

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTARSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11)

195907

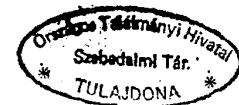
Bejelentés napja: (22) 1984.02.20. (21) (655/84)

Elsőbbsége: (33) CH: (32) 1983.03.04.
(31) (1196/83)

Közzététel napja: (41) (42) 1984.12.28.

Megjelent: (45) 1989.02.15.

Nemzetközi
osztályozás:
(51) NSZ04
A 01 N 43/653
C 07 D 233/60
C 07 D 249/08



Feltalálók: (72)
dr. Schaub Fritz, Aesch, CH

Szabadalmas: (73)
Sandoz, AG., Bazel, CH

(54) HATÓANYAGKÉNT 1-TRIAZOLIL-2-FENIL-3- -CIKLOPROPIL-PROPÁN-2-OL-SZÁRMAZÉKOT TARTALMAZÓ FUNGICID KÉSZÍTMÉNY ÉS ELJÁRÁS 1- -AZOLIL-2-FENIL-3-CIKLOPROPIL-PROPÁN-2-OL- -SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

1

(57) KIVONAT

A találmány szerinti készítmények hatóanyagának (I) általános képletében

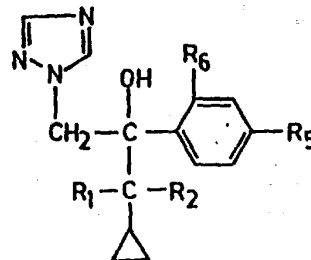
R₁ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R₂ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

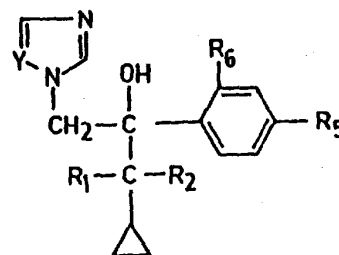
R₅ jelentése halogénatom és

R₆ jelentése hidrogénatom vagy halogénatom.

A találmány szerinti eljárással (Ia) általános képletű 1-azolil-2-fenil-3-ciklopropil-propán-2-ol-származékokat állítanak elő, a képletben Y jelentése CH vagy N, R₁, R₂, R₅ és R₆ jelentése a fenti, továbbá R₁ jelenthet még 3-6 szénatomos cikloalkilcsoportot vagy R₂-vel és a szomszédos szénatommal együtt 3-6 szénatomos cikloalkilcsoportot is.



(I)



(Ia)

A találmány olyan fungicid kompozíciókra vonatkozik, amelyek hatóanyagként 1-triazolil-2-fenil-3-ciklopropil-propán-2-ol-származékokat tartalmaznak. A találmány tárgya továbbá eljárás 1-azolil-2-fenil-3-ciklopropil-propán-2-ol-származékok előállítására.

A 2 064 520 számú nagy-britanniai szabadalmi leírás fungicid hatású α -fenil- α -[(3-8 szénatomos cikloalkil)-(1-3 szénatomos alkil)-1H-1,2,4-triazol-1-etanol-származékokat ismertet. E leírás szerint a cikloalkil-alkil-csoport előnyös jelentése (3-6 szénatomos cikloalkil)-metil-csoport, és a leírás példákat ad meg α -ciklohexil-metil- és α -ciklopentil-metil-csoportot tartalmazó vegyületek előállítására.

Azt találtuk, hogy olyan α -aril- α -(ciklopropil-metil)-1H-azol-1-etanolok, amelyek molekulájában a ciklopropilcsoportot az etanol-egységgel összekötő metilcsoport szubsztituált vagy a C(OH) csoport szénatomjánál elágazó, meglepően kedvező fungicid és farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek.

Ennek alapján a találmány olyan fungicid kompozíciókra vonatkoznak, amelyek hatóanyagként (I) általános képletű propanol-származékok - a képletben -

R₁ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R₂ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R₅ jelentése halogénatom és

R₆ jelentése hidrogén- vagy halogénatom -

tartalmazzák 0,0001 tömeg% és 80 tömeg% közötti mennyiségben.

A találmány tárgya továbbá eljárás (Ia) általános képletű vegyületek (a továbbiakban: találmány szerinti vegyületek) előállítására - ahol

Y jelentése CH vagy N,

R₁ jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport,

R₂ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy

R₁ és R₂ a szomszédos szénatommal együtt 3-6 szénatomos cikloalkilcsoportot is alkothat,

R₅ jelentése halogénatom és

R₆ jelentése hidrogén- vagy halogénatom -

szabad alakban vagy savaddíciós só alakjában. A találmány értelmében úgy járunk el, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet - ahol M jelentése alkálifématom, és Y jelentése a fenti - valamely (III) általános képletű vegyülettel - ahol R₁, R₂, R₅ és R₆ jelentése megegyezik a fentebb az (Ia) képletű vegyületek kapcsán megadottakkal - reagáltatjuk, és az így kapott vegyületből kívánt esetben savaddíciós sót képezünk.

Amikor az (Ia) általános képletű vegyületek savaddíciós só alakjában vannak jelen,

ez a só például hidrogén-klorid, p-toluol-szulfonát vagy hidrogén-oxalát lehet.

A találmány szerinti vegyületek egy vagy több királis centrumot tartalmaznak. Az ilyen vegyületeket általában racém, diasztereomer és/vagy *cisz/transz*-keverékek formájában kapjuk. Kivánt esetben ezek a keverékek ismert módon, teljesen vagy részben az individuális vegyületekre vagy a kívánt izomer keverékekre szétválaszthatók.

