáno 15 09 84

(72)
Autor vynálezu

KRÄMER WOLFGANG dr., WUPPERTAL, BÜCHEL KARL HEINZ prof. dr.,
BURSCHEID, STETTER JÖRG dr., WUPPERTAL, FROHBERGER PAUL-
-ERNST dr., LEVERKUSEN, BRANDES WILHELM dr., LEICHLINGEN
(NSR)

(73)
Majitel patentu

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, LEVERKUSEN (NSR)

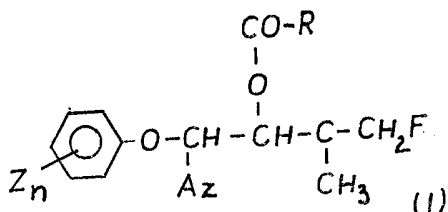
(54) Fungicidní prostředek a způsob výroby účinných látek

1

Vynález se týká nových acylovaných triazolyl- γ -fluorpinakolylderivátů, způsobu jejich výroby a jejich použití jako fungicidů.

Je již známo, že acylované 1-triazolyl-2-hydroxybutanové deriváty, jako zejména ve fenylové části substituované 2-acyloxy-3,3-dimethyl-1-fenoxy-1-(1,2,4-triazol-1-yl)-butany vykazují dobré fungicidní vlastnosti (viz DOS č. 26 00 799). Účinek těchto látek však, zejména při jejich aplikaci v nižších množstvích a koncentracích, není vždy zcela uspokojivý.

Nyní byly nalezeny nové acylované triazolyl- γ -fluorpinakolylderiváty obecného vzorce I,



ve kterém

Az znamená 1,2,4-triazol-1-ylovou nebo 1,2,4-triazol-4-ylovou skupinu,

R představuje alkylovou skupinu obsahující do 6 atomů uhlíku, halogenalkylovou skupinu obsahující do 2 atomů uhlíku a do 5

2

atomů halogenů, nebo alkylaminoskupinu obsahující do 12 atomů uhlíku,

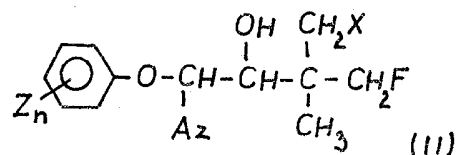
X znamená atom vodíku nebo fluoru,

Z představuje atom halogenu a

n je celé číslo o hodnotě 0, 1 nebo 2, a jejich fyziologicky snášitelné adiční soli s kyselinami.

Sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I obsahují dva asymetrické atomy uhlíku a mohou se proto vyskytovat v erythro- nebo threo-formě. V obou těchto případech se vyskytují převážně jako racemáty.

Dále bylo zjištěno, že acylované triazolyl- γ -fluorpinakolylderiváty obecného vzorce I se získají tak, že se deriváty 1-triazolyl-2-hydroxybutanu obecného vzorce II,



ve kterém

Az, X, Z a n mají shora uvedený význam, nechají reagovat s deriváty kyselin obecného vzorce III,



ve kterém

R má shora uvedený význam a

Y představuje atom halogenu, zejména chloru nebo bromu, nebo seskupení R—CO—O—, kde R má shora uvedený význam, popřípadě v přítomnosti rozpouštědla a popřípadě v přítomnosti činidla vázícího kyselinu, nebo/a popřípadě v přítomnosti katalyzátoru, načež se výsledný produkt popřípadě převede reakcí s kyselinou na svoji adiční sůl s kyselinou.

Předmětem vynálezu je fungicidní prostředek, vyznačující se tím, že jako účinnou látku obsahuje alespoň jeden acylovaný triazolyl- γ -fluorpinakolylderivát shora uvedeného obecného vzorce I nebo jeho adiční sůl s kyselinou, a shora popsaný způsob výroby těchto účinných látek.

Jako výchozí deriváty kyselin obecného vzorce III se mohou používat buď příslušné halogenidy kyselin [varianta a)], nebo příslušné anhydridy kyselin [varianta b)]. Halogenidy kyselin odpovídají shora uvedenému obecnému vzorci III, kde Y znamená atom halogenu, anhydridy pak shora uvedenému obecnému vzorci III, kde Y představuje seskupení R—CO—O—.

Nové acylované triazolyl- γ -fluorpinakolylderiváty mají silné fungicidní vlastnosti. Sloučeniny podle vynálezu přitom překvapivě vykazují značně vyšší účinek než z dosavadního stavu techniky známé acylované triazolyl-2-hydroxybutanové deriváty, které jsou z chemického hlediska a z hlediska účinku úzce příbuznými sloučeninami. Sloučeniny podle vynálezu představují tudíž obohacení dosavadního stavu techniky.

Zvláště výhodné jsou ty sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém

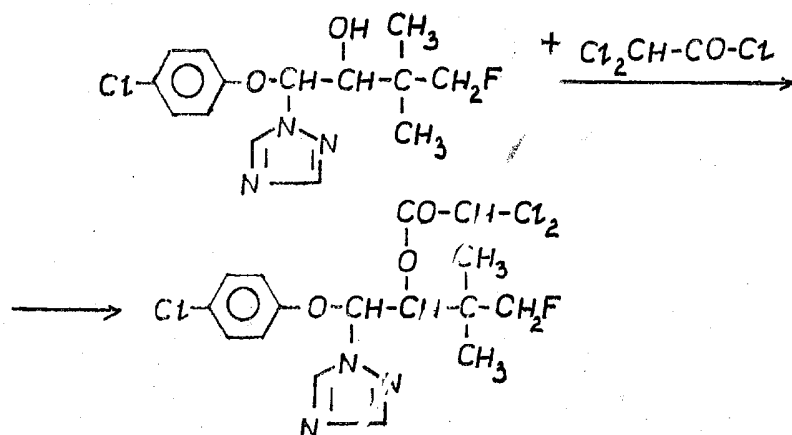
Az má shora uvedený význam,

R znamená methylovou, ethylovou, isobutylovou, chlormethylovou, dichlormethylovou, chlorethylovou skupinu, dále methylaminoskupinu nebo ethylaminoskupinu,

X představuje atom vodíku nebo fluoru, Z znamená chlor nebo brom a

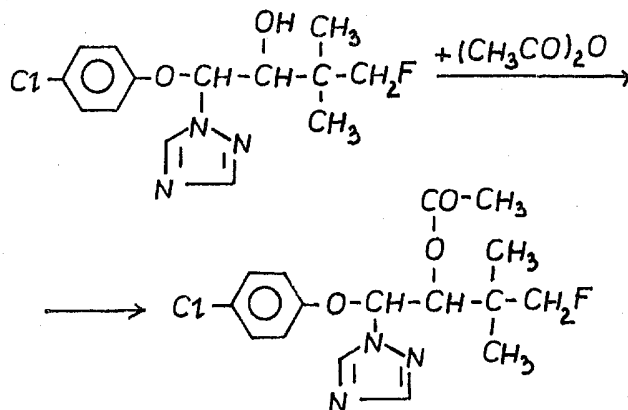
n má hodnotu 0, 1 nebo 2.

Použijí-li se jako výchozí látky například 1-(4-chlorfenoxy)-1-(1,2,4-triazol-1-yl)-3,3-dimethyl-4-fluorbutan-2-ol a dichloracetylchlorid, je možno průběh reakce podle vynálezu popsat následujícím reakčním schématem [varianta a)]:



Použijí-li se jako výchozí látky například 1-(4-chlorfenoxy)-1-(1,2,4-triazol-1-yl)-3,3-dimethyl-4-fluorbutan-2-ol a acetanhydrid,

je možno průběh reakce podle vynálezu popsat následujícím reakčním schématem [varianta b)]:

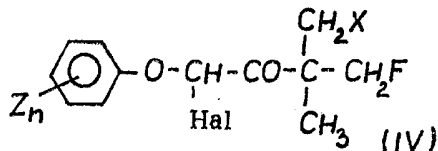


Deriváty 1-triazolyl-2-hydroxybutanu, používané jako výchozí látky při práci způsobem podle vynálezu, jsou shora uvedeným

vzorcem II obecně definovány. V tomto obecném vzorci představují symboly Az, X, Z a n s výhodou tytéž zbytky, které již byly pro

tyto symboly jmenovány jako výhodné v souvislosti s popisem sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu.

