



10	ES	11	NUMERO	10	A 1
		21	455095		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			17 ENE. 1977		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		P 24 31 407.6	29 de junio de 1974		ALEMANIA

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	52	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D A01N		

64	TITULO DE LA INVENCION
	PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR TRIAZOLIL-ALCANOLES

71	SOLICITANTE (S)
	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.

72	INVENTOR (ES)
	Dr. Helmut Timmler, Dr. Wolfgang Krämer, Dr. Karl Heinz Büchel, Dr. Helmut Kaspers, Dr. Wilhelm Brandes.

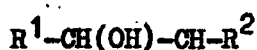
73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET

El presente invento se refiere a un procedimiento para preparar triazolil-alcanoles con actividad fungicida.

Ya se dió a conocer que tritil-imidazoles y tritil-1,2,4-triazoles, tales como trifenilimidazol y trifenil-1,2,4-triazol, tienen una gran eficacia fungicida (compárese: Patente norteamericana No. 3.321.366 y Patente publicada no examinada de la República Federal Alemana No. 1.795.249). Su efecto sin embargo, particularmente en bajas cantidades y concentraciones de aplicación, no siempre es del todo satisfactorio.

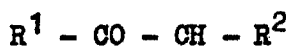
Se ha encontrado que los nuevos triazolil-alcanoles de la fórmula general



(I)

en la que R^1 es alquilo, cicloalquilo, arilo y arilo sustituido, R^2 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo y arilo sustituido, y además R^1 y R^2 , en el caso dado, pueden estar ciclizados para formar un anillo alifático, y sus sales muestran fuertes propiedades fungicidas.

Además se ha encontrado que se obtienen los triazolil-alcanoles, respectivamente sus sales, si triazolil-alcanonas de fórmula general:



(II)

en la que R^1 y R^2 se definen como anteriormente, se reducen con

hidruros complejos eventualmente en presencia de un disolvente polar.

5 Los triazolil-alcanoles, obtenibles según el procedimiento de la invención, cuyos compuestos corresponden a la fórmula (I), se trata de derivados del 1,2,4-triazol, en los cuales el radical azol puede estar enlazado en la posición 1 o en la posición 4.

10 Sorprendentemente, las sustancias activas según el invento muestran un efecto fungicida considerablemente superior a aquél de los compuestos, a saber, trifenilimidazol y trifenil-1,2,4-triazol, conocidos del estado de la técnica. Por consiguiente, las sustancias activas según el invento representan un enriquecimiento de la técnica.

15 Como sales de los compuestos de la fórmula (I) entran en consideración sales con ácidos fisiológicamente tolerables. A éstos pertenecen preferiblemente los ácidos halogenhídricos, tales como por ejemplo, el ácido clorhídrico y el ácido bromhídrico, particularmente el ácido clorhídrico; los ácidos fosfórico, nítrico, carboxílico mono y bifuncionales e hidroxicarboxílicos, tales como por ejemplo, los ácidos acético, maléico, succínico, fumárico, tartárico, cítrico, salicílico, sórbico, láctico y 1,5-naftalenodisulfónico.

25 Para la reacción según la invención, como diluyentes entran en consideración disolventes orgánicos polares. A éstos pertenecen preferiblemente alcoholes, tales como metanol, etanol, butanol, isopropanol; y éteres, tales como éter dietílico o tetrahidrofurano. La reacción es llevada a cabo generalmente a temperaturas entre 0 y 30°C, preferiblemente entre 0 y 20°C. Para la misma, por un mol del compuesto de la fórmula (II), se aplica aproximadamente 1 mol de un hidruro complejo, tal como

30

hidruro bórico de sodio o alanato de litio. Para el aislamiento de los compuestos de la fórmula (I), se recoge el residuo en ácido clorhídrico diluido, subsiguientemente se ajusta a la reacción alcalina y se extrae con un disolvente orgánico. La elaboración ulterior procede en forma usual.

