



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

215362

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 405/06

A 01 N 43/24;

A 01 N 43/50;

A 01 N 43/64

(22) Přihlášeno 22 05 80

(21) (PV 3611-80)

(40) Zveřejněno 30 10 81

(45) Vydáno 29 02 84

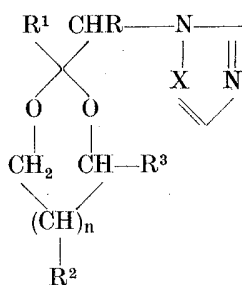
(75)

Autor vynálezu

PALEČEK JAROSLAV ing. CSc., KUBELKA VLADISLAV RNDr. CSc., DĚDEK
VÁCLAV prof. ing. CSc., MOSTECKÝ JIŘÍ prof. ing. DrSc., PRAHA

(54) 1-Substituované imidazoly a triazoly a způsob jejich výroby

Vynález se týká 1-substituovaných imidazolů a triazolů obecného vzorce



kde R značí vodík, alkyl s 3 až 5 atomy uhlíku, s výhodou terciální butyl,

R¹ značí alkyl s 3 až 5 atomy uhlíku, s výhodou terciální butyl, nebo aryl, obsahující 6 až 10 atomů uhlíku, popřípadě substituovaný 1 až 3 substituenty, vybranými ze skupiny zahrnující fluor, chlor, brom, tri-fluormethyl, trichlormethyl, nitro-, kyano-, methoxy-, ethoxy- skupinu,

R² značí vodík nebo alkyl, obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

R³ značí vodík nebo alkyl, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

n značí 0 nebo 1,

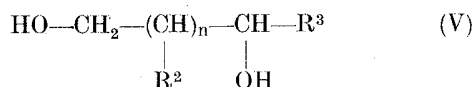
X značí CH nebo dusík.

Uvedené látky se připravují tak, že se na halogenketony působí heteroaromatickým aminem. Vzniklý reakční produkt se nechá reagovat s 1,2-alkandiolem nebo 1,3 alkandiolem a konečný produkt se izoluje.

Látky uvedeného vzorce je možné použít zejména při potlačování a likvidaci fungálních chorob na rostlinách. Použití naleznou dále v zemědělství při moření osiva a při regulaci růstu rostlin.

Způsob podle vynálezu provádí i nový způsob přípravy látek obecného vzorce IV.

Látky obecného vzorce I podle způsobu vynálezu se připravují reakcí sloučeniny vzorce IV s odpovídajícím 1,2-alkandiolem nebo 1,3-alkandiolem obecného vzorce V,



kde R^2 a R^3 mají shora uvedený význam, v přítomnosti kyselých reagujících látek za zvýšené teploty a současně odstraňování reakční vody, s výhodou pomocí azeotropické destilace, načež se žádaný produkt vzorce I izoluje běžnými metodami.

Výhodou podle vynálezu je snadná a jednoduchá příprava sloučenin vzorce IV, která nevyžaduje složité provozní zařízení.

Vynález a jeho účinky jsou ilustrovány na dále uvedených příkladech jeho provedení.

Příklad 1

ω -(Imidazol-1-yl)-acetofenon (sloučenina 1)

Směs 0,68 g imidazolu, 20 ml benzenu, 0,1 trioktylmethylamoniumchloridu, 2,2 g fenacylbromidu byla míchána 20 minut při teplotě místnosti a potom přidáno 1,38 g potaše a opět mícháno 1 hodinu při teplotě 30 až 50°C. Po opětovném ochlazení bylo přidáno 5 ml vody, 30 minut mícháno a potom byly pevné podíly odsáty. Od organické vrstvy byla oddělena vodná fáze, z organické vrstvy byla odpařena rozpouštědla na vakuové rotační odparce a ze spojených pevných podílů bylo krystalizací ze směsi alkohol-cyklohexan získáno 1,05 g produktu, teploty tání 101 až 102°C. V hmotnostním spektru byly nalezeny následující významné iontové druhy m/e (% r. i.): 187 (1,76), 186^M (7,65), 105 (48,5), 85 (100), 84 (48,2), 77 (31,2), 55 (84,3). V protonovém NMR spektru (CDCl_3) tetramethylsilan jako vnitřní standard byly nalezeny následující signály (ppm): 5,39 δ (2H) odpovídá CH_2 ; 6,97 a 7,06 δ (1H, 1H) odpovídá protonům imidazolového kruhu, dva multiplety centrované při 7,58 a 7,95 δ (6H) odpovídá aromatickým protonům a protonu z imidazolového kruhu. ω -(Imidazol-1-yl)-acetofenonhydrobromid t. t. 260–262°C/ethanol.