Deriváty 1-triazolyl-2-hydroxybutanu obecného vzorce II nejsou dosud známy. Tyto látky je možno připravit tak, že se halogenetherketony obecného vzorce IV,

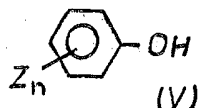


ve kterém

X, Z a n mají shora uvedený význam a

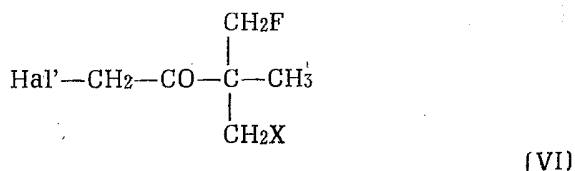
Hal představuje atom halogenu, s výhodou chloru nebo bromu, nechají reagovat s 1,2,4-triazolem v přítomnosti činidla vážícího kyselinu, například uhličitanu sodného nebo nadbytku výchozího triazolu, a popřípadě v přítomnosti inertního organického rozpouštědla, například acetonu nebo acetonitrilu, při teplotě mezi 60 a 120 °C, a získané ketoderiváty se o sobě známým způsobem redukuje, například reakcí s komplexními hydridy, zejména s natriumborohydridem, popřípadě v přítomnosti polárního organického rozpouštědla, například alkoholu, při teplotě mezi 0 a 30 °C, nebo reakcí s isopropoxidem hlinitým v přítomnosti inertního organického rozpouštědla, například isopropanolu, při teplotě mezi 20 a 120 °C. Zpracování reakční směsi se provádí obvyklým způsobem.

Halogenetherketony obecného vzorce IV nejsou dosud známy, lze je však připravit známým způsobem (viz například DOS číslo 26 32 603) tak, že se například známé fenoly obecného vzorce V,



ve kterém

Z a n mají shora uvedený význam, nechají reagovat s halogenketonem obecného vzorce VI,



ve kterém

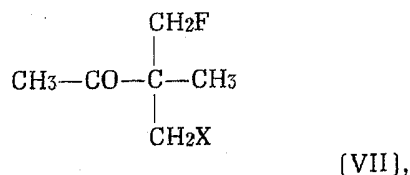
X má shora uvedený význam a

Hal' představuje chlor nebo brom.

Dosud zbývající aktivní vodíkový atom se pak obvyklým způsobem vymění za halogen (viz rovněž příklady provedení).

Halogenketony obecného vzorce VI nejsou rovněž dosud známy, lze je však připravit obecně známým běžným způsobem tak, že

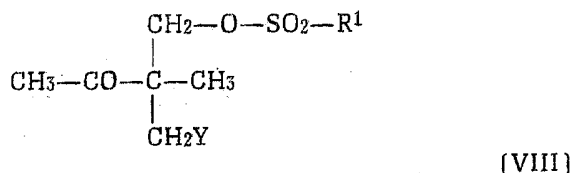
se fluorovaný derivát 3,3-dimethylbutan-2-onu obecného vzorce VII,



ve kterém

X má shora uvedený význam, nechá reagovat s chlorém a bromem v přítomnosti inertního organického rozpouštědla, například etheru nebo chlorovaného uhlovodíku, při teplotě místnosti (viz rovněž příklady provedení), nebo s obvyklými chloračními činidly, jako například se sulfurylchloridem, při teplotě 20 až 60 °C.

Fluorované deriváty 3,3-dimethylbutan-2-onu obecného vzorce VII nejsou rovněž dosud známy. Tyto látky je možno získat tak, že se ester sulfonové kyseliny obecného vzorce VIII,



ve kterém

R¹ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, zejména skupinu methylovou, nebo arylovou skupinu se 6 až 12 atomy uhlíku, zejména skupinu fenylovou nebo tolylovou, a

Y představuje atom vodíku nebo skupinu $\text{---O---SO}_2\text{---R}^1$, nechá reagovat s fluoridem kovu, například s fluoridem sodným nebo draselným, v přítomnosti polárního organického rozpouštědla, například di-, tri- nebo tetraethylenglykolu, při teplotě mezi 80 a 250 °C (viz rovněž příklady provedení).

Estery sulfonových kyselin shora uvedeného obecného vzorce VIII jsou zčásti známy [viz J. Org. Chem. **35**, 2391 (1970)]. Dosud neznámé sloučeniny tohoto druhu je možno připravit postupy známými z literatury z odpovídajících hydroxybutanonů a sulfochloridů v přítomnosti bází [viz například Houben-Weyl, Methoden der Org. Chemie, sv. IX, str. 388 a 663, jakož i údaje uvedené v příkladu provedení].

Halogenidy kyselin používané jako další výchozí látky při práci ve smyslu varianty (a) způsobu podle vynálezu jsou známy nebo lze je připravit obvyklým způsobem, například reakcí karboxylových kyselin, popřípadě jejich solí s alkalickými kovy, s halogenidy kyselin fosforu nebo síry. Tyto postupy jsou známy z obecných učebnic organické chemie.

Anhydridy kyselin používané jako další

výchozí látky při práci ve smyslu varianty (b) způsobu podle vynálezu jsou známe nebo lze připravit o sobě známým způsobem, například působením chloridů kyselin na soli karboxylových kyselin s alkalickými kovy. Tyto postupy jsou obecně známe.

Jako rozpouštědla pro práci ve smyslu varianty (a) způsobu podle vynálezu přicházejí s výhodou v úvahu všechna inertní organická rozpouštědla, k nimž náleží výhodně nitrily, jako propionitril a zejména acetonitril, ethery, jako tetrahydrofuran nebo dioxan, estery, jako ethylacetát, aromatické uhlovodíky, jako benzen nebo toluen, a halogenované uhlovodíky, jako methylenchlorid, tetrachlormethan nebo chloroform. Pro zjednodušení postupu je možno jako rozpouštědlo použít rovněž výchozí chlorid kyseliny, který je ovšem v daném případě nutno k reakci nasadit v odpovídajícím nadbytku.

Reakční teploty při práci ve smyslu varianty (a) způsobu podle vynálezu se mohou pohybovat v širokých mezích. Obecně se pracuje při teplotě mezi 0 a 100 °C, s výhodou mezi 20 a 80 °C. Při použití rozpouštědla se popřípadě pracuje za varu tohoto rozpouštědla.

Reakci ve smyslu varianty (a) způsobu podle vynálezu je popřípadě nutno provádět v přítomnosti činidel vážících kyselinu (akceptorů halogenovodíku). V daném případě je možno používat všechna obvyklá činidla vážící kyselinu, k nimž náleží organické báze, výhodně terciární aminy, jako například triethylamin, a dále anorganické báze, jako například hydroxidy a uhličitany alkalických kovů.

Při práci ve smyslu varianty (a) způsobu podle vynálezu se reakční složky s výhodou používají v molárních množstvích. Sloučeniny obecného vzorce I resultují ve formě svých hydrohalogenidů a v této formě je lze izolovat tak, že se vysráží přidáním organického rozpouštědla, například hexanu, odsají se a popřípadě se vyčistí překrytalem. Sloučeniny obecného vzorce I lze však izolovat i ve formě volných bází, a to tak, že se k reakční směsi přidá vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a báze se izoluje obvyklým způsobem.

Jako ředidla pro práci ve smyslu varianty (b) způsobu podle vynálezu přicházejí v úvahu s výhodou všechna inertní organická rozpouštědla, k nimž náleží výhodně rozpouštědla uvedená u popisu reakce ve smyslu varianty (a), jakož i používané anhydridy kyselin obecného vzorce III.