Las sustancias activas según el invento muestran un fuerte efecto fungitóxico. No dañan las plantas cultivadas en las concentraciones necesarias para combatir hongos. Por estas razones son apropiadas para el empleo como agentes protectores de plantas para combatir hongos. Los agentes fungitóxicos en la tarea de la protección de plantas son aplicados para combatir arquimicetos, hifomicetos, ascomicetos, basidiomicetos y hongos imperfectos.

Las sustancias activas según el invento tienen un amplio espectro de acción y pueden ser aplicadas contra hongos parasitarios que atacan las partes de planta crecidas encima del suelo o que atacan las plantas desde el suelo, así como contra agentes fitopatógenos transferibles por las semillas. Desarrollan una eficacia particularmente buena contra hongos parasitarios sobre partes de planta crecidas encima del suelo, tales como especies de *Erysiphe*, especies de *Podosphaera* y especies de *Venturia*, por ejemplo, contra agentes provocadores del añuble de manzanos (*Podosphaera leucotricha*), de la costra de manzanos (*Fusicladium dendriticum*) y del verdadero añuble de los pepinos (*Erysiphe cichoracearum*). Además muestran una alta eficacia contra enfermedades de cereales.

Ha de hacerse resaltar que las sustancias activas según el invento no solamente ejercen un efecto protectivo, sino que también pueden ser aplicadas con efecto sistemático. Así se logra proteger las plantas contra su ataque por hongos, de tal

manera que se suministra la sustancia activa a las partes de planta crecidas encima del suelo, por vía del suelo, por vía de los plantones o por vía de las semillas. Como agentes protectores de plantas, las sustancias activas según el invento pueden ser empleadas para la desinfección de semillas y para el tratamiento de partes de planta crecidas encima del suelo.

Las sustancias según el invento son bien tolerables por las plantas. Tienen tan solo una baja toxicidad para animales de sangre caliente, y gracias a su olor insignificante y a su buena tolerabilidad por la piel humana, no son desagradables en su manejo.

Las sustancias activas según el invento pueden ser elaboradas en las formulaciones usuales, tales como soluciones, emulsiones, suspensiones, polvos, pastas y granulados. Estas formulaciones son preparadas en forma conocida, por ejemplo, por mezclamiento de las sustancias activas con diluyentes, vale decir, disolventes líquidos, gases licuados puestos bajo presión y/o vehículos sólidos, eventualmente con el empleo de agentes tensioactivos, vale decir, emulsivos y/o agentes dispersantes y/o agentes espumantes. En el caso de la utilización del agua como diluyente, pueden emplearse por ejemplo, también disolventes orgánicos como disolventes auxiliares. Como disolventes líquidos entran en consideración esencialmente: Hidrocarburos aromáticos, tales como xileno, tolueno, benceno o alquilnaftalenos; hidrocarburos aromáticos clorados o hidrocarburos alifáticos clorados, tales como clorobencenos, cloroetilenos o cloruro de metileno; hidrocarburos alifáticos, tales como ciclohexano; parafinas, por ejemplo, fracciones de aceite mineral; alcoholes, tales como butanol o glicol, así como sus éteres y ésteres; cetonas, tales como acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona o ciclo

hexanona; disolventes fuertemente polares, tales como dimetilfor-
mamida y sulfóxido de dimetilo, así como agua; bajo diluyentes
o vehículos gaseosos licuados se entienden tales líquidos que
son gaseosos a la temperatura normal y bajo presión normal, por
5 ejemplo, gases impelentes de aerosoles, tales como hidrocarburos
halogenados, por ejemplo, freón; como vehículos sólidos en-
tran en consideración: minerales naturales molidos, tales como
caolines, arcillas, talco, creta, cuarzo, attapulguita, montmo-
rillonita y tierra de diatomeas, y minerales sintéticos molidos,
10 tales como ácido silícico altamente disperso, óxido de aluminio
y silicatos; entran en consideración como emulsivos y/o agentes
espumantes: emulsivos no iónogenos y aniónicos, tales como ésteres
de polioxietileno y ácidos grasos, éteres de polioxietileno
y alcoholes grasos, por ejemplo, éter alquilarilpoliglicólico,
15 sulfonatos alquílicos, sulfatos alquílicos, sulfonatos arílicos,
así como hidrolizados de albúmina, y como agentes dispersantes:
por ejemplo, lignina, lejías de desecho de sulfito y metilcelu-
losa.

