

## METODY SYNTEZY ZWIĄZKÓW 1,2,4-TRIAZOLU STOSOWANYCH W ROLNICTWIE

Maria Kamińska

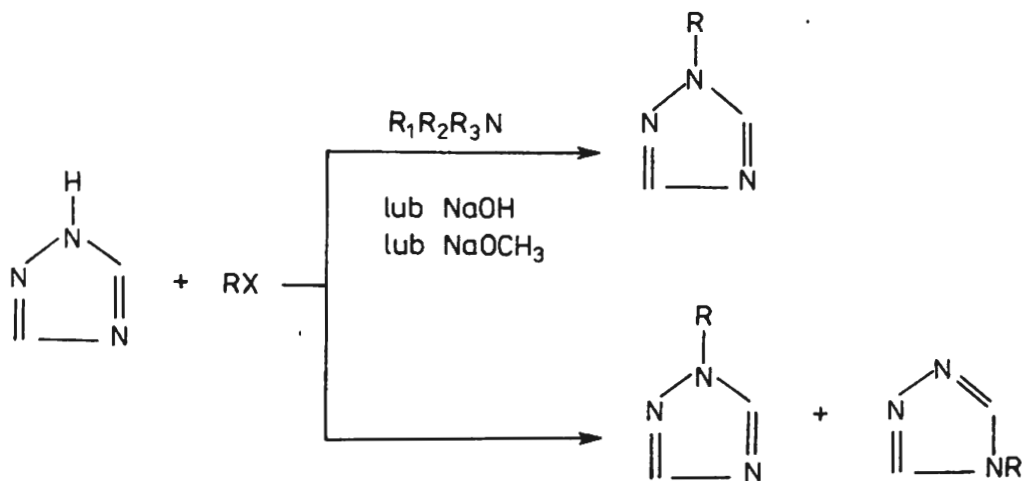
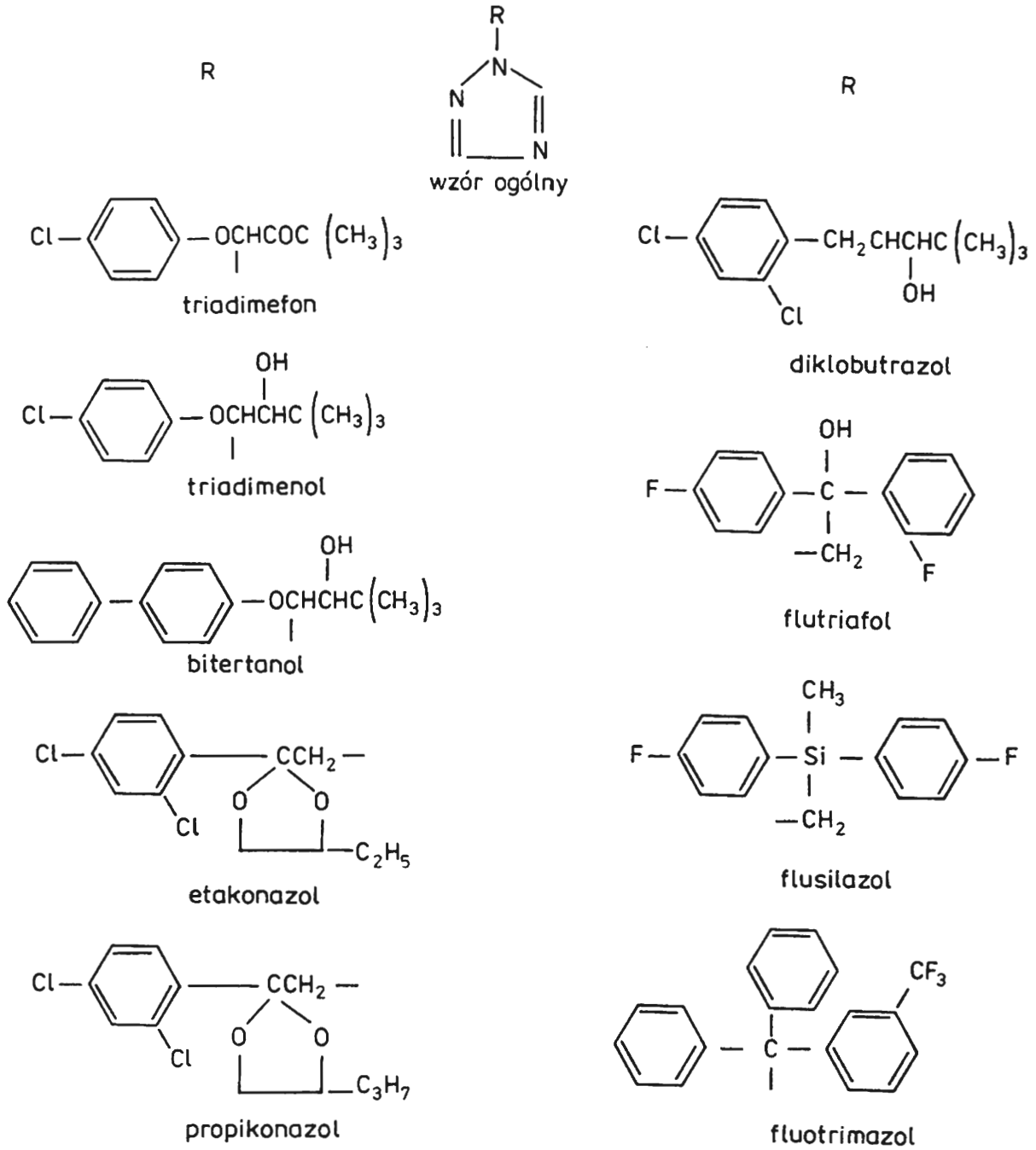
Instytut Chemii Podstawowej, Politechnika Szczecińska

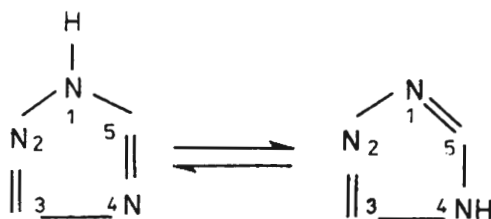
Spośród związków z układem 1,2,4-triazolu do najbardziej przydatnych w rolnictwie z uwagi na ich sposób i zakres działania można zaliczyć: triadimefon, triadimenol, bitertanol, etakonazol, propikonazol, diklobutrazol, flutriafol, flusilazol i fluotrimazol.