Jako katalyzátory při práci ve smyslu varianty (b) způsobu podle vynálezu je možno používat s výhodou všechny obvyklé kyseliny a zásadité katalyzátory, jako například kyselinu sírovou, chlorovodík, bromovodík, fluorid boritý, chlorid zinečnatý, octan sodný, benzoan sodný, uhličitán sodný, kysličník vápenatý a kysličník hořečnatý.

Reakční teploty při práci ve smyslu va-

rianty (b) způsobu podle vynálezu se mohou pohybovat v širokých mezích. Obecně se pracuje při teplotě mezi 0 a 150 °C, s výhodou mezi 80 a 120 °C.

Při práci ve smyslu varianty (b) způsobu podle vynálezu se reakční složky s výhodou používají v molárních množstvích. Pro zjednodušení je možno výchozí anhydrid obecného vzorce IV použít i jako rozpouštědlo, v kterémžto případě je ovšem zapotřebí tento anhydrid nasadit k reakci v příslušném nadbytku. Izolace sloučenin obecného vzorce I se provádí obvyklým způsobem.

K přípravě adičních solí sloučenin obecného vzorce I s kyselinami přicházejí v úvahu všechny fyziologicky snášitelné kyseliny, k nimž náleží výhodně halogenovodíkové kyseliny, jako například kyselina chlorovodíková a bromovodíková, zejména chlorovodíková, dále kyselina fosforečná, dusičná, sírová, jedno- a dvojsytné karboxylové a hydroxykarboxylové kyseliny, jako například kyselina octová, maleinová, jantarová, fumarová, vinná, citrónová, salicylová, sorbová a mléčná, jakož i sulfonové kyseliny, jako například kyselina p-toluensulfonová a 1,5-naftalendisulfonová.

Solí sloučenin obecného vzorce I je možno připravit jednoduchým způsobem za použití obvyklých metod přípravy solí, například rozpuštěním sloučeniny obecného vzorce I ve vhodném inertním rozpouštědle a přidáním kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové, a lze je izolovat známým způsobem, například odfiltrováním, a popřípadě vyčistit promytím inertním organickým rozpouštědlem.

Účinné látky podle vynálezu vykazují silný mikrobicidní účinek a lze je v praxi používat k potírání nežádoucích mikroorganismů. Popisované účinné látky je možno upotřebit jako prostředky k ochraně rostlin.

Fungicidní prostředky se při ochraně rostlin nasazují k potírání hub z tříd Plasmodiophoromycetes, Oomycetes, Chytridiomycetes, Zygomycetes, Ascomycetes, Basidiomycetes a Deuteromycetes.

Protože rostliny účinné látky podle vynálezu v koncentracích potřebných pro potírání houbových chorob rostlin dobře snášejí, lze tyto látky používat k ošetřování nadzemních částí rostlin, sazenic a semen, jakož i k ošetřování půdy.

Jako činidla k ochraně rostlin je možno účinné látky podle vynálezu se zvláště dobrými výsledky používat k boji proti houbám vyvolávajícím pravé padlí, jako proti druhům *Podosphaera*, například proti původci padlí jablonového (*Podosphaera leucotricha*), proti druhům *Erysiphe*, například proti původci padlí okurkového (*Erysiphe cichoracearum*) nebo padlí travního, resp. obilního (*Erysiphe graminis*), jakož i k potírání jiných chorob obilovin, jako rzivosti. Zvláště výhodné je, že účinné látky podle vynálezu vykazují nejen protektivní účinek, ale že zčásti působí i systemicky, což umož-

ňuje chránit rostliny proti napadení houbovými přírůdkem účinných látek do nadzemních částí rostlin prostřednictvím půdy a kořenového systému, nebo prostřednictvím semen.

Účinné látky se mohou převádět na obvyklé prostředky, jako jsou roztoky, emulze, suspenze, prášky, pěny, pasty, granuláty, aerosoly, přírodní a syntetické látky impregnované účinnými látkami, malé částice obalené polymerními látkami a obalovací hmoty pro osivo, dále na prostředky se zápalnými přísadami, jako jsou kouřové patrony, kouřové dózy, kouřové spirály apod., jakož i na prostředky ve formě koncentrátů účinné látky pro rozptýlení mlhou za studena nebo za tepla.

Tyto prostředky se připravují známým způsobem, například smísením účinné látky s plnidly, tedy kapalnými rozpouštědly, zkapalněnými plyny nacházejícími se pod tlakem a/nebo pevnými nosnými látkami, popřípadě za použití povrchově aktivních činidel, tedy emulgátorů a/nebo dispergátorů a/nebo zpěňovacích činidel. V případě použití vody jako plnidla je možno jako pomocná rozpouštědla používat například také organická rozpouštědla. Jako kapalná rozpouštědla přicházejí v podstatě v úvahu aromáty, jako xylol, toluen nebo alkylnaftaleny, chlorované aromáty nebo chlorované alifatické uhlovodíky, jako chlorbenzeny, chlorethyleny nebo methylenchlorid, alifatické uhlovodíky, jako cyklohexan nebo parafiny, například ropné frakce, alkoholy, jako butanol nebo glykol, jakož i jejich ethery a estery, dále ketony, jako aceton, methyl-ethylketon, methylisobutylketon nebo cyklohexanon, silně polární rozpouštědla, jako dimethylformamid a dimethylsulfoxid, jakož i voda. Zkapalněnými plynnými plnidly nebo nosnými látkami se míní takové kapaliny, které jsou za normální teploty a normálního tlaku plynné, například aerosolové propelanty, jako halogenované uhlovodíky, jakož i butan, propan, dusík a kyslík uhlíkatý. Jako pevné nosné látky přicházejí v úvahu například přírodní kamenné moučky, jako kaolín, alumin, mastek, křída, křemen, attapulgit, montmorillonit nebo křemelina, a syntetické kamenné moučky, jako vysoce disperzní kyselina křemičitá, kyslík uhlíkatý a křemičitany. Jako pevné nosné látky pro přípravu granulátů přicházejí v úvahu například drcené a frakcionované přírodní kamenné materiály, jako vápenec, mramor, pemza, sepiolit a dolomit, jakož i syntetické granuláty z anorganických a organických mouček a granuláty z organického materiálu, jako z pilin, skořápek kokosových ořechů, kukuřičných palic a tabákových stonků. Jako emulgátory a/nebo zpěňovací činidla přicházejí v úvahu neionogenní a anionické emulgátory, jako polyoxyethylenestery mastných kyselin, polyoxyethylenethery mastných alkoholů, například alkylarylpolglykolether, alkylsulfonáty, alkylsulfáty, aryl-

sulfonáty a hydrolyzáty bílkovin, a jako dispergátory například lignin, sulfátové odpadní louhy a methylcelulóza.

Prostředky podle vynálezu mohou obsahovat adheziva, jako karboxymethylcelulózu, přírodní a syntetické práškové, zrnité nebo latexovité polymery, jako arabskou gumu, polyvinylalkohol a polyvinylacetát.

Dále mohou tyto prostředky obsahovat barviva, jako anorganické pigmenty, například kyslík železitý, kyslík titaničitý a ferrokyanidovou modř, a organická barviva, jako alizarinová barviva a kovová azo-ftalocyaninová barviva, jakož i stopové prvky, například soli železa, manganu, boru, mědi, kobaltu, molybdenu a zinku.

Koncentráty obsahují obecně mezi 0,1 a 95 % hmotnostními, s výhodou mezi 0,5 a 90 % hmotnostními, účinné látky.

Účinné látky podle vynálezu mohou být v příslušných prostředcích obsaženy ve směsi s jinými účinnými látkami, jako fungicidy, baktericidy, insekticidy, akaricidy, nematocidy, herbicidy, ochrannými látkami proti ozobu ptáky, růstovými látkami, živinami pro rostliny a činidly zlepšujícími strukturu půdy.

Účinné látky podle vynálezu je možno aplikovat jako takové, ve formě koncentrátů nebo z nich dalším ředěním připravených aplikačních forem, jako přímo použitelných roztoků, emulzí, suspenzí, prášků, past a granulátů. Aplikace se provádí obvyklým způsobem, například závlivkou, namáčením, postřikem, zamlžováním, odpařováním, injikací, zaplavováním, natíráním, poprašováním, pohazováním, mořením za sucha, za vlhka, za mokra nebo v suspenzi, nebo inkrustací.