Las sustancias activas según el invento pueden estar
20 presentes en las formulaciones en mezcla con otras sustancias
activas conocidas, tales como fungicidas, insecticidas, acarici-
das, nematocidas, herbicidas, sustancias protectoras contra da-
ños causados por aves y pájaros, agentes reguladores del creci-
miento de plantas, sustancias nutritivas de plantas y agentes
25 mejoradores de la estructura del suelo.

Las formulaciones contienen generalmente entre 0,1 y
95 %, preferiblemente entre 0,5 y 90 % en peso de sustancia ac-
tiva.

Las sustancias activas pueden ser aplicadas como ta-
30 les, en forma de sus formulaciones y de las formas de aplicación

5 preparadas de las últimas por dilución ulterior, tales como so-
luciones, emulsiones, suspensiones, polvos, pastas y granulados
en estado listo para el uso. La aplicación es efectuada en for-
ma usual, por ejemplo, por riego, rociada, pulverización, espol-
voreo, desinfección en seco, en húmedo, en mojado o en pasta
fangosa o por incrustación.

10 En la aplicación como fungicidas para el tratamiento
de las hojas, las concentraciones de sustancia activa en las
formas de aplicación pueden variar dentro de un margen amplio.
Por lo general, están entre 0,1 y 0,00001 %, preferiblemente
entre 0,05 y 0,0001 % en peso.

En el tratamiento de semillas, generalmente se nece-
sitan cantidades de sustancia activa de 0,001 a 50 g/kg de semi-
llas, preferiblemente de 0,01 a 10 g/kg.

15 Para el tratamiento del suelo son necesarias cantida-
des de sustancia activa de 1 a 1000 g, preferiblemente de 10 a
200 g/m³ de tierra.

20 Las sustancias activas tienen también una eficacia mi-
crobicida. A concentraciones un poco más elevadas existen tam-
bién propiedades reguladoras del crecimiento de las plantas.

Las múltiples posibilidades de aplicación surgen de
los siguientes ejemplos.

Ejemplo A Ensayo con Podosphaera / efecto sistemático

25 Disolvente : 4,7 partes en peso de acetona
Ag. dispersante: 0,3 partes en peso de éter alquilaril-poligli-
cólico
Agua : 95 partes en peso.

30 Se mezcla la cantidad de sustancia activa necesaria
para la deseada concentración de la sustancia activa en el lí-
quido de riego, con la cantidad indicada del disolvente y se

diluye el concentrado con la cantidad indicada de agua que contiene el aditivo mencionado.

Manzanos nacidos de semillas cultivados en tierra universal en el estado de desarrollo de 3 a 4 hojas, son regados dentro de una semana una vez con 20 cm³ del líquido de riego en la concentración indicada de la sustancia activa, calculada sobre 100 cm³ de tierra. Las plantas así tratadas, después del tratamiento, son inoculadas con conidias de *Podosphaera leucotricha*, y son colocadas en un invernáculo con una temperatura de 21-23°C y una humedad relativa de aire de aproximadamente 70%. A los 10 días de la incubación, se determina el ataque en los manzanos en % de aquél en las plantas testigos no tratadas, pero también inoculadas.

0 % significa ningún ataque, 100 % significa un ataque exactamente igual a aquél en las plantas testigos inoculadas.

