

Triazolyloximinoderivate, ihre Synthese und biologische Wirkung*

Triazolyloximino Derivatives, their Preparation and Biological Activity

Jean Kocur*, Hilmar Mildenerger und Burkhard Sachse

Hoechst AG, Pflanzenschutzforschung-Chemie, G. 830, Postfach 800320, D-6230 Frankfurt

Herrn Prof. Dr. Klaus Weissermel zu seinem 60. Geburtstag

Z. Naturforsch. **37b**, 902-906 (1982); eingegangen am 23. Dezember 1981

Triazolyloximino Derivatives, Fungicides

Triazolyloximinoethers are fungicides with high activity. Methods for the synthesis of these compounds and their stereochemistry are reviewed.

Einleitung

In den letzten Jahren sind Derivate des 1.2.4-Triazols, so z. B. 1-(*p*-Chlorphenoxy)-3.3-dimethyl-1-(1.2.4-triazol-1-yl)-2-butanon (Triadimefon) und Bis-phenyl-(3-trifluormethylphenyl)-1-(1.2.4-triazol-1-yl)-methan (Fluotrimazol) mit guter fungizider Mehltau- und Rostwirkung bekannt geworden [1, 2].

Es wurde nun gefunden, daß die Oximinoderivate (3) und (4) ebenfalls eine zum Teil sehr gute Mehltauwirkung zeigen [3].

Herstellung der Oximinoverbindungen und ihre Stereochemie

Ausgangsmaterial zur Synthese der Verbindungen (3) und (4) ist das bekannte [4], aus 1.2.4-Triazol und Brompinakolon hergestellte 3.3-Dimethyl-1-(1.2.4-triazol-1-yl)-butan-2-on (1). Die aktive Methy-

lengruppe von 1 läßt sich durch Umsetzung mit Isoamylnitrit in Gegenwart von Alkoholat in eine Oximinogruppe überführen.

Durch O-Alkylierung mit reaktiven Halogenverbindungen, wie z. B. Benzyl-, Alkyl-, Propargylhalogeniden oder α -Halogenestern erhält man die Derivate 3.

Beispiel 1:

1-(1.2.4-Triazol-1-yl)-1-oximino-3.3-dimethylbutanon-2 (2)

Zu einer aus 34,5 g (1,5 g-Atom) Natrium und 680 ml absolutem Ethanol hergestellten Lösung gibt man bei 0 °C portionsweise 250,5 g (1,5 mol) 1-(1.2.4-Triazol-1-yl)-3.3-dimethylbutan-2-on. Anschließend werden 175,5 g (1,5 mmol) Isoamylnitrit so zugeotropft, daß die Temperatur nicht über 10 °C ansteigt. Man läßt 8 h bei 22 °C nachrühren, zieht das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer weitgehend ab, löst den Eindampfrückstand in 1,5 l Eiswasser und extrahiert 3-mal mit je 200 ml Methylenchlorid. Die wäßrige Phase wird langsam mit konzentrierter Salzsäure versetzt, bis der pH-Wert 3-4 beträgt. Das Produkt wird abgesaugt und getrocknet. Man erhält 207 g (70,4% d. Th.) der gewünschten Oximinoverbindung vom Schmelzpunkt 135-137 °C.

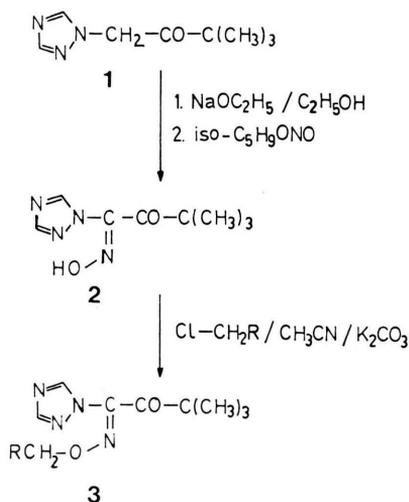
60 MHz-¹NMR-Spektrum (DMSO-d₆):

- δ 1,25 (s; 9H, C(CH₃)₃);
- 8,10 (s; 1H, Triazol-H);
- 8,95 (s; 1H, Triazol-H);
- 13,0 (s; 1H, OH).

