



(19) KG (11) 101 (13) C2

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)
(51)⁵ C07D 249/08;
A01N 43/647

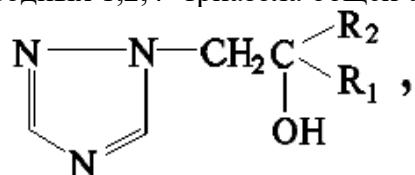
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ к патенту Кыргызской Республики

(10) 1233801
(21) 2893257/SU
(22) 06.03.1980
(31) 7908003
(32) 07.03.1979
(33) GB
(46) 01.01.1996, Бюл. №4, 1996

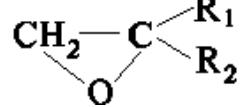
(71)(73) Империал Кемикал Индастриз Лимитед, GB
(72) Кейт Питер Пэрри, Вильям Джордж Ратмелл, Пол Энтони Вортингтон, GB
(56) Гетероциклические соединения.// Под ред. Р.Эльдерфильда. - М.: Мир, 1965, т. 7, с. 340

(54) Способ получения производных 1,2,4-триазола

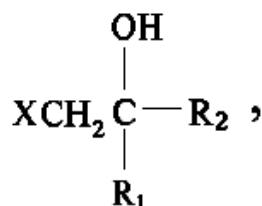
(57) Способ получения производных 1,2,4- триазола общей формулы



где R₁ - алкил с 1 - 4 атомами углерода, незамещенный фенил или фенил, замещенный одним или двумя галогенами, алкоксилом с 1 - 4 атомами углерода; R₁ - незамещенные фенил или бензил или замещенные алкилом с 1 - 4 атомами углерода, трифторметилом, фенилом или феноксигруппой, одним или двумя галогенами, отличающейся тем, что соединение общей формулы



или



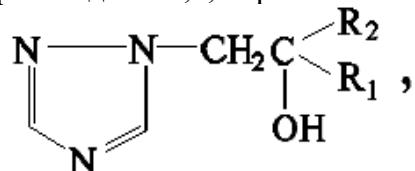
где R₁ и R₂ имеют указанные значения; X - галоген, подвергают взаимодействию с 1,2,4- триазолом в инертном растворителе с последующим выделением целевого продукта.

Изобретение относится к способу получения новых производных 1,2,4-триазола, обладающих фунгицидными свойствами и которые могут найти применение в сельском хозяйстве.

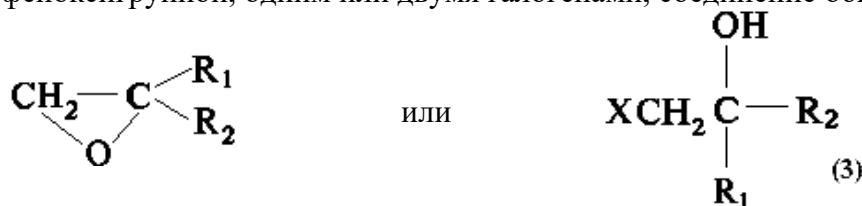
Известна реакция алкилирования 1,2,4-триазола алкилгалогенидами или оксиранами в инертном растворителе, таком как диметилформамид [1].

Цель изобретения - способ получения новых производных 1,2,4-триазола, обладающих ценными фунгицидными свойствами.

Поставленная цель достигается тем, что согласно основанному на известной реакции способу получения производных 1,2,4-триазола общей формулы



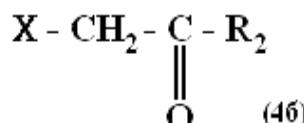
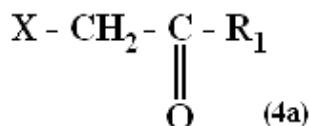
где R₁ - алкил с 1-4 атомами углерода, незамещенный фенил или фенил, замещенный одним или двумя галогенами, алкоксилом с 1-4 атомами углерода; R₂ - незамещенные фенил или бензил или замещенные алкилом с 1-4 атомами углерода, трифторметилом, фенилом или феноксигруппой, одним или двумя галогенами, соединение общей формулы.



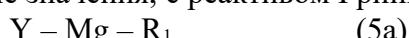
где R₁ и R₂ имеют указанные значения, X - галоген, подвергают взаимодействию с 1,2,4-триазолом в инертном растворителе с последующим выделением целевого продукта.