Příklad 2

ω -(Imidazol-1-yl)-4-bromacetofenon (sloučenina 2)

K roztoku 0,68 g imidazolu, 0,1 g trioktylmethylamoniumchloridu ve 20 ml dichlormethanu bylo přidáno 1,5 g potaše a 5 ml vody. Po 30 minutách míchání této reakční směsi při teplotě místnosti bylo přidáno ve 4 dávkách 2,78 g 4-bromfenacylbromidu, rozpuštěného v 10 ml téhož rozpouštědla. Po dalších 3 hodinách míchání při teplotě místnosti byla reakční směs zahřívána 2 hodiny k varu, ochlazená a po odfiltrování pevných podílů byla vodná vrstva oddělena a z organické fáze byla oddestilována rozpouštědla ve vakuu. Krystalizací pevného zbytku ze směsi ethanol-cyklohexan bylo získáno 2,1 g produktu teploty tání 163 až

165°C. Hmotnostní spektrum m/e (% rel. int.): 264/266 (15,1/14,9), 183/185 (100/98,3), 155/157 (29,2/28,9), 120 (24,3), 93 (44,5), 79 (71,2), 78 (72,5). V protonovém NMR spektru (CDCl_3 , vnitřní standard TMS ppm): 5,42 δ (singlet, 2H), 6,98 δ (dublet, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 1,5$ a 7,53 δ (singlet, 1H) odpovídá protonům v imidazolovém kruhu, 7,72 δ (dublet, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 9$ Hz) a 7,88 δ (dublet, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 9$ Hz) protony aromatického jádra.

Příklad 3

ω -(Imidazol-1-yl)-4-nitroacetofenon (sloučenina 3)

K roztoku 3,45 g imidazolu, 0,4 g triethylbenzylamoniumchloridu a 6,5 g potaše ve 100 ml dichlormethanu bylo po 20 minutách míchání přidáno 12,5 g 4-nitrofenacylbromidu ve 40 ml téhož rozpouštědla. Po reakční době a zpracování jako v příkladu 2 bylo izolováno 6,3 g produktu, který po překrystalizování ze směsi ethanol-ethylacetát měl t. t. 168 až 171°C. Hmotnostní spektrum m/e (% rel. int.): 232 (8,4), 231 (63,1), 150 (100), 134 (7,9), 120 (21,0), 104 (52,6), 92 (14,5), 81 (55/7), 76 (25,3), 54 (19,5), 50 (14,7), 43 (26,8), v NMR spektru (CDCl_3 , vnitřní standard TMS ppm) 5,46 δ (singlet, 2H) $-\text{CH}_2-$ skupina, 6,96 a 7,53 δ (3H) protony imidazol. kruhu, 7,70 δ (dublet, 2H) a 7,82 δ (dublet 2H) protony aromsystemu.

Příklad 4

1-(3,3-Dimethylbutan-2-on-1-yl) imidazol (sloučenina 4)

Bylo pracováno podle postupu uvedeného v příkladu 1. Z 3,45 g imidazolu, 8,95 g 1-brom-3,3-dimethylbutan-2-onu, 7,5 g potaše, 0,4 g trioktylmethylamoniumchloridu bylo získáno 5,8 g produktu t. t. 216–217°C/ethylacetát. HS m/e (% rel. int.): 167 (4,1), 166 (36,0), 85 (21,6), 82 (35,2), 81 (33,6), 68 (38,4), 57 (100), 45 (24,0), 44 (58,4), 43 (41,6), 41 (57,6).

Příklad 5

ω Methyl- ω -(imidazol-1-yl)-acetofenon (sloučenina 5)

Bylo pracováno podle postupu uvedeného v příkladu 1. Směs z 680 mg imidazolu, 100 mg trioktylmethylamoniumchloridu, 1,5 g potaše, 2,4 g 1-bromethylfenylketonu poskytla po zpracování 950 mg produktu, t. t. 96 až 98°C, jehož spektrální charakteristiky jsou v soulase s navrženou strukturou.

