



УКРАЇНА

(19) UA (11) 44219 (13) C2

(51) 6 C07D233/80, 233/72, A01N43/50

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) ОПТИЧНО АКТИВНІ ПОХІДНІ 2-ІМІДАЗОЛІН-5-ОНІВ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ, ПРОМІЖНІ СПОЛУКИ, ФУНГІЦИДНА КОМПОЗИЦІЯ ТА СПОСІБ ОБРОБКИ КУЛЬТУР**

1

2

(21) 94005246

(22) 07 06 1994

(24) 15 02 2002

(31) 9307663

(32) 18 06 1993

(33) FR

(31) 9402144

(32) 21 02 1994

(33) FR

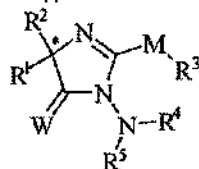
(46) 15 02 2002, Бюл. № 2, 2002 р

(72) Баску Жан-Філіпп, FR, Гадрас Алєн, FR,  
Лакруа Гі, FR, Перєз Жозєф, FR

(73) РОН-ПУЛЕНК АГРОШІМІ, FR

(56) DE, 3 535 664, 1987 EP, 1 099 259, 1984 EP,  
0 551 048, 1993 EP, 0 599 749, 1994 WO,  
94/01410, 1994 EP, 0 303 863, 1989

(57) 1 Оптически активные производные 2-имидазолин-5-онов общей формулы I



I

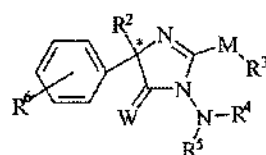
где

W обозначает атом кислорода,

M обозначает атом кислорода или серы,

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> являются разными и обозначают алкильный или фенильный радикал, в случае необходимости, замещенный 1-3-мя группами, выбираемыми среди R<sup>6</sup>,R<sup>3</sup> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильный радикал,R<sup>4</sup> обозначает атом водорода или фенильный радикал, в случае необходимости, замещенный 1-3-мя группами, выбираемыми среди R<sup>6</sup>,R<sup>5</sup> обозначает водород, за исключением того случая, когда R<sup>4</sup> = H, или фенильный радикал, в случае необходимости, замещенный 1-3 группами, выбираемыми среди R<sup>6</sup>,R<sup>6</sup> обозначает атом галогена или феноксирадикал, замещенный атомом галогена, выбираемым среди фтора, хлора, брома или йода

2 Оптически активные соединения по п. 1, формулы II



II

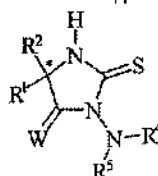
где

R<sup>2</sup>-R<sup>6</sup> имеют значения, указанные в п. 1

3 Оптически активные соединения формулы II по п. 2, в которой W обозначает кислород

4 Соединение по п. 3, отличающееся тем, что оно представляет собой (+)-S-энантиомер соединения формулы II, в которой W обозначает атом кислорода, R<sup>2</sup>-метил, M-атом серы, R<sup>3</sup>-метил, R<sup>4</sup>-фенил, R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup>-атом водорода

5 Способ получения соединений формулы I, в которой M = S и W = O, по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что осуществляют взаимодействие соединения формулы III

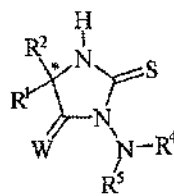


III

в которой W обозначает атом кислорода,

с соединением формулы R<sup>3</sup>X, в которой X обозначает атом хлора, брома или йода, или сульфатную группу, или алкилсульфонилокси- или арилсульфонилокси-группу в растворителе и в присутствии основания при температуре от -5 до +80°C

6 Оптически активные соединения общей формулы

фенил и R<sup>2</sup>-метил

8 Фунгицидная композиция, содержащая наряду с одним или несколькими твердыми или жидкими, приемлемыми в сельском хозяйстве, носите-

(13) C2

(11) 44219

(19) UA

лями и/или поверхностно-активными агентами, также приемлемыми в сельском хозяйстве, действующее начало - производное имидазолин-5-она, отличающаяся тем, что в качестве активного начала она содержит соединение формулы I по любому из пп 1-4 в количестве 10-90 вес. %

9 Способ обработки культур, пораженных или способных быть пораженными грибковыми заболеваниями, путем нанесения активного соедине-

ния - производного имидазолин-5-она, отличающийся тем, что в качестве активного соединения используют оптически активное соединение формулы I по любому из пп 1-4 в эффективном количестве

10 Способ обработки культур по п. 9, отличающийся тем, что соединения формулы I наносят в дозах 0,005-5 кг/га, предпочтительно 0,01-1 кг/га

Предметом настоящего изобретения являются оптически активные производные 2-имидазолин-5-онов и 2-имидазолин-5-тионов для фитосанитарного использования, способ их получения и соединения, в случае необходимости, используемые в качестве промежуточных в способах получения. Оно относится также к фунгицидным композициям на основе этих соединений и к способу лечения (обработки) грибковых заболеваний культур путем использования этих соединений.

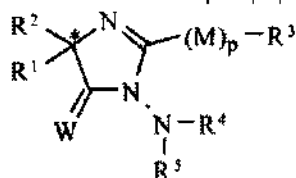
Рацемические производные 2-имидазолин-5-онов и 2-имидазолин-5-тионов описываются в европейских патентных заявках №№551048 и 599749 и в международной заявке ВОИС №94/01410.

В настоящее время раскрыто, что один из оптических изомеров этих соединений обладает биологической активностью, которая намного выше таковой другого изомера и таковой рацемической смеси.

Целью изобретения, следовательно, является получение новых соединений, пригодных для борьбы против грибковых заболеваний культур.

Другой целью изобретения является получение новых производных 2-имидазолин-5-онов и 2-имидазолин-5-тионов, активных в уменьшенной дозе по сравнению с таковой рацемических производных.

В настоящее время найдено, что этих целей можно достичь благодаря продуктам изобретения, которые представляют собой оптически активные производные 2-имидазолин-5-онов и 2-имидазолин-5-тионов общей формулы I/



в которой

W обозначает атом кислорода или серы, или группу S=O,

M обозначает атом кислорода или серы, или радикал CH<sub>2</sub> в случае необходимости галогенированный,

"p" обозначает целое число, равное 0 или 1,

знак \* обозначает, что атом углерода асимметрический, соответствующий стереоспецифической конфигурации,

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> являются разными и обозначают

алкильный или галогеналкильный радикал с 1

- 6 C-атомами, или

алкоксиалкильный, алкилтиоалкильный, алкилсульфонилалкильный, моноалкиламиноалкильный, алкенильный или алкинильный радикал с 2 - 6 C-атомами, или

диалкиламиноалкильный или циклоалкильный радикал с 3 - 7 C-атомами, или

арильный радикал, включающий фенил, нафтил, тиснил, фурил, пиридил, бензотиенил, бензофурил, хинолинил, изохинолинил или метилendioксифенил, в случае необходимости замещенный 1 - 3-мя группами, выбираемыми среди R<sup>6</sup>, или

арилалкильный, арилоксиалкильный, арилтиоалкильный или арилсульфонилалкильный радикал, причем термины "арил" и "алкил" имеют вышеуказанные значения, или

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе с углеродом, с которым они связаны, могут образовывать цикл, карбоцикл или гетероцикл, с 5-7-ю атомами, причем эти циклы могут быть объединены с фенилом, в случае необходимости замещенным 1-3-мя группами, выбираемыми среди R<sup>6</sup>,

R<sup>3</sup> обозначает

водород или C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>- алкильный радикал, в случае необходимости галогенированный, когда "p" = 0 или (M)<sub>p</sub> обозначает радикал CH<sub>2</sub>,

C<sup>1</sup>-C<sup>2</sup>- алкильный радикал, в случае необходимости галогенированный, когда (M)<sub>p</sub> обозначает атом кислорода или серы,