A találmány szerinti eljárás az azol-1-etanolok előállítására alkalmas, ismert módszerekhez hasonlóan egy azolvegületnek valamilyen oxiránnal való reakciója útján való szintézis meg.

M jelentése alkálifém, előnyösen kálium.

A találmány szerinti eljárást célszerűen olyan oldószerben valósítjuk meg, amely a reakció körülményeivel szemben közömbös. E célra alkalmas például a dimetil-formamid. A reakció hőmérséklete célszerűen a környezeti hőmérséklet és a reakcióelegy forráspontja között van.

A találmány szerinti vegyületeket szabad bázis vagy savaddíciós só formájában kapjuk. A sók a megfelelő szabad bázisból alkalmas módon előállíthatók és viszont.

A találmány szerinti vegyületek a reakcióelegyből ismert módszerekkel elkülöníthetők és tisztíthatók.

Amennyiben a kiinduló anyagok előállítását nem írjuk le, akkor azok ismertek, vagy ismert vagy a továbbiakban leírt eljárásokhoz hasonló módon előállíthatók.

A találmány szerinti vegyületeknek érdekes biológiai, közelebbről antimikotikus hatásai vannak, s ezért indokolt gyógyszerként való alkalmazásuk emberek vagy állatok gombás eredetű megbetegedéseinek kezelésére. Az antimikotikus hatás megállapítható in vitro vizsgálatokkal, például az in vitro vizsgálatokkal, például az in vitro sorozathígítási próbával miceták különböző családjain és fajtáin, például élesztőkön, penészgombán és dermatofytákon 0,05 µg/ml-től 50 µg/ml-ig terjedő koncentrációkban, továbbá in vivo vizsgálatokkal, például úgy, hogy hüvelyen át *Candida albicans* gombával fertőzött egerek számára szisztemikusan, orálisan 3-100 mg/testsúly-kg találmány szerinti vegyületet adagolunk.

Az említett cél eléréséhez szükséges dózis természetesen az alkalmazott vegyülettől, az adagolás módjától és a kezelési eljárástól függően változik. Általában kielégítő eredményeket érhetünk el úgy, hogy naponta 1-100 mg/testsúly-kg hatóanyagot adagolunk, célszerűen naponta 2-4 részletben vagy késleltetett felszabadulást biztosító (retard) formában. Nagyobb emlősök számára - melyek testsúlya megközelítőleg 70 kg - a megfelelő napi adag például 70-2000 mg között van, így az orális adagolás céljára alkalmas adagolási formák például 17,5-1000 mg hatóanyagot tartalmaznak.

A találmány szerinti vegyületekből előállíthatók gyógyászati (illetve állatgyógyászati) szempontból alkalmas sók (azaz savaddíciós sók vagy alkoholátok) vagy fémkomplexek). A sók hatékonyságának nagyságrendje általában ugyanaz, mint a szabad bázisoké. A savaddíciós sók készítésére alkalmas savak például a sósav, brómhidrogénsav, kénsav, salétromsav, fumársav és a naftalin-1,5-diszulfonsav.

A találmány szerinti vegyületek a szokásos, gyógyászati (illetve állatgyógyászati) szempontból alkalmas, közömbös vivő- és kívánt esetben más segédanyagokkal keverhetők, és adagolhatók belső felhasználásra alkalmas formákban, így például tablettaként vagy kapszulaként; vagy alkalmazhatók topikusan, olyan szokásos formákban, mint a kenőcsök és a krémek; továbbá parenterális felhasználásra is alkalmasak. A hatóanyag koncentrációja természetesen az alkalmazott vegyülettől, a kívánt kezelés típusától és a gyógyszerforma jellegétől függően változik. Topikus (helyileg alkalmazott) gyógyszerforma esetében kielégítő eredmények érhetők el 0,05-5, különösen 0,1-1 tömegszázalékos koncentrációkkal.

A találmány szerinti vegyületek standard vegyületek - amilyen a ketokonazol [1-acetil-4-[4-(2-(2,4-diklór-fenil)-2-(1H-imidazol-1-yl-metil)-1,3-dioxolan-4-yl)-metoxi-fenil]-piperazin] - alkalmazásához hasonló módon használhatók. Hasznos farmakológiai hatással rendelkeznek különösen azok az (Ia) képletű vegyületek, amelyek egy vagy több, alábbiakban felsorolt szerkezeti sajátossággal rendelkeznek:

- Y jelentése N;
- R₁ jelentése metilcsoport;
- R₂ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;
- R₃ jelentése klóratom;
- R₆ jelentése hidrogénatom vagy 2-es helyzetű klóratom.

Egy adott találmány szerinti vegyület napi adagja több tényezőtől - például viszonylagos hatékonyságától - függ. Ezt a 2-(4-klór-fenil)-3-ciklopropil-3-metil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-bután-2-ol esetében például az egerek hüvely-candidiasis modelljén állapítottuk meg, és azt találtuk, hogy az állatok 4 x 50 mg/testsúly-kg, sőt 4 x 5 mg/testsúly-kg orális adagolása után meggyógyulnak. A találmány szerinti vegyületek tehát ugyanolyan dózisokban alkalmazhatók, mint általában a ketokonazol.

