

(19)



(10) **LT IP1506 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

- (21) Paraiškos numeris: **IP1506** (51) Int. Cl. (2006): **A01N 37/18**  
**A01N 37/20**
- (22) Paraiškos padavimo data: **1993 11 30** **A01N 37/34**  
**A01N 37/36**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 06 15** **A01N 47/40**  
**A01N 47/48**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: — **C07C 233/00**  
**C07C 235/00**
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: — **C07C 255/00**  
**C07C 331/00**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: —
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: —
- (30) Prioritetas: **984137, 1992 12 01, US**
- (71) Pareiškėjas:  
**ROHM AND HAAS COMPANY, Independence Mall West, Philadelphia,**  
**Pennsylvania 19105, US**
- (72) Išradėjas:  
**Enrique Luis MICHELOTTI, US**  
**David Hamilton YOUNG, US**
- (74) Patentinis patikėtinis/atstovas:  
**Liudmila GERASIMVIČ, IĮ „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“,**  
**Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT**

- (54) Pavadinimas:  
**N-Acetonilbenzamidai ir jų panaudojimas kovai su grybelinėmis augalų ligomis**
- (57) Referatas:  
—

**LT IP1506 A**

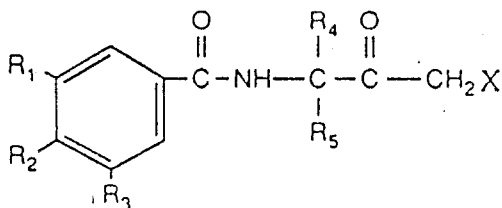
TIK<sup>5</sup>

N-ACETONILBENZAMIDAI IR JŲ PANAUDOJIMAS  
KOVAI SU GRYBINĖMIS LIGOMIS

Sis išradimas susijęs su N-acetonilu pakeistais benzamidais ir jų panaudojimu kovai su grybais, ypač patogeniniais grybais.

Žinoma, kad N-(1,1-dialkil-3-chloroacetonil) pakeistu benzamidų klasės benzamidai pasižymi fungicidiniu aktyvumu, žr., pavyzdžiui, JAV patentus Nr. 3 661 991 ir 3 751 239. Praktinė tokių junginių vertė, veikiant augalu grybines infekcijas, ribojama esminio fitotoksiškumo, pasireiškiančio tarp žinomų tokios klasės junginių. Pripažinta, kad fitotoksiškumas tokių N-acetonilu pakeistu benzamidų gali būti sumažintas, pakeičiant galinėje anglyje pakaitus kitais nei vandenilis ar chloras, žr., pavyzdžiui, JAV patentus Nr. 4 822 902 ir 4 863 940.

Pagal šį išradimą pateikiami I formulės junginiai:



(1)

kur:

$R_1$  ir  $R_3$  nepriklausomai yra halogenas arba  $(C_1-C_4)$ alkilas;

$R_2$  yra  $(C_1-C_4)$ alkilas, gali būti metilas, etilas,  $(C_2-C_4)$  alkenilas,  $(C_2-C_5)$ alkinilas,  $(C_1-C_4)$ alkoksilas, gali būti metoksilas arba etoksilas, arba cianas;

$R_4$  ir  $R_5$  nepriklausomai yra H arba  $(C_1-C_4)$ alkilas, su sąlyga, kad, mažiausiai, vienas iš  $R_4$ ,  $R_5$  yra  $(C_2-C_4)$ alkilas; ir

X yra halogenas, tiocianatas arba izotiocianatas; arba agronomiškai priimtina jų druska.

Pagal šį išradimą taip pat pateikiamos fungicidinės kompozicijos, turinčios agronomiškai priimtina nešėja ir fungicidiškai efektyvų junginio kiekį, pavyzdžiui, nuo 1 iki 98 % .

Pagal šį išradimą dar pateikiamos fitopatogeninių grybų kontroliavimo metodas, apimantis fungicidiškai efektyvaus junginio kiekio arba fungicidinės kompozicijos panaudojimą apdorojant augalų lapus, sėklas arba augalus jų vystymosi fazės viduryje.

Išradime panaudota:

" $(C_1-C_4)$ alkilas" yra tiesios arba šakotos grandinės alkilo grupė, turinti grupėje nuo vieno iki keturių anglies atomų ir prijungtus metilą, etilą, n-propilą, izo-propilą, n-butilą, izo-butilą, antrinį butilą ir tretinį butilą;

" $(C_2-C_4)$ alkenilas" yra tiesios ar šakotos grandinės alkenilo grupė, turinti grupėje nuo dviejų iki keturių anglies atomų ir prijungtus, pavyzdžiui, etenilą, 2-propenilą, 2-butenilą, 1-metiletenilą ir 2-metil-2-propenilą;

"(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkinilas" yra tiesios ar šakotos grandinės alkinilo grupė, turinti grupėje nuo dviejų iki šešių anglies atomų ir prijungtus, pavyzdžiui, etinilą, 2-propinilą ir 2-butinilą;

"Halogenas" apjungia chlorą, fluorą, bromą ir jodą; ir

"(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoksilas" yra tiesios arba šakotos grandinės alkoksilo grupė, turinti grupėje nuo vieno iki keturių anglies atomų ir prijungtus, pavyzdžiui, metoksilą, etoksilą, propoksilą, izopropoksilą, butoksilą, izobutoksilą, antrinį butoksilą ir tretinį butoksilą.