Pod względem budowy wszystkie wymienione połączenia są monopodstawionymi związkami 1H-1,2,4-triazolu, a podstawniki znajdują się tylko w pozycji 1 pierścienia heterocyklicznego. Fakt, że omawiane związki różnią się między sobą jedynie budową podstawnika na N-1, znalazł swój wyraz w jednakowym ogólnym schemacie otrzymywania każdego z tych połączeń. Polega on na reakcji 1,2,4-triazolu ze związkami RX, gdzie R oznacza podstawnik o takiej samej budowie jak podstawnik w syntetyzowanym produkcie, bądź podstawnik, z którego po wprowadzeniu na pierścień 1,2,4-triazolu, uzyskuje się pożądaný produkt drogą przemian chemicznych, natomiast X oznacza chlorowec, najczęściej brom.

Syntezę 1-podstawionych 1,2,4-triazoli można przeprowadzić w kilku wariantach, a mianowicie: w reakcji 1,2,4-triazolu z RX w obojętnym polarnym rozpuszczalniku, którym najczęściej jest acetonitryl, lub w reakcji 1,2,4-triazolu z RX, w obecności III-rzędowych amin jako akceptorów kwasów, lub też w reakcji soli sodowych bądź potasowych 1,2,4-triazolu z RX. Sole 1,2,4-triazolu z metalami alkalicznymi można otrzymać działając na 1,2,4-triazol takimi czynnikami jak wodoroki, alkohole lub alkoholowe roztwory wodorotlenków tych metali.

Produktami reakcji alkilowania 1,2,4-triazolu, oprócz oczekiwanych związków podstawionych w pozycji 1, mogą być również izomery podstawione w pozycji 4. Możliwość dwukierunkowego przebiegu reakcji alkilowania 1,2,4-triazolu jest rezultatem tautomerii. 1,2,4-triazol można przedstawić za pomocą dwóch struktur tautome-

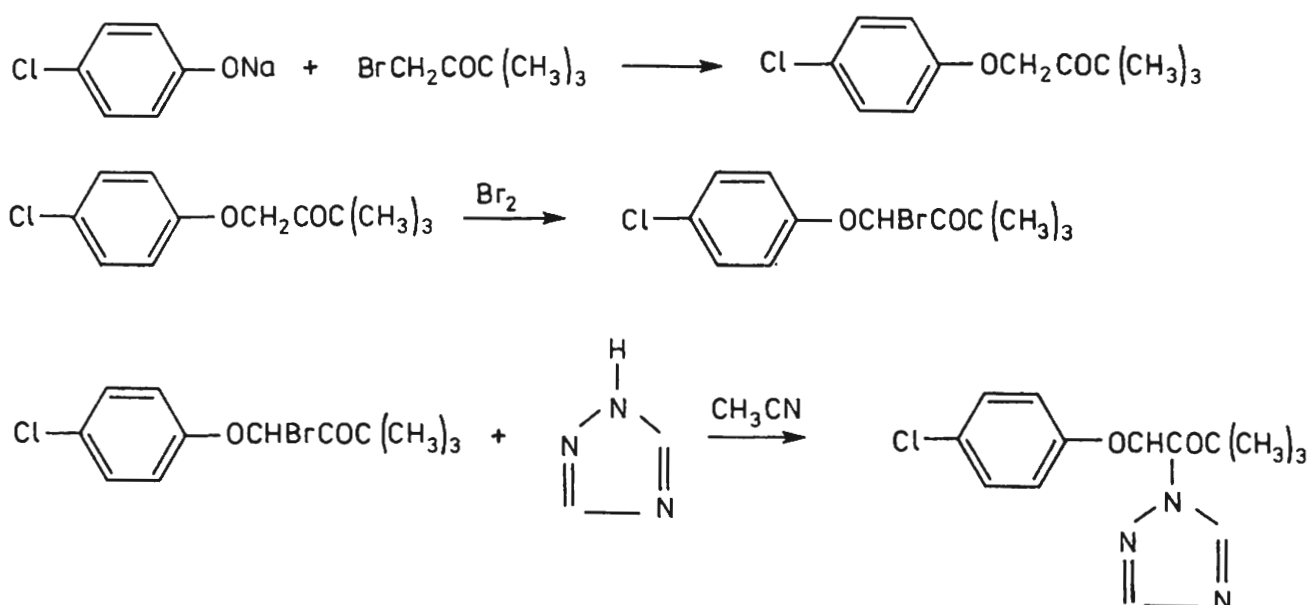




rycznych. Od pierwszej struktury wywodzą się izomery z podstawnikami w położeniu 1, od drugiej natomiast izomery z podstawnikami w położeniu 4. Stwierdzono, że w przeważającej ilości syntez, w których prowadzono reakcję alkirowania 1,2,4-triazolu w obecności akceptorów kwasów, bądź stosowano do reakcji sole 1,2,4-triazolu, otrzymywano 1-podstawione izomery. Natomiast w tych nielicznych przypadkach, w których powstawała mieszanina obu izomerów, izomer 1-podstawiony tworzył się w zdecydowanie większej ilości.