Příklad 6

ω -(Imidazol-1-yl)-4-bromacetofenon (sloučenina 2)

Ke směsi 0,68 g imidazolu, 0,1 g triethylbenzylamoniumchloridu (TEBA), 20 ml dichlormethanu a 5 ml 2N-NaOH bylo po 1/2 hodině míchání přidáno ve 3 dávkách 2,78 g 4-bromfenacylbromidu, rozpuštěného v 10 ml téhož rozpouštědla. Po obvyklém postupu – viz příklad 2 – bylo získáno 1,96 g produktu teploty tání 163 až 165°C.

Příklad 7

ω -(1,2,4-Triazol-1-yl)-2,3-dichloracetofenon (sloučenina 6)

Ke směsi 0,69 g 1,2,4-triazolu, 0,1 g tributyletyl-fosfoniumbromidu, 20 ml dichlormethanu, 1,5 g potaše a 5 ml vody bylo po 1/2 hodině míchání při teplotě místnosti přidáno během 10 minut 2,67 g 2,4-dichlorfenacylbromidu, rozpuštěného v 10 ml téhož rozpouštědla. Po 2 hodinách míchání při teplotě místnosti byla reakční směs zahřívána 1 hodinu k varu. Po obvyklém zpracování bylo krystalizací ze směsi 2,68 g produktu teploty tání 116 až 117°C. Hmotnostní spektrum – m/e (% rel. /229 (7,3/4,9), 173/175/177 (100/65,3/11,2), 145 (22,4), 105 (17,8). V protonovém NMR spektru (CD_3SOCD_3 , ppm od TMS) 5,40 δ (2H) – CH_2N , 7,16, 7,25 a 7,40 δ protony v aromatickém jádře, 7,80 a 8,24 δ odpovídá protonům v triazolovém jádře.

Příklad 8

2-(2,4-Dichlorfenyl)-2-(1,2,4-triazol-1-yl-methyl)-4-propyl-1,3-dioxolan (sloučenina 7)

Ze směsi 5,1 g ω -(1,2,4-triazol-1-yl)-2,4-dichloracetofenonu, 2,3 g 1,2-pentandiolu, 50 mg kyseliny p-toluensulfonové a 50 ml benzenu byla pomocí azeotropické destilace odstraňována reakční voda. Po 6 hodinách bylo zahřívání přerušeno, směs ochlazená a promyta postupně 3 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a 3 ml nasyceného roztoku kuchyňské soli. Po vysušení organické vrstvy síranem hořečnatým byla rozpouštědla oddestilována na rotační vakuové odparce. Bylo získáno 6,8 g olejovitého produktu, jehož struktura byla potvrzena pomocí spektrálních metod. Hmotnostní spektrum – m/e (% rel. int.): 264 (8,1), 263 (7,2), 261 (39,0), 260 (10,0), 259 (58,9), 193 (10,0), 191 (16,1), 175 (31,2), 173 (48,9), 128 (18,1), 70 (8,0), 69 (100), 55 (11,2), 41 (36,6). V protonovém NMR spektru byly nalezeny signály ($\text{C}_6\text{D}_6\text{NO}_2$) ppm, vnitřní standard TMS: 0,82 δ (3H) – CH_3 ; 1,32 δ (4H) – $\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}$ 4,86 δ (2H) – CH_2N ; 3,1 δ až 4,1 δ (3H) – CHO a CH_2O ; 7,15 δ , 7,20 δ , 7,37 δ (5H) odpovídá protonům v aromatickém jádře, 7,99 δ a 8,43 δ odpovídá protonům v triazolovém jádře.

Příklad 9

2-(4-Bromfenyl)-2-(imidazol-1-yl-methyl)-4-propyl-1,3-dioxolan (sloučenina 8)

Ze směsi 2,64 g ω -(imidazol-1-yl)-4-bromacetofenonu, 1,3 g 1,2-pentandiolu, 35 mg kyseliny p-toluensulfonové a 30 ml toluenu byla pomocí azeotropické destilace odstraňována reakční voda. Po 5 hodinách zahřívání byla reakční směs zpracována obvyklým postupem. Bylo získáno 3,6 g olejovitého produktu, jehož struktura je v soulase s interpretací hmotnostních ^1H -NMR spekter.