R<sup>4</sup> обозначает

атом водорода, или

алкильную группу с 1 - 6 C- атомами, или

алкоксиалкильную, алкилтиоалкильную, галогеналкильную, цианоалкильную, тиоцианатоалкильную, алкенильную или алкинильную группу с 2 - 6 C-атомами, или

диалкиламиноалкильную, алкоксикарбонилалкильную или N-алкилкарбамоилалкильную группу с 3-6 C-атомами, или

N,N-диалкилкарбамоилалкильную группу с 4 - 8 C-атомами, или

арильный радикал, включающий фенил, нафтил, тиенил, фурил, пиридил, пиримидил, пиридазинил, пиазинил, бензотиенил, бензофурил, хинолинил, изохинолинил, или метилendioксифенил, в случае необходимости замещенный 1-3-мя группами, выбираемыми R<sup>6</sup> или

арилалкильный, арилоксиалкильный, арилтиоалкильный или арилсульфонилалкильный радикал, причем термины "арил" и "алкил" имеют

выше указанные значения,

$R^5$  обозначает водород, за исключением того случая, когда  $R^4 = H$ , или

алкильный, галогеналкильный, алкилсульфонильный, галогеналкилсульфонильный радикал с 1 - 6 C-атомами, или

алкоксиалкильный, алкилтиоалкильный, ацильный, алкенильный, алалкинильный, галогенацильный, алкоксикарбонильный, галогеналкоксикарбонильный, алкоксиалкилсульфонильный, цианоалкилсульфонильный радикал с 2 - 6 C-атомами, или

алкоксиалкоксикарбонильный, алкилтиоалкоксикарбонильный, цианоалкоксикарбонильный радикал с 3 - 6 C-атомами, или

формильный радикал, или

циклоалкильный, алкоксиацильный, алкилтиоацильный, цианоацильный, алкенилкарбонильный, алкинилкарбонильный радикал с 3 - 6 C-атомами, или

циклоалкилкарбонильный радикал с 4 - 8 C-атомами, или

фенильный радикал, арилалкилкарбонильный радикал, особенно фенилацетильный и фенилпропионильный радикал, арилкарбонильный радикал, особенно бензоильный радикал, в случае необходимости замещенный 1-3-мя группами, выбираемыми среди  $R^6$ , тиенилкарбонильный радикал, фурилкарбонильный радикал, пиридилкарбонильный радикал, бензилоксикарбонильный радикал, фурфурилоксикарбонильный радикал, тетрагидрофурфурилоксикарбонильный радикал, тиенилметоксикарбонильный радикал, пиридилметоксикарбонильный радикал, феноксикарбонильный или фенилтиокарбонильный радикал, причем сам фенил в случае необходимости замещен 1-3-мя группами, выбираемыми среди  $R^6$ , алкилтиокарбонильный радикал, галогеналкилтиокарбонильный радикал, алкоксиалкилтиокарбонильный радикал, цианоалкилтиокарбонильный радикал, бензилтиокарбонильный радикал, фурфурилтиокарбонильный радикал, тетрагидрофурфурилтиокарбонильный радикал, тиенилметилтиокарбонильный радикал, пиридилметилтиокарбонильный радикал, или арилсульфонильный радикал, или

карбамоильный радикал, в случае необходимости моно- или ди-замещенный

алкильной или галогеналкильной группой с 1 - 6 C-атомами, или

циклоалкильной, алкенильной или алкинильной группой с 3 - 6 C-атомами, или

алкоксиалкильной, алкилтиоалкильной или цианоалкильной группой с 2 - 6 C-атомами, или фенилом, в случае необходимости замещенным 1-3-мя группами  $R^6$ ,

сульфамоильную группу, в случае необходимости моно- или ди-замещенную

алкильной или галогеналкильной группой с 1 - 6 C-атомами, или

циклоалкильной, алкенильной или алкинильной группой с 3 - 6 C-атомами, или

алкоксиалкильной, алкилтиоалкильной или цианоалкильной группой с 2 - 6 C-атомами, или - фенилом, в случае необходимости замещенным

1-3-мя группами  $R^6$ ,

алкилтиоалкилсульфонильную группу с 3 - 8 C-атомами или

циклоалкилсульфонильную группу с 3-7 C-атомами,

причем  $R^4$  и  $R^5$ , взятые вместе, также могут образовывать с атомом азота, с которым они связаны, пирролидино-, пиперидине-, морфолино- или пиперазино-группу, в случае необходимости замещенную алкилом с 1 - 3 C-атомами,

$R^6$  обозначает

атом галогена, или

алкильный, галогеналкильный, алкоксильный, галогеналкоксильный, алкилтио-, галогеналкилтио- или алкилсульфонильный радикал с 1 - 6 C-атомами, или

циклоалкильный, галогенциклоалкильный, алкенилокси-, алкинилокси-, алкенилтио-, алкинилтио- радикал с 3 - 6 C-атомами, или

нитро- или циано-группу, или

амино-радикал, в случае необходимости моно- или ди-замещенный алкильным или ацильным радикалом с 1 - 6 C-атомами, или алкоксикарбонильный радикал с 2 - 6 C-атомами,

фенильный, фенокси- или пиридилокси- радикал, причем эти радикалы в случае необходимости замещены 1 - 3-мя одинаковыми или разными группами, выбираемыми среди  $R^7$ ,

$R^7$  обозначает

атом галогена, выбираемый среди фтора, хлора, брома, йода, или

алкильный радикал, линейный или разветвленный, содержащий 1 - 6 атомов углерода, или

алкокси- или алкилтио-радикал, линейный или разветвленный, содержащий 1 - 6 атомов углерода, или

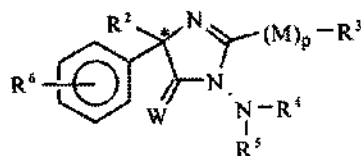
галогеналкокси- или галогеналкилтио-радикал, линейный или разветвленный, содержащий 1 - 6 атомов углерода, или

нитрильный радикал, или

нитро-радикал

Изобретение также относится к приемлемым в сельском хозяйстве соевым формам вышеуказанных соединений

Согласно предпочтительному варианту изобретения, оптически активные соединения согласно изобретению отвечают формуле III/



в которой различные символы имеют указанное в формуле I/I значение

Наконец, предпочтительно выбирают соединения изобретения из соединений формулы III/, для которых W обозначает атом кислорода

Способ получения соединений формулы I/I указан в следующих абзацах, согласно двум вариантам способов А и Б Символы, указанные в формуле I/I, которые имеются в этом описании способа получения, сохраняют то же значение, что и в общем определении изобретения, если только для них не указано другого определения. Нижеследующие примеры иллюстрируют оптиче-

ски активные производные формулы /1/ и способ их получения

Структуры всех проиллюстрированных производных охарактеризованы с помощью, по крайней мере одного из следующих спектральных методов  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектметрия,  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектметрия, ИК-спектметрия и масс-спектметрия, так же, как обычных методов измерения вращательных способностей. Избытки энантиомеров определяют либо с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии, либо с помощью ЯМР.

В нижеприведенных таблицах фенильный, метильный и этильный радикалы обозначают соответственно Ph, Me, Et

#### ВАРИАНТ А

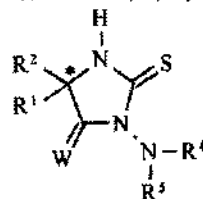
##### Первая стадия

В первой стадии настоящего варианта описывается получение оптических изомеров формулы /1/ из оптически чистых или сильно обогащенных одним энантиомером  $\alpha$ -аминокислот. Под оптически активным соединением понимают сильно обогащенное определенным энантиомером соединение, содержащее по крайней мере 80%, предпочтительно 95% этого энантиомера.

Оптические изомеры формулы III получают согласно трем видам способов, в зависимости от значения группы /M/- R<sup>3</sup>.