A találmány szerinti vegyületek szabad vagy mezőgazdasági szempontból alkalmas savaddíciós sók formájában a növényi patogén gombák elpusztítására alkalmas fungicid szerek hatóanyagként alkalmazhatók. Előnyös fungicid hatásuk in vivo vizsgálatokban 0,0008-0,05 százalék koncentrációban *Uromyces appendiculatus* elleni hatásukkal babnővényen, továbbá más, gombák által okozott

növényi rozsdák ellen (amilyen például a *Hemileia*, *Puccinia*) kávébabon, búzán, muskátlin, taticán; továbbá az uborka *Erysiphe cichoracearum* által előidézett, valamint a búza, árpa, alma és szőlő más gombák (*E. graminis* sp. *tritici*, *E. graminis* sp. *hordei*, *Phosphera leucotricha*, *Ucinula necator*) által előidézett lisztharmat-megbetegedésével szemben. A találmány szerinti vegyületek további érdekes hatásai figyelhetők meg in vitro többek között *Ustilago maydis* ellen 10-160 ppm koncentrációban (a szubsztrátum térfogatára számítva). Mivel e vizsgálatok egyzersmind azt is igazolják, hogy a növények a találmány szerinti vegyületeket jól tűrik, és e vegyületeknek kedvező szisztemikus hatásuk van, indokolt a találmány szerinti vegyületeket hatóanyagként tartalmazó készítmények alkalmazása növények és talaj kezelésére a növényi patogén gombák - például Basidiomyceták, Ascomyceták és Deuteromyceták, különösen az Uredinales rendhez tartozó Basidiomyceták (rozsdák), így például a *Puccinia*, *Hemileia* és *Uromyces* fajok, az *Erysiphe* (lisztharmat) rendhez tartozó Ascomyceták, így például az *Erysiphe*, *Podosphaera* és *Ucinula* fajok, valamint a Pleosporales rendhez tartozó, például *Venturia* fajok, továbbá *Phoma*, *Rhizoctonia*, *Helminthosporium*, *Pyricularia*, *Pellicularia* (= *Corticium*); *Thielaviopsis* és *Stereum* fajok - elpusztítása céljából. Egyes találmány szerinti vegyületek, például az 1. példában leírt vegyületet kedvező botriticid hatással rendelkeznek.

A találmány szerinti vegyület kívánt hatáshoz szükséges mennyisége különböző tényezőktől - így például az alkalmazott vegyülettől, a kezelés tárgyától (növény, talaj, mag), a kezelés típusától (például áztatás, locsolás, permetezés, porozás, csávázás), a kezelés céljától (megelőzés vagy terápia), továbbá a megbetegedést előidéző gomba típusától és a kijuttatás időpontjától - függ.

Általában kielégítő eredményeket érhetünk el akkor, ha a találmány szerinti vegyületeket növény vagy talaj kezelése céljából 0,005-2,0, előnyösen 0,01-1 kg/ha koncentrációban juttatjuk ki: 0,04-0,125 kg hatóanyagot alkalmazunk hektáronként, ha a haszonnövény gabonafajta; 1-5 g hatóanyagot hektáronként, ha a haszonnövény gyümölcs, szőlő vagy főzelékféle (300-1000 liter/hektár térfogatban, a haszonnövény méretétől vagy levéltérfogatától függően, ami megközelítőleg 10-50 g/hektár kijuttatási koncentrációval egyenértékű). Kívánt esetben a kezelés - 8-30 napos időközökben - megismételhető.

Ha a találmány szerinti vegyületeket magvak kezelésére alkalmazzuk, akkor általában úgy érhetünk el kielégítő eredményeket, ha e vegyületeket 0,05-0,5, előnyösen 0,1-0,3 g/magsúly-kg mennyiségben használjuk.

A talaj fogalmán itt bármilyen termesztésre alkalmas - tehát akár természetes, akár mesterséges - közeget értünk.

A találmány szerinti vegyületeket igen sok haszonnövény - például szójabab, kávé, dísznövények (többek között muskátli, rózsza), főzelékfélék (például borsó, uborka, zeller, paradicsom és bab), cukorrépa, cukornád, gyapot, len, kukorica, szőlő, magvas és csonthéjas gyümölcsök (például alma, szilva, körte) védelmére alkalmazhatjuk; különösen alkalmasak a gabonafélék (például búza, zab, árpa, rizs), elsősorban a búza, továbbá alfajfajta védelmére.

A találmány szerinti vegyületek közül mezőgazdasági alkalmazás céljából különösen alkalmasak azok az (I) képletű vegyületek, amelyek egy vagy több, alábbiakban felsorolt szerkezeti sajátossággal rendelkeznek:

- Y jelentése N;
- R₁ jelentése metilcsoport;
- R₂ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;
- R₃ jelentése klóratom;
- R₆ jelentése hidrogénatom vagy 2-es helyzetű klóratom.

A találmány olyan fungicid készítményekre vonatkozik, amelyek fungicid hatóanyagként a találmány szerinti vegyületek közül egy (I) általános képletű 1-triazolil-2-fenil-3-ciklopropil-propán-2-ol-származékot valamilyen mezőgazdasági szempontból alkalmas hígítószerezettel együttesen tartalmaznak. E készítményeket a szokásos módon állíthatjuk elő, például úgy, hogy egy találmány szerinti, (I) általános képletű vegyületet hígítószerezettel és adott esetben további segédanyagokkal, például felületaktív szerekkel elegyítünk.

E leírásban 'hígítószerezettel' olyan folyékony vagy szilárd, mezőgazdasági szempontból alkalmas anyagot értünk, amely a hatóanyaghoz hozzáadható abból a célból, hogy azt könnyebben és kedvezőbben kijuttatható alakba hozzuk, például azért, hogy a hatóanyagot a megfelelő és kívánt hatáserősség céljából hígítsuk. Ilyen hígítószerezettel például a talkum, kaolin, diatomaföld, xilol vagy víz.