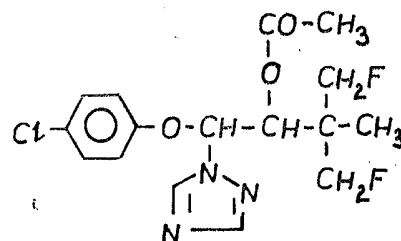
Při ošetřování nadzemních částí rostlin se mohou koncentrace účinných látek v aplikačních formách pohybovat v širokých mezích. Tyto koncentrace obecně leží mezi 1 a 0,0001 hmot. %, s výhodou mezi 0,5 a 0,001 hmot. %.

Při ošetřování osiva je obecně zapotřebí na každý kilogram osiva použít 0,001 až 50 gramů, s výhodou 0,01 až 10 g účinné látky.

K ošetření půdy je zapotřebí použít účinné látky v koncentracích 0,00001 až 0,1 hmot. procenta, s výhodou 0,0001 až 0,02 %, a to v závislosti na žádaném druhu účinku.

Způsob výroby účinných látek podle vynálezu ilustrují následující příklady provedení jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1



A — forma^{x)} = příklad 1a

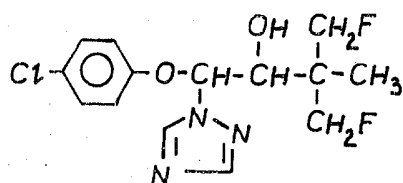
B — forma^{x)} = příklad 1b

^{x)} A — a B — forma představují vždy jeden z obou možných geometrických isomerů

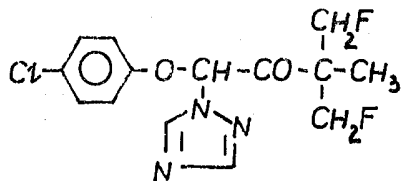
[varianta b)]

112 g (0,328 mol) 3,3-bisfluormethyl-1-(4-chlorfenoxy)-1-(1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-olu (ve formě směsi diastereomerů čistých forem A a B) se rozpustí v 500 ml acetonhydridu. Roztok se nechá 16 hodin míchat při teplotě 100 °C, pak se nadbytek acetonhydridu oddestiluje ve vakuu a zbytek se vyjme 600 ml methylenchloridu. Organická fáze se promyje dvakrát vždy 1,5 litru vody, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Olejovitý zbytek se frakčně krystaluje z diisopropyletheru. Získá se 48 g (38 % teorie) 2-acetoxy-3,3-bisfluormethyl-1-(4-chlorfenoxy)-1-(1,2,4-triazol-1-yl)butanu jako A-forma o teplotě tání 130 až 133 °C a 20,5 g (16 % teorie) 2-acetoxy-3,3-bisfluormethyl-1-(4-chlorfenoxy)-1-(1,2,4-triazol-1-yl)butanu jako B-forma o teplotě tání 98 °C.

Příprava výchozích látek

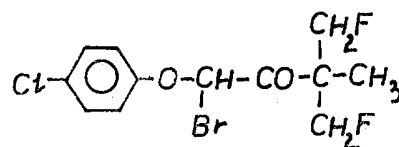


130,5 g (0,395 mol) 3,3-bisfluormethyl-1-(4-chlorfenoxy)-1-(1,2,4-triazol-1-yl)-2-butanonu se rozpustí v 800 ml methanolu a k roztoku se po částech přidá 21 g (0,55 mol) natriumborohydridu. Reakční roztok se ještě 15 hodin míchá, načež se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou okyslí na pH 3 a další 2 hodiny se míchá. Po oddestilování rozpouštědla ve vakuu se k zbytku přidá voda a hydrogenuhličitán sodný a směs se vytřepe 600 ml methylenchloridu. Spojené organické fáze se vysuší síranem sodným, odpaří se ve vakuu a zbytek se krystaluje z diisopropyletheru. Získá se 112 g (86 % teorie) 3,3-bisfluormethyl-1-(4-chlorfenoxy)-1-(1,2,4-triazolyl-1-yl)butan-2-olu o teplotě tání 97 až 102 °C.



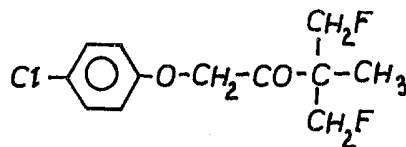
Do 800 ml acetonitrilu se vnese 190 g (0,557 mol) 3,3-bisfluormethyl-1-brom-1-(4-chlorfenoxy)-2-butanonu a 90 g (1,3 mol) triazolu, směs se 5 hodin zahřívá na 50 °C,

pak se rozpouštědlo oddestiluje ve vakuu vodní vývěvy, zbytek se vyjme 1 litrem methylenchloridu a roztok se dvakrát promyje vždy 1000 ml vody. Organická fáze se vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje. Zbytek se vyjme 500 ml diisopropyletheru a vyloučená sraženina se odsaje. Matečný loup se podrobí destilaci. Získá se 130,5 gramu (71 % teorie) 3,3-bisfluormethyl-1-(4-chlorfenoxy)-1-(1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-onu o teplotě varu 160 až 166 °C/23 Pa.

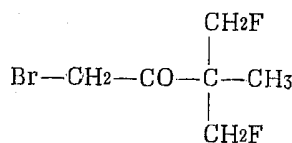


166 g (0,632 mol) 3,3-bisfluormethyl-1-(4-chlorfenoxy)butan-2-onu se rozpustí v 500 mililitrech methylenchloridu a k roztoku se při teplotě 20 až 30 °C za míchání a chlazení přikape 100 g (0,625 mol) bromu.

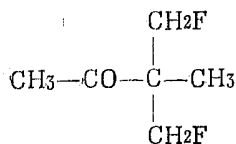
Reakční směs se ještě 2 hodiny míchá při teplotě 20 °C, načež se z ní ve vakuu oddestiluje rozpouštědlo a zbytek se krystaluje z petroletheru. Získá se 190 g (88 % teorie) 3,3-bisfluormethyl-1-brom-1-(4-chlorfenoxy)butan-2-onu o teplotě tání 54 až 57 °C.



K směsi 102 g (0,79 mol) p-chlorfenolu a 110 g (0,79 mol) práškového uhličitánu draselného v 500 ml acetonu se za míchání při teplotě 20 až 30 °C přikape 171,2 g (0,79 mol) 3,3-bisfluormethyl-1-brombutan-2-onu. Reakční směs se ještě 4 hodiny míchá při teplotě 40 °C, načež se anorganická sůl odfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se destiluje ve vysokém vakuu. Získá se 190,5 (90 % teorie) 3,3-bisfluormethyl-1-(4-chlorfenoxy)butan-2-onu o teplotě varu 113 až 117 °C/13 Pa.

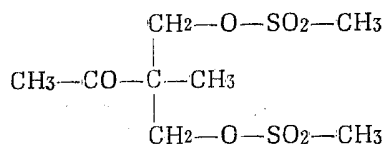


K směsi 757,0 g (5,58 mol) 3,3-bisfluormethyl-2-butanonu a 4,5 litru methylenchloridu se při teplotě 20 až 30 °C za chlazení a míchání pozvolna přikape 903 g bromu. Nažlutý roztok se ještě 1 hodinu míchá při teplotě 20 °C, načež se rozpouštědlo odpaří a zbytek se podrobí vakuové destilaci. Získá se 1030 g (86 % teorie) 3,3-bisfluormethyl-1-brombutan-2-onu o teplotě varu 49 až 53 °C/20 Pa.