Agronomiškai priimtina druska sudaro, pavyzdžiui, natrio, kalio, kalcio ir magnio metalų druskos, amonio druskos, amonio izopropilo druskos ir trialkilsulfonio druskos, trietilsulfonio druskos.

Pagal šį išradimą tinkamiausi pateikti junginiai turi viena arba daugiau tokių grupių:

(a) R<sub>1</sub> ir R<sub>3</sub> kiekvienas nepriklausomai yra chloras, fluoras arba bromas, pavyzdžiui, R<sub>1</sub> ir R<sub>3</sub> kiekvienas yra chloras, fluoras arba bromas, ir geriau R<sub>1</sub> ir R<sub>3</sub> kiekvienas yra chloras;

(b) R<sub>2</sub> yra (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkilas, gali būti metilas arba etilas, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoksilas, gali būti metoksilas arba etoksilas, arba cianas;

(c) R<sub>4</sub> yra etilas;

(d) R<sub>5</sub> yra metilas; ir

(e) X yra chloras.

Pateiktame junginyje R<sub>1</sub> ir R<sub>3</sub> kiekvienas nepriklausomai yra chloras, fluoras arba bromas, R<sub>2</sub> yra (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkilas, gali būti

metilas arba etilas,  $(C_1-C_4)$  alkoksilas, gali būti metoksilas arba etoksilas, arba cianas ir X yra chloras. Geriau, kai  $R_1$  ir  $R_3$  kiekvienas yra chloras, fluoras arba bromas, o dar geriau, kai  $R_1$  ir  $R_3$  kiekvienas yra chloras. Geriau, kai  $R_4$  yra etilas ir  $R_5$  metilas.

Aukščiau pateiktame junginyje,  $R_1$  ir  $R_3$  kiekvienas yra chloras,  $R_2$  yra  $(C_1-C_4)$ alkilas,  $(C_1-C_4)$ alkoksilas arba cianas,  $R_4$  yra etilas,  $R_5$  - metilas ir X - chloras.

Sio išradimo junginiai yra naudingi, kovojant su fitopatogeniniais grybais, ypač Oomycetes grupės grybais ir pasižymi dideliu fungicidiniu aktyvumu ir santykinai mažu fitotoksiškumu. Svarbios Oomycetes rūšys apima Phytophthora, Plasmopara, Peronospara ir Pseudoperonospara, kurios yra bulvių ir pomidorų fitoftoros ir vynuogių bei kitų kultūrų peronosporozės ligų priežastimi.

Sio išradimo junginiai gali būti naudojami fungicidiniame purškime paprastai naudojamais metodais, būtent, įprasti aukšto suspaudimo hidrauliniai purškimai, žemo suspaudimo purškimai, oro srovės, aviaciniai purškimai ir dulkinimai. Įterpimo norma ir skiedimas priklausys nuo naudojamo įrenginio tipo, metodo ir norimo įterpimo dažnio bei ligos su kuria kovojama. Efektyvus junginio kiekis yra nuo 0,01 iki 20 kg viename hektare, geriau nuo 0,125 iki 0,5 kg viename hektare.

Sio išradimo junginiai yra tinkami kovai su kultūrų fitopatogeniniais grybais ir gali būti naudojami kaip sėklų beicai, dirviniai fungicidai ir/arba augalų fungicidai. Sėklų beicavimas

atliekamas apveliant sėklas šio išradimo junginiu, imant jo nuo 10 iki 20 g 50 kg sėklų. Naudojant šio išradimo junginį dirviniu fungicidu, jis gali būti įterptas į dirvą arba paskleistas ant dirvos paviršiaus ir jo normos dydis nuo 0,5 iki 20 kg viename hektare ir geriau nuo 1 iki 5 kg viename hektare. Šio išradimo junginį naudojant lapiniu fungicidu augantiems augalams apdoroti, jo norma siekia nuo 0,1 iki 5 kg viename hektare ir geriau ši nuo 0,125 iki 0,5 kg viename hektare.