Соединение общей формулы (2) или (3) реагирует с щелочной солью 1,2,4-триазола или 1,2,4-триазолом в присутствии акцептора кислоты при 20-100°C. В качестве растворителя обычно используют диметилформамид, ацетонитрил, метанол, этанол.

Соединения общей формулы (2) или (3) могут быть получены взаимодействием соединений общей формулы



где R₁, R₂ и X имеют указанные значения, с реагентом Гриньара общей формулы



где R₁ и R₂ имеют указанные значения;

Y - галоген в эфире или тетрагидрофуране.

Соединения общей формулы (1) являются активными фунгицидами, особенно, против следующих заболеваний: *Piricularia oryzae* риса, *Puccinia recondita*, *Puccinia striiformis* и другие формы ржавчины на пшенице, *Puccinia hordei*, *Puccinia striiformis* и другие формы ржавчины ячменя и ржавчины других культур, например, кофе, яблок, овощей и декоративных растений; *Plasmopara viticola* на винограде; *Erysiphe graminis* (мучнистая роса) на ячмене и пшенице, а также мучнистой росы других культур, таких как: *Sphaerotheca fuliginea* тыквенных (например, огурца), *Podosphaera leucotricha* на яблоках и *Uneinula necator* на винограде, *Helminthosporium* spp. и *Phynehosporium* spp. на

зерновых, *Cercospora arachidicola* у земляных орехов и другие виды *Cercospora*, например, сахарной свеклы, бананов, соевых бобов; *Botrytis cinerea* (серая плесень) на томатах, клубнике, винограде и других культурах, *Phytophthora infestans* (фитофтороз) томатов, *Venturia inaequalis* яблок.

Некоторые соединения общей формулы (1) также демонстрируют широкий спектр активности против грибков *in vitro*. Они также активны против различных заболеваний фруктов после сбора урожая (например, *Penicillium digatum* и *italicum* апельсинов и *Gloeosporium musarum* бананов). Некоторые из этих соединений активны в период цветения против *Fusarium spp.*, *Septoria spp.*, *Tilletia spp.*, *Ustilago spp.*, *Helminthosporum spp.* у злаковых, *Phycoctoniassolani* для хлопка и *Corticium sasakii* для риса.

Эти соединения могут акропетально (от корней к верхушке) передвигаться по ткани растений, более того, достаточно летучи для того, чтобы быть активными против грибков растений в газовой фазе.

Соединения могут быть использованы для фунгицидных целей самостоятельно, но более удобны для изготовления составов того же назначения.

Соединения общей формулы (1) могут быть введены в составах или наноситься прямо на листья растений, на плоды или в другую среду, в которой растения растут или плодоносят, или ими можно опрыскивать, осыпать (окуривать) или применять в виде кремов, паст или в газовой фазе.

Пример 1. 1-(1,2,4-Триазол-1-ил)-2,3-дифенилпропанол-2.

Хлористый бензил (0.2 моль) растворяют в 200 мл сухого диэтилового эфира и по каплям добавляют к магниевой стружке (0.22 г атом). После того, как весь магний прореагирует, смесь кипятят в течение 1 ч с обратным холодильником и охлаждают до комнатной температуры. Фенацилхлорид (0.1 моль) в сухом диэтиловом эфире (100 мл) добавляют по каплям в течение 1 ч с такой скоростью, чтобы поддерживать слабое кипение. Затем раствор кипятят еще 2 ч, охлаждают до комнатной температуры, выливают на лед и разлагают раствором хлорида аммония.

Эфирный слой промывают водой (2x200 мл), сушат сульфатом натрия и растворитель удаляют в вакууме, получают бесцветное масло; при комнатной температуре по каплям добавляют сырой хлоргидрин, растворенный в диметилформамиде (80 мл), к раствору триазола натрия (приготовленного из 0.1 г атом натрия в 40 мл метанола и 0.1 моль 1,2,4-триазола). После перемешивания смеси в течение 1 ч при комнатной температуре раствор нагревают при 50°C в течение 3 ч. Растворитель удаляют в вакууме и остаток выливают в воду, получают кристаллический осадок, который после перекристаллизации из смеси этанол - петролейный эфир дает целевой продукт с т.пл. 124.5°C.