Különösen a permetezés céljára alkalmas készítmények - így például a vízben diszpergálható koncentrátumok vagy nedvesíthető porok - felületaktív anyagokat, például nedvesítő- és diszpergálószerkeket tartalmazhatnak, amilyenek például a formaldehidnek naftalinszulfonáttal, valamilyen alkil-aril-szulfonáttal, valamilyen ligninszulfonáttal, hosszú szénláncú alifás alkil-szulfáttal, etoxilezett alkil-fenollal vagy etoxilezett zsírsavakkal alkotott kondenzációs termékei.

A készítmények általában 0,01-80 tömegszázalék hatóanyagot, 0-20 tömegszázalék, fungicid hatás szempontjából elfogadható felületaktív anyagot és 10-99,99 tömegszázalék hígítószerezettel (hígítószerezettel) tartalmaznak. A koncentrált készítmények, így például az emulgeálható koncentrátumok általában 2-80, előnyösen 5-70 tömegszázalék hatóanyagot tartalmaznak. A készítmények kijuttatás cél-

jára alkalmas formái hatóanyagként általában 0,0005-10 tömegszázalék találmány szerinti, (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak. A permetezés céljára szolgáló szuszpenziók például 0,0005-0,05, előnyösen 0,001-0,02 tömegszázalék, például 0,001, 0,002 vagy 0,005 tömegszázalék hatóanyagot tartalmazhatnak.

A szokásos hígítószerezeten és felületaktív anyagokon kívül a találmány szerinti készítmények további, speciális célzatú segédanyagokat, például stabilizáló anyagokat tartalmazhatnak (szilárd halmazállapotú készítmények céljára aktív felülettel rendelkező vívívóanyagokon); tartalmazhatnak továbbá a növényekhez való tapadást elősegítő, korrózió- és habzásgátló- és színezőanyagokat. A készítmények összekeverhetők egyéb, hasonló vagy kiegészítő fungicid hatású anyagokkal, így például kénnel, klórtalonillal, ditiokarbamátokkal - amilyen a mankoceb, maneb, zinneb, propineb -, továbbá triklór-metil-szulfenil-ftálimid-származékokkal és azok analógjaival - amilyenek például a kaptán, kaptofol és folpet -, valamint benzimidazol-származékokkal - amilyen például a benomil - vagy más kedvező hatású anyagokkal, például inszekticidekkel.

Az alábbiakban példákat adunk meg növényi fungicid készítmények előállítására. A részek tömegrészeket jelentenek.

a) Nedvesíthető por-készítmények előállítására

10 rész 2-(4-klór-fenil)-3-ciklopropil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-bután-2-ol (a továbbiakban: 1. példa szerinti vegyületet) 4 rész szintetikus, finom eloszlású szilícium-dioxid-dal, 3 rész nátrium-lauril-szulfáttal, 7 rész nátrium-ligninszulfonáttal, 66 rész finom eloszlású kaolinnal és 10 rész diatomafölddel elkeverünk, és addig őrljük, amíg az 5 mikrométer átlagos részecskeméretet elérjük. Az így kapott nedvesíthető port felhasználás előtt vízzel hígítva permetezhető feladékkhoz jutunk, amelyet akár levélpermetezésre, akár a gyökerek áztatására alkalmazhatunk.

b) Szemcsés készítmény előállítása

94,5 rész kvarchomokot billenős keverő-készülékben 0,5 rész izooktil-fenil-oktaglikol-éterrel megpermetezünk, majd alaposan elkeverjük. E keverékhez 5 rész 1. példa szerinti vegyületet adunk, és a hatásos keveréket addig folytatjuk, amíg 0,3-0,7 mm részecskeméretű szemcséket nem kapunk. E szemcsés készítmény kijuttatását úgy végezzük, hogy a kezelni kívánt növényeket körülvevő talajba ágyazzuk.

c) Emulzió-koncentrátum előállítása

10 rész 1. példa szerinti vegyületet 10 rész izooktil-fenil-oktaglikol-éterrel és 80

rész izopropanollal keverünk. Az így kapott koncentrátumot vízzel a kívánt koncentrációra hígítjuk.

d) Magcsávázószer előállítás

45 rész I. példa szerinti vegyületet 1,5 rész diamil-fenol-deka(glikol-éter)-etilén-oxid adduktummal, 2 rész orsóolajjal, 51 rész finom eloszlású talkummal és 0,5 rész tetraetil-rodaminnaal keverünk. E keveréket kontraplex típusú malomban percnként 10 000 fordulatszámmal addig őröljük, amíg a részecskeméret 20 mikrométer alá nem csökken. Az így kapott száraz por tapadóképesége kedvező, és vetőmagokra például úgy vihető rá, hogy egy lassan forgó dobban 2-5 percig a magvakkal keverjük.

e) Nedvesíthető por-készítmény előállítására

80 rész I. példa szerinti vegyületet 1 rész nátrium-izopropil-naftalinszulfonáttal, 5 rész nátrium-ligninszulfonáttal, 5 rész szintetikus szilícium-dioxidral és 9 rész finom eloszlású kaolinnal elkeverünk, és addig őröljük, amíg el nem érjük az 5 mikrométer átlagos részecskeméretet. Az így kapott nedvesíthető porból permetezés előtt vízzel hígítva permetezhető folyadékot kapunk.

A találmány szerinti eljárást az alábbi kiviteli példákban részletesen ismertetjük. E példákban a hőmérsékletet Celsius-fokokban adjuk meg. Az Rf-értékek szilikagél-rétegre vonatkoznak.