Dėl aukščiau atskleistų prižasčių šio išradimo junginiai gali būti naudojami techniškai arba grynai preparatu, tirpalu arba formuluočių pavidalu. Junginiai absorbuojami nešėjuje arba formuojami taip, kad jie būtų tinkami vėlesniam naudojimui kovai su augalų grybinėmis ligomis. Pavyzdžiui, junginiai gali būti formuojami drėgmę sugeriančiu milteliu, sausų milteliu, emulsiniu koncentratu, dulkiu, granuliu formuluočiu, aerozoliu ar taktiu emulsiniu koncentratu pavidalu. Tokiose formulotėse junginiai skiedžiami skysčiu arba kietu nešėju ir, kai išdžiovinama, yra inkorporuojama atitinkama paviršiniai aktyvi medžiaga.

Paprastai pageidaujama, ypatingai lapų purškimo formuluočių atveju, įterpti priedus, būtent, drėkinimo agentus, augimo agentus, disperguojančius agentus, lipias rišamasias medžiagas ir panašiai, priklausomai nuo poreikio žemės ūkyje. Tokie priedai gali būti rasti šiuose leidiniuose: McCutcheon's Emulsifiers and Detergents, McCutcheon's Emulsifiers and Detergents/Functional Materials and McCutcheon's Functional Materials, ir visi jie skelbiami kasmet McCutcheon Division of MC Publishing Company (New Jersey).

Siame išradime panaudoti junginiai gali būti ištirpinti atitinkamuose tirpikliuose, būtent, acetone, metanolyje, etanolyje, dimetilformamide arba dimetilsulfoksido ir šie tirpalai skiedžiami vandeniu. Tirpalų koncentracija gali kisti nuo 1 iki 90 %, geriau, kai siekia nuo 5 iki 50 % .

Emulsijas sudarančių koncentratu paruošimui šiame išradime naudojami junginiai gali būti ištirpinti atitinkamuose organiniuose tirpikliuose arba tirpiklių mišinyje kartu su emulsifikuojančiais agentais, kurie leidžia fungicidų dispersiją vandenyje. Emulsijas sudarančiuose koncentratuose aktyvių ingredientų koncentracija yra nuo 10 iki 90 %, o tokiuose emulsiniuose koncentratuose ji gali siekti iki 75 %. Tinkami purškimui drėgmę sugeriantys milteliai gali būti paruošti primateis susmulkintą kietą medžiagą, kuria gali būti moliai, neorganiniai silikatai ir karbonatai, kvarcai, ir inkorporuojant į tokius mišinius drėkinamuosius agentus, augimo agentus ir/ar dispersinius agentus. Aktyvių sudėtinių dalių koncentracija tokiose formuluotėse yra nuo 20 iki 98 % , geriau nuo 40 iki 75 % .

Dulkės yra paruošiamos, sumaišant šio išradimo junginius arba auščiau paminėtas druskas arba kompleksus su susmulkintomis inertinėmis kietomis medžiagomis, kurios gali būti organinės arba neorganinės kilmės. Šiam tikslui tinkamos inertinės medžiagos yra botaniniai miltai, kvarcai, silikatai, karbonatai ir moliai. Vienas patogus metodas dulkių paruošimui yra drėgmę sugeriančių miltelių atskiedimas susmulkintu nešėju. Pagamintos dulkių aktyvių ingredientų koncentracijos siekia nuo 20 iki 80 % ir vėliau skiedžiama iki 1 %, iki 10 % naudojimo koncentracija.

Sio išradimo junginiai taip pat gali būti naudojami kombinacijoje su kitais fungicidais:

(a) ditiokarbamatais ir jų dariniais: geležies dimetilditio-karbamatas (ferbamas), cinko dimetilditio-karbamatas (ziramas), mangano etilenbisditiokarbamatas (manebas) ir jų koordinacinio ryšio produktai su cinko jonais (mankozebas), cinko etilenbisditiokarbamatas (zinebas), cinko propilenbisditiokarbamatas (propinebas), natrio metilditiokarbamatas (metamas), tetrametiltiuramo disulfidas (tiramas), zinebo ir polietilentiuramo disulfido kompleksas, 3,5-dimetil-1,3,5-2H-tetrahidrotiadiazin-2-tionas (dazometas); ir jų mišiniai; ir mišiniai su vario druskomis;

(b) nitrofenolo dariniais: dinitro-(1-metilheptil) fenil-krotonatas (dinokapas), 2-sec-butil-4,6-dinitrofenil-3,3-dimetilakrilatas (binapakrilas), ir 2-sec-butil-4,6-dinitrofenilizopropilo karbonatas;