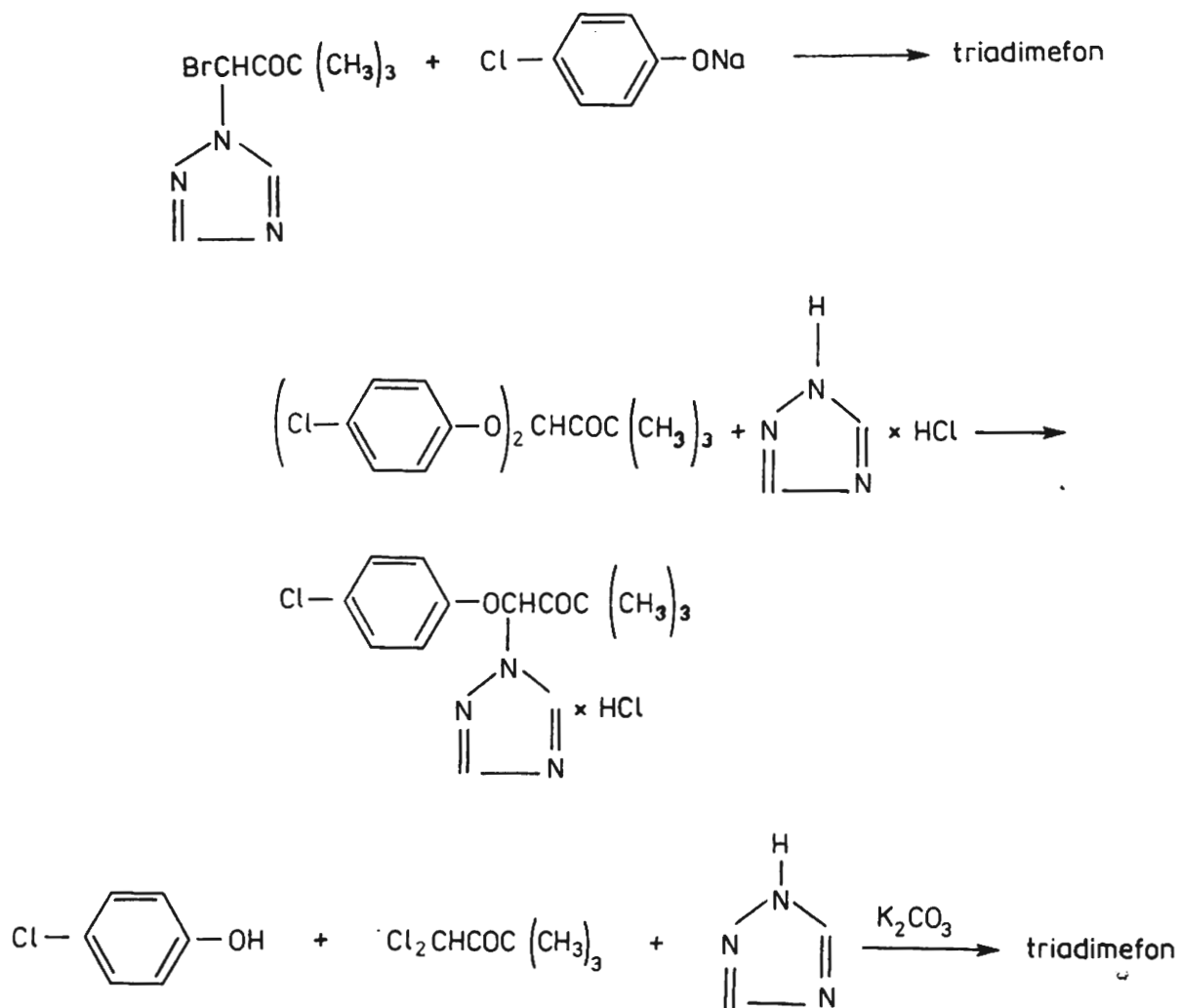
### TRIADIMEFON

Po raz pierwszy triadimefon czyli 1-(4-chlorofenoksy)-3,3-dimetylo-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilo)-butan-2-on otrzymano w następującym ciągu syntez (pat. 1, 2): w reakcji 1-bromo-3,3-dimetylobutan-2-onu z 4-chlorofenolanem sodu, otrzymanym z 4-chlorofenolu i etanolu sodu uzyskano 1-(4-chlorofenoksy)-3,3-dimetylobutan-2-on, który następnie bromowano do 1-bromo-1-(4-chlorofenoksy)-3,3-dimetylobutan-2-onu. W dalszej kolejności uzyskanym bromoketonem alkirowano 1,2,4-triazol. Reakcję prowadzono we wrzącym acetonitrylu. W kilku następnych pracach triadimefon otrzymano w takim samym ciągu syntez z tym, że wprowadzano pewne modyfikacje w sposobie syntezy 1-(4-chlorofenoksy)-3,3-dimetylobutan-2-onu. Związek ten otrzymywano z 4-chlorofenolu i 1-chloro- lub 1-bromo-3,3-dimetylo-



butan-2-onu we wrzącym acetonie w obecności jodku sodu (pat. 3) lub w obecności węglanu potasu (pat. 4) lub też w obecności mieszaniny jodku sodu i węglanu potasu (pat. 5).

Syntezę triadimefonu z tych samych substratów co w metodach przedstawionych powyżej, ale poprzez inne produkty pośrednie, a mianowicie: w reakcji 1,2,4-triazolu z 2-bromo-3,3-dimetylobutan-2-onem otrzymano 1H-(1,2,4-triazol-1-ilo)-3,3-dimetylobutan-2-on, który bromowano do odpowiedniego  $\alpha$ -bromoketonu, opisano w pa-

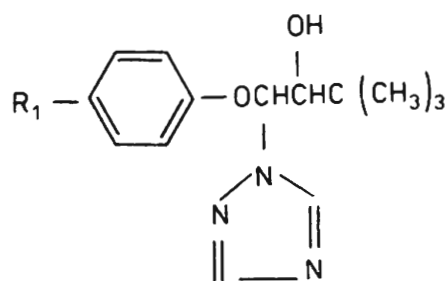


tencie 6. Działając na uzyskany  $\alpha$ -bromoketon 4-chlorofenolanem sodu otrzymano triadimefon. Natomiast w patencie 2 przedstawiono syntezę chlorowodoru triadimefonu. Otrzymano go z 1,1-di-(4-chlorofenoksy)-3,3-dimetylobutan-2-onu i chlorowodoru 1,2,4-triazolu.

Oryginalny jednoetapowy sposób syntezy omawianego związku przedstawiono w patencie 7. Związek ten uzyskano w reakcji 4-chlorofenolu z 1,2,4-triazolem i 1,1-dichloro-3,3-dimetylobutan-2-onem. Reakcję prowadzono w metyloizobutyloketonie w obecności węglanu potasu.

## TRIADIMENOL I BITERTANOL

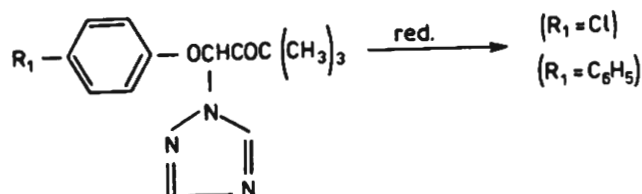
Z uwagi na bardzo zbliżoną budowę obydwu związków można przedstawić wzorem, w którym  $R_1$  oznacza chlor w przypadku triadimenolu, czyli 1-(4-chlorofenoksy)-3,3-dimetylo-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilo)-butan-2-olu, bądź  $R_1$  oznacza fenyl w przypadku bitertanolu czyli 1-(1,1-bifenyl-4-yloksy)-3,3-dimetylo-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilo)-butan-2-olu.