Příklad 10

2-Fenyl-2-(imidazol-1-yl-methyl)-4-ethyl-5-methyl-1,3-dioxan (sloučenina 9)

Směs 1,86 g ω -(imidazol-1-yl)-acetofenonu, 1,4 g 2-methyl-1,3-pentandiolu, 30 mg kyseliny p-toluensulfonové a 30 ml toluenu byla zahřívána k varu za současného odstraňování reakční vody na modifikovaném Fridrichsově nástavci. Po 6 hodinách zahřívání byla reakční směs ochlazená, promyta 3 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, 3 ml nasyceného roztoku kuchyňské soli a nakonec vysušena síranem hořečnatým. Po oddestilování rozpouštědel bylo získáno 2,52 g olejovitého produktu, jehož spektrální charakteristiky souhlasí s navrženou strukturou.

Příklad 11

2-(4-Nitrofenyl)-2-imidazol-1-yl-methyl-4-propyl-1,3-dioxolan (sloučenina 10)

Bylo postupováno jako v příkladu 9. Ze směsi 2,3 g ω -(imidazol-1-yl)-4-nitroacetofenonu, 1,4 g 1,2-pentandiolu a 35 mg kyseliny p-toluensulfonové v 30 ml toluenu bylo podle příkladu 9 získáno 3,2 g olejovitého produktu, jehož struktura byla potvrzena pomocí spektrálních metod.

Příklad 12

2-Terc.-butyl-2-(imidazol-1-yl-methyl)-4-propyl-1,3-dioxolan (sloučenina 11)

Směs 4,98 g 1-(3,3-dimethylbutan-2-on-1-yl)imidazolu, 2,7 g 2-propyloxiranu, 0,9 g tetrabutylamoniumbromidu v 35 ml toluenu byla zahřívána k varu 10 hodin. Potom byl produkt izolován jako v příkladu 9. Bylo získáno 7,3 g světle žlutě olejovitého produktu, jehož struktura je v souladu s interpretací spekter.

Příklad 13

Tento příklad ilustruje pět příkladů prostředků podle vynálezu

a) Prášek na moření osiva

Sloučenina 7	250 g/kg
dodecylbenzen	30 g/kg
mastek do	1 kg

b) Emulgovaný koncentrát

Sloučenina 6	200 g/kg
ethylenoxidovaný alkylfenol	100 g/kg
alkylanylsulfonan sodný	200 g/kg
dimethylforamid do	1 kg

c) Vodná suspence

Sloučenina 7	250 g/l
alkylanylsulfonan sodný	30 g/l
bentonit	15 g/l
polysacharid	1 g/l
voda do	1 l

d) Granulát

Sloučenina 8	5 až 10 % hmotnostních
--------------	------------------------

škrob	5 % hmotnostních
kaolin	do 100 % hmotnostních
e) Roztok v rozpouštědle	
Sloučenina 7	200 g/l
dimethylforamid do	1 l

Příklad 14

Při zkoušení sloučenin proti různým foliárním plísním bylo použito následující techniky:

Pokusné rostliny se pěstují v mikrokorenáčích o $\varnothing$ 4 cm v kompostu John Jonnes č. 1, a to tím způsobem, že se na dno korenáče umístí vrstva jemného písku. Prostředek na zkoušení se aplikuje tak, že se připraví zásobní roztok zkoumané sloučeniny v ethanolu nebo ve směsi ethanol-aceton a ten se těsně před použitím ředí na požadovanou koncentraci. U chorob na listech se na listy nastříká roztok nebo suspence o koncentraci účinné látky 100 ppm, přičemž se aplikuje do maximální zádrže, ke kořenům se zavede látka prostřednictvím půdy do konečné koncentrace odpovídající asi 40 ppm, vztaženo na suchou půdu.

Ošetření rostlin, tj. listů i půdy, se provádí tak, že se testovací sloučenina aplikuje 1 až 2 dny před inokulací rostlin chorobami, jen v případě testu s *Erysiphe graminis* se rostliny inokulují 24 hodin před ošetřením. Po inokulaci se rostliny umístí do vhodného prostředí, umožňujícího průběh nákazy, aby bylo možné provést vyhodnocení choroby. Doba mezi inokulací a hodnocením se mění v rozmezí 4 až 14 dnů a závisí jak na prostředí, tak i na chorobě.

Při aplikaci látek jako listových fungicidů se mohou jejich koncentrace pohybovat v širokém rozmezí od 0,5 až 0,0005 % hmotnostního, s výhodou 0,2 až 0,001 % hmotnostního. Při aplikaci na osivo se na jeden kilogram používá 0,01 až 50 g sloučeniny, s výhodou 0,5 až 5 g.