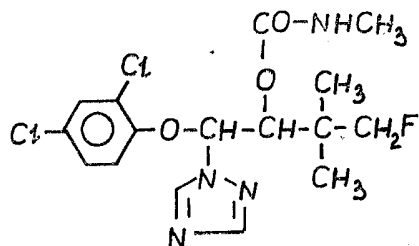
Do tříhrdlé baňky, opatřené míchadlem přikapávací nálevkou a Liebigovým chladičem s chlazenou předlohou, se vnese 400 ml tetraethylenglykolu a 46,4 g (0,8 mol) fluoridu draselného a směs se zahřeje na 170 stupňů Celsia. Výstup z Liebigova chladiče se napojí na vodní vývěvu (tlak cca 2000 až 3000 Pa), načež se k směsi během 45 minut přikape 57,6 g (0,2 mol) 2-acetyl-2-methylpropan-1,3-diol-bismethansulfátu, rozpuštěného ve 100 ml tetraethylenglykolu. Vznikající 3,3-bisfluormethylbutan-2-on se během reakce předestilovává do chlazené předlohy. Po skončení přikapávání se reakční směs ještě 1 hodinu dále destiluje při teplotě 175 stupňů Celsia.

Destilát se podrobí redestilaci, čímž se získá 14 g (cca 51,5 % teorie) 3,3-bisfluormethylbutan-2-onu o teplotě varu 43 až 46 stupňů Celsia/1600 Pa.



66 g (0,5 mol) 3-oxa-2,2-bis(hydroxymethyl)butanu (příprava viz Beilstein H 1, E III 3306, IV 4132 a J. Chem. Soc., London, 1932, 2671) se rozpustí ve 300 ml 1,2-dichlorethanu, přikape se 114,5 g (1 mol) chloridu methansulfonové kyseliny a k směsi se při teplotě 0 až 5 °C přikape 158 g (2 mol) pyridinu. Reakční směs se ještě 15 hodin míchá při teplotě místnosti, načež se vylíje do 600 mililitrů vody s ledem a 100 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Vysrážený pevný materiál se odsaje a vodná fáze se extrahuje 1000 ml methylenchloridu. Pevný materiál se rozpustí v methylenchloridové fázi, organická fáze se vysuší síranem sodným, rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu vodní vývěvy a zbytek se suspenduje ve 200 mililitrech etheru. Pevný produkt se odsaje a promyje se 100 ml etheru. Získá se 100 g (cca 70 % teorie) 2-acetyl-2-methylpropan-1,3-diol-bismethansulfonátu o teplotě tání 105 až 108 °C.

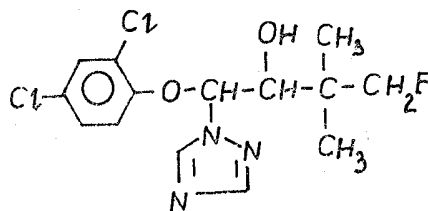
Příklad 2



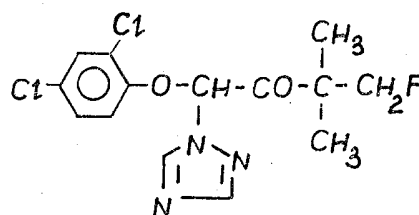
[varianta a)]

8,4 g (0,024 mol) 1-(2,4-dichlorfenoxy)-3,3-dimethyl-4-fluor-1-(1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-olu se rozpustí ve 100 ml dioxanu a k roztoku se přidá 5 g chloridu N-methylkarbamové kyseliny ve 20 ml dioxanu, a 3,5 mililitru triethylaminu. Reakční směs se 10 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se rozpouštědlo oddestiluje ve vakuu. Zbytek se zahřeje s 50 ml ethylacetátu a směs se zfiltruje. Získá se 8 g (86 % teorie) 1-(2,4-dichlorfenoxy)-3,3-dimethyl-4-fluor-2-methylkarbamoyloxy-1-(1,2,4-triazol-1-yl)butanu ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 124 až 127 °C.

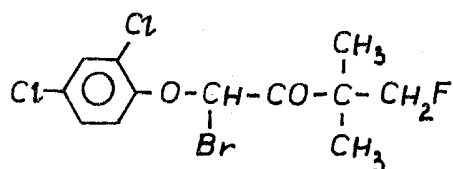
Příprava výchozích látek



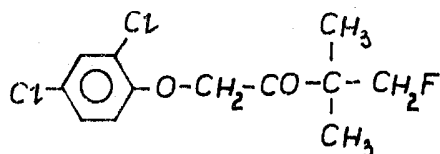
61,1 g (0,176 mol) 1-(2,4-dichlorfenoxy)-3,3-dimethyl-4-fluor-1-(1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-onu se rozpustí ve 250 ml methanolu a k roztoku se po částech přidají 3 g (0,08 mol) natriumborohydridu. Reakční roztok se ještě 1 hodinu míchá, načež se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou okyslí na pH 3. Po oddestilování rozpouštědla ve vakuu se k zbytku přidá voda a směs se vytřepe methylenchloridem. Spojené organické fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se ve vakuu. Po krystalizaci odparku z diethyletheru se získá 44,4 g (72 % teorie) 1-(2,4-dichlorfenoxy)-3,3-dimethyl-4-fluor-1-(1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-olu o teplotě tání 98 až 100 °C.



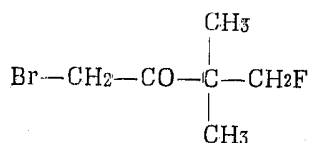
96,3 g (0,27 mol) 1-brom-1-(2,4-dichlorfenoxy)-3,3-dimethyl-4-fluor-2-butanonu se rozpustí ve 200 ml acetonitrilu a roztok se přikape k vroucímu roztoku 46 g (0,56 mol) 1,2,4-triazolu ve 200 ml acetonitrilu. Po dvacetihodinovém zahřívání k varu pod zpětným chladičem se rozpouštědlo odpaří ve vakuu, zbytek se vyjme methylenchloridem, roztok se několikrát promyje vodou a organická fáze se vysuší síranem sodným. Po odpaření rozpouštědla ve vakuu se získá 83 g (89 % teorie) 1-(2,4-dichlorfenoxy)-3,3-dimethyl-4-fluor-1-(1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-onu ve formě oleje, který se přímo nasazuje k další reakci.



199,5 g (0,71 mol) 1-(2,4-dichlorofenoxy)-3,3-dimethyl-4-fluor-2-butanonu se rozpustí v 500 ml chloroformu a k roztoku se při teplotě 20 °C za míchání a chlazení přikape 114 gramů (0,71 mol) bromu. Reakční směs se ještě 2 hodiny míchá při teplotě 20 °C, pak se k ní opatrně přidá 200 ml vody, chloroformová fáze se několikrát promyje ledově chladnou vodou a vysuší se síranem sodným. Po oddestilování rozpouštědla ve vakuu se získá 205,2 g (78 % teorie) 1-brom-1-(2,4-dichlorofenoxy)-3,3-dimethyl-4-fluorbutan-2-onu ve formě oleje, který se přímo nasazuje k další reakci.

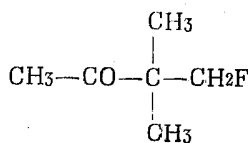


K směsi 129 g (0,79 mol) 2,4-dichlorofenolu a 110 g (0,79 mol) práškového uhlíčitánu draselného v 500 ml acetonu se za míchání a chlazení přikape při teplotě 20 až 30 °C 157 g (0,79 mol) 1-brom-3,3-dimethyl-4-fluor-2-butanonu. Reakční směs se ještě 2 hodiny míchá při teplotě 20 °C, pak se anorganická sůl odfiltruje a filtrát se odpaří. Získá se 199,3 g (90 % teorie) 1-(2,4-dichlorofenoxy)-3,3-dimethyl-4-fluor-2-butanonu ve formě oleje, který se přímo nasazuje k další reakci.