Przedstawione w patentach sposoby wytwarzania któregośkolwiek z tych połączeń są równocześnie zastrzeżone i dla drugiego.

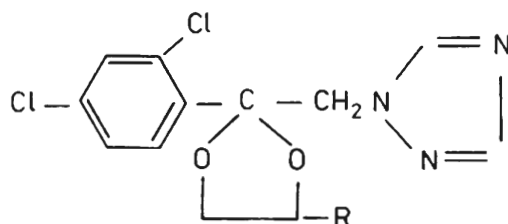
Wszystkie przeprowadzone dotychczas metody syntezy triadimenolu i bitertanolu polegają na reakcji redukcji odpowiednich triazoliloketonów, a różnią się między sobą rodzajem czynników redukujących i warunkami w jakich prowadzony jest proces redukcji. Oczywiście triadimenol uzyskuje się przez redukcję triadimefonu. Najczęściej jako czynnik redukujący stosowano borowodorek sodu w metanolu (pat. 8,9).

Redukcję triadimefonu w układzie dwufazowym, stosując jako czynnik redukujący borowodorek sodu w mieszaninie z 1% wodnym roztworem wodorotlenku sodu i toluenem opisano w patencie 10. Jeszcze innym czynnikiem redukującym, który zastosowano do syntezy triadimenolu i bitertanolu było połączenie uzyskane z kwasu mrówkowego i trietyloaminy zmieszanych w stosunku 5:2 (pat. 11). Natomiast stosując jako czynnik redukujący tri-(2-propanolan) glinu w 2-propanolu przeprowadzono redukcję stereoselektywną (pat. 12). W wyniku reakcji przeprowadzonej pod ciśnieniem 4-5 barów uzyskano produkt, który zawierał 85,0% enancjomerów treo określanych jako Forma A i 11,5% enancjomerów erytro (Forma B) w przypadku triadimenolu, bądź 73,2% Formy A i 19,8% Formy B w przypadku bitertanolu.

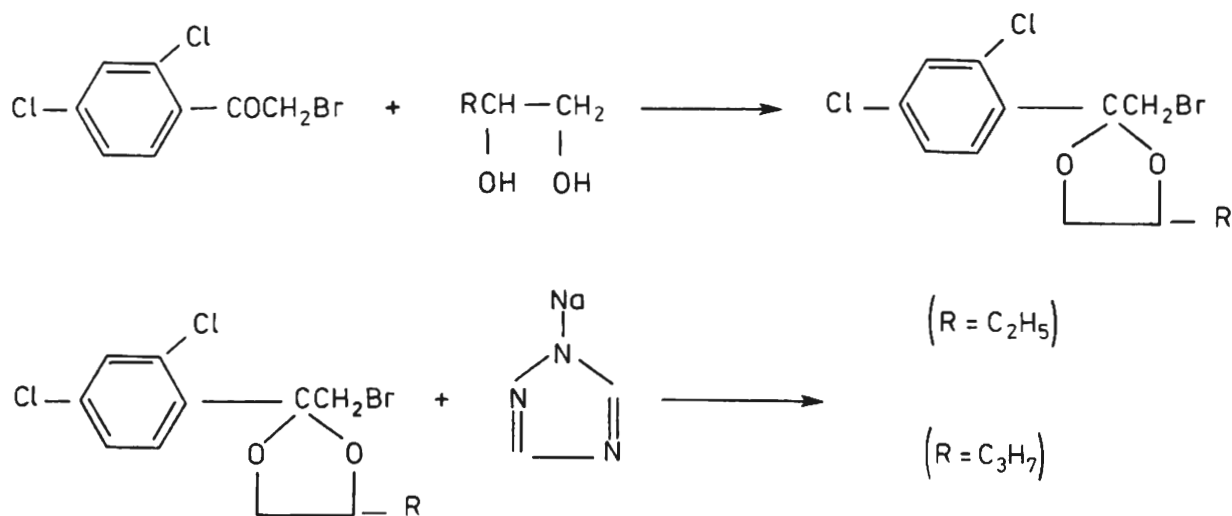


## ETAKONAZOL I PROPIKONAZOL

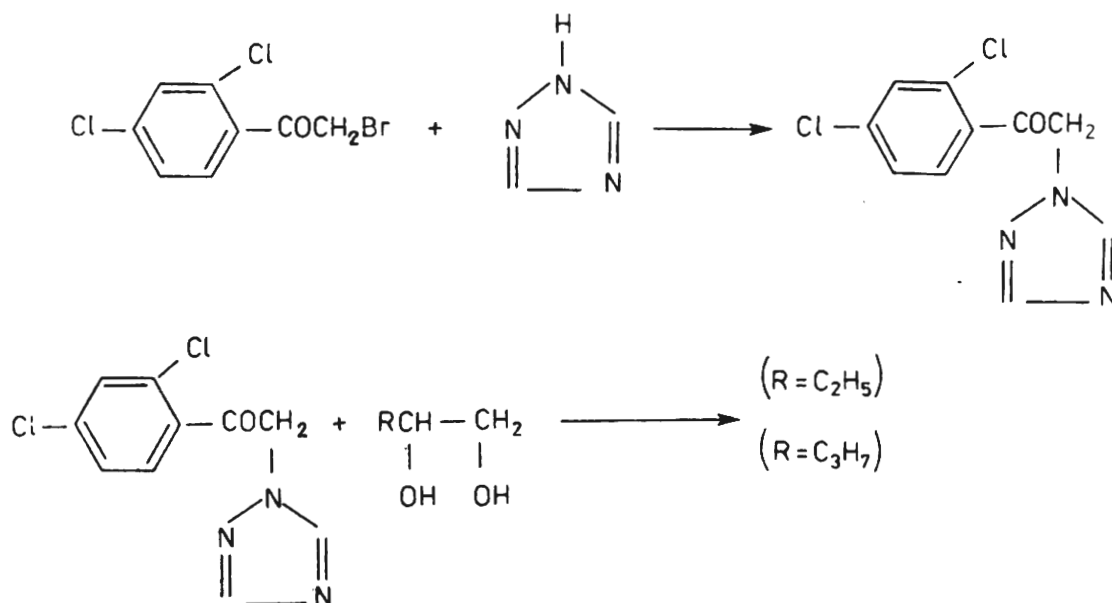
Związki tytułowe, będące cyklicznymi ketalami 1-(2,4-dichlorofenylo)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilo)-etanonu przedstawiono za pomocą wzoru, w którym  $R_1$  oznacza grupę etylową w przypadku etakonazolu, czyli 1-[2-(2,4-dichlorofenylo)-4-etylo-1,3-dioksolan-2-ylometylo]-1H-1,2,4-triazolu, bądź  $R_1$  oznacza grupę propylową w przypadku propikonazolu czyli 1-[2-(2,4-dichlorofenylo)-4-propylo-1,3-dioksolan-2-ylometylo]-1H-1,2,4-triazolu.