Beispiel 2:

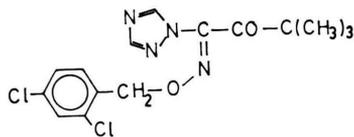
1-(1.2.4-Triazol-1-yl)-1-(2.4-dichlorbenzyloximino)-3.3-dimethylbutanon-2-on

Zu einer Mischung aus 19,6 g (0,1 mol) 1-(1.2.4-Triazol-1-yl)-1-oximino-3.3-dimethylbutan-2-on, 15,3 g (0,11 mol) Kaliumcarbonat und 1 g Kaliumiodid in 100 ml Acetonitril. Man rührt 36 h bei 23 °C, filtriert, dampft ein, nimmt den Eindampfrückstand



* Sonderdruckanforderungen an Dr. J. Kocur.
0340-5087/82/0700-0902/\$ 01.00/0

in Methylenechlorid auf, wäscht mit Wasser, trocknet und erhält als Eindampfrückstand 33,1 g (93,2% d. Th.) des gewünschten Produktes als DC-sauberes Öl mit dem Brechungsindex n_D^{25} : 1,5480.



Analyse: $C_{15}H_{16}Cl_2N_4O_2$ Mol.-Masse 355

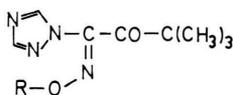
Ber. C 50,70 H 4,51 N 15,77,
Gef. C 50,7 H 4,7 N 15,7.

60 MHz- 1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$):

δ 1,25 (s; 9H, $C(CH_3)_3$);
5,30 (s; 2H, O- CH_2 -Aryl);
7,25 (s; breit 2H, Aryl-H);
7,40 (s; breit 1H, Aryl-H);
7,95 (s; 1H, Triazol-H);
8,90 (s; 1H, Triazol-H).

Analog wurden die in Tab. I aufgeführten Beispiele 3–12 hergestellt.

Tab. I.

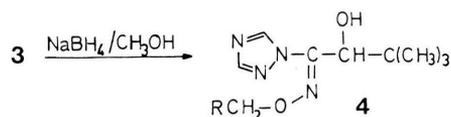


Bei- spiel Nr.	R	Schmp. [$^{\circ}C$]/ n_D
3	Benzyl-	n_D^{26} 1,5327
4	4-Chlorbenzyl-	n_D^{26} 1,5430
5	3,4-Dichlorbenzyl-	n_D^{22} 1,5491
6	2-Methylbenzyl-	n_D^{22} 1,5330
7	3-Phenoxybenzyl-	75–76
8	Benzoxazolyl-2-methyl-	n_D^{24} 1,5491
9	2-Methyloxidiazolyl-5-methyl-	n_D^{19} 1,5089
10	4-Methylpyron-2-methyl-6-	Sirup
11	- $CH_2-CH=CH_2$	n_D^{22} 1,4923
12	- $CH(CH_3)-COOHC_3$	n_D^{23} 1,4810

In den Verbindungen (2) und (3) erhält das Atom C_1 durch die Bindung zum Stickstoff die Oxidationsstufe eines Carbonsäurekohlenstoffs. Die Verbindungen des Typs (2) und (3) können daher als Hydroxamsäurederivate (Amidoxime) aufgefaßt werden. Es ist bekannt, daß Amidoxime als *syn/anti*- bzw. E/Z-Gemische auftreten können [5].

Die NMR-Spektren von 2 und 3 zeigen nun, daß diese Verbindungen hauptsächlich in einer der beiden Formen vorliegen, weil für die Triazolprotonen in 2 und 3 und für die Methylengruppe in 3 jeweils nur ein Signal erscheint.

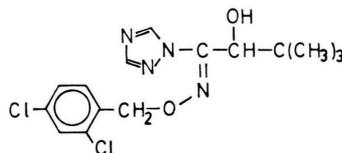
Die Entscheidung, ob es sich um die E- oder Z-Form handelt, ist daher zunächst nicht möglich. Vergleicht man aber die NMR-Spektren der Ketone (3) mit denen der durch Boranatreduktion erhaltenen Alkohole (4), so fällt auf, daß das Signal der Methylengruppe nicht verschoben ist. Dies ist nur mit der Z-Form für die Ketone (3) vereinbar, in der die Methylengruppe nicht den elektronischen Einflüssen (deshielding effect) der Carbonylgruppe ausgesetzt ist.