A végtermék előállítása

1. példa

2-(4-Klór-fenil)-3-ciklopropil-1-(III-1,2,4-triazol-1-il)-bután-2-ol előállítás

1. lépés

7,6 g 1-(4-klór-fenil)-2-ciklopropil-1-propanon és 120 ml száraz toluol oldatát szobahőmérsékleten 28,6 g dodecil-dimetil-szulfónium-metil-szulfáthoz adjuk, és az így kapott szuszpenziót 15 percig keverjük. Ekkor 6,3 g porított kálium-hidroxidot teszünk hozzá, és a reakcióelegyet 18 órán át 35 °C-on tovább keverjük. Ezután a keveréket lehűtjük, jégre öntjük, egy kevés dimetil-formamidot adunk hozzá, majd dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves kivonatot háromszor átmoszuk vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid oldattal vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk, és vákuumban bepároljuk. Az olajszerű maradék (dodecil-metil-szulfid és 1-dodecén mellett) 2-(4-klór-fenil)-2-(1-ciklo-propil-etil)-oxiránt tartalmaz.

2. lépés

Az 1. lépésben kapott nyers oxiránsszarnazékot 90 °C hőmérsékleten 4,2 g 1,2,4-triazol, 15,4 g kálium-karbonát és 80 ml száraz dimetil-formamid keverékéhez csepegtetjük, és utána az elegyet 90 °C-on 2 órán át keverjük. Lehűtés után a reakcióelegyet jégre öntjük, dietil-éterrel extraháljuk, az egyesített szerves kivonatot előbb vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid oldattal átmoszuk, vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert vákuumban lepároljuk. A maradékot szilikagélén kromatografáljuk; az eluáláshoz hexán és etil-acetát elegyet alkalmazzuk. Így olajszerű, szintelen, szirupos termékhez jutunk (ez diasztereomer keverék), amely állás közben lassan megkristályosodik. E terméket hexán és diklór-metán elegyből átkristályosítva szintelen, kristályos formában diasztereomer keverékként kapjuk az I. példa cím szerinti termékét, op.: 100-101 °C.

A vékonyréteg-kromatográfia során kapott Rf-értékek (szilikagél-rétegen, mozgó fázisként etil-acetát alkalmazásával) a következők:

.A' diasztereomer Rf = 0,30;

.B' diasztereomer Rf = 0,38.

A tiszta diasztereomereket úgy különítjük el, hogy szilikagélén ismételtelen kromatográfiát végzünk, és az eluáláshoz dietil-éter és etil-acetát 99:1-től 90-10 arányig terjedő keverékét használjuk, majd az így kapott termékeket hexán és diklór-metán elegyből átkristályosítjuk.

IA. példa: a tiszta .A' diasztereomer 109-110 °C-on olvad;

IB. példa: a tiszta .B' diasztereomer 125-127 °C-on olvad.

IC. példa: p-toluol-szulfonát

2,0 g p-toluol-szulfonsav-monohidrát és 50 ml toluol elegyét 5 ml térfogatra töményítjük, és ehhez az oldathoz keverés közben szobahőmérsékleten 2,9 g 2-(4-klór-fenil)-3-ciklopropil-1-(III-1,2,4-triazol-1-il)-bután-2-ol diasztereomer keverék 35 ml absz. toluóllal készült oldatát csepegtetjük. A keveréket állni hagyjuk, amíg a kristályosodás végbemegy, majd 20 ml dietil-étert adunk hozzá, 30 percig keverjük, a kristályos csapadékot kiszűrjük, dietil-éterrel mossuk, és 60 °C hőmérsékleten magas vákuumban megszáritjuk. Az így kapott p-toluol-szulfonát só 170-171 °C-on olvad.

Ugyanígy készítjük az I. példa cím szerinti terméke diasztereomer keverékének alábbi sóit:

ID. példa: a hidrogén-oxalát 180-182 °C-on olvad;

IE. példa: a hidroklorid 190-200 °C-on olvad.

2. példa

2-(4-Klór-fenil)-3-ciklopropil-3-metil-1-(III-1,2,4-triazol-1-il)-bután-2-ol előállítása

Az 1-(4-klór-fenil)-2-ciklopropil-2-metil-1-propanon átalakítását az 1. példa 1. és 2. lépésében megadott eljárással alakítjuk át. A cím szerinti terméket úgy tisztítjuk, hogy hexánból átkristályosítjuk. Így szintelen

kristályok formájában kapjuk a cím szerinti vegyület racemátját, op.: 88-89 °C.

5 3. példa

Az 1. példában (2. lépés) leírt eljárás szerint valamilyen azol és a megfelelő oxirán reakciójával állítottuk elő az alábbi A táblázatban felsorolt (Ia) képletű vegyületeket.

A. táblázat

| A példa sorszáma | R ₁ | R ₂ | R ₆ | R ₅ | Y | Op. °C |
|------------------|-------------------------------|-----------------|----------------|----------------|----|-------------|
| 3.1 | Ciklopropil | H | H | Cl | N | 84-86 |
| 3.2 | Ciklopropil | H | H | Cl | CH | 171,5-173,5 |
| 3.3 | Ciklopropil | CH ₃ | H | Cl | N | |
| 3.4 | Ciklopropil | CH ₃ | H | Cl | CH | |
| 3.5 | C ₂ H ₅ | H | H | Cl | N | |
| 3.6 | CH ₃ | H | Cl | Cl | N | 113-117 |
| 3.7 | CH ₃ | H | Cl | Cl | CH | |
| 3.8 | CH ₃ | CH ₃ | Cl | Cl | N | 141-142 |
| 3.9 | CH ₃ | H | H | Cl | CH | 95-96 (1) |
| 3.10 | CH ₃ | H | H | Cl | CH | 147-148 (2) |

(1) diasztereomer keverék; (2) „A” diasztereomer.