(c) heterociklinėmis struktūromis: N-trichlormetiltiotetrahidroftalimidas (kaptanas), N-trichlormetiltioftalimidas (folpetas), 2-heptadecil-2-imidazolo acetatas (gliodinas), 2-oktilizotiazolon-3,2,4-dichlor-6-(o-chloranilino)-triazinas, dietilftalimidfosforotioatas, 4-butil-1,2,4-triazolas, 5-amino-1-[bis(dimetilamino)fosfinil]-3-fenil-1,2,4-triazolas, 5-etoksi-3-trichlormetil-1,2,4-tiadiazolas, 2,3-diciano-1,4-ditiaantračinonas (ditianonas), 1,3-ditiolo-[4,5-b]chinoksalin-2-tionas (tiochinoksas), etil 1-(butilkarbamoil)-2-benzimidazolo karbamatas (benomilas), 2,4'-(tiazolil)benzimidazolas (tiabendazolas), 4-(2-chlorfenilhidrazono)-3-metil-5-izoksazolonas, 3-(3,5-di-



chlorfenil)-5-etenil-5-metil-2,4-oksazolidindionas (vinolozolidonas), 3-(3,5-dichlorfenil)-N-(1-metiletil)-2,4-diokso-1-imidazolidinkarboksamidas (iprocionas), N-(3,5-dichlorfenil)-1,2-dimetilciklopropan-1,2-dikarboksimididas (prosimidonas), beta-4-(4-dichlorfenoksi)-alfa-(1,1-dimetiletil)-1H-1,2,4-triazol-1-etanolas (triadimenolas), 1-(4-chlorfenoksi)-3,3-dimetil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-butanonas (triadimefonas), beta-[1,1'-bifenil)-4-iloksi]-alfa-(1,1-dimetiletil)-1H-1,2,4-triazol-1-etanolas (bitertanolas), 2,3-dichlor-N-(4-fluorfenil)maleimididas (fluoroimididas), 1-[2-(2,4-dichlorfenil)-4-propil-1,3-dioxolan-2-ilmetil]-1H-1,2,4-triazolas, piridin-2-tiol-1-oksidas, 8-hidroksichinolino sulfatas, 2,3-dihidro-5-karboksanilid-6-metil-1,4-oksatiin-4,4-dioksidas, 2,3-dihidro-5-karboksanilid-6-metil-1,4-oksatiinas, alfa(fenil)-alfa-(2,4-dichlorfenil)-5-pirimidinilmetanolas (triarimolas), cis-N-[1,1,2,2-tetrachloretil)tio]-4-cikloheksen-1,2-dikarboksimididas, 3-[2-(3,5-dimetil-2-oksicikloheksil)-2-hidroksi]glutarimididas (cikloheksimididas), dihidroaceto rūgštis, N-(1,1,2,2-tetrachloretiltio)-3a,4,7,7a-tetrahidroftalimididas (kaptafolas), butil-2-etilamino-4-hidroksi-6-metilpirimidinas (etirimolas), 4-ciklodecil-2,6-dimetilmorfolino acetatas (dodemorfas), 4-[3-(4-chlorfenil)-3-(3,4-dimetotoksifenil)akriloil]morfolinas (dimetomorfas), 6-metil-2-oks-1,3-ditiol[4,5-b]chinoksalinas (chinometionatas), ir ju metalų druskos.

(d) įvairiai halogenizuotais fungicidais: tetrachlor-p-benzchinonas (chloranilas), 2,3-dichlor-1,4-naftochinonas (dichlonas), 1,4-dichlor-dichlor-2,5-dimetioksibenzolas

(chloronebas), 3,5,6-trichlor-0-anyzių rūgštis (trikambas), 2,4,5,6-tetrachlorizoftalonitrilas (TCPN), 2,6-dichlor-4-nitroanilinas(dichloranas), 2-chlor-1-nitropropanas, polichlor-nitrobenzolai-pentachlornitrobenzolas (PCNB) ir tetrafluordi-chloracetonas;