1) Получение соединения формулы /1/, в которой "p" = 1 и M = S и W = O

Соединения формулы /1/, в которой "p" = 1 и M = S и h = 0, получают путем взаимодействия соединения формулы /III/

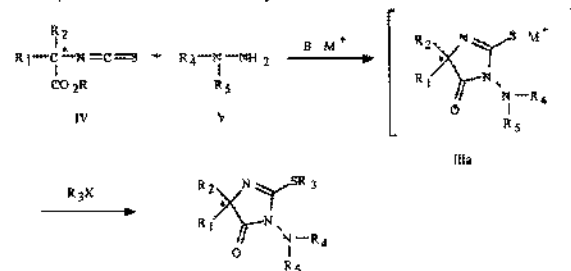


в которой W обозначает атом кислорода, с соединением формулы R<sup>3</sup>X, где X обозначает атом хлора, брома или йода или сульфатную группу или алкилсульфонилокси- или арилсульфонилокси группу, причем "алкил" и "арил" имеют значения, как указанные выше для R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup>.

Реакцию осуществляют в растворителе и в присутствии основания. В качестве основания можно использовать алкоголяты, например, трет-бутилат калия, гидроксид щелочного или щелочноземельного металла, карбонат щелочного металла или третичный амин. В качестве растворителя можно использовать простые эфиры, циклические простые эфиры, сложные алкиловые эфиры, ацетонитрил, спирты с 1 - 3 C-атомами, ароматические растворители, например, тетрагидрофуран, при температуре от -5°C до +80°C.

Один вариант вышеописанного способа состоит в использовании называемого "one-pot" /осуществляемого в одной емкости /способа /схема 1/, как описано в европейской патентной заявке 551048. Этот способ состоит в использовании непосредственно изотиоцианата формулы /IV/, который обрабатывают соединением формулы /V/ в растворителе и в присутствии основания, как описано выше. Промежуточное соединение

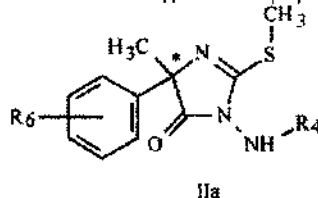
формулы /IIIa/ в форме соли не выделяют, а прямо обрабатывают соединением формулы R<sup>3</sup>X, в которой X имеет вышеуказанное значение.



Пример 1 /+/- /4-S/- 4-метил-2-метилтио-4-фенил-1-фениламино-2-имидазолин-5-он /соединение IIIa/

В реактор, емкостью 20л, через который пропускают ток аргона, вводят 682г /3,08моля/ +/- метил-2-фенил-2-изотиоцианатопропионата, растворенные в 4л безводного тетрагидрофурана. Охлаждают до 15°C. В течение 30 минут, поддерживая температуру 15 - 18°C, приливают раствор 343г /3,08моля/ фенилгидразина в 2л тетрагидрофурана. Среду выдерживают при перемешивании в течение 40 минут, затем охлаждают до 0°C. В течение 1 часа, все время поддерживая температуру 0°C, приливают раствор 346г /3,08моля/ трет-бутилата калия в 4л тетрагидрофурана. Перемешивание реакционной среды продолжают в течение 2-х часов при 0°C и наблюдают образование осадка светлорозового цвета. В течение 15 минут, поддерживая температуру при 0 - 3°C, приливают 218мл /3,39моля/ метилиодида, затем продолжают температуру повышаться до комнатной, поддерживая перемешивание в течение 2-х часов. Реакционную смесь выливают в 5л воды. После декантации, водную фазу экстрагируют 3 раза с помощью 3л этилацетата. Объединенные органические фазы промывают с помощью 5л воды, сушат над сульфатом магния, после чего концентрируют при пониженном давлении. Получают 1099г твердого вещества коричневого цвета. Его перекристаллизируют из 2л толуола. После высушивания получают 555г +/-4-S/-4-метил-2-метилтио-4-фенил-1-фениламино-2-имидазолин-5-он в виде рыхлого твердого вещества белого цвета, плавящегося при 138°C. Выход = 58%,  $[\alpha]_D^{27} = +61,1^\circ [\pm 2,9^\circ]$  (c = 0,86, этанол), содержание избытка энантиомера /e e / > 98%.

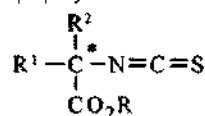
Таким же образом получают следующие, аналогичные соединения формулы /IIa/



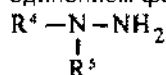
Nacomp pos e	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	( $\alpha$ ) <sub>D</sub> (C) Sol- vant	pF(°C )	Rdt(%)
1	Ph	H	+ 61° (0,8) EtOH	138	58
11	Ph	4-F	+53° (0,7)	114	60

			EtOH		
12	Ph	4-F	(-)	114	66
13	3-FPh	4-F	+52° (0,7) EtOH	130	70
14	3-FPh	4-F	(-)	-	-
15	Ph	4-(4-FPh) O	(+)	138	45
16	Ph	4-(4-FPh) O	-13° (0,4) EtOH	139	71

Соединение формулы /III/, в которой W обозначает атом кислорода, может быть получено путем реакции циклизации между изотиоцианатом формулы /IV/



в которой R обозначает C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>- алкил, и соединением формулы /V/



Реакция циклизации может быть реализована двумя путями

термически в этом случае смесь реагентов нагревают при температуре 110 - 180°C в ароматическом растворителе, таком, как толуол, ксилол, хлорбензол,

в основной среде реакцию циклизации проводят в присутствии одного эквивалента основания, такого, как алкоголят щелочного металла, гидроксид щелочного металла или третичный амин. В этих условиях циклизация осуществляется при температуре от -10°C до +80°C. В качестве растворителя можно использовать, особенно, простые эфиры, циклические простые эфиры, спирты, сложные эфиры, ДМФ, ДМСО,

Пример 2 /4-S/- 4- метил -4 фенил- 1 - фениламино- 2 - тиогидантоион  
/соединение №7/

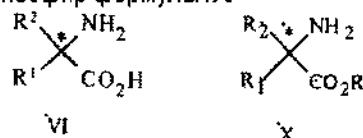
В трехгорлую колбу емкостью 100мл с атмосферой сухого азота вводят 0,7г/0,00316моля/ + 2-S/-метил-2- изотиоцианато -2-фенилпропионата, разбавленного 15мл безводного тетрагидрофурана. При 20°C за один раз приливают 0,32мл /0,00316моля/ фенилгидразина, разбавленного 5мл тетрагидрофурана. Температура повышается на 2°C

Среду выдерживают в течение 30 минут при перемешивании с помощью магнитной мешалки. Появляется осадок темно-бежевого цвета. Среду нейтрализуют с помощью 0,4мл уксусной кислоты, затем обрабатывают с помощью 20мл воды. После декантации, органическую фазу экстрагируют 3 раза по 20мл диэтилового эфира. Органические фазы объединяют, промывают 2 раза по 30мл водой, сушат над сульфатом магния, затем концентрируют при пониженном давлении. Полученный твердый остаток хроматографируют на колонке с диоксидом кремния, используя элюирующую смесь, состоящую из гептана и этилацетата в соотношении 50/50

Получают 0,55г /4-S/-метил-4-фенил-1-фениламино-2-тиогидантоина в виде твердого вещества бежевого цвета, плавящегося при 167°C

Выход = 58%,  $[\alpha]_D^{27°C} = +86^\circ [\pm 3,2^\circ]$  [c = 0,8, метанол]

Изотиоцианаты формулы /IV/ могут быть получены согласно одному из способов, цитированных в Sulfur Reports, том 8/5/, с 327 - 375, из α-аминокислоты формулы /VI/ через сложный аминоксифер формулы /X/



хорошо известным специалисту образом

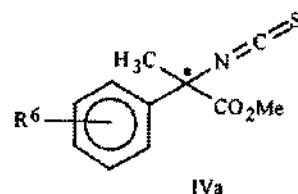
Пример 3 /4-S/-Метил - /2-S/- 2-изотиоцианато-2-фенил-пропионат  
/соединение №8/

В реактор емкостью 20л, вводят 780 г/3,61моля/ /4-S/- хлоргидратаметил -/2-S/-2-амино-2-фенил-пропионата, затем 3,4л воды. Температуру доводят до 20°C. Добавляют 3,4л толуола, затем в течение 1 часа добавляют порциями 911 г/10,8моля/ гидрокарбоната натрия. Температуру снижают до 8 - 9°C. Приливают в течение 2-х часов 276мл /3,61моля/ тиофосгена. Реакция сопровождается выделением газов и повышением температуры, которая достигает 24°C в конце приливания. Среду еще выдерживают в течение 2-х часов при перемешивании. После декантации, водную фазу экстрагируют с помощью 2л толуола. Объединенные толуольные фазы промывают с помощью 4л воды, затем высушивают над сульфатом магния.