Las sustancias activas, sus concentraciones y los resultados surgen de la siguiente tabla:

T A B L A A

Ensayo con *Podosphaera* / efecto sistemático

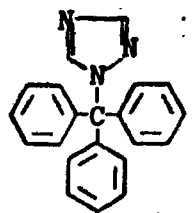
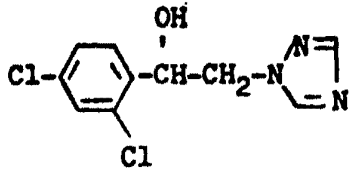
Sustancia activa	Ataque en % de aquél en las plantas testigos no tratadas a una concentración de la sustancia activa de 25 ppm
 <p>(conocido)</p>	100

TABLA A (Continuación)

Sustancia activa	Ataque en % de aquél en las plantas testigos no tratadas a una concentración de la sustancia activa de 25 ppm
<div style="text-align: center;">  </div>	1

Ejemplo B

Ensayo con *Podospaera* (añublo de manzanos)/efecto protectorio

Disolvente: 4,7 partes en peso de acetona

Emulsivo : 0,3 partes en peso de éter alquilaril-poliglicólico

Agua : 95 partes en peso.

Se mezcla la cantidad de sustancia activa necesaria para la deseada concentración de la sustancia activa en el líquido de rociada con la cantidad indicada del disolvente y se diluye el concentrado con la cantidad indicada de agua que contiene el aditivo mencionado.

La preparación es rociada sobre manzanos jóvenes nacidos de semillas en su estado de desarrollo de 4 a 6 hojas, el grado de mojadura de formación de gotas. Las plantas permanecen por 24 horas a 20°C y una humedad relativa de aire en 70 % en el invernáculo. Subsiguientemente son inoculadas por espolvoreo con conidias del agente provocador del añublo de manzanos (*Podospaera leucotricha*) y colocadas en un invernáculo con una temperatura de 21-23°C y una humedad relativa de aire de aproximadamente 70 %.

A los 10 días de la inoculación, se determina el ata-

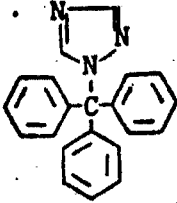
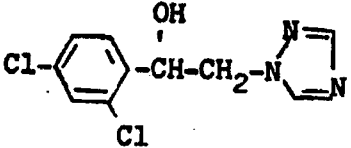
que en los manzanitos en % de aquél en las plantas testigos no tratadas, pero también inoculadas, significando 0 % ningún ataque y 100 % un ataque exactamente igual a aquél en las plantas testigos.

5 Las sustancias activas, sus concentraciones y los resultados surgen de la siguiente tabla:

T A B L A B

Ensayo con Podosphaera / efecto protectorio

10

Sustancia activa	Ataque en % de aquél en las plantas testigos no tratadas a una concentración de la sustancia activa de 0,00125 %
 <p>(conocido)</p>	85
	31

20

25

Ejemplo C

Ensayo con Erysibe / efecto protectorio

Disolvente: 4,7 partes en peso de acetona

30

Emulsivo : 0,3 partes en peso de éter alquilaril-poliglicólico

Agua : 95 partes en peso.

Se mezcla la cantidad de sustancia activa necesaria para la deseada concentración de la sustancia activa en el líquido de rociada con la cantidad indicada del disolvente y se diluye el concentrado con la cantidad indicada de agua que contiene el aditivo mencionado.

Esta preparación es rociada sobre plantas jóvenes de pepino en el estado de desarrollo de unas tres hojas hasta su mojadura al grado de formación de gotas. Para secarse, las plantas de pepino permanecen por 24 horas en el invernáculo. Entonces, para su inoculación, se espolvorean conidias del hongo Erysiphe cichoracearum. Subsiguientemente se colocan las plantas en el invernáculo de 23-24°C y de una humedad relativa de aire de aproximadamente 70 %.