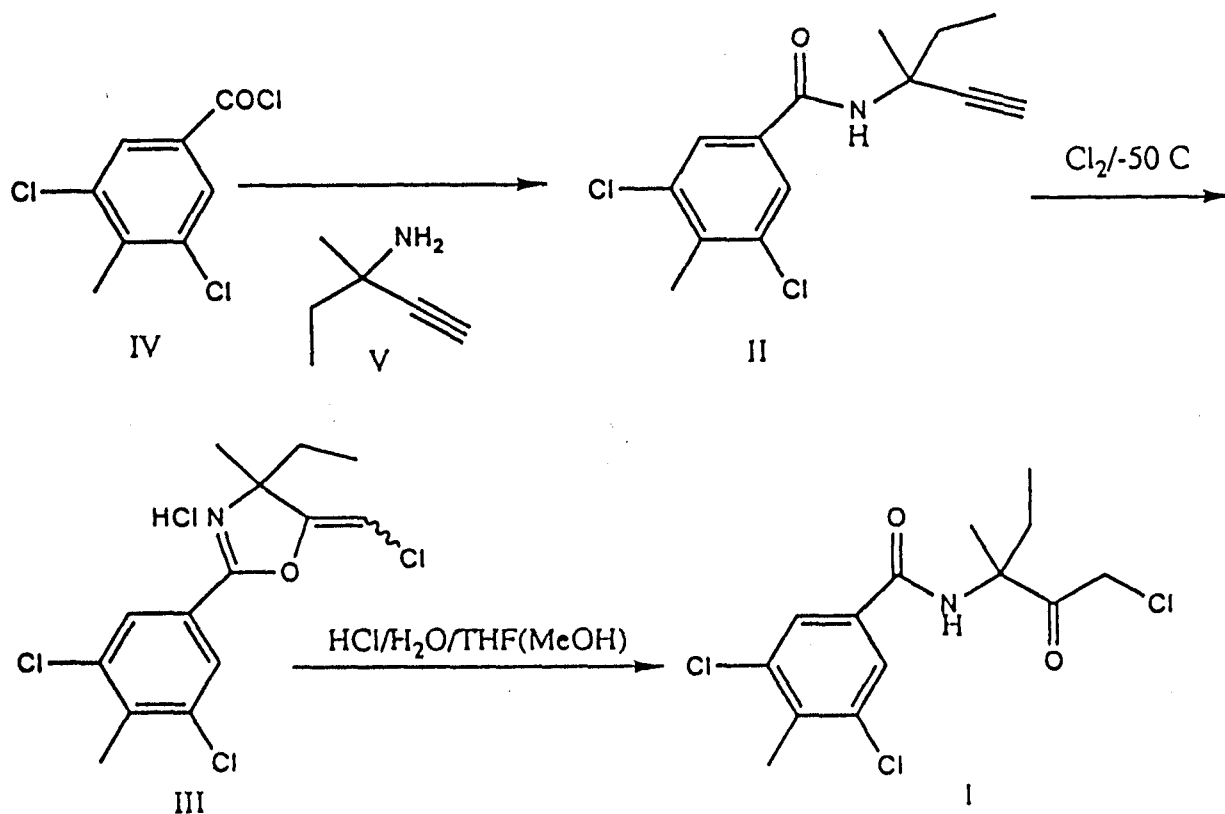
(e) fungicidiniai antibiotikai: grizefulvinas, kasugamicinas ir streptomocinas;

(f) variu paremtais fungicidais: vario hidroksidas, vario oksidas, bazinis vario chloridas, bazinis vario karbonatas, vario terftalatas, vario naftenatas ir Bordo mišinys; ir

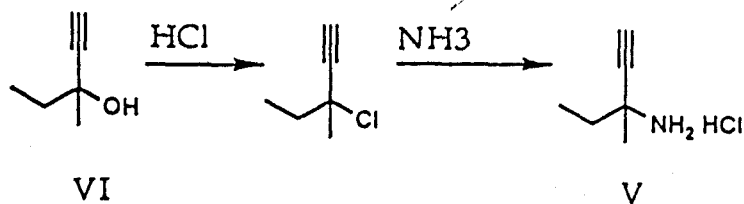
(g) įvairiais fungicidais: difenilsulfonas, dodecilguanidino acetatas (dodinas), aliuminio tris-o-etil fosfonatas(fosetil-al), N-(2,6-dimetilfenil)-N-(metoksiacetil)alanino metilo esteris (metoksilas) ir kiti šarminiai fungicidai, fenilgyvsidabrio acetatas, N-etilgyvsidabrio-1,2,3,6-tetrahydro-3,6-endometano-3,4,5,6,7,7-heksachlorftalimidas, fenilgyvsidabrio monoetanolio amonio laktatas, p-dimetilaminobenzolo natrio sulfonatas, metilizotiocianatas, 1-tiociano-2,4-dinitrobenzolas, 1-feniltio-semikarbazidas, nikeli turintys junginiai, kalcio cianamidas, kalkinė siera, 1,2-bis(3-metoksikarbon-2-tioureido)benzolas (metil tiofanatas), ir 2-ciano-N-(etilamino)karbonil-2-(metoksiimin)acetamidas (simoksanilas).

Sio išradimo benzamido junginiai gali būti gaminami, naudojant įprastą sintezės techniką, pavyzdžiui, A chemoje parodytas I formulės junginių paruošimas. I formulės junginiai gali būti pagaminti prisotinant acetileninės jungties amidus (II) halogenu