Beispiel 13:

1-(1,2,4-Triazol-1-yl)-1-(2,4-dichlorbenzyloximino)-2-hydroxy-3,3-dimethylbutan

41,1 g (0,116 mol) 1-(1,2,4-Triazol-1-yl)-1-(2,4-dichlorbenzyloximino)-3,3-dimethylbutan-2-on werden in 250 ml Methanol gelöst. Bei 0 $^{\circ}C$ werden 3,14 g (0,083 mol) Natriumborhydrid portionsweise zugesetzt. Man läßt 2 h bei 0 $^{\circ}C$ und 3 h bei 22 $^{\circ}C$ nachrühren, dampft ein, suspendiert den Rückstand



in Methylenechlorid, versetzt mit Wasser, stellt den pH-Wert mit 2 n Salzsäure auf 3 ein, trennt die Phasen und erhält nach Trocknung und Abziehen des Lösungsmittels 39,0 g (94,2% d. Th.) des gewünschten Carbinols vom Schmelzpunkt 98–99 $^{\circ}C$.

Analyse: $C_{15}H_{18}Cl_2N_4O_2$ Mol.-Masse 357

Ber. C 50,42 H 5,04 N 15,69,
Gef. C 50,4 H 5,2 N 15,8.

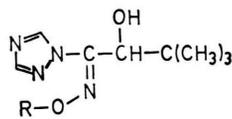
60 MHz- 1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$):

0,80 (s; 9H, $C(CH_3)_3$);
4,65 (s breit; 1H, - $CH-OH$);
5,25 (s; 2H, O- CH_2 -Aryl);
7,25 (m; 2H, Ar-H);
7,40 (s breit; 1H, Ar-H);
8,00 (s; 1H, Triazol-n) + OH;
9,05 (s; 1H, Triazol-H).

Analog wurden die in Tab. II aufgeführten Alkohole hergestellt.

Es ist bekannt [6], daß Derivate des 1,2,4-Triazols mit Salzen von Übergangsmetallen wie $CuCl_2$ oder $ZnCl_2$ Komplexverbindungen bilden.

Tab. II.



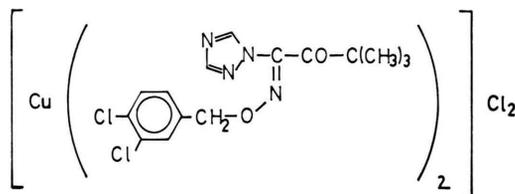
Bei- spiel Nr.	R	Schmp. [°C]/ <i>n</i> _D
14	4-Chlorbenzyl-	80–82
15	3,5-Dichlorbenzyl	123–124
16	Benzoxazolyl-2-methyl	113–115
17	2-Methyloxidiazolyl-5-methyl-	Sirup
18	4-Methylpyron-2-methyl-	Sirup
19	-CH(CH ₃)-COOCH ₃	<i>n</i> _D ²³ 1,4882
20	-CH ₂ -CH=CH ₂	<i>n</i> _D ²⁰ 1,5026
21	-CH ₂ -C≡CH	94–97
22	Benzhydryl-	Sirup

Beispiel 23 zeigt, daß auch die Ketone (3) diese Reaktion eingehen.

Beispiel 23:

Kupferchloridkomplex des 1-(1,2,4-Triazol-1-yl)-(3,4-dichlorbenzyloximino)-3,3-dimethylbutan-2-ons

10 g (0,0282 mol) 1-(1,2,4-Triazol-1-yl)-1-(3,4-dichlorbenzyloximino)-3,3-dimethylbutan-2-on werden in 20 ml Ethanol gelöst und mit 2,4 g (0,0141 mol) Kupfer-(II)-chlorid-dihydrat in 30 ml Ethanol versetzt. Man rührt 2 h bei 50 °C und 14 h bei 22 °C,



dampft ein, digeriert den Rückstand mit Diisopropylether, saugt ab und erhält 10 g (82% d. Th.) des gewünschten Kupferkomplexes vom Schmelzpunkt 139–141 °C als grau-grünes Pulver.

Analyse: C₃₀H₃₂Cl₆N₈O₄Cu Mol.-Masse 864,5

Ber. C 41,64 H 3,70 N 12,96,
Gef. C 41,7 H 3,8 N 12,8.

Biologische Wirksamkeit

Zur Ermittlung der fungiziden Wirksamkeit wurden die Verbindungen im Gewächshaus einer breiten Prüfung an verschiedenen phytopathogenen Pilzen unterzogen. Dabei konnte eine z. T. hervorragende Wirkung der Verbindungen gegen zahlreiche wirtschaftlich bedeutende Pilze wie z. B. Echte Mehltauarten und Rostpilze an Obst-, Gemüse- bzw. Getreide und Zierpflanzen, *Piricularia oryzae* an Reis,

Venturia inaequalis an Apfel und *Cercospora beticola* an Zuckerrüben nachgewiesen werden.