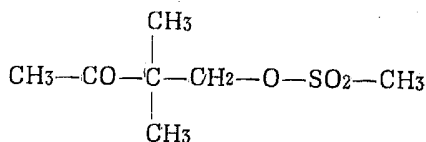


K směsi 354 g (3 mol) 3,3-dimethyl-4-fluor-2-butanonu a 2000 ml etheru se při teplotě 20 až 30 °C za míchání a chlazení pozvolna přikape 480 g bromu. Nažloutlý roztok se ještě 1 hodinu míchá při teplotě 20 °C, načež se k němu opatrně přidá 500 ml vody. Etherická fáze se oddělí, několikrát se promyje vodou a vysuší se síranem sodným. Po oddestilování rozpouštědla se zbytek destiluje ve vakuu vodní vývěvy. Získá se 472 g (80 % teorie) 1-brom-3,3-dimethyl-4-fluor-2-

-butanonu o teplotě varu 80 až 90 °C/1467 Pa.

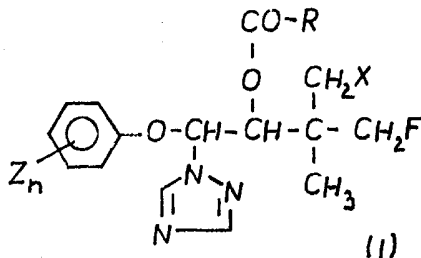


K suspenzi 23,2 g (0,4 mol) suchého fluoridu draselného ve 400 ml destilovaného tetraethylglykolu, předložené ve tříhrdlé baňce opatřené míchadlem a sestupným chladičem, se při teplotě 160 °C za tlaku 2000 Pa přikape během 2 hodin 38,8 g (0,2 mol) 2,2-dimethyl-2-oxobutyl-methansulfonátu a směs se míchá ještě další 2 hodiny. Oddestilovávající reakční produkt se vede přes sestupný chladič a po kondenzaci se shromažďuje ve vymrazováku napojeném na tento chladič. Získá se 20,9 g (89 % teorie) 3,3-dimethyl-4-fluor-2-butanonu o teplotě varu 130 až 134 °C.



232 g (2 mol) 3,3-dimethyl-4-hydroxy-2-butanonu (příprava viz Beilstein H 1, E III, 3239, IV 4030 a Bull. Soc. Chim. France 1954, 2849) se v 700 ml absolutního pyridínu nechá při teplotě 0 až 5 °C reagovat s 229 g (2 mol) methansulfochloridu. Po dvanáctihodinovém stání při teplotě 20 °C se reakční směs zředí methylenchloridem a vytřepe se ledově chladnou vodou. Organická fáze se vysuší, odpařením ve vakuu se zbaví rozpouštědla a zbytek se frakčně destiluje přes kolonu. Získá se 332 g (86 % teorie) 2,2-dimethyl-3-oxobutylmethansulfonátu o teplotě varu 106 až 120 °C/16 Pa.

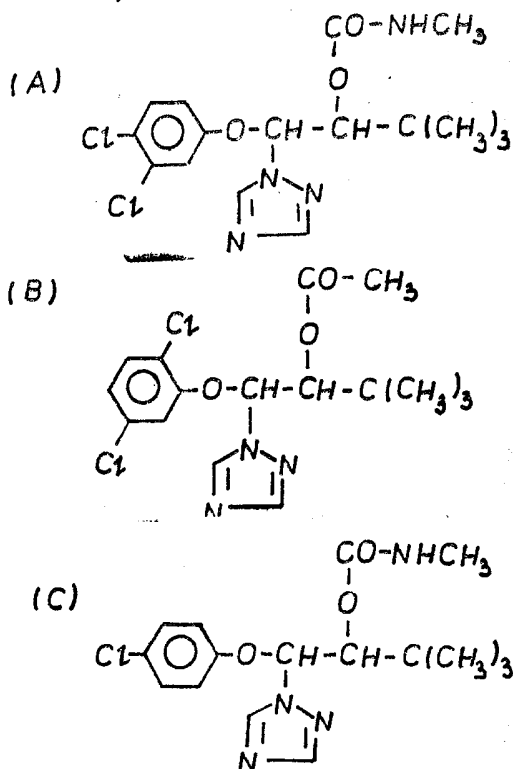
Analogickým způsobem se postupem podle variant a) a b) získají sloučeniny obecného vzorce I i v následujících příkladech:



(Používanou zkratkou NDS se označuje 1,5-naftalendisulfonová kyselina.)

příklad číslo	Z _n	R	X	teplota tání (°C)
3	4-Cl	-NHCH ₃	H	olej
4	4-Cl	-CH ₃	H	olej
5	4-Cl	-CH ₂ Cl	F	123—125 (A-forma)
6	4-Cl	-CHCl ₂	F	214 (× 1/2 NDS)
7	4-Cl	-NHCH ₃	F	144—150 (A-forma)
8	2,4-Cl ₂	-NHCH ₃	F	131—134 (A-forma)
9	4-F	-CH ₃	F	136—138 (A-forma)
10	2,4-Cl ₂	-CH ₃	F	123—125 (A-forma)
11	4-F	-CH ₂ Cl	F	116—118 (A-forma)
12	2,4-Cl ₂	-CH ₂ Cl	F	89—91 (A-forma)
13	4-F	-CHCl ₂	F	63—66 (A-forma)
14	2,4-Cl ₂	-CHCl ₂	F	98 (A-forma)
15	4-F	-NHCH ₃	F	181—190 (A-forma)
16	4-Cl	-NH-CH(CH ₃) ₂	F	110
17	2,4-Cl ₂	-NH-CH(CH ₃) ₂	F	121—122
18	2,4-Cl ₂	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	F	212—218 (× 1/2 NDS)
19	4-Cl	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	F	78—81
20	2,4-Cl ₂	CH ₃	H	145—148
21	4-Cl	CH ₂ Cl	H	104—120
22	4-Cl	CHCl ₂	H	nekrytaluje

V následujících příkladech použití se jako srovnávací látky používají následující sloučeniny:



Příklad A

Protektivní test (ošetření výhonků) na *Erysiphe graminis* var. *hordei* (mykóza ničící listy)

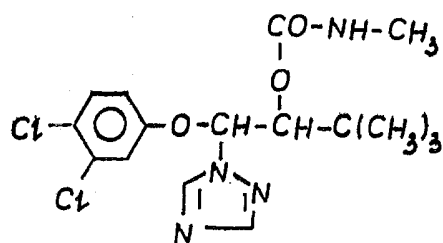
K přípravě vhodného účinného prostředku se 0,25 hmotnostního dílu účinné látky rozmíchá ve 25 hmotnostních dílech dimethylformamidu a 0,06 hmotnostního dílu alkylarylpolyglykoetheru jako emulgátoru a přidá se 975 hmotnostních dílů vody. Získaný koncentrát se pak zředí vodou na žádanou konečnou koncentraci.

Ke stanovení protektivního účinku se mladé rostlinky ječmene (druh Amsel) ve stadiu jednoho listu postřikají do zvlhčení připraveným účinným prostředkem a po oschnutí se popráší spory *Erysiphe graminis* var. *hordei*.

Po šesti dnech, kdy se rostliny pěstují při teplotě 20 až 22 °C a 80 až 90% vlhkosti vzduchu, se vyhodnotí rozsah choroby na rostlinách. Stupeň napadení se vyjadřuje v procentech napadení neošetřených kontrolních rostlin, přičemž 0 % znamená žádné napadení a 100 % stejné napadení jako u neošetřených kontrolních rostlin. Testovaná látka je tím účinnější, čím nižší je stupeň napadení.

Při tomto testu vykazují například následující sloučeniny podle vynálezu velmi dobrý účinek, který je lepší než účinek sloučeniny (A), známé z dosavadního stavu techniky.