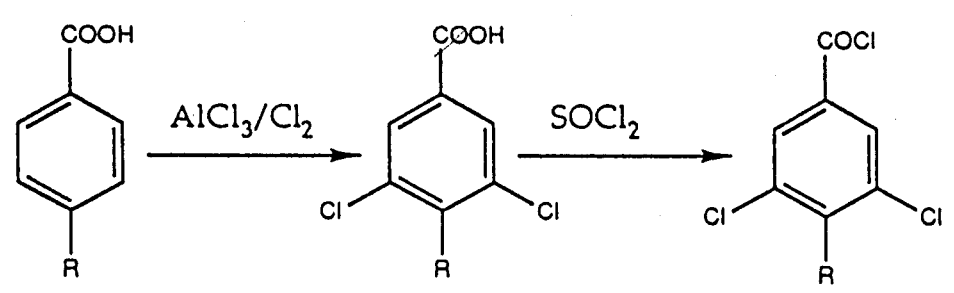
arba halogeno saltiniu 20 °C, dalyvaujant metileno chlorido tirpikliui, gaunamas tarpinis oksazolino (III) junginys, kuris linkęs hidrolizuotis rūgščioje aplinkoje, nuo 40 iki 50 °C temperatūroje, naudojant druskos rūgštį ir metanolą arba tetrahidrofurano tirpiklį. Pradiniai acetyleninės jungties amidai gali būti pagaminti, reaguojant atitinkamam aromatiniam acilo chloridui (IV) ir acetyleninės jungties aminui (V), dalyvaujant bazėmis, kaip natrio hidroksidas, trietilaminas arba piridinas, naudojant tirpikliu vandenį, metileno chloridą arba etilo eterį kambario temperatūroje.

A SCHEMA

Acetileninės eilės aminorai (V) gali būti pagaminti iš atitinkamų prekyboje turimų acetileninės eilės alkoholių (IV) pagal B Schemoje parodytą reakciją.

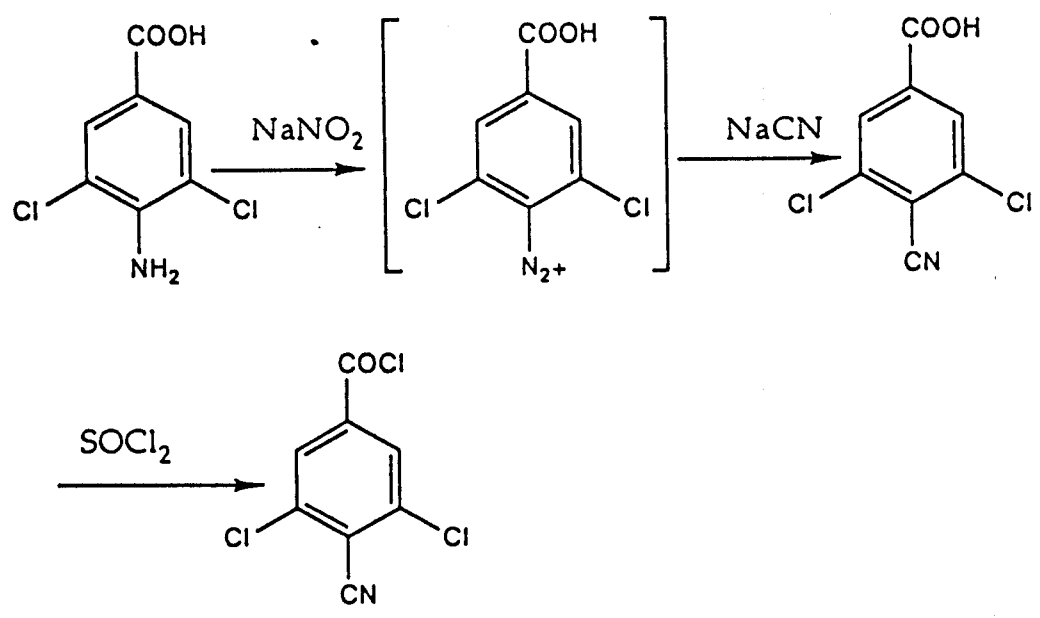
B SCHEMA

Benzolo chlorido iliustracinės pradinės medžiagos pagaminimui sintezės technika pateikta C ir D Schemose.



R = CH<sub>3</sub> or CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

C SCHEMA



D SCHEMA

Toliau pateikiami pavyzdžiai iliustruoja siūlomus šio išradimo junginius.

1 PAVYZDYS: N-[3'-(1'-chlor-3'-metil-2'-okscpentan]-3,5-dichlor-4-metilbenzamidaz

Etapas a) 3,5-dichlor-4-metilbenzoinės rūgšties paruošimas:

I p-toluilo rūgšties (95,0 g, 0,698 mol) metileno chloride (1 ltr) tirpala pridedama aliuminio chlorido (260,0 g, 1,948 mol) porcijomis, palaikant reakcijos temperatūrą žemiau 10 °C . Kai sudedami priedai, paleidžiamos kunkuliuoti chloro dujos tokiu greičiu, kad temperatūra būtų žemiau 10 °C . Reakcija vykdoma pagal GLC. Po 4 valandų dauguma pradinės medžiagos būna paversta į norimus junginius. Gautas mišinys išpilamas į ledą ir koncentruota druskos rūgėti, ir po to kelis kartus ekstrahuojamas etilo acetatu. Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami vandeniu ir po to džiovinami virš bevandenio natrio sulfato. Pašalinus tirpiklį rotaciniame garintuve, gaunamas neišvalytas baltas kietas produktas. Perkristalizavus iš acetono/vandens tirpalo, gaunama 115,4 g nežymaus užterštumo produkto ( išeiga 81 % ).