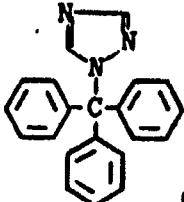
Al cabo de 12 días, se determina el ataque en las plantas de pepino en % de aquél en las plantas testigos no tratadas, pero también inoculadas.

0 % significa ningún ataque, 100 % significa un ataque exactamente igual a aquél en las plantas testigos.

Las sustancias activas, sus concentraciones y los resultados surgen de la siguiente tabla:

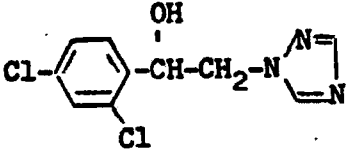
T A B L A C

Ensayo con Erysiphe / efecto protectorio

Sustancia activa	Ataque en % de aquél en las plantas testigos no tratadas a una concentración de la sustancia activa de 0,00062 %
 <p>(conocido)</p>	63

25
30

TABLA C (Continuación)

Sustancia activa	Ataque en % de aquél en las plantas testigos no tratadas a una concentración de la sustancia activa de 0,00062 %
<div style="text-align: center;">  </div>	50

Ejemplo D

Ensayo con *Fusicladium* (costra de manzano)/efecto protectorio

Disolvente: 4,7 partes en peso de acetona

Emulsivo : 0,3 partes en peso de éter alquilaril-poliglicólico

Agua : 95 partes en peso.

Se mezcla la cantidad de sustancia activa necesaria para la deseada concentración de la sustancia activa en el líquido de rociada con la cantidad indicada del disolvente y se diluye el concentrado con la cantidad indicada de agua que contiene el aditivo mencionado.

Con esta preparación se hace la rociada sobre manzanos jóvenes nacidos de semillas en su estado de desarrollo de 4 a 6 hojas hasta su mojadura. Las plantas permanecen en el invernáculo por 24 horas a 20°C y una humedad relativa de aire de 70 %. Subsiguientemente son inoculadas con una suspensión acuosa de conidias del agente provocador de la costra de manzanos (*Fusicladium dendriticum*) y son sometidas a la incubación durante 18 horas en una cámara húmeda a 18-20°C y 100 % de humedad relativa del aire. Entonces las plantas son colocadas nuevamente en el invernáculo por 14 días.

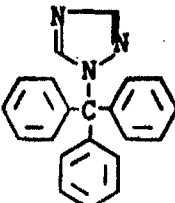
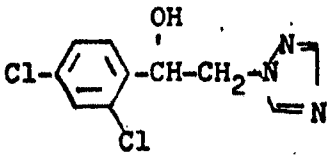
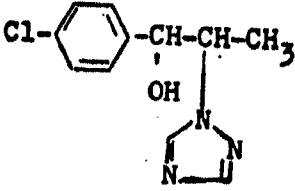
A los 15 días de la inoculación, se determina el ataque en los manzanitos en % de aquél en las plantas testigos no tratadas, pero también inoculadas, significando 0 % ningún ataque y 100 % un ataque igual a aquél en las plantas testigos.

5 Las sustancias activas, sus concentraciones y los resultados surgen de la siguiente tabla:

T A B L A D

Ensayo con Fusicladium / efecto protectorio

10

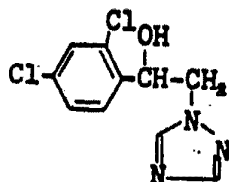
Sustancia activa	Ataque en % de aquél en las plantas testigos no tratadas a una concentración de la sustancia activa de 0,0025 %
<div style="text-align: center;">  <p>(conocido)</p> </div>	76
<div style="text-align: center;">  </div>	57
<div style="text-align: center;">  </div>	67