Пример 2. 1-(1,2,4-Триазол-1-ил)-2-фенил-3-фторфенилпропанол-2.

n-Фторбензилхлорид (0.1 моль) в сухом диэтиловом эфире (100 мл) добавляют по каплям к магниевым стружкам (0.11 г атом) и раствор энергично перемешивают до тех пор, пока не прекращается кипение. После того, как весь магний прореагирует, раствор дополнительно кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч, после чего охлаждают до комнатной температуры. Фенацилхлорид (0.05 моль) в сухом диэтиловом эфире (50 мл) по каплям добавляют к раствору в течение 1 ч с такой скоростью, чтобы поддерживать слабое кипение. Смесь еще кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч, охлаждают до комнатной температуры и смесь выливают в ледяной раствор хлорида аммония для разложения комплекса. Эфирный раствор промывают водой (2x200 мл), сушат сульфатом натрия и растворитель удаляют в вакууме, получают сырой хлоргидрин в виде бесцветного масла. Последний растворяют в диметилформамиде (40 мл) и по каплям при комнатной температуре добавляют раствор натрийтриазола, получен из раствора (0.05 г атом) натрия в 20 мл метанола и (0.05 моль) 1,2,4-триазола. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч раствор нагревают до 50°C и поддерживают эту температуру еще 3 ч. Растворитель удаляют в вакууме, остаток выливают в воду,

получают кристаллический осадок, который после перекристаллизации из смеси петролейного эфира и хлороформа дает целевой продукт с т.пл. 116-118°C.

Пример 3. 1,1-Дифенил-2--(1,2,4-триазол-1-ил)этанол-1.

Бромбензол (0.2 моль, 31.4 г) в абсолютном диэтиловом эфире (200 мл) добавляют по каплям к магнию (0.22 г атом, 5.3 г). После того, как весь магний прореагирует, по каплям добавляют фенацетилхлорид (0.1 моль, 15.5 г) в диэтиловом эфире (100 мл) и раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь выливают в насыщенный раствор хлористого аммония, эфирный раствор промывают водой (3x150 мл) и сушат сульфатом натрия. Удаление растворителя приводит к бледно-желтому маслу, которое при стоянии твердеет. Перекристаллизация из петролейного эфира (60-80°C) дает 1,1-дифенил-2-хлорэтанол-1 (выход 60 %) в виде белого кристаллического порошка, т.пл. 56-57°C.

1,2,4-Триазол (0.03 моль, 2.07 г) добавляют порциями к суспендированному гидриду натрия (0.03 моль, 0.72 г) в диметилформамиде (30 мл) и раствор перемешивают до тех пор, пока не прекратится выделение газа. 1,1-Дифенил-2-хлорэтанол-1 (0.015 моль, 2.94 г) в диметилформамиде (10 мл) по каплям добавляют к раствору, после чего раствор нагревают до 100°C и выдерживают при этой температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь выливают в воду, выделяют белый кристаллический осадок, который фильтруют, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из этанола, получая целевое соединение в виде белого кристаллического вещества, т.пл. 128-129°C.

Пример 4. 2-Метил-4-фенил-5-триазол-1-ил-пентанол-4.

Реактив Гриньяра, полученный из изобутилбромида (0.1 моль, 13.7 г) в абсолютном диэтиловом эфире и магниевой стружки (0.11 г · атом, 2.6 г), добавляют по каплям к раствору фенацилхлорида (0.05 моль, 7.7 г) в абсолютном диэтиловом эфире (100 мл) таким образом, чтобы поддерживать слабое кипение. Раствор затем перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего комплекс разлагают выливанием реакционной смеси в насыщенный водный раствор хлористого аммония (200 мл). Эфирный экстракт промывают водой (3x150 мл) и сушат сульфатом натрия. Удаление растворителя приводит к бесцветной жидкости, при перегонке которой получают 2-метил-4-фенил-5-хлорпентанол-4 (выход 70 %), т.кип. 86-88°C//0.01 мм рт.ст.

1,2,4-Триазол (0.03 моль, 2.07 г) порциями добавляют к 100 %-ному гидриду натрия (0.03 моль, 0.72 г) в сухом диметилформамиде (30 мл) и перемешивают при комнатной температуре до тех пор, пока не прекращается газоизделие. 2-Метил-4-фенил-5-хлорпентанол-4 (0.01 моль, 2.1 г) в сухом диметилформамиде (10 мл) по каплям добавляют при комнатной температуре к реакционной смеси, после чего смесь перемешивают при 100°C в течение 6 ч. После охлаждения смеси до комнатной температуры ее выливают в воду, выпадает осадок, который после перекристаллизации из смеси петролейный эфир (60-80°C) - хлороформ дает целевое соединение (выход 60 %) в виде белого кристаллического порошка, т.пл. 94-95°C.