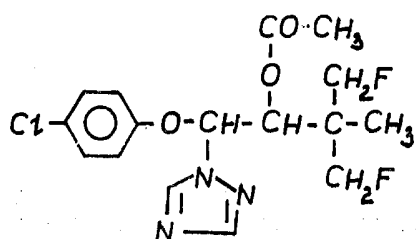
Tabulka A

Protektivní test (ošetření výhonků) na *Erysiphe graminis* var. *hordei*účinná látka
(příklad č.)koncentrace
účinné látky
v postřiku
(hmot. %)napadení v %
napadení
neošetřených
kontrolních
rostlin

0,025

50,0

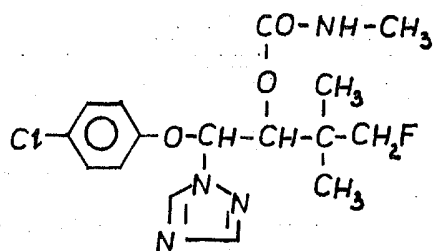
(A) (známá)



0,025

0,0

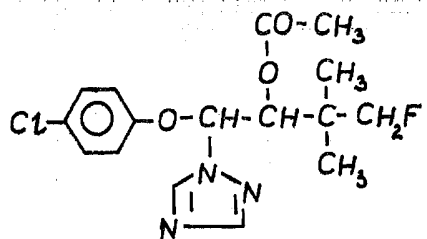
(1a)



0,025

13,8

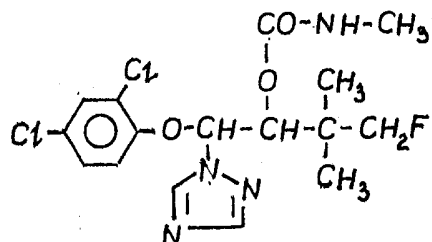
(3)



0,025

0,0

(4)



0,025

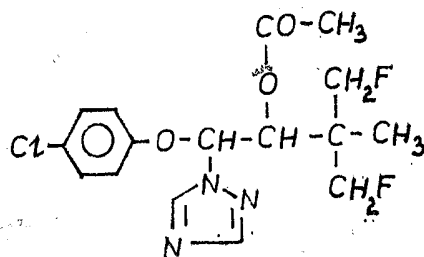
0,0

(2)

účinná látka
(příklad č.)

koncentrace
účinné látky
v postřiku
(hmot. %)

napadení v %
napadení
neošetřených
kontrolních
rostlin



0,025

0,0

(1b)

Příklad B

Test systemického účinku na padlí (*Erysiphe graminis* var. *hordei*) — houbová choroba výhonků obilí

Účinná látka se používá ve formě práškového mořidla osiva. Toto mořidlo se připraví tak, že se příslušná účinná látka promísí se směsí stejných hmotnostních dílů mastku a křemeliny na jemně práškovou směs, obsahující účinnou látku v žádané koncentraci.

Ječmenné osivo se ošetří protřepáním s připraveným mořidlem v uzavřené skleněné nádobě. Osivo se pak zasije (3×12 zrn) 2 centimetry hluboko do květináčů obsahujících směs jednoho objemového dílu standardní rašelinné půdy a 1 objemového dílu křemenného písku. Klíčení a vzcházení rost-

lin se uskutečňuje za příznivých podmínek ve skleníku. 7 dnů po zasetí, kdy rostliny ječmene rozvinou svůj první list, popráší se čerstvými sporami houby *Erysiphe graminis* var. *hordei* a dále se kultivují při teplotě 21 až 22 °C a 80 až 90% relativní vlhkosti vzduchu při šestnáctihodnovém osvětlování denně. Během 6 dnů se na listech rostlin vytvoří typické skvrny padlí.

Stupeň napadení se vyjadřuje v procentech napadení neošetřených kontrolních rostlin, přičemž 0 % znamená žádné napadení a 100 % stejné napadení jako u neošetřených kontrolních rostlin. Účinná látka je tím účinnější, čím nižší je rozsah choroby.

Při tomto testu vykazují například následující sloučeniny podle vynálezu velmi dobrý účinek, který je lepší než účinek sloučeniny (B), známé z dosavadního stavu techniky.

Tabulka B

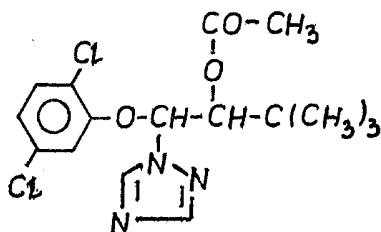
Test systemického účinku na padlí *Erysiphe graminis* var. *hordei*

účinná látka
(příklad č.)

koncentrace
účinné látky
v mořidle
(hmot. %)

spotřeba
mořidla
v g/kg
osiva

napadení
v % na-
padení ne-
ošetřených
kontrolních
rostlin

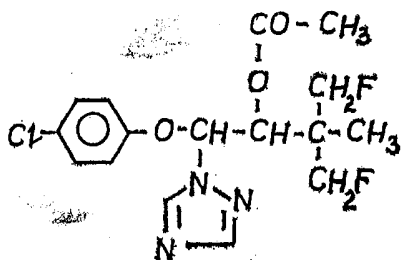


25

10

100

(B) (známá)

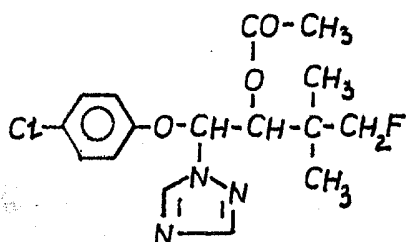


25

10

0,0

(1a)

účinná látka
(příklad č.)koncentrace
účinné látky
v mořidle
(hmot. %)spotřeba
mořidla
v g/kg
osivanapadení
v % na-
padení ne-
kontrolních
ošetřených
rostlin

25

10

0,0

(4)

Příklad C

Test na rez *Puccinia recondita* — (myk-
za ničící listy) — ošetření výhonků rostlin
— (protektivní účinek)

K přípravě vhodného účinného prostředku
se 0,25 hmotnostního dílu účinné látky roz-
míchá ve 25 hmotnostních dílech dimethyl-
formamidu a 0,06 dílu alkylarylpolyglykole-
theru jako emulgátoru a přidá se 975 hmot-
nostních dílů vody. Koncentrát se zředí vo-
dou na žádanou konečnou koncentraci po-
střikové suspenze.

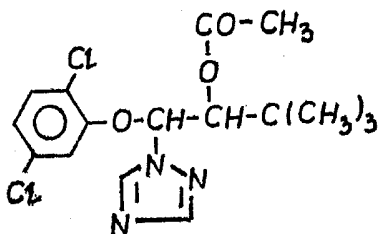
Ke stanovení protektivní účinnosti se ino-
kulují mladé rostliny pšenice druhu Michi-
gan Amber ve stadiu jednoho listu suspenzí
uredospor rzi *Puccinia recondita* v 0,1% vod-
ném agaru. Po oschnutí suspenze spor se

rostliny postřikají až do zvlhčení účinným
přípravkem a za účelem inkubace se umístí
do skleníku na 24 hodin při teplotě asi 20
stupňů Celsia a 100% relativní vlhkosti
vzduchu.

Po 10 dnech pěstování rostlin při teplotě
20 °C a relativní vlhkosti vzduchu 80 až 90
procent se vyhodnotí napadení rostlin rzí.
Stupeň napadení se vyjadřuje v procentech
napadení neošetřených kontrolních rostlin.
Přitom znamená 0 % žádné napadení a 100
procent stejný stupeň napadení jako u ne-
ošetřených kontrolních rostlin. Účinná látka
je o to účinnější, oč nižší je napadení rzí.

Při tomto testu vykazují například násle-
dující sloučeniny podle vynálezu velmi dob-
rý účinek, který je lepší než účinek slouče-
niny (B), známé z dosavadního stavu tech-
niky.