Раствор концентрируют при пониженном давлении. Получают 682 г/4-S/-метил-2-S/- 2-изотиоцианато-2-фенил-пропионата в виде слегка окрашенного масла.

Выход = 85%,  $[\alpha]_D^{29°C} = +16^\circ [\pm 6,4^\circ]$  [c = 0,78, хлороформ]

Таким же образом получают следующие, аналогичные соединения формулы /IV a/



N° composé	R <sup>6</sup>	(α) <sub>D</sub> C Solvant	état physique	Rdt (%)
8	H	+16° (0,78)CHCl <sub>3</sub>	Huile	85
17	4-F	(+)	Huile	72
18	4-F	(-)	Huile	80
19	4-(4-FPh)O	(+)	Huile	61
20	4-(4-FPh)O	-11° (0,7) EtOH	Huile	70

Сложные аминоксиферы структуры /X/ могут быть получены само по себе известным образом путем диастереоселективного аминирования

прохирального соединения с последующим удалением защиты хиральной связки (la corule), как описано R S ATKINSON и сотр., Tetrahedron, 1992, 48, с 7713 - 30,

путем разделения соответствующего рацемата с помощью хирального соединения, как описано Y SUGI и S MITSUI, Bull Chem Japan, 1969, 42, с 2984 - 89

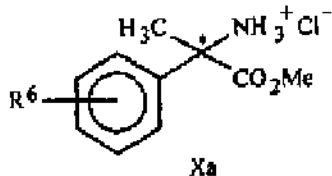
путем этерификации до сложного эфира хиральной кислоты, как описано D J CRAM и сотр J Am Chem, Soc, 1961, 83, с 2183 - 89

Пример 4 */+/-* Хлоридрат метил- */2-S/-* 2-амино-2-фенил-пропионата

*/соединение №9/*

В реактор емкостью 10л загружают 611 г/3,7моля */+/-* 2-амино-2-фенил-пропионовой кислоты, к которой добавляют 5л метанола. В образовавшуюся белого цвета суспензию в течение 2-х часов приливают 819мл */11,22/*моля тионилхлорида. В конце приливания температура достигает 58°C. Наблюдают значительное газовыделение, причем газы улавливают с помощью разбавленного раствора гидроксида натрия. Среду нагревают при 85°C в течение 14 часов. Раствор затем концентрируют при пониженном давлении. Полученный твердый остаток обрабатывают с помощью 1л толуола, отфильтровывают, затем сушат под вакуумом. Получают 762г */+/-* хлор-гидрата метил- 2-8/-2-амино-2-фенил-пропионата в виде порошка белого цвета, плавящегося при 162°C. Выход = 62%,  $[\alpha]_D^{29} = +53,3 \pm 3,3$  [с = 0,75, вода]

Таким же образом получают следующие, аналогичные соединения формулы */Xa/*



N° composé	R <sup>6</sup>	(α) <sub>D</sub> C Solvant	état physique	Pf (°C)	Rdt (%)
9	H	+ 54° (0,91) CHCl <sub>3</sub>	cristaux blancs	162	62
21	4-F	+ 61° (0,9) EtOH	solide blanc	50 - 60°C	93
22	4-F	(-)	solide blanc	-	95
23	4-(4-FPh)O	(+)	solide blanc	-	87
24	4-(4-FPh)O	(-)	solide blanc	-	95

(+) - Метил- */2-S /* 2-амино -2- фенил-пропионат получают путем обработки вышеполученного хлоридрата с помощью 1 эквивалента гидрокарбоната натрия, затем экстракции дихлорметаном. Он представляет собой слегка вязкое бесцветное масло,  $[\alpha]_D^{29} = +54,8^\circ (\pm 2,7^\circ)$  (с = 0,91, в хлороформе), e e > 95%

2) Получение оптических изомеров формулы */1/*, в которой "p" = 1 и M=O и W=O

Соединения формулы */1/*, в которой "p" = 1 и M

= O и W = O, получают путем введения во взаимодействие соответствующего соединения формулы */1/*, в котором "p" = 1 и M = S, согласно способу, описанному в европейской патентной заявке 599749, со спиртом формулы R<sup>3</sup>OH, в растворителе, в присутствии сильного основания, и при температуре 50 - 80° C. В качестве сильного основания можно использовать алкоголь щелочного металла R<sup>3</sup>O Met<sup>+</sup>, в котором Met<sup>+</sup> обозначает щелочной или щелочноземельный металл, гидроксид щелочного металла или сильное органическое основание. Реакцию осуществляют предпочтительно используя в качестве растворителя спирт R<sup>3</sup>OH и используя соответствующий алкоголь натрия R<sup>3</sup>O Na<sup>+</sup> в качестве основания.

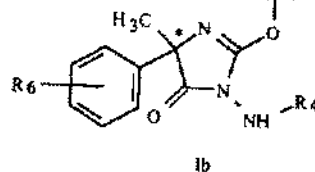
Пример 5 (+) */4-S /* 4- метил -2- метокси -4-фенил -1- фениламино 2 -имидазолин -5- он (соединение №3)

В трехгорлую колбу емкостью 250мл, в атмосфере сухого азота, вводят 80мл метанола, затем 0,74г (0,032моля) нарезанного мелкими кусочками натрия. После этого добавляют 5г (0,016моля) (+) */4-S /* 4- метил -2-метилтио-4-фенил-фениламино-2-имидазолин-5-она. Кипятят с обратным холодильником в течение 20 часов. Охлаждают до комнатной температуры, затем подкисляют с помощью 0,5мл уксусной кислоты. Метанол удаляют путем отгонки при пониженном давлении, затем полученный остаток обрабатывают с помощью 50мл диэтилового эфира, промывают 3 раза по 40мл водой, сушат над сульфатом магния, после чего раствор концентрируют при пониженном давлении. Получают красноватый "мед", который очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния, элюируя с помощью смеси гептана с этилацетатом в соотношении 70/30.

Получают 2г (+) */4-S /* 4- метил-2-метокси-4-фенил-1- фениламино-2-имидазолин-5-она в виде светлорозового порошка, плавящегося при 132°C.