Po raz pierwszy syntezę tych połączeń przedstawiono w roku 1976 (pat. 13). Działając na 2-bromo-1-(2,4-dichlorofenylo)-etanon 1,2-butanodiolem bądź 1,2-pentanodiolem w obecności kwasu p-toluenosulfonowego, z jednoczesnym odprowadzeniem wody za pomocą azeotropu z toluenem, uzyskano odpowiednie ketale bromku 2,4-dichlorofenacylu, z których w reakcji z solą sodową 1,2,4-triazolu we wrzącym DMF uzyskano tytułowe związki (pat. 14) [1].

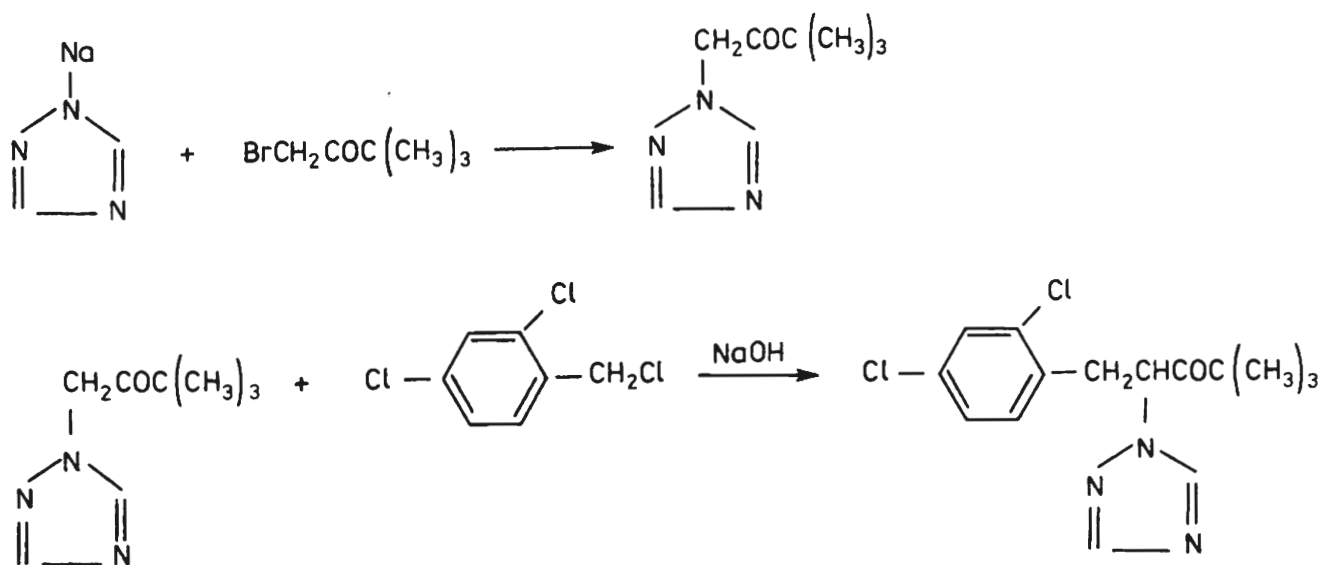


Inny sposób syntezy etakonazolu i propikonazolu przedstawiono w patencie 15. W pierwszym etapie tej syntezy otrzymano 1-(2,4-dichlorofenylo)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilo)-etanon w reakcji 1,2,4-triazolu z bromkiem 2,4-dichlorofenacylu. Reakcję prowadzono w układzie dwufazowym, w wodzie i dichlorometanie, w obecności węgla potasu i katalizatora przenoszenia faz. Następnie uzyskany triazoliloketon poddawano ketalizacji odpowiednim 1,2-diolem, w obecności kwasu p-toluenosulfonowego jako katalizatora, z azeotropowym odprowadzeniem wody.