4. példa

2-(4-Klór-fenil)-2-(1-ciklopropil-ciklopropil)-1-(III-1,2,4-triazol-1-il)-etan-2-ol előállítása

1. lépés

5,1 g 80%-os nátrium-hidrid 50 ml absz. tetrahydrofuránnal készült szuszpenziójához nitrogénatmoszférában, szobahőmérsékleten keverés közben 13,3 g dimetil-szulfoxidot csepegtetünk, majd 20 perc elmúltával ehhez az oldathoz 13,5 g (4-klór-fenil)-(1-ciklopropil-ciklopropil)-keton 50 ml absz. tetrahydrofurános oldatát adagoljuk. Az így kapott zöld színű szuszpenzióhoz 15,0 g trimetil-szulfónium-jodidot csepegtetünk. A szuszpenziót előbb 16 órán át szobahőmérsékleten, majd 3 órán át 50 °C hőmérsékleten keverjük, utána 0-5 °C-ra hűtjük. Ekkor vizet csepegtetünk hozzá, és az exoterm reakció lezajlása után dietil-éterrel extraháljuk.

A szerves fázist háromszor mossuk vízzel, majd egyszer álmossuk telített vizes nátrium-klorid oldattal, vízmentes magnézium-szulfáton megszárljuk, és 60 °C hőmérsékleten vákuumban bepároljuk. A maradék főtömege 2-(4-klór-fenil)-2-(1-ciklopropil-ciklopropil)-oxirán.

35

2. lépés

Az 1. lépésben kapott nyers oxiránt az 1. példa 2. lépésében leírt eljárás szerint 1,2,4-triazollal reagáltatjuk, és a kapott terméket szilikagél-oszlopon kromatografáljuk, majd hexán és diklór-metán elegyből átkristályosítjuk. Így a cím szerinti termék tiszta racemátjához jutunk, op.: 110-112 °C.

A táblázat szerinti eljárás alkalmas az (Ia) általános képletű vegyületek éter- és acetoxi-származékainak az előállítására is. Ilyen vegyületek:

a 2-(4-klór-fenil)-3-ciklopropil-2-metoxi-3-metil-1-(III-1,2,4-triazol-1-il)-bután, op.: 87-89 °C;

a 2-(4-klór-fenil)-3-ciklopropil-2-allil-oxi-3-metil-1-(III-1,2,4-triazol-1-il)-bután, op.: 58-60 °C;

a 2-(4-klór-fenil)-3-ciklopropil-2-benzil-oxi-3-metil-1-(III-1,2,4-triazol-1-il)-bután, op.: 130-132 °C;

és

a 2-(4-klór-fenil)-3-ciklopropil-2-acetoxi-3-metil-1-(III-1,2,4-triazol-1-il)-bután, op.: 117-119 °C.

A köztitermékek előállítása

65

5. példa

1-(4-Klór-fenil)-2-ciklopropil-1-propanon előállítása

15 g 4-klór-fenil-(ciklopropil-metil)-keton és 80 ml absz. dimetil-formamid elegyét nitrogénatmoszférában 2,6 g 80%-os nátrium-hidrid 30 ml dimetil-formamiddal készült szuszpenziójához csepegtetjük, és az így kapott elegyet 2 órán át 25-35 °C hőmérsékleten keverjük, majd hűtés közben szobahőmérsékleten 15 perc alatt 15,3 g metil-jodidot csepegtetünk hozzá, utána 15 percig 25-30 °C hőmérsékleten keverjük. Ezt követően vizet adunk hozzá, és éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázist előbb vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid oldattal átmoszuk, vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk és bepároljuk. Az így kapott nyers, cím szerinti terméket szilikagél-oszlopon kromatografálva tisztítjuk; az eluáláshoz hexán és etil-acetát 98 : 2 arányú elegyét használjuk.

A kiindulási anyagként alkalmazott (4-klór-fenil)-(ciklopropil-metil)-ketont a megfelelő alkohol Jones-féle, azaz vizes-acetonos kénsavas oldatban végzett króm-trioxidos oxidációjával állítjuk elő.

6. példa

1-(4-Klór-fenil)-2-ciklopropil-2-metil-1-propanon előállítása

Az 5. példában leírt módon járunk el, azonban 1 mól (4-klór-fenil)-(ciklopropil-metil)-ketonra számítva 2,4 mól nátrium-hidridet és 3 mól metil-jodidot alkalmazunk. A kapott terméket szilikagél-oszlopon kromatografáljuk, az eluáláshoz hexán és etil-acetát 99 : 1 arányú elegyét használjuk. Így a cím szerinti terméket kapjuk, $n_D^{20} = 1,5390$.

7. példa

(4-Klór-fenil)-(1-ciklopropil-ciklopropil)-keton előállítására

4 g 80%-os nátrium-hidrid 40 ml absz. tetrahydrofuránnal készült szuszpenziójához nitrogénatmoszférában visszafolyató hűtő alatt való forralás és keverés közben 40 perc alatt 23,3 g (4-klór-fenil)-(ciklopropil-metil)-keton 250 ml absz. tetrahydrofuránnal készült oldatát csepegtetjük. Ezután 20 °C-on injekciós fecskendő segítségével lassan (exoterm reakció!) 15,8 ml fenil-vinil-szulfoxidot adagolunk hozzá, majd az elegyet 2,5 órán át 20-30 °C hőmérsékleten keverjük. A köztitermékként képződő szulfoxidot úgy ciklizáljuk a cím szerinti vegyületté, hogy 18 órán át visszafolyató hűtő alatt keverés köz-

ben forraljuk. Ezután az elegyet 0-5 °C-ra hűtjük, 200 ml vizet csepegtetünk hozzá, és dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist háromszor mossuk vízzel, majd egy ízben tet-

5 líteti, vizes nátrium-klorid oldattal, utána vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk, és vákuumban 60 °C hőmérsékleten bepároljuk.