20

25

30

Ejemplo 1

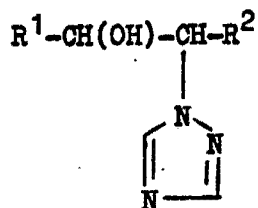




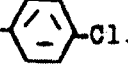


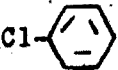

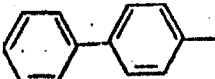
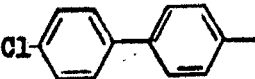
5
10
15
20

Se disuelven 25,6 g (0,1 mol) de *w*-[1,2,4-triazolil-(1)]-2,4-dicloroacetofenona en 610 ml de metanol y se mezcla la solución bajo agitación a 5-10°C con 6,3 g (0,15 moles) de hidruro bórico de sodio agregados en porciones. Subsiguientemente se agita durante una hora a la temperatura ambiente y se calienta durante una hora a la temperatura de ebullición. Después de la eliminación del disolvente por destilación, se mezcla el residuo con 250 ml de agua y 50 ml de ácido clorhídrico concentrado y se lo calienta durante 15 minutos a la temperatura de ebullición. Después de alcalinizarse la mezcla de reacción con lejía de sosa cáustica, el producto sólido de reacción puede ser aislado por filtración. Se lo recrystaliza en acetonitrilo acuos. Se obtienen 12 g (42 % de la teoría) de 1-[1,2,4-triazolil-(1)]-2-(2',4'-diclorofenil)-etan-2-ol del punto de fusión de 87°C.

25

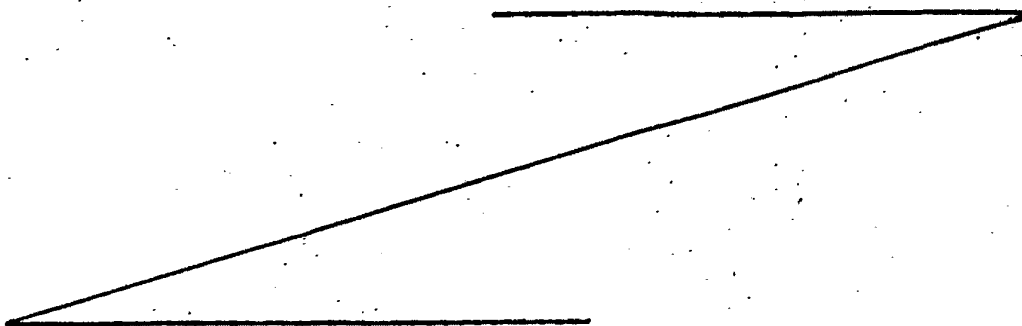
Análogamente al ejemplo precedente, se obtienen los siguientes compuestos, citados a título de ejemplo, de la fórmula general:



Ejemplo No.	R ¹	R ²	P.f. °C
5 2		CH ₃	113-116
3			123-128
10 4			144-152
5 5			192-195
15 6		H	182
7		H	220

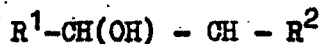
20

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.



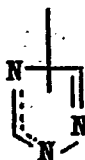
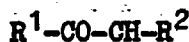
REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para preparar triazolil-alcoholes,
de fórmula general



(I)

10 en la que R^1 es alquilo, cicloalquilo, arilo y arilo sustituido,
 R^2 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo y arilo sustitui-
do, y R^1 y R^2 pueden estar ciclizados para formar eventualmente
un anillo alifático, y sus sales; caracterizado porque triazolil-
-alcoholes de fórmula



20 en la que R^1 y R^2 se definen como anteriormente, se reducen con
hidruros complejos, eventualmente en presencia de un disolvente
polar, a temperaturas entre 0 y 30°C, con preferencia entre 0
y 20°C.

2ª.- Procedimiento para preparar triazolil-alcoholes,
tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

25 Esta Memoria consta de 15 hojas, escritas a máquina
por una sola cara.

Madrid

17 ENE. 1977

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

GÓMEZ ACEBO Y MUDEY
S. A. Firmado por L. García Fernández