Etapas b) 3,5-dichlor-4-metilbenzoilo chlorido paruošimas:

3,5-dichlor-4-metilbenzoinės rūgšties (230 g, 1,12 mol), tionilo chlorido (204 g, 1,71 mol) ir dimetilformamido (30 ml) mišinys toluole (1 ltr) buvo lėtai kaitinamas iki 70 °C ir 2 val šioje temperatūroje purtomas. Toluolas pašalinamas rotaciniame garintuve ir gaunama 276 g 3,5-dichlor-4-metilbenzoilo chlorido, naudojamo tolimesneje sintezeje.

Etapas c) 3-metil-1-pentin-3-amino paruošimas:

2000 ml keturkakleje, apvaliadugnėje kolboje su įtaisytu termometru, šoninėje atsakoje antgalis sujungtas su dujų valymo sistema, mechaniniu maišytuvu, 500 ml dalomuoju piltuvu ir vamzdeliu, sujungtu su vandenilio chlorido dujų indu, kuriame patalpinta 350 ml koncentruotos druskos rūgšties. Šis tirpalas buvo šaldomas iki  $5^{\circ}\text{C}$ , ir buvo leidžiamos vandenilio chlorido dujos iki išsiskiriančių burbulų pastovaus dydžio. Į šį tirpalą pilamas alkoholis tokiu greičiu, kad temperatūra būtų žemesnė  $0^{\circ}\text{C}$ , tuo pat metu per reakcijos mišinį leidžiant vandenilio chlorido dujas. Alkoholio pilimas trunka nuo 2 iki 2,5 valandų. Kai alkoholio pilimas užbaigiamas, gautas mišinys maišomas papildomai nuo 30 iki 45 minučių  $-5^{\circ}\text{C}$  temperatūroje. Gauti sluoksniai atskiriami ir organinis sluoksnis plaunamas lediniu vandeniu, kol plovimo skysčio reakcija bus pH 7. Gautas šviesus geltonas judrus aliejus, naudojamas tolimesnėje sintezėje be papildomo išvalymo.

Etapas d) 3-amino-3-metil-1-pentino paruošimas.

3000 ml keturkakleje, apvaliadugnėje kolboje su termometru, šoninėje atsakoje antgalis sujungtas su dujų valymo sistema, mechaniniu maišytuvu, 500 ml dalomasis piltuvas ir vamzdelis sujungtas su  $\text{NH}_3$  dujų indu, kuriame patalpinta 1000ml koncentruoto amonio hidroksido. Šis tirpalas atšaldomas iki  $-5^{\circ}\text{C}$  ir  $\text{NH}_3$  dujos leidžiamos iki išsiskiriančių dujų burbulų pastovaus dydžio. Chloridas (600 g) ir 50 % NaOH pakraunami į piltuvą ir į amonio tirpalą jie dedami tokia proporcija, kad į reakcijos

inda būtų įvesti lygūs kiekvieno junginio stechiometriniai kiekiai ir palaikoma temperatūra žemiau 0 °C. Šis procesas trunka nuo 2 iki 3 valandų. Kai sudėjimas baigiamas, reakcijos mišinys -5 °C temperatūroje maišomas 1 valandą. Fazės atskiriamos ir organinė fazė viena kartą praplaunama lediniu vandeniu. Gautas šviesus geltonas aliejus kodestiliuojamas atmosferos slėgyje. Išskiriamos keturios frakcijos:

1 frakcija (vir.t. nuo 71 iki 79 °C) buvo aminos plus žemos virimo temperatūros olefinai.

2 ir 3 frakcijos (vir.t. nuo 80 iki 85 °C ir nuo 85 iki 89 °C) buvo grynas aminos pagal <sup>1</sup>H-NMR (viso 220 g).

4 frakcija (vir.t. nuo 90 iki 99 °C) buvo amino ir pradinio alkoholio mišinys.

1 ir 4 frakcijos buvo sumaišytos ir ištirpintos sausame eteryje, šaldomos leidžiant vandenilio chlorido dujas. Tokiu būdu, buvo gaunama 90 g gryno amino hidrochlorido. Bendra išeiga iš alkoholio buvo 57 % .