I. Methoden zur Ermittlung der fungiziden Wirksamkeit bei verschiedenen Pilzen

1. Mehltau an Gerste (*Erysiphe graminis f. sp. hordei*)

a) Curative Eigenschaften

Gerstenpflanzen werden im 3-Blattstadium mit Konidien des Gerstenmehltaus (*Erysiphe graminis sp. hordei*) inokuliert und in einem Gewächshaus bei 20 °C und einer relativen Luftfeuchte von 90–95% aufgestellt. 3 Tage nach Inokulation werden die Pflanzen mit den in Tab. III aufgeführten Verbindungen in den Wirkstoffkonzentrationen von 250, 125, 60, 30, 15, 8, 4, 2 und 1 ppm Wirkstoff behandelt. Nach einer Inkubationszeit von 10 Tagen werden die Pflanzen auf Befall mit Gerstenmehltau untersucht. In Tab. III ist der Wirkungsgrad (in %) der Verbindungen im Vergleich zur Kontrolle (unbehandelte, infizierte Pflanzen) ausgedrückt.

Tab. III. Curative Wirksamkeit verschiedener Verbindungen gegen Gerstenmehltau in Prozent Wirkungsgrad bei ppm Wirkstoff.

Beispiel Nr.	250	125	60	30	15	8	4	2	1
2	100	100	100	100	100	97	95	90	85
4	100	100	100	97	95	90	85	75	65
3	100	100	100	97	95	85	65	40	0
5	100	100	100	100	100	97	95	90	85
23	100	100	100	100	97	95	90	90	85
6	100	100	97	95	90	85	65	40	0
8	100	100	97	95	85	65	40	0	0
17	100	100	97	95	85	75	65	40	0
15	97	90	85	75	65	0	0	0	0
13	100	97	90	85	75	65	0	0	0
14	100	100	100	97	95	85	65	40	0
19	97	95	85	65	40	0	0	0	0
20	100	97	95	85	65	40	0	0	0
unbehandelte, infizierte Pflanzen 0									

b) Wurzelsystemische Eigenschaften

Anzuchterde wird mit den in Tab. IV genannten Verbindungen und Wirkstoffkonzentrationen behandelt. Anschließend erfolgt die Einsaat der Gerstenkörner. 10–12 Tage später werden die aufgelaufenen Pflanzen im 2–3-Blattstadium mit Sporen von *Erysiphe graminis f. sp. hordei* inokuliert. 14 Tage nach Inokulation erfolgt die Auswertung

der Versuche. In Tab. IV ist der Wirkungsgrad (in %) der Verbindungen im Vergleich zur Kontrolle (unbehandelter Boden, infizierte Pflanzen) ausgedrückt.

Tab. IV. Fungizide Wirkung gegen Gerstenmehltau nach Aufnahme der Verbindungen über die Wurzeln, in Prozent Wirkungsgrad bei ppm Wirkstoff (bezogen auf Bodenvolumen).

Beispiel Nr.	20	10	5	2,5	1,2
8	100	100	97	95	85
11	100	100	100	97	80
9	100	97	95	90	85
16	100	100	97	95	90
17	100	100	97	95	90
20	100	100	100	100	95
21	100	100	100	100	95

unbehandelte, infizierte Pflanzen 0

2. Mehltau an Gurke (*Erysiphe cichoracearum*)

a) Curative Eigenschaften

Gurkenpflanzen (Sorte Delikateß) werden im 2-Blattstadium mit einer Konidiensuspension von Gurkenmehltau (*Erysiphe cichoracearum*) stark inokuliert. Nach dem Antrocknen des Wirkstoffbelages werden die Pflanzen in einem Gewächshaus bei 22 °C und 90% relativer Luftfeuchte aufgestellt. Drei Tage nach Infektion werden die Pflanzen mit den in Tab. V genannten Verbindungen und Wirkstoffkonzentrationen behandelt. 10 Tage später erfolgt die Auswertung der Versuche. In Tab. V ist

Tab. V. Curative Wirksamkeit verschiedener Verbindungen gegen Gurkenmehltau in Prozent Wirkungsgrad bei ppm Wirkstoff.

Beispiel Nr.	250	125	60	30	15	8	4	2	1
4	100	100	100	100	100	97	90	85	40
2	100	100	100	100	97	90	85	75	40
3	100	100	100	97	95	85	65	40	0
5	100	100	100	100	100	97	95	90	85
23	100	100	100	97	95	90	85	75	65
15	100	100	97	90	85	65	40	0	0
14	100	97	95	90	85	65	40	0	0
19	100	97	95	90	85	65	0	0	0
17	100	100	97	90	85	65	40	0	0
22	97	95	90	75	65	40	0	0	0
21	100	97	85	75	40	0	0	0	0

unbehandelte, infizierte Pflanzen 0

der Wirkungsgrad (in %) der Verbindungen im Vergleich zur Kontrolle (unbehandelte, infizierte Pflanzen) ausgedrückt.