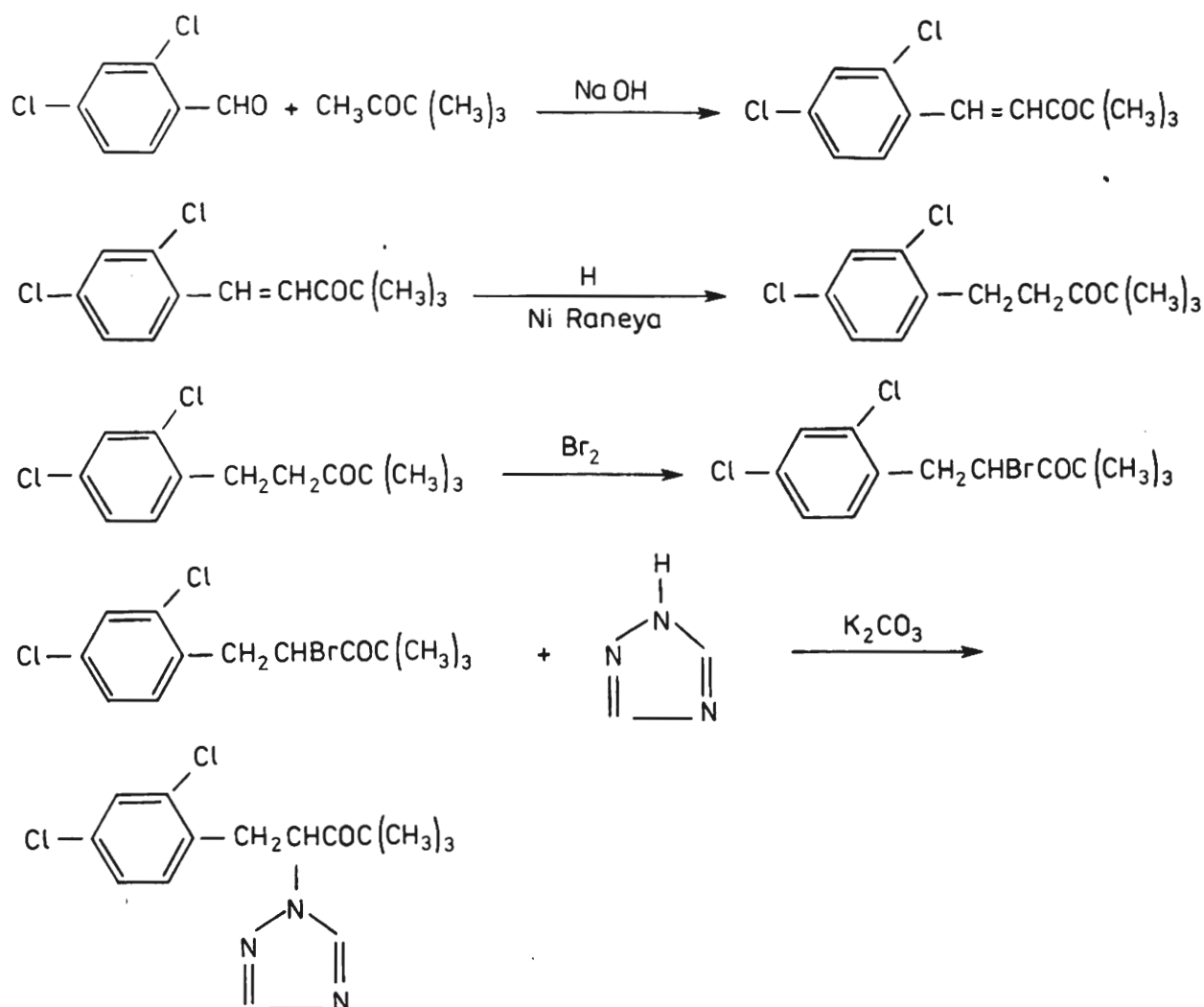


## DIKLOBUTRAZOL

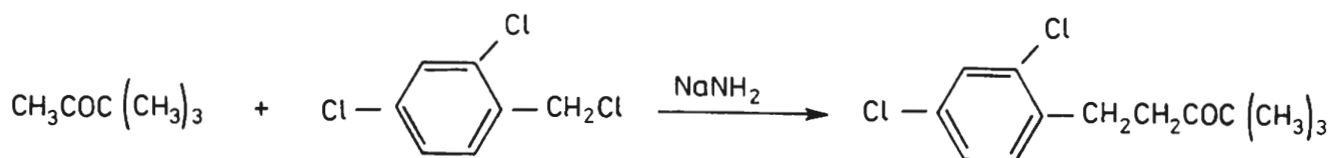
We wszystkich opublikowanych dotychczas metodach syntezy diklobutrazolu, czyli 1-(2,4-dichlorofenylo)-4,4-dimetylo-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilo)-pentan-3-olu używano go w reakcji redukcji odpowiedniego triazoliloketonu, który otrzymany został kilkoma sposobami. W patencie 16 podano aż 3 metody syntezy 1-(2,4-dichlorofenylo)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilo)-4,4-dimetylopentan-3-onu, z którego następnie drogą redukcji borowodorkiem sodu uzyskano diklobutrazol.



W pierwszej z tych metod omawiany keton otrzymano w reakcji 1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilo)-3,3-dimetylobutan-2-onu z chlorkiem 2,4-dichlorobenzylu, w obecności wodoru sodu w DMF jako rozpuszczalnika. W drugiej metodzie w reakcji aldehydu 2,4-dichlorobenzoesowego z pinakoliną, w obecności wodorotlenku sodu, otrzymano odpowiedni chalkon, który redukowano katalitycznie, wodorem na niklu Raneya do

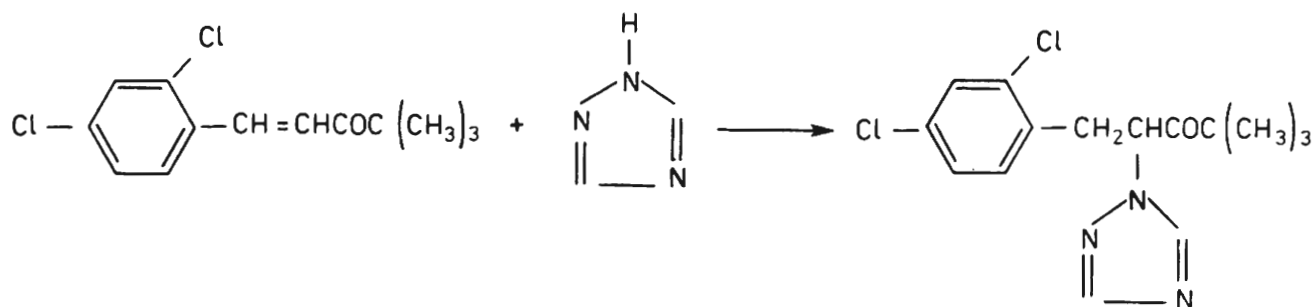


1-(2,4-dichlorofenylo)-4,4-dimetylo-pentan-3-onu. Następnie uzyskany keton bromowano, a otrzymany 1-(2,4-dichlorofenylo)-2-bromo-4,4-dimetylopentan-3-on, ogrzewano z 1,2,4-triazolem we wrzącym acetonie, w obecności węglanu potasu. Natomiast w trzeciej metodzie omawiany keton uzyskano w taki sam sposób jak w metodzie drugiej z tą różnicą, że 1-(2,4-dichlorofenylo)-4,4-dimetylopentan-3-on otrzymano nie przez redukcję chalkonu lecz w reakcji pinakoliny z chlorkiem 2,4-dichlorobenzylu wobec amidku sodowego.