Выход = 42%,  $[\alpha]_D^{29} = +53,1^\circ (\pm 2,4^\circ)$  (с = 1 в метаноле) e e > 98%

Таким же образом получают следующие, аналогичные соединения формулы 16

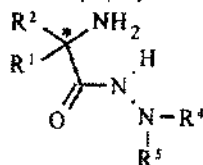


N° composé	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	(α) <sub>D</sub> C Solvant	pF(°C)	Rdt(%)
3	Ph	H	+53° (1,0) MeOH	132	42
25	Ph	4-F	+34° (0,5)	129	66
26	Ph	4-F	-33° (0,5) EtOH	129	66
27	3-FPh	4-F	+29° (0,5) EtOH	130	43
28	3-FPh	4-F	(-)	-	-
29	Ph	4-(4-FPh)O	(+)	verre	25

30	Ph	4-(4-FPh)O	-12° (0,4) EtOH	verge	44
----	----	------------	--------------------	-------	----

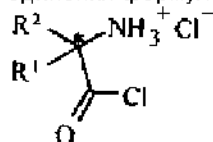
3) Получение оптических изомеров формулы /I/, в которой "p" = 0

Соединения формулы /I/, в которой "p" = 0 и R<sup>3</sup> обозначает атом водорода, получают из соединения формулы /VII/



путем введения его во взаимодействие с диметилформамид-диметилацетатом (ДМФДМА). Реакцию осуществляют при температуре 10 - 100°C, в избытке ДМФДМА

Соединение формулы /VII/ получают из соединения формулы /VIII/

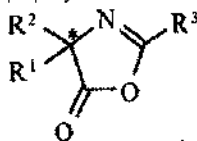


путем взаимодействия этого последнего с соединением формулы /VI/, при температуре от -20°C до 40°C, в растворителе, представляющем собой простой циклический или нециклический эфир, в случае необходимости в присутствии основания. Основание выбирают среди азотсодержащих органических оснований, таких, как триэтиламин или пиридин

Соединения формулы /VIII/ могут быть получены из α-аминокислоты формулы /VI/, принимая во внимание метод, описанный S Levine в J Am Chem Soc, 1953, т 76, с 1392

Оптически активные соединения формулы /I/, в которой R<sup>3</sup> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкильный радикал, в случае необходимости галогенированный, и в которой "p" = 0

или "p" = 1 и M = CH<sub>2</sub>, получают из соединения формулы /IX/



в которой R<sup>3</sup> обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- алкильный радикал, путем взаимодействия его с соединением формулы /VI/, в условиях, определенных по аналогии со способом, представленным в статье J P Branquet и др., в Bull Soc Chim de France, 1965, (10), с 2942 - 2954

В той же самой статье дается способ работы, согласно которому соединение формулы /IX/ может быть получено из α-аминокислоты формулы /VII/

Вторая стадия

В этой второй стадии описывается способ получения оптически чистых или сильно обогащенных α-аминокислот формулы /VI/, используемых в предыдущей стадии

Эти α-аминокислоты могут быть получены согласно одному из следующих способов

либо путем диастереоселективного синтеза, затем удаления хиральной связи, как описано M Chaari, A Jenhi, J P Laverne и P Viallefont в Tetrahedron, 1991, т 4, с 4619 - 4630,

либо путем ферментативного разложения рацемического амида способом, для которого полезно обратиться к следующим ссылкам

R M Kelloq, E.M, Meijer и сотр J Org Chem 1988, т 53, с 1826 - 1828, D Rossi и A Calcaqni Experimentia 1985, т 41, с 35 - 37

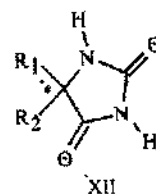
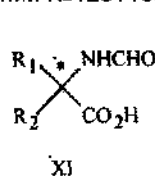
либо путем гидролиза хирального предшественника аминокислоты,

например

формиламинокислоты структуры /XI/, такой, как описано

Mac KENZIE и CLOUGH, J Chem Soc, 1912, с 390 - 397, или D J CRAM и сотр, J Am Chem Soc, 1961, 83, с 2183 - 2189

гидантоина структуры /XII/, такой, как описано в опубликованной заявке на патент Великобритании №1201169



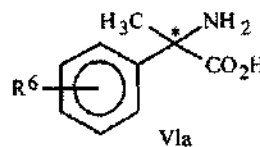
Соединения формул /XI/ или /XII/ могут быть получены путем разделения соответствующей рацемической смеси с помощью хирального соединения, как описано Mac KENZIE CLOUGH, J Chem Soc, 1912, с 2183 - 2189, для соединения /XI/, или как описано в опубликованной международной заявке на патент №9208702, для соединения /XII/

Пример 6 (+) /2-S/ -2-Амино -2- фенил - пропионовая кислота

(соединение №10)

В автоклав емкостью 1л последовательно вводят 22г (0,115моль) (+) /5-S/ -5-метил-5-фенил-гидантоина, 100мл воды и 100мл 28%-ного аммиака. Среду нагревают при 160°C в течение 15 часов. После охлаждения до комнатной температуры, раствор концентрируют при пониженном давлении. Полученное твердое вещество белого цвета обрабатывают с помощью 100мл этилацетата в течение 2-х часов, затем отфильтровывают и высушивают, в вакууме при 80°C. Получают 10,5г (+) / 2-S / -2-амино -2-фенил-пропионовой кислоты в виде белого порошка, которая имеет температуру разложения 266°C

Выход = 55%,  $[\alpha]_D^{20} = + 71,9^\circ (\pm 3,1^\circ)$  (с = 0,8 в 1н соляной кислоте). Таким же образом получают следующие аналогичные соединения формулы /VIa/



N° composé	R*	(α) <sub>D</sub> C Solvant	pF(°C)	Rdt (%)
------------	----	----------------------------	--------	---------

10	Я	+ 72° (0,8) HCl IN	266°C	55
31	4-F	(+)	-	44
32	4-F	M	-	92
33	4-(4-FPh)O	(+)	-	87
34	4-(4-FPh)O	(-)	-	76

Пример 9 иллюстрирует получение соединений формулы /XII/

Пример 9 5-S (+) - 5-метил-5-фенил-гидантоин (соединение №35)

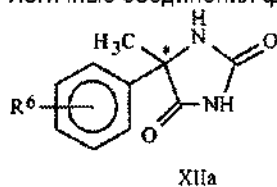
К перемешиваемой суспензии 70,0г (0,368моль) (5-R,S)-5-метил-5-фенил-гидантоина в 2000мл воды добавляют 5,6г (0,139моль) гидроксида натрия. Полученный раствор доводят до температуры 40°C, затем добавляют 44,6г (0,368моль) R -(+) -S- метилбензиламина. Полученный раствор выдерживают при 50°C в течение 0,75 часа причем по истечении 3-х минут появляется осадок белого цвета. По окончании нагревания реакционную смесь оставляют кристаллизоваться в течение 24-х часов, затем кристаллы отфильтровывают, промывают водой в количестве 70мл, отсасывают на воздухе в течение 2-х часов, получая 45г твердого вещества белого цвета, которое добавляют к 220мл 1н соляной кислоты при 10°C. Полученную суспензию перемешивают в течение 2-х часов, затем кристаллы отфильтровывают, промывают с помощью 100мл воды, отсасывают, после чего высушивают при пониженном давлении и при 50°C в течение 15 часов. Таким образом получают 23г (0,121моль) 5-S (+) - 5-метил-5-фенил-гидантоина в виде рыхлого твердого вещества белого цвета, плавящегося при 242°C.

Выход = 66%  $[\alpha]_D^{29°C} = +113^\circ$  (с = 1,0 в этаноле)

Таким же образом, но используя S (-) -  $\alpha$ -метилбензиламин, получают 5-R (-)-5-метил-5-фенил-гидантоин в виде рыхлого твердого вещества белого цвета, плавящегося при 248°C.

Выход = 54%,  $[\alpha]_D^{29°C} = +120^\circ$  (с = 1,0 в этаноле)

Таким же образом получают следующие, аналогичные соединения формулы /XIIa/



N° composé	R <sup>6</sup>	( $\alpha$ ) <sub>D</sub> C Solvant	pF (°C)	Rdt (%)
35	H	+ 113° (1,0) EtOH	242	66
36	H	-120° (1,0) EtOH	248	54
37	4-F	+ 111° (0,8) EtOH	230	44
38	4-F	-114° (0,8) EtOH	230	31
39	4-(4-FPh)O	+54° (0,5) EtOH	190	-

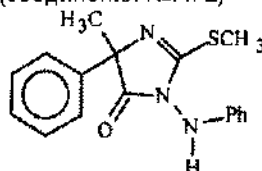
40	4-(4-FPh)O	-57° (0,6) EtOH	189	40
----	------------	-----------------	-----	----

#### Вариант Б

Согласно второму варианту способа получения оптических изомеров формулы /I/, их получают из соответствующих рацемических соединений путем высокоэффективной жидкостной хроматографии на стационарной хиральной фазе. Предпочтительна стационарная хиральная фаза типа PIRKLE с Д-фенилглицином. Соответствующие рацемические соединения формулы /I/ получают согласно способам, описанным в трех патентных заявках, цитированных во введении к настоящему тексту.