3. Reisbräune an Reis (*Piricularia oryzae*)

a) Prophylaktische Eigenschaften

Reispflanzen der Sorte Ballila werden im 4-Blattstadium mit den in Tab. VI genannten Verbindungen in den Aufwandmengen von 500, 250, 125, 60, 30 und 15 ppm Wirkstoff behandelt. Nach dem Antrocknen des Wirkstoffbelages werden die Pflanzen mit einer Sporensuspension von *Piricularia oryzae* inokuliert und für 30 h in eine Klimakammer mit ca. 100% rel. Luftfeuchtigkeit und 25 °C gestellt. Anschließend kommen die Pflanzen in ein Gewächshaus mit 85–90% rel. Luftfeuchte und ca. 25 °C zurück. Ca. 10 Tage nach Inokulation erfolgt die Auswertung der Versuche. In Tab. VI ist der Wirkungsgrad der Verbindungen (in %) im Vergleich zur Kontrolle (unbehandelte, infizierte Pflanzen) ausgedrückt.

Tab. VI. Prophylaktische Wirkung einiger Verbindungen gegen *Piricularia oryzae* an Reis in Prozent Wirkungsgrad bei ppm Wirkstoff.

Beispiel Nr.	500	250	125	60	30	15
3	100	97	90	85	65	0
5	100	97	90	85	75	65
23	100	97	65	40	0	0
6	100	95	85	75	40	0
8	97	90	85	65	40	0

unbehandelte, infizierte Pflanzen 0

II. Ergebnisse der fungiziden Prüfung im Gewächshaus

Die Ergebnisse der fungiziden Prüfungen sind in den folgenden Tabn. III–VI dargestellt.

Die Verbindungen zeigen einen Schwerpunkt in der Bekämpfung Echter Mehlaupilze.

Bei einem Vergleich der jeweils besten Verbindungen aus der vorliegenden chemischen Gruppe ergibt sich, daß die Ketone (3) auf die Blätter appliziert, im allgemeinen stärkere fungizide (curative) Wirkung gegenüber Gurkenmehltau aufweisen, als die Alkohole (4) (Tab. III).

Im Gegensatz zu Tab. III läßt Tab. IV erkennen, daß die Alkohole über den Boden appliziert, und

damit bei Aufnahme über die Wurzeln eine stärkere fungizide Wirkung aufweisen, als die Ketone.

Gelegentlich werden allerdings bei diesem Applikationsverfahren Symptome von Pflanzenunverträglichkeit in Form von Wuchshemmungen beobachtet.

Auch aus Tab. V geht die im Vergleich zu den Alkoholen bessere fungizide Wirkung der Ketone gegenüber Gurkenmehltau hervor, wenn die Verbindungen als Blattfungizid auf die Gurkenblätter appliziert wurden.

Tab. VI zeigt die gute fungizide Wirkung einiger Ketone gegen *Piricularia oryzae* an Reis. Die Alko-

hole (entsprechend chemischer Teil, Tab. II) sind hinsichtlich ihrer Wirkung praktisch ohne Bedeutung und werden daher hier nicht aufgeführt.

Zusammengefaßt kann festgestellt werden, daß die vorliegenden Verbindungen aus der chemischen Gruppe der Triazolyloximinoketone bzw. -alkohole interessante fungizide Eigenschaften gegen phytopathogene Pilze aufweisen, die im Getreide-, Obst-, Gemüse- und Zierpflanzenbau von großer wirtschaftlicher Bedeutung sind und nach Einsatz dieser Mittel sehr gut sowohl prophylaktisch als auch curativ gekämpft werden können.

-
- [1] R. Wegler, Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel Bd. 4, 1977, S. 206.
[2] K. H. Büchel, Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfung 1977, S. 151.
[3] DOS 3005899 (16. 2. 80/3. 9. 81) Hoechst AG.

- [4] DOS 2756269 (16. 12. 77/21. 6. 79) Bayer AG.
[5] Houben-Weyl, Methoden der org. Chemie Bd. 10/4 S. 282.
[6] DOS 2600799 (10. 1. 76/14. 7. 77) Bayer AG.