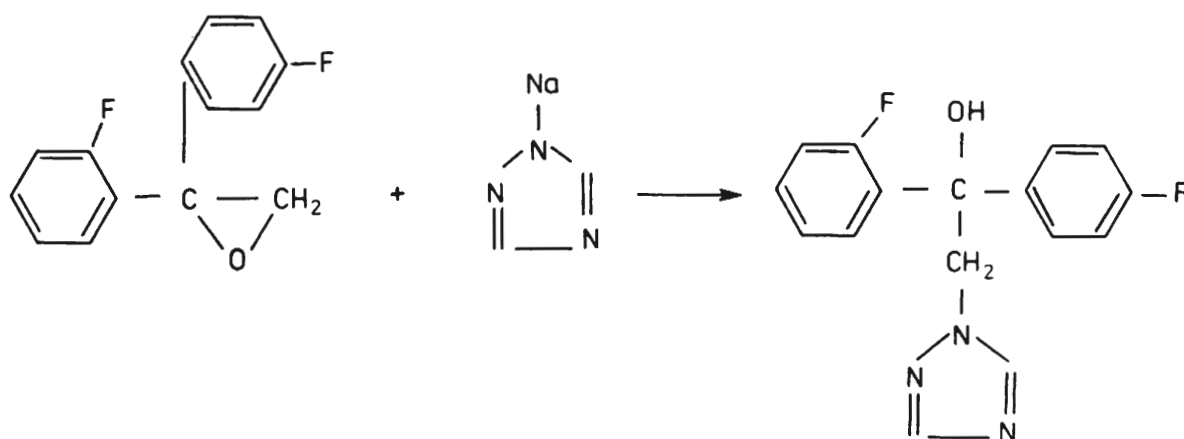
Jeszcze inny sposób syntezy 1-(2,4-dichlorofenylo)-4,4-dimetylo-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilo)pentan-3-onu przedstawiono w patencie 17. Uzyskano go w reakcji addycji 1,2,4-triazolu do chalkonu otrzymanego z aldehydu 2,4-dichlorobenzoesowego i pinakoliny. Natomiast jego redukcję do diklobutrazolu przeprowadzono zarówno borowodorkiem sodowym jak i wodorkiem litowo-glinowym.





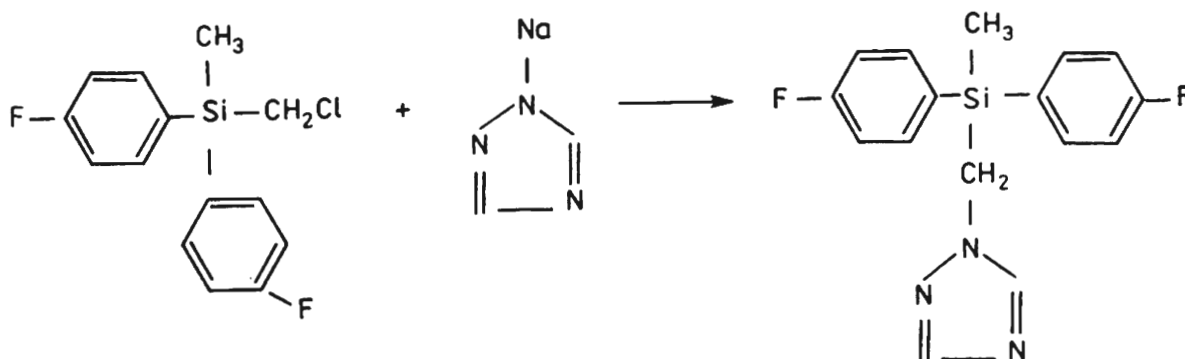
## FLUTRIAFOL

Po raz pierwszy sposób otrzymywania flutriafolu, 1-(2-fluorofenilo)-1-(4-fluorofenilo)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilo)-etanolu opublikowano w roku 1980. Otrzymano go w dwuetapowej syntezie. W reakcji 2-fluoro-4'-fluorobenzofenonu z metylidem dimetylosulfoksoniowym,  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}^+\text{CH}_2$ , uzyskano 1-(2-fluorofenilo)-1-(4-fluorofenilo)-1,2-epoksyetan, z którego w reakcji z solą sodową 1,2,4-triazolu otrzymano flutriafol (pat. 18, 19, 20).



## FLUSILAZOL

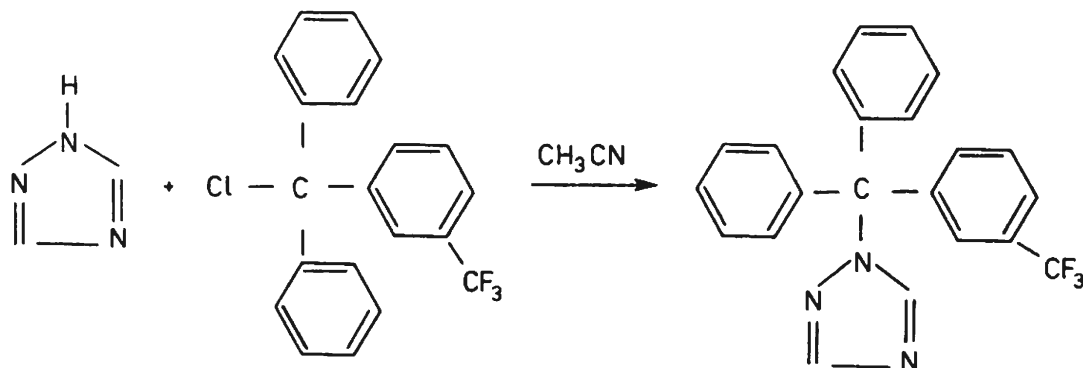
Metoda syntezy flusilazolu, bis(4-fluorofenilo)-metylo-(1H-1,2,4-triazol-1-ilo-metylo) silanu przedstawiona została tylko w jednej pracy, którą jest patent 21,