Аналогично получают соединения, приведенные в табл.1.

Соединения были испытаны на противогрибковое действие при поражениях листьев растений.

Растения выращивали в горшочках диаметром 4 см в компосте Джона Иннея (1 или 2). На дно горшочеков, куда помещали двудольные растения, насыпали слой мелкого песка для облегчения всасывания корнями испытуемых растений. Испытуемые соединения использовали либо в виде мелких шариков с водным Дисперсолом Т, либо применяли в виде раствора в ацетоне или ацетон - этаноле, которые разбавляли до требуемой концентрации перед использованием. В случае лиственных заболеваний супензию (100 ч. на млн активного вещества) разбрьязгивали на почву. Исключением служили тесты на *Botrytis cinerea*, *Plasmopara viticola*, *Venturia inaequalis*. Опрыскивание осуществлялось с максимальным сохранением веществ и залива корней с окончательной концентрацией соединений 40 ч. на млн./вес сухой почвы. В случае опрыскивания злаков дополнительно

добавляли Твин 20 до конечной его концентрации 0.05 %.

В большинстве случаев соединения применялись на почве (на корнях) и на листьях (путем опрыскивания) за один или два дня до заражения растений. Исключение составил тест на *Erysiphe graminis*, в этом случае растение заражали за 24 ч до обработки. После заражения растения помещали в соответствующую среду для того, чтобы позволить инфекции закрепиться, затем растения инкубировали до тех пор, пока болезнь не становилась заметной. Время от заражения и внешних проявлений болезни варьировали от 4 до 14 дней в зависимости от болезни и условий среды.

Подавление заболеваний записывали с помощью следующих обозначений:

4 - нет заболевания; 3 - следы - 50 % заболевания относительно необработанных растений; 2 - 6-25 % заболеваний относительно необработанных растений; 1 - 26-59 % заболеваний относительно необработанных растений; 0 - 60-100 % заболеваний относительно необработанных растений.

Полученные результаты приведены в табл. 2.

Таблица 1

Соединение	R ₁	R ₂	Т.пл., °C
1	2	3	4
1	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	124-125
2	C ₆ H ₅ -	p-Cl-C ₆ H ₄ CH ₂ -	144-145
3	C ₆ H ₅ -	p-F-C ₆ H ₄ CH ₂ -	116-118
4	p-Cl-C ₆ H ₄ -	p-Cl-C ₆ H ₄ CH ₂ -	80-83
5	p-Cl-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	109-111
6	p-F-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	141-142
7*	C ₆ H ₅ -	2,4-diCl-C ₆ H ₃ CH ₂ -	104-106
8*	p-F-C ₆ H ₄ -	p-F-C ₆ H ₄ CH ₂ -	154-156
9	p-F-C ₆ H ₄ -	p-Cl-C ₆ H ₄ CH ₂ -	168-170
10	t-Bu	C ₆ H ₅ CH ₂ -	110-110
11	t-Bu	p-Cl-C ₆ H ₄ CH ₂ -	86-87
12	t-Bu	p-F-C ₆ H ₄ CH ₂ -	146-148
13	C ₆ H ₅	o-F-C ₆ H ₄ CH ₂ -	133-134
14	p-Cl-C ₆ H ₄ -	o-F-C ₆ H ₄ CH ₂	95-96
15	C ₆ H ₅ -	o-Cl-C ₆ H ₄ CH ₂	69-71
16	p-MeO-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ CH ₂	100-103
17	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	128-129
18	p-F-C ₆ H ₄ -	p-F-C ₆ H ₄ CH ₂ -	161-163
19	C ₆ H ₅ -	2,4-diCl-C ₆ H ₃ CH-	104-106
20	t-Bu	o-Cl-C ₆ H ₄ CH ₂ -	74-75
21	t-Bu	o-F-C ₆ H ₄ CH-	96-98
22	t-Bu	m-Cl-C ₆ H ₄ CH ₂ -	88-89
23	t-Bu	m-CF ₃ -C ₆ H ₄ CH ₂ -	106-107
24	C ₆ H ₅ -	p-t-Bu-C ₆ H ₄ CH ₂ -	80-83
25	p-Cl-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	83-85
26	p-Cl-C ₆ H ₄ -	p-Cl-C ₆ H ₄ -	147-148