V následující tabulce I jsou výsledky potlačení choroby charakterisovány následující stupnicí:

- 0 u více než 60 % rostlin propukla choroba,
 1 u 26 až 60 % rostlin propukla choroba,
 2 u 6 až 25 % rostlin propukla choroba,
 3 u 1 až 5 % rostlin propukla choroba,
 4 v souboru se nevyskytl případ choroby,

Tabulka I

Sloučenina číslo	Puccinia recondita na pšenici	Erysiphe graminis na ječmeni	Botrytis cinerae na rajčatech
1	2	2	0
2	2—3	2—3	1
6	4	4	2
7	4	4	3
8	3—4	4	2—3
9	2—3	3—4	2

Příklad 15

Test moření osiva – mazlavá sněť pšeničná (mykosa přenesená semenem).

Do směsi stejných hmotnostních dílů mastku a křemeliny se promísí účinná látka v žádané koncentraci. Pšeničné osivo se kontaminuje chlamydosporami houby *Tilletia caries* v poměru 5 g spor/kg osiva. Potom se osivo protřepe v uzavřené skleněné nádobě s mořidlem, semena se rozloží na vlhkou hlínu, překryjí 1 vrstvou mulu a 2 cm středně vlhké kompostové půdy a ponechají se 10 dnů v termostátované nádobě při teplotě $10 \pm 1^\circ\text{C}$. Vyhodnocení vyklíčených spor na pokusných pšeničných zrnech se provádí mikroskopicky (každé zrno nese cca $1 \cdot 10^5$ spor), přičemž čím méně spor vyklíčí, tím je látka účinnější.

Přehled dosažených výsledků je zřejmý z tabulky II.

Tabulka II

Test moření osiva (mazlavá sněť pšeničná)

Sloučenina číslo	koncentrace účinné sloučeniny v mořidle (% hmot)	použité množství mořidla g/kg osiva	klíčení spor v %
nemořeno	—	—	10
CH_2NHCS_2 \diagup Zn	10	1	0,5
CH_2NHCS_2 \diagdown			
známá sloučenina			
6	10	1	0,05
7	10	1	0,005
8	10	1	0,05
9	10	1	0,05

$$\begin{array}{c}
 \text{R}^1 \quad \text{CHR} \quad \text{---} \quad \text{N} \text{---} \\
 \diagdown \quad \diagup \quad \quad \quad \diagdown \quad \diagup \\
 \text{O} \quad \text{O} \quad \quad \quad \text{X} \quad \text{N} \\
 | \quad | \quad \quad \quad // \\
 \text{CH}_2 \quad \text{CH-R}^3 \\
 \diagdown \quad \diagup \\
 (\text{CH})_n \\
 | \\
 \text{R}^2
 \end{array} \quad (I)$$

X CH nebo dusík.

$$\text{R}^1\text{---CO---CH---Hlg} \quad (\text{II})$$

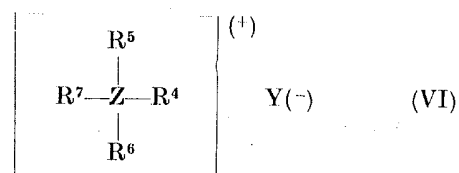
$$\quad \quad \quad |$$

$$\quad \quad \quad \text{R}$$
$$\begin{array}{c} \text{HN} \text{---} \\ | \\ \text{X} \quad \text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \quad (III)$$

v dvoufázovém systému vodného roztoku hydroxidu nebo uhličitanu alkalického kovu a s vodou se nemísícího organického rozpouštědla za přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu při molárním poměru reakčních složek 1 : 1 až 2 při teplotě 30 až 110 °C, načež se organická fáze oddělí, rozpouštědla oddestilují ve vakuu a krystalizací zbytku se získá produkt obecného vzorce IV.


$$\text{HO}-\text{CH}_2-(\text{CH})_n-\underset{\substack{| \\ \text{R}^2}}{\text{CH}}-\underset{\substack{| \\ \text{OH}}}{\text{CH}}-\text{R}^3 \quad (\text{V})$$

5. Způsob podle bodu 2, vyznačený tím, že se jako katalyzátor fázového přenosu použije kvartérní amoniová nebo fosfoniová sůl obecného vzorce VI.



Y značí halogen, zejména chlor nebo brom
nebo hydrogensíran.

7. Způsob podle bodu 2, vyznačený tím, že se jako kyselce reagující látky používají arylsulfonové kyseliny, s výhodou kyseliny p-toluen-sulfonové nebo intoměniče.