Нижеприведенные примеры иллюстрируют оптически активные производные формулы /I/, получаемые согласно варианту Б способа получения.

Пример 7 Разделение (+) - и (-) - энантиомеров соединения следующей формулы (соединения №1 и 2)



Соответствующее рацемическое соединение получают согласно методике, аналогичной таковой, описанной в примере 1 европейской заявки на патент 551048, уже цитированной. Это рацемическое соединение растворяют в смеси для элюирования, состоящей из n-гептана, изопропанола и дихлорметана, в соответствующей весовой пропорции 93,5 и 2%.

Таким образом 2,3мл полученной смеси вводят в колонку с хиральной фазой для высокоэффективной жидкостной хроматографии со следующими характеристиками:

колонка типа PIRKLE, диаметром 10мм и длиной 250мм,

носитель диоксид кремния, 5мкм 100 ангстрем, с прививкой в ионном состоянии Д-фенилглицина

Выбранный дебит составляет 10мл/мин, и используемым детектором является УФ-детектор при 250нм. Энантиомерно чистые соединения извлекают путем фракционирования и концентрирования чистых фракций.

В нижеприведенной таблице представлены физические характеристики полученных энантиомеров, а именно температура плавления (т<sub>пл</sub>), вращательная способность  $[\alpha]_D^{20}$ , измеренная в градусах для соединения, растворенного в этаноле, при концентрации 0,5г на 100мл, и время удерживания t<sub>R</sub>.

Composé n°	PF (°C)	$[\alpha]_D^{20}$	t <sub>R</sub> (en minutes)
1	138	+ 60,7 + ou - 1,3	5,73
2	138	-59,6+ ou - 0,9	6,55

Пример 8 Разделение (+) - и (-) - энантиомеров соединения следующей формулы

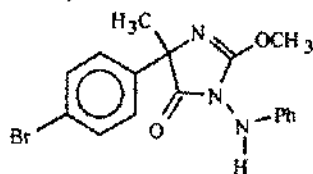




Соответствующее рацемическое соединение получают согласно методике аналогичной таковой, описанной в примере I уже цитированной европейской патентной заявки 599749. Соответствующие (+) - и (-) - энантиомеры (соответственно, соединения №3 и №4) получают, поступая таким же образом, как описано выше. Инжектируемый в хиральную колонку объем составляет 1,5мл. Вращательную способность измеряют после растворения соединений в метаноле, и эта величина представлена вместе с другими физическими характеристиками, идентичными вышеуказанным, в нижеприведенной таблице.

Composé n°	PF (°C)	$[\alpha]_D^{20}$	$t_R$ (en minutes)
3	132	+ 51,3 + ou - 1,2	9,89
4	132	- 53,2 + ou - 1,3	11,17

Пример 10 разделение (+)- и (-)-энантиомеров соединения следующей формулы соединения №5 и №6)

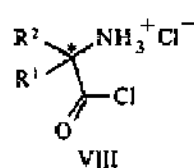
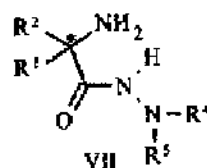
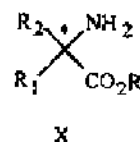
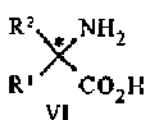
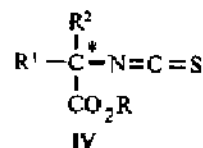
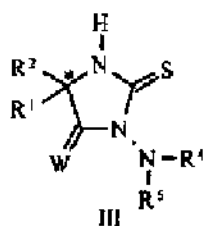


Соответствующее рацемическое соединение получают согласно методике, аналогичной таковой, описанной в примере 1 уже цитированной в вышеприведенном примере европейской патентной заявки 599749. Соответствующие (+) - и (-)-энантиомеры (соответственно, соединения №5 и №6) получают, поступая таким же образом, как указано выше. Полученные результаты представлены в нижеприведенной таблице.

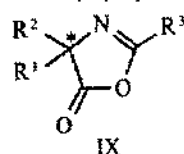
Composé n°	PF(°C)	$[\alpha]_D^{20}$ C Solvant	Configuration absolue
5	202	+ 32,3°(C = 0,5)MeOH	S
6	202	- 32,2°(C = 0,5)MeOH	R

Абсолютная конфигурация соединений №1 - 4 определяется путем химической корреляции с абсолютной конфигурацией соответствующей  $\alpha$ -аминокислоты, описанной в литературе. Абсолютная конфигурация соединений №5 и 6 определяется с помощью X-лучей.

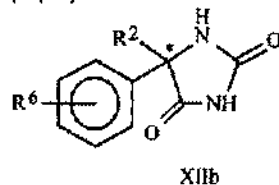
Предметом изобретения также являются новые оптически активные соединения, пригодные особенно в качестве промежуточных при получении соединений формулы II. Эти промежуточные соединения отвечают формулам III, IV, V, VI, VII, VIII, IX.



которых  $R^1$  и  $R^5$  имеют такие же значения, что и указанные в общей формуле I/1 изобретения, и формуле IX/



в которой  $R^1$  и  $R^2$  имеют вышеуказанное значение, и  $R^3$  обозначает  $C_1$ - $C_3$ -алкильный радикал, в случае необходимости галогенированный, и формуле XIIb/



в которой  $R^1$  имеет вышеуказанное значение,  $R^6$  обозначает фенильный, фенокси- или пиридилокси- радикал, причем эти радикалы в случае необходимости замещены 1-3-мя, одинаковыми или разными группами, выбираемыми среди  $R^7$ , такого, как определенный выше.

Следующие примеры иллюстрируют фунгицидные свойства соединений формулы I/1 согласно изобретению №1 - 6, 11 - 14, 25 - 28. В этих примерах, соответствующую рацемическую смесь энантимерных соединений 1 и 2 обозначают как (1 + 2). Точно также, соответствующую рацемическую смесь соединений 3 и 4 обозначают (3 + 4). Вообще, соответствующую рацемическую смесь энантимерных соединений "n" и "n+1" обозначают как n + (n+1).

Пример B1. Тест in vivo на Puccinia recondita (головня на пшенице).