Etapas e) N-[3'-(3'-metil-1'-pentinil)]-3,5-dichlor-4-metilbenzamido paruošimas:

I 2 litrų trikaklę, apvaliadugnę kolbą mechaniniu maišykliu, azoto įleidimu ir termometru įdedama 142 g 3-metil-1-pentin-3-amino hidrochlorido, 300 ml tetrahidrofurano ir 350 ml dimetilformamido. I gerai sumaišytą mišinį lėtai pridedama 212 ml trietilamino, palaikant temperatūrą tarp 5 ir 10 °C. I šį mišinį pridedama 221 g ankstesnio acilo chlorido tokiu greičiu, kad



reakcijos temperatūra būtų palaikoma nuo 5 iki 10 °C. Po to, kai pridėjimas užbaigiamas, reakcijos mišinys 3 valandas maišomas kambario temperatūroje, išpilamas į 2 litrus vandens ir ekstrahuojamas etilo acetatu (3 X 400 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami vandeniu (1 X 300 ml), po to, 5 % druskos rūgštimi (2 X 300 ml), vėl vandeniu (1 X 300 ml), tada 5 % vandeniniu natrio karbonatu (2 X 300 ml), ir po to, vėl vandeniu (2 X 300 ml), po to džiovinama virš bevandenio natrio sulfato. Tirpiklis pašalinamas rotaciniame garintuve, gaunama 266 g N-[3'-(3'-metil-1'-pentinil)]-3,5-dichlor-4-metilbenzamido.

Etapas f) 2-(3,5-dichlor-4-metilfenil)-4-metil-4-etil-5-chlormetileniloksazolino paruošimas.

3 litrų trikaklėje, apvaliadugnėje kolboje su mechaniniu maišykliu, termometru ir 100 ml dalomuoju piltuvu 750 ml metileno chloride ištirpinama 143 g 0,503 molio N-[3'-(3'-metil-1'-pentinil)]-3,5-dichlor-4-metilbenzamido. Šis mišinys šaldomas iki -50 °C ir labai lėtai pripilamas šaltas chloro tirpalas metileno chloride (800 ml, 0,528 M). Kai pilimas užbaigiamas, reakcijos mišinys maišomas -65 °C temperatūroje 30 minučių. Nevalytas reakcijos mišinys buvo išgarinamas rotaciniame garintuve, buvo gaunama 168,5 g 2-(3,5-dichlor-4-metilfenil)-4-metil-4-etil-5-chlormetileniloksazolino sviesiai geltonos kietos medžiagos, kuri buvo naudojama tolimesnėje sintezėje.

Etapas g) N-[3'-(1'-chlor-3'-metil-2'-oksopentan)]-3,5-dichlor-4-metilbenzamido paruošimas:

168 g, 0,473 moliu 2-(3,5-dichlor-4-metilfenil)-4-metil-4-  
etil-5-chlormetileniloksazolino, paruošto ankstesnėje sintezėje,  
ištirpinama 1,6 litro tetrahidrofurane, 250 ml vandens ir 60 ml  
koncentruotos druskos rūgšties, kaitinama iki 55 °C ir šioje  
temperatūroje maišoma 4 valandas. Neišvalytas reakcijos mišinys  
šaldomas ir išpilamas į ledo ir vandens mišinį, ir po to ekstra-  
huojamas metileno chloridu (4 X 400 ml). Sumaišyti organiniai  
sluoksniai plaunami sūriu tirpalu ir po to džiovinami. Tirpiklis  
išgarinamas rotaciniame garintuve, gaunama N-[3'-(1'-chlor-3'-  
metil-2'-oksopentan)]-3,5-dichlor-4-metilbenzamidais.

2 PAVYZDYS: N-[3'-(1'-chlor-3'-metil-2'-oksopentan)]-3,5-dichlor-  
4-etilbenzamidais

Sis junginys buvo paruošiamas 1 pavyzdyje aukščiau aprašytu  
metodu, pradedant nuo 4-etilbenzoinės rūgšties.

3 PAVYZDYS: N-[3'-(1'-chlor-3'-metil-2'-oksopentan)]-3,5-dichlor-  
4-etoksibenzamidais , ir

4 PAVYZDYS: N-[3'-(1'-chlor-3'-metil-2'-oksopentan)]-3,5-dichlor-  
4-metoksibenzamidais

3 ir 4 Pavyzdžių junginiai paruošiami 1 pavyzdyje aukščiau  
aprašytu metodu, pradedant nuo 3,5-dichlor-4-hidroksibenzoinės  
rūgšties ir iš jų gaminami etilo ir metilo eterių dariniai.

5 PAVYZDYS: N-[3'-(1'-chlor-3'-metil-2'-oksopentan)]-4-ciano-3,5-  
dichlorbenzamid

Etapas a) 4-ciano-3,5-dichlorbenzoinės rūgšties paruošimas

I 100 ml apvaliadugnę kolbą ipilama 25 ml koncentruotos sieros rūgšties, atšaldoma iki 5 °C temperatūros. Į šią