Продолжение таблицы 1

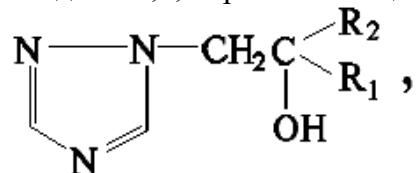
27	p-Cl-C ₆ H ₄ -	p-F-C ₆ H ₄ -	154-155
28	2,4-diCl-C ₆ H ₃ -	C ₆ H ₅ -	191-194
29	p-F-C ₆ H ₄ -	p-F-C ₆ H ₄ -	170-171
30	p-F-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	139-140
31	i-Bu	C ₆ H ₅ -	94-95
32	n-Bu	p-Cl-C ₆ H ₅ -	95-97
33	t-Bu	2-Cl-6-F-C ₆ H ₃ CH ₂ -	
34	t-Bu	2-Cl-4-F-C ₆ H ₃ CH ₂ -	
35	t-Bu	2-F-4-Cl-C ₆ H ₃ CH ₂ -	
36	t-Bu	2,4-diCl-C ₆ H ₃ CH ₂ -	
37	t-Bu	2,6-diCl-C ₆ H ₃ CH ₂ -	
38	t-Bu	2,6-diF-C ₆ H ₃ CH ₂ -	
40	C ₆ H ₅ -	p-t-Bu-C ₆ H ₄	
41	C ₆ H ₅ -	o-Cl-C ₆ H ₄ -	
42	C ₆ H ₅ -	o-F-C ₆ H ₄ -	
43	p-Cl-C ₆ H ₄ -	o-Cl-C ₆ H ₄ -	
44	p-Cl-C ₆ H ₄ -	o-F-C ₆ H ₄ -	
45	p-F-C ₆ H ₄ -	o-Cl-C ₆ H ₄ -	
46	p-F-C ₆ H ₄ -	o-F-C ₆ H ₄ -	
47	C ₆ H ₅ -	o-C ₆ H ₅ -C ₆ -H ₄ -	
48	p-Cl-C ₆ H ₄ -	o-C ₆ H ₅ -C ₆ -H ₄ -	
49	C ₆ H ₅ -	o-C ₆ H ₅ O-C ₆ -H ₄ -	
50	p-Cl-C ₆ H ₄ -	o-C ₆ H ₅ O-C ₆ -H ₄ -	
51	C ₆ H ₅ -	o-Me-C ₆ H ₄ -	
52	p-Cl-C ₆ H ₄ -	o-Me-C ₆ H ₄ -	

Таблица 2

Соединения	Ржавчина пшеницы	Мучнистая роса ячменя	Ржавчина риса	Мучнистая роса винограда	Фитостоз томатов	Серая плесень томатов	Роса земляных орехов	Мучнистая роса яблонь
1	4	4	1	0	0	3	4	3
2	4	4	0	0	0	3	3	
3	4	4	1	0	0	3	4	3
4	3	4	0	4	0	3	4	3
5	4	4	1	4	0	3	3	4
6	4	4	3	2	0	3	4	
7	4		0	0	3	3	4	3
8	4		3	4	3	3	4	3
9	3	4	2	0	0	2	3	3
10	4	4	3	0		3	4	2
11	4	4	3	0	1	4	4	4

Формула изобретения

Способ получения производных 1,2,4-триазола общей формулы



где R_1 - алкил с 1 - 4 атомами углерода, незамещенный фенил или фенил, замещенный одним или двумя галогенами, алкоксилом с 1 - 4 атомами углерода; R_2 - незамещенные фенил или бензил или замещенные алкилом с 1 - 4 атомами углерода, трифторметилом, фенилом или феноксигруппой, одним или двумя галогенами, отличающийся тем, что соединение общей формулы



где R_1 и R_2 имеют указанные значения; X - галоген, подвергают взаимодействию с 1,2,4-триазолом в инертном растворителе с последующим выделением целевого продукта.

Ответственный за выпуск

Ногай С.А.

Кыргызпатент, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41, факс: (312) 68 17 03