Получают, путем высокого диспергирования, водную суспензию испытуемого действующего начала, имеющую следующий состав:

действующее начало 60 мг  
поверхностно-активный агент Твин 80 (опеат полиоксиэтилинированного производного сорбитана) при разбавлении водой до - 10% 0,3 мл  
доливают до 60мл водой

Испытуемое действующее начало представляет собой либо один из двух энантиомеров согласно изобретению, либо соответствующую рацемическую смесь

Эту водную суспензию затем разбавляют водой для получения желательной концентрации действующего начала

Пшеницу сорта Talent, в стаканчиках, посеянную на субстрат из торфа с пеллцоланом в соотношении 50/50, обрабатывают на стадии высоты 10см путем пульверизации вышеуказанной водной суспензии

По истечении 24-х часов, на пшеницу путем пульверизации наносят водную суспензию спор ( $100000 \text{ спор/см}^3$ ), эту суспензию получают из зараженных растений. После этого пшеницу помещают на 24 часа в инкубационную камеру с температурой около  $20^\circ\text{C}$  и относительной влажностью 100%, затем в течение 7 - 14 дней выдерживают при относительной влажности 60%

Контроль состояния растений осуществляют между 8-м и 15-м днем после заражения, путем сравнения с необработанным контрольным образцом. Затем определяют концентрацию испытуемого действующего начала,  $CI_{75}$  (выраженную в м д), при которой наблюдают ингибирование 75% заболевания. Результаты представлены в следующей таблице

N° composé	$CI_{75}$ (ppt)
1 + 2	330
1	37
2	> 1000
3 + 4	330
3	110
4	> 1000
5 + 6	330
5	110 - 330
6	> 1000
11 + 12	37 - 110
11	12 - 37
12	-
13 + 14	37
13	12
14	-
25 + 26	12
25	-
26	> 1000
27 + 28	37
27	4
28	-

Пример B2 Тест ин vivo на *Phytophthora infestans* (милдью томата)

Получают, путем высокого диспергирования, водную суспензию испытуемого действующего начала, имеющую следующий состав

действующее начало 60 мг  
поверхностно-активный агент Твин 80 (опеат полиоксиэтилинированного производного сорбитана), при разбавлении водой до 10% 0,3мл  
доливают водой до 60мл

Испытуемое действующее начало выбирают среди тех же соединений, что и в предыдущем примере

Эту водную суспензию затем разбавляют водой для получения желательной концентрации действующего начала

Томатные растения (сорта Marmande) культивируют в горшках. Когда эти растения достигают возраста 1 месяц (стадия 5 - листьев, высота 12 - 15см), их обрабатывают путем пульверизации вышеполученной водной суспензии с различными концентрациями испытуемого соединения

По истечении 24-х часов, каждое растение заражают путем пульверизации с помощью водной суспензии спор ( $30000 \text{ спор/см}^3$ ) *Ptyophthora infestans*

После этого заражения, томатные растения инкубируют в течение 7 дней при температуре около  $20^\circ\text{C}$  в насыщенной влагой атмосфере

Спустя 7 дней после заражения, сравнивают результаты, полученные в случае обработанных испытуемым действующим началом растений, с таковыми, полученными в случае используемых в качестве контрольных растений. Затем определяют концентрацию испытуемого действующего начала,  $CI_{75}$  (выраженную в м д), при которой наблюдают ингибирование 75% болезни. Результаты представлены в следующей таблице

N° composé	$CI_{75}$ (ppt)
1 + 2	110
1	37
2	> 1000
3 + 4	330
3	110
4	> 1000
5 + 6	> 1000
5	37
8	> 1000
11 + 12	110
11	12 - 37
12	-
13 + 14	110
13	37
14	-
25 + 26	110
25	37
26	> 1000
27 + 28	37
27	4 - 12
28	-

Изобретение также относится к композициям для защиты растений от грибковых заболеваний, включающим, в ассоциации с одним или несколькими твердыми или жидкими носителями, прием-

лемыми в сельском хозяйстве, и/или поверхностно-активными агентами, также приемлемыми в сельском хозяйстве, одно (или несколько) действующее начало, которое представляет собой соединение формулы I/

В самом деле, для их практического использования, соединения изобретения редко используются индивидуально. Чаще всего эти соединения составляют часть композиций. Эти композиции, используемые в качестве фунгицидных агентов, содержат в качестве действующего начала соединения согласно изобретению, такое, как описано выше, в смеси с твердыми или жидкими носителями, приемлемыми в сельском хозяйстве, и поверхностно-активными агентами, также приемлемыми в сельском хозяйстве. В особенности используются обычные инертные носители и обычные поверхностно-активные агенты. Эти композиции также составляют часть изобретения.

Эти композиции также могут содержать любого сорта другие ингредиенты такие, как, например, защитные коллоиды, адгезивы, сгустители, тиксотропные агенты, агенты пенетрации, стабилизаторы, комплексообразователи, и т.д. Вообще, используемые в изобретении соединения могут быть скомбинированы с любыми твердыми или жидкими добавками, соответствующими обычным способам осуществления формулирования.

Обычно, соединения согласно изобретению содержат около 0,05 - 95%(вес) соединения согласно изобретению (называемому впоследствии "действующее начало"), один или несколько твердых или жидких носителей и, в случае необходимости, один или несколько поверхностно-активных агентов.

Термином "носитель", в настоящем изложении, обозначают органическое или неорганическое, природное или синтетическое вещество, с которым соединение комбинируют для облегчения его нанесения на растение, на зерна или на почву. Этот носитель, следовательно, обычно инертный и должен быть приемлем в сельском хозяйстве, особенно для обрабатываемого растения. Носитель может быть твердым (глины, природные или синтетические силикаты, диоксид кремния, смолы, воски, твердые удобрения и т.д.) или жидким (вода, спирты, особенно бутанол, и т.д.).

Поверхностно-активным агентом может быть эмульгатор, диспергатор или смачиватель ионного или неионного типа или смесь таких поверхностно-активных агентов. Можно назвать например, соли полиакриловых кислот, соли лигнинсульфокислот, соли фенолсульфокислот или нафталинсульфокислот, поликонденсаты этиленоксида с жирными спиртами или с жирными кислотами или жирными аминами, замещенные фенолами (особенно алкилфенолы или арилфенолы), соли сложных эфиров сульфосантарных кислот, производные таурина (особенно алкилтаурины), сложные фосфорные эфиры полиоксиэтилированных спиртов или фенолов, сложные эфиры жирных кислот и многоатомных спиртов, производные с сульфатными, сульфонатными и фосфатными функциями вышеуказанных соединений. Наличие по крайней мере одного поверхностно-активного

агента обычно необходимо, когда соединение и/или инертный носитель нерастворимы в воде и векторным агентом нанесения является вода. Так, следовательно, композиции для сельскохозяйственного использования согласно изобретению могут содержать действующие начала согласно изобретению в очень широких пределах, достигающих до 0,05 - 95%(вес). Содержание в них поверхностно-активного агента предпочтительно составляет 5 - 40вес %.

Эти композиции согласно изобретению сами находятся в довольно различных формах, твердых или жидких.

В качестве твердых форм композиций можно назвать порошки для опыливания (с содержанием соединения, которое может достигать до 100%) и гранулы, особенно таковые, получаемые экструзией, уплотнением, импрегнированием гранулированного носителя, гранулирования из порошка (содержание соединения в этих гранулах может составлять 0,5 - 80% в этих последних случаях), таблетки или вспенивающиеся таблетки.

Соединения формулы I/ можно еще использовать в виде порошков для опыливания, можно также использовать композицию, содержащую 50г действующего начала и 950г талька, также можно использовать композицию, содержащую 20г действующего начала, 10г тонкоизмельченного диоксида кремния и 970г талька, эти составляющие смешивают и измельчают и смесь наносят путем опыливания.

В качестве форм жидких композиций или предназначенных образовывать жидкие композиции во время нанесения, можно назвать растворы, в особенности растворимые в воде концентраты, эмульгируемые концентраты, эмульсии, концентрированные суспензии, аэрозоли, смачивающиеся порошки (или порошки для пульверизации), пасты, гели.

Эмульгируемые или растворимые, концентраты наиболее часто содержат 10 - 80% действующего начала, причем готовые к употреблению эмульсии или растворы содержат, что касается них, 0,001 - 20% действующего начала.

Чаще всего эмульгируемые концентраты могут содержать, когда это необходимо 2 - 20% соответствующих добавок, как вышеуказанные стабилизаторы, поверхностно-активные агенты, агенты пенетрации, ингибиторы коррозии, красители или адгезивы.

Из этих концентратов, путем разбавления водой, можно приготовить эмульсии любой желательной концентрации, которые особенно пригодны для нанесения на культуры.

В качестве примера, ниже приводится состав нескольких эмульгируемых концентратов.