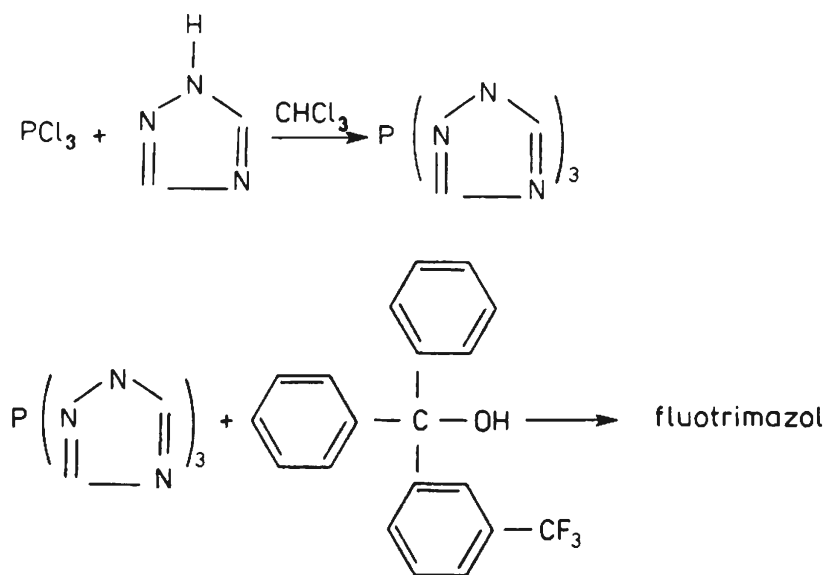
szeroko omawiający krzemoorganiczne związki z układem 1,2,4-triazdu. Flusilazol otrzymano w reakcji odpowiedniego diarylometylochlorometylosilanu z solą sodową 1,2,4-triazolu.

### FLUOTRIMAZOL

Po raz pierwszy fluotrimazol, 1- $\left\{ \left[ \text{bisfenylo-(3-trifluorometylo)-fenylo} \right] \text{-metylo} \right\}$ -1H-1,2,4-triazol otrzymano, ogrzewając do wrzenia roztwór 1,2,4-triazolu i bi-

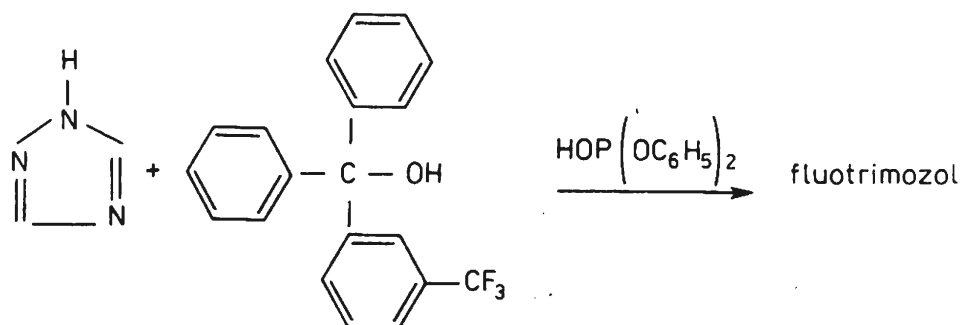


sfenylo-(3-trifluorometylofenylo)-chlorometanu w acetonitrylu (pat. 22). Modyfikacje tej metody syntezy polegały na użyciu do reakcji trietyloaminy (pat. 23) bądź dimetylobenzyloaminy (pat. 24).



Syntezę fluotrimazolu poprzez związki fosforoorganiczne przedstawiono w patencie 25. W reakcji trichlorku fosforu z 1,2,4-triazolem otrzymano tri(1H-1,2,4-triazol-1-ilo)-fosfinę, z której w reakcji z alkoholem bisfenylo-3-(trifluorometylofenylo)-metylowym otrzymano fluotrimazol.

Fluotrimazol otrzymano też bezpośrednio z 1,2,4-triazolu i alkoholu bisfenylo-(3-trifluorometylofenylo)-metylowego prowadząc reakcję w obecności fosfonianu difenyłu (pat. 26).



WYKAZ PATENTÓW

- |                                |                                   |
|--------------------------------|-----------------------------------|
| 1. Pat. RFN 2.201.063 (1973).  | 14. Pat. USA 4.160.838 (1979).    |
| 2. Pat. RFN 2.247.186 (1974)   | 15. Pat. czeski 215.362 (1984).   |
| 3. Pat. RFN 2.720.860 (1978).  | 16. Pat. RFN 2.737.489 (1978).    |
| 4. Pat. RFN 2.713.777 (1978).  | 17. Pat. RFN 2.738.725 (1979).    |
| 5. Pat. RFN 2.931.755 (1981).  | 18. Pat. europ. 15.756 (1980).    |
| 6. Pat. RFN 2.937.595 (1981).  | 19. Pat. europ. 47.594 (1982).    |
| 7. Pat. europ. 47.941 (1982).  | 20. Pat. aust. 371.451 (1983).    |
| 8. Pat. RFN 2.324.424 (1974).  | 21. Pat. europ. 68.813 (1983).    |
| 9. Pat. RFN 2.324.010 (1975).  | 22. Pat. RFN 1.935.292 (1971).    |
| 10. Pat. RFN 3.228.866 (1984). | 23. Pat. franc. 2.016.526 (1970), |
| 11. Pat. RFN 3.007.079 (1981). | 24. Pat. RFN 2.553.301 (1977).    |
| 12. Pat. RFN 3.228.867 (1984). | 25. Pat. jap. 8.173.075 (1981).   |
| 13. Pat. RFN 2.551.560 (1976). | 26. Pat. jap. 8.175.478 (1981).   |

LITERATURA

1. Van Gestel J., Heerws J., Janssen M., Van Reet G.: Pestic. Sci., 1980, 11, 1, 95.

М. Каминьска

МЕТОДЫ СИНТЕЗА СОЕДИНЕНИЙ 1,2,4-ТРИАЗОЛА  
ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СЕЛЬСКИМ ХОЗЯЙСТВОМ

Р е з ю м е

Рассматриваются способы синтеза соединений группы триазолой с традиционными названиями: тридимефон, традименол, битертанол, диклобутразол, паклобутразол, этаконазол, пропиконазол, флутрафол, флуотримазол, флузилазол. Способы синтеза указанных соединений описаны на основании патентной литературы.

M. Kamińska

METHODS OF SYNTHESSES OF COMPOUNDS OF 1,2,4-TRIAZOLE APPLIED IN AGRICULTURE

S u m m a r y

Synthesis ways of triazolic compounds of the traditional names: triadimefon, tradimenol, bitertanol, diclobutrazole, pacloburtazole, etaconazole, propiconazole, flutriafol, flutrimazole, flusilazole, are discussed. Synthesis methods of the above compounds have been described on the basis of the patent literature.