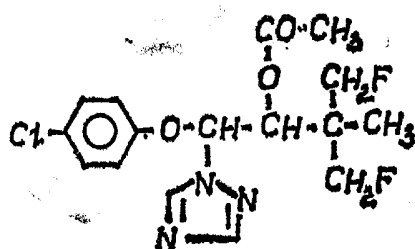
Tabulka C

Test na rez *Puccinia recondita* (protektivní účinek)účinná látka
(příklad č.)koncentrace
účinné látky
v postřiku
(hmot. %)napadení v
% napadení
neošetřených
kontrolních
rostlin

0,025

100

(B) (známá)



0,025

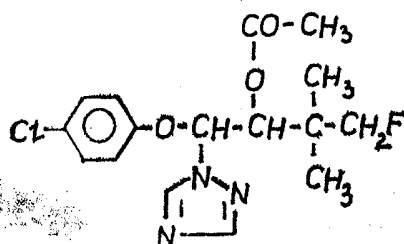
0,0

(1a)

účinná látka
(příklad č.)

koncentrace
účinné látky
v postřiku
(hmot. %)

napadení v
% napadení
nešetřených
kontrolních



0,025

12,5

(4)

Příklad D

Test na padlí (Erysiphe)/protektivní účinek
(okurky)

rozpouštědlo:

4,7 hmotnostního dílu acetonu

emulgátor:

0,3 hmotnostního dílu alkylarylpolglykol-
etheru

voda:

95,0 hmotnostních dílů

Množství účinné látky potřebné k dosaže-
ní žádané koncentrace účinné látky v kapal-
ném postřiku se smísí s uvedeným množstvím
rozpouštědla a koncentrát se zředí udaným

množstvím vody, obsahující shora uvedené
příspěvy.

Kapalným postřikem se až do orosení po-
stříkají mladé rostlinky okurek, mající asi 3
pravé listy. Rostliny se nechají 24 hodiny o-
schnout ve skleníku, načež se inokulují po-
prášením konidii houby Erysiphe cichora-
cearum (padlí). Rostliny se pak uchovávají
ve skleníku při teplotě 23 až 24 °C a cca 75
procentní relativní vlhkosti vzduchu.

Po 12 dnech se zjistí napadení rostlin oku-
rek. Získané hodnoty se přepočtou na napa-
dení v procentech. 0 % znamená žádné napa-
dení, 100 % znamená úplné napadení rost-
lin.

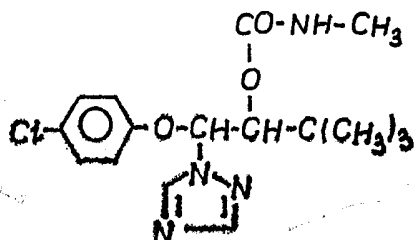
Při tomto testu vykazuje například násle-
dující sloučenina podle vynálezu velmi dob-
rý účinek, který je lepší než účinek slou-
čeniny (C), známé z dosavadního stavu tech-
niky:

Tabulka D

Test na padlí (Erysiphe)/protektivní účinek (okurky)

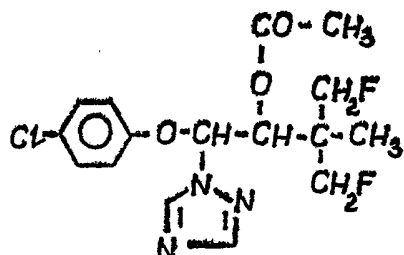
účinná látka
(příklad č.)

napadení v % při koncentraci
účinné látky
0,00025 %



41

(C)



2

(1a)

Příklad E

Protektivní test na padlí jabloňové (*Podosphaera*)

rozpouštědlo:

4,7 hmotnostního dílu acetonu

emulgátor:

0,3 hmotnostního dílu alkylarylpolyglykol-etheru

voda:

95,0 hmotnostních dílů

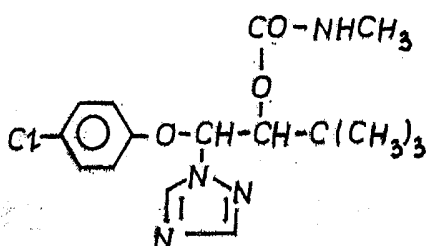
Množství účinné látky potřebné pro dosažení žádané koncentrace účinné látky v postřiku se smísí s uvedeným množstvím rozpouštědla a koncentrát se zředí udaným množstvím vody, která obsahuje shora uvedené přísady.

Tabulka E

Protektivní test na padlí jabloňové (*Podosphaera*)

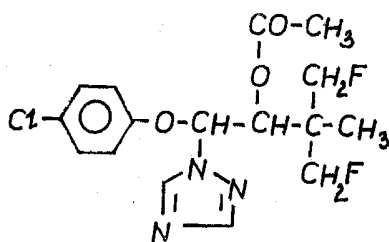
účinná látka
(příklad č.)

napadení v % při koncentraci účinné látky
0,001 %



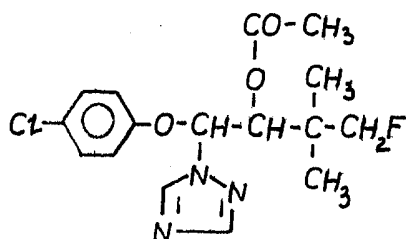
19

(C) [známá]



2

(1a)



0

(4)

Postřikem se až do orosení postřikají mladé jabloňové semenáčky mající 4 až 6 listů. Rostliny se ponechají 24 hodin ve skleníku při 20 °C a relativní vlhkosti vzduchu 70 %, načež se inokulují poprášením konidii houby *Podosphaera leucotricha* (padlí jabloňové) a umístí se do skleníku s teplotou 21 až 23 °C a relativní vlhkostí vzduchu asi 70 procent.

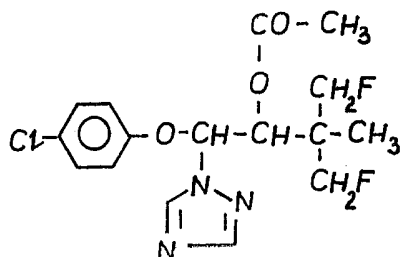
10 dnů po inokulaci se určí napadení ošetřených semenáčků. Získané hodnoty se přepočtou na napadení v procentech.

0 % znamená, že nedošlo k napadení, 100 procent představuje úplné napadení rostlin.

Při tomto testu vykazují například následující sloučeniny podle vynálezu velmi dobrý účinek, který je značně lepší než účinek sloučeniny (C), známé z dosavadního stavu techniky.

účinná látka
(příklad č.)

napadení v % při kon-
centraci účinné látky
0,001 %

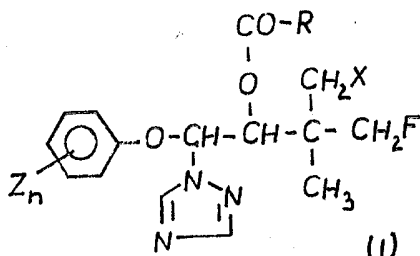


9

[1b]

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Fungicidní prostředek, vyznačující se tím, že jako účinnou látku obsahuje alespoň jeden acylovaný triazolyl- γ -fluorpinakolylderivát obecného vzorce I,



(I)

ve kterém

Az znamená 1,2,4-triazol-1-ylovou nebo 1,2,4-triazol-4-ylovou skupinu,

R představuje alkylovou skupinu obsahující do 6 atomů uhlíku, halogenalkylovou skupinu obsahující do 2 atomů uhlíku a do 5 atomů halogenů, nebo alkylaminoskupinu obsahující do 12 atomů uhlíku,

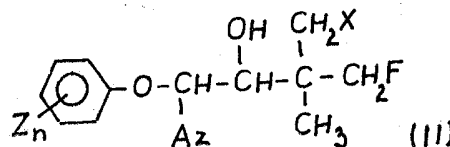
X znamená atom vodíku nebo fluoru,

Z představuje atom halogenu a

n je celé číslo o hodnotě 0, 1 nebo 2, nebo jeho fyziologicky snášitelnou adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob výroby účinných látek podle bodu 1, vyznačující se tím, že se deriváty 1-

-triazolyl-2-hydroxybutanu obecného vzorce II,



(II)

ve kterém

Az, X, Z a n mají shora uvedený význam, nechají reagovat s deriváty kyselin obecného vzorce III,



(III)

ve kterém

R má shora uvedený význam a

Y představuje atom halogenu, zejména chloru nebo bromu, nebo seskupení $R-CO-O$, kde R má shora uvedený význam, popřípadě v přítomnosti rozpouštědla a popřípadě v přítomnosti činidla vážícího kyselinu, nebo/a popřípadě v přítomnosti katalyzátoru, načež se výsledný produkt popřípadě převede reakcí s kyselinou na adiční sůl s kyselinou.