Пример ЭК I

действующее начало	400г/л
додецилбензолсульфонат щелочного металла	24г/л
нонилфенол, этоксилированный, с 10 молекулами этиленоксида	16г/л
циклогексанон	200г/л
ароматический растворитель до общего объема	1 литр

Согласно другой формуле эмульгируемого концентрата, используют  
Пример ЭК 2

действующее начало	250г
эпоксидированное растительное	
масло	25г
смесь алкипариссульфоната и простого полигликолевого эфира с жирными спиртами	100г
диметилформамид	50г
ксилол	575г

Концентрированные суспензии, также применимые для пульверизации, готовят так, чтобы получить стабильный, не разлагающийся продукт, и они обычно содержат 10 - 75% действующего начала, 0,5 - 15% поверхностно-активных агентов, 0,1 - 10% тиксотропных агентов, 0 - 10% соответствующих добавок, как антивспениватели, ингибиторы коррозии, стабилизаторы, агенты пенетрации и адгезивы, и, в качестве носителя, воду или органическую жидкость, в которой действующее начало мало растворимо или вовсе нерастворимо или некоторые твердые или органические вещества или неорганические соли могут быть растворены в носителе для того, чтобы препятствовать седиментации, или в качестве антигелей для воды

В качестве примера приводится состав концентрированной суспензии

Пример КС 1

действующее начало	500г
полиэтоксипированный тристирилфенолфосфат	50г
полиэтоксипированный алкилфенол	50г
поликарбоксилат натрия	20г
этиленгликоль	50г
органополисилоксановое масло (антивспениватель)	1г
полисахарид	1,5г
вода	316,5г

Смачивающиеся порошки (или порошки для пульверизации) обычно готовят так, чтобы они содержали 20 - 95% действующего начала, и обычно они содержат, кроме твердого носителя, 0 - 30% смачивателя, 3 - 20% диспергатора, и, когда это необходимо, 0,1 - 10% одного или нескольких стабилизаторов и/или других добавок, как агенты пенетрации, адгезивы, или препятствующие комкованию агенты, красители, и т.д.

Для получения порошков для пульверизации или смачивающихся порошков, тщательно смешивают действующие начала, в соответствующих смесителях с добавками и размельчают с помощью мельниц или других соответствующих дробилок. Таким образом получают порошки для пульверизации, смачиваемость и суспендируемость которых предпочтительные, их можно суспендировать в воде долюбой желательной концентрации, и эти суспензии очень предпочтительно используют в особенности для нанесения на листья растений

Вместо смачивающихся порошков можно реализовать пасты. Условия и приемы реализации и использование этих паст подобны таковым для смачивающихся порошков или порошков для пульверизации

В качестве примера приводятся различные составы смачивающихся порошков /или порошков для пульверизации/

Пример СП 1

действующее начало	50%
этоксилированный жирный спирт/смачиватель/	2,5%
этоксилированный фенилэтилфенол /диспергатор/	5%
мел /инертный носитель/	42,5%

Пример СП 2

действующее начало	10%
синтетический оксо-спирт разветвленного типа, с C <sub>13</sub> , этоксилированный с помощью 8 - 10 единиц этиленоксида /смачиватель/	0,75%
нейтральный лигносульфонат кальция /диспергатор/	12%
карбонат кальция /инертный наполнитель/ до	100%

Пример СП 3

Этот смачивающийся порошок содержит те же ингредиенты, что и в примере СП 2, в нижеуказанных количествах

действующее начало	75%
смачиватель	1,50%
диспергатор	8%
карбонат кальция / инертный наполнитель/ до	100%

Пример СП 4

действующее начало	90%
этоксилированный жирный спирт /смачиватель/	4%
этоксилированный фенилэтилфенол /диспергатор/	6%

Пример СП 5

действующее начало	50%
смесь поверхностно-активных анионных и неионных веществ /смачиватель/	2,5%
лигносульфонат натрия /диспергатор/	5%
каолинсодержащая глина /инертный носитель/	42,5%

Водные дисперсии и эмульсии, например, композиции, получаемые путем разбавления с помощью воды смачивающегося порошка или эмульгируемого концентрата согласно изобретению, входят в общие рамки настоящего изобретения. Эмульсии могут быть типа вода - в - масле или масло - в - воде и они могут иметь густую кон-

систенцию, как таковая "майонеза"

Соединения согласно изобретению также могут быть сформулированы в форме диспергируемых в воде гранулятов, также входящих в рамки изобретения

Эти диспергируемые грануляты с кажущейся плотностью обычно около 0,3 - 0,6 имеют размер частиц обычно около 150 - 2000 и предпочтительно 300 - 1500 микрон

Содержание действующего начала в этих гранулятах обычно составляет около 1 - 90% и предпочтительно 25 - 90%

Остальная часть гранулята образована по существу твердым наполнителем в случае необходимости поверхностно-активными добавками, придающими грануляту свойства диспергируемости в воде. Эти грануляты могут быть по существу двух различных типов, в зависимости от того, растворим или нет в воде удерживающий наполнитель. Когда наполнитель водорастворим, то он может быть неорганическим или, предпочтительно, органическим. Отличные результаты получают с мочевиной. В случае нерастворимого наполнителя, он является предпочтительно неорганическим как, например, каолин или бентонит. Тогда он предпочтительно сопровождается поверхностно-активными агентами /по 2 - 20вес % на гранулу/, больше половины которых, например, образовано по крайней мере одним диспергатором, главным образом анионным, таким, как полинафталинсульфонат щелочного или щелочноземельного металла или лигносульфонат щелочного или щелочноземельного металла, причем остальные составляют неионные или анионные смачиватели, такие, как алкилнафталинсульфонат щелочного или щелочноземельного металла.

Кроме того, хотя это не является обязательным, можно добавлять другие добавки, такие, как антивспенивающие агенты.

Гранулят согласно изобретению может быть получен путем смешения необходимых ингредиентов, затем путем гранулирования согласно нескольким, само по себе известным способам /дражирование, псевдоожиженный слой, атомизатор, экструзия, и т.д./ Обычно заканчивают путем дробления с последующим просеиванием до размера частицы, выбираемого в вышеуказанных пределах. Можно еще использовать грануляты, полученные как указано выше, затем пропитанные содержащей действующее начало композиций

Предпочтительно, гранулят получают экструзией, работая, как указано в нижеприведенных примерах

Пример ГД 1 Диспергируемые грануляты

В смесителе смешивают 90вес % действующего начала и 10% мочевины в виде бисера. Смесь затем дробят в стержневой мельнице. Получают порошок, который увлажняют с помощью примерно 8%вес воды. Влажный порошок экструдуют в перфорированном барабанном экструдере. Получают гранулят который сушат, затем дробят и просеивают, чтобы оставить соответственно только грануляты размером 150 - 2000 микрон

Пример ГД 2 Диспергируемые грануляты

В смесителе смешивают следующие составляющие

действующее начало	75%
смачиватель	
/алкилнафталинсульфонат натрия/	2%
диспергатор	
/полинафталинсульфонат натрия/	8%
инертный, нерастворимый в воде наполнитель /каолин/	15%

Эту смесь гранулируют в псевдоожиженном слое, в присутствии воды, затем сушат, дробят и просеивают для получения гранулятов размером 0,15 - 0,80мм. Эти грануляты можно использовать индивидуально, в виде раствора или дисперсии в воде, чтобы получить искомую дозу. Их можно также использовать для приготовления ассоциаций с другими действующими началами, особенно фунгицидами, причем эти последние находятся в виде смачивающихся порошков, или гранулятов, или водных суспензий.

В том, что касается композиций, приспособленных для хранения и транспортировки, то они более предпочтительно содержат 0,5 - 95% /по весу/ активного вещества.

Предметом изобретения также является способ обработки культур, пораженных или способных быть пораженными грибковыми заболеваниями, отличающийся тем, что, для предохранения или лечения, наносят эффективное количество оптически активного соединения формулы II/

Соединения формулы II/ предпочтительно наносят в дозах 0,005 - 5кг/га и предпочтительно 0,01 - 1кг/га