A tiszta, cím szerinti vegyületet úgy kapjuk, hogy a lepárlási maradékot szilikagél-oszlopon kromatografáljuk, és az eluáláshoz hexán és etil-acetát 89 : 1 arányú elegyét használjuk. $n_D^{20} = 1,5605$.

A 7. példában leírt eljárást úgy is végezhetjük, hogy fenil-vinil-szulfoxid helyett például fenil-vinil-szulfonát vagy egy dimetil-vinil-szulfónium-sót alkalmazunk.

8. példa

1-(4-Klór-fenil)-2-ciklopropil-1-propanon előállítása

25 E vegyületet (az 5. példában leírt eljáráson kívül) úgy is előállíthatjuk, hogy a 4-klór-benzil-amidot nátrium-hidrid jelenlétében metil-ciklopropil-ketonnal reagáltatjuk, az így kapott 1-(4-klór-fenil)-1-cián-2-ciklopropil-1-propént metanolban ammónium-klorid jelenlétében magnéziummal 1-(4-klór-fenil)-1-cián-2-ciklopropil-propánná redukáljuk, majd az így nyert terméket alkálikus körülmények között, fázisátvivő katalizátor jelenlétében oxigénnel oxidáljuk. A körülményektől (árviszonyok, környezet stb.) függően ez az eljárás előnyös lehet.

40 Biológiai aktivitás: fungicid célra való alkalmazás

1. A meleghézi vizsgálatok eredményei

45 Erysiphe graminis fs. tritici in vivo alkalmazása búzán

Búzát termesztünk 9 napig 6 cm átmérőjű műanyag edényekben tőzeg és homok keverékében. A növényeket az (I) általános képletű vegyületet 0,8; 3,2; 12,5 és 50 ppm koncentrációban tartalmazó permetező folyadékkal permetezzük. A kísérleti vegyületeket olyan nedvesíthető por alakjában használjuk, amely 26 tömeg% (I) képletű vegyületet, 64 tömeg% kaolint, 2 tömeg% kovaföldet, 3 tömeg% nátrium-lauril-szulfátot és 5 tömeg% lignin-szulfonátot tartalmaz. A nedvesíthető port a kívánt töménységre hígítjuk. A kezelést levélpermetezéssel végezzük olyan mértékben, hogy a permet a levelekről majdnem lecsöpögjön. Száradás után a növényeket megfertőzzük olyan módon, hogy frissen összegyűjtött konidiummal beporozzuk őket, majd 60-80% relatív nedvességtartalmú inkubációs kamrába helyezük és abban 20-25 °C

hőmérsékleten 16 órás nappali megvilágítás mellett tartjuk a növényeket. A találmány szerinti vegyület hatékonyságát hasonlóan fertőzőtl. de kezeletlen növényekkel való összehasonlítás alapján határozzuk meg, és a gomba által való megtámadás mértékét egy adott vizsgálati koncentráció mellett a kontrollhoz viszonyított százalékban fejezzük ki. Ilyen módon meghatározható az EC 90 érték, vagyis a találmány szerinti vegyületnek az a

koncentrációja, amely a gombás megbetegedés 90%-os gyógyítását eredményezi.

Hasonló kísérleteket végeztünk a következő növény/gomba párokkal:

| | |
|----|---------------------------------|
| 5 | uborka / Erysiphe cichoracearum |
| | alma / Podosphaera |
| | szőlő / Uncinula |
| | bab / Uromyces |
| 10 | búza / Septoria |

| A vegyületet leíró példa sorszáma | 1* | 2 | 3.6 | 3.8 | Standard |
|-----------------------------------|----|----|-----|-----|----------|
| Gomba/haszonnövény | | | | | 38 |
| Erysiphe/uborka | 5 | 8 | 1 | <1 | >900 |
| Erysiphe/búza | 3 | 4 | 5 | 3 | 126 |
| Podosphaera/alma | 6 | 5 | 5 | 3 | 46 |
| Uncinula/szőlő | 4 | 6 | 15 | 2 | <30 |
| Uromyces/bab | <1 | <1 | <1 | 1 | >900 |
| Septoria/búza | 39 | 32 | 77 | 36 | |

*Diasztereomer keverék

2. A gombás megbetegedés leküzdése szabadföldi körülmények között

Az 1. példában leírt 2-(klór-fenil)-3-ciklopropil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-bután-2-ol fungicid hatását szabadföldi körülmények között tovább vizsgáltuk.

Hektáronként 62 g hatóanyag lehetővé tette gabonanövényeken a lisztharmat több, mint 90%-ban és a gabonarozsda 90%-ban való elpusztítását; hektoliterenként 2,6 g hatóanyag 99%-os védelmet biztosított szőlőkben a lisztharmat ellen.

Részletes kiértékelés megmutatta, hogy az 1. példában leírt 2-(klór-fenil)-3-ciklopropil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-bután-2-ol fungicid hatása:

- egyenértékű vagy kedvezőbb, mint a propikonazol [(±)-1-[2-(2,4-diklór-fenil)-4-propil-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-1,2,4-triazol] hatása lisztharmat ellen gabonanövényeken és uborkán, valamint gabonarozsda ellen gabonanövényeken, illetve kávécserején;
- egyenértékű vagy kedvezőbb a fenarimol [(±)-2,4-diklór-α-(pirimidin-5-il)-benzohidril-alkohol] hatásánál lisztharmat ellen almán és szőlőn, valamint venturia ellen almán;
- kedvezőbb a triadimefon [1-(4-klór-fenoxi)-3,3-dimetil-1-(1H, 1,2,4-triazol-1-il)-2-butanon] hatásánál többek között a gombarozsda ellen kávécserején.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

30

1. Fungicid kompozíció, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként 0,0001 tömeg% és 80 tömeg% közötti mennyiségben valamely (I) általános képletű 1-triazolil-2-fenil-3-ciklopropil-propán-2-ol-származékot tartalmaz - ahol R₁ jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport,

35

R₂ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport,

40

R₃ jelentése halogénatom és R₆ hidrogén- vagy halogénatomot jelent - valamilyen mezőgazdasági szempontból felhasználható hígítószerrel, így talkummal, kaolinnal, diatomafölddel, xilollal vagy vízzel és adott esetben felületaktív anyaggal, előnyösen diszpergáló vagy nedvesítőszerrel, így lignin-szulfonáttal összekeverve.

45

2. Az 1. igénypont szerinti fungicid kompozíció, azzal jellemezve, hogy R₁ jelentése metilcsoport, míg R₂, R₃ és R₆ jelentése az 1. igénypont szerinti.

50

3. A 2. igénypont szerinti fungicid kompozíció, azzal jellemezve, hogy R₁ jelentése metilcsoport, R₂ jelentése hidrogénatom, R₃ jelentése klóratom és R₆ jelentése hidrogénatom.

55

4. A 2. igénypont szerinti kompozíció, azzal jellemezve, hogy R₂ jelentése metilcsoport, R₃ jelentése klóratom és R₆ jelentése hidrogénatom.

60

5. Eljárás (Ia) általános képletű 1-azolil-2-fenil-3-ciklopropil-propán-2-ol-származékok előállítására - ahol

| | | | |
|----------------------------------|----------------------------------|----|---|
| Y | jelentése CH vagy N, | | jelent - szabad alakban vagy |
| R ₁ | 1-4 szénatomos alkilcsoportot | | savaddíciós, előnyösen sósavval képzett só |
| | vagy 3-6 szénatomos cikloalkil- | | alakjában, azzal jellemezve, hogy valamely |
| | csoportot jelent, | | (II) általános képletű vegyületet - ahol |
| R ₂ | jelentése hidrogénatom vagy 1-4 | 5 | M jelentése alkálifématom, előnyösen káli- |
| | szénatomos alkilcsoport, vagy | | umatom, és |
| R ₁ és R ₂ | a szomszédos szénatommal együtt | | Y jelentése a fenti - |
| | 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport | | (III) általános képletű oxiránnal - ahol R ₁ , |
| | ot képeznek, | | R ₂ , R ₃ és R ₆ jelentése a fenti - reagálta- |
| R ₅ | jelentése halogénatom és | 10 | tunk, és az így kapott vegyületből kívánt |
| R ₆ | hidrogén- vagy halogénatomot | | esetben savaddíciós sót képzünk. |

1 lap rajz

A kiadásért felel a Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó igazgatója

89.991.66-4 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Benkő István vezérigazgató

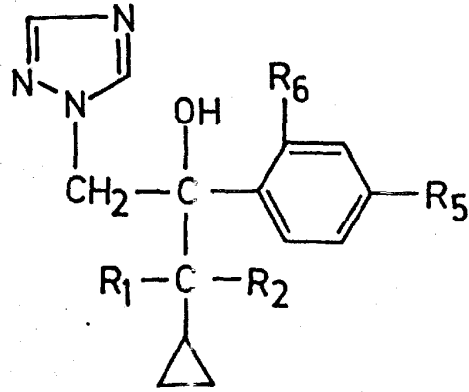
195907

Nemzetközi osztályozás:

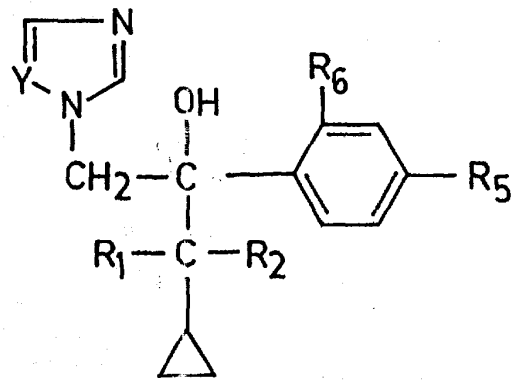
A 01 N 43/653

C 07 D 233/60

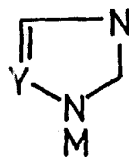
C 07 D 249/08



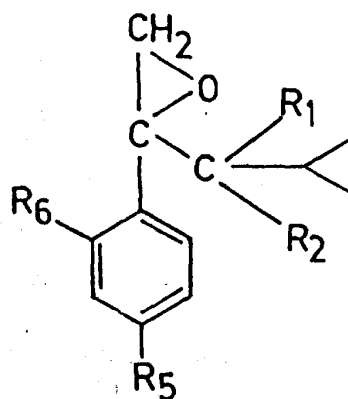
(I)



(Ia)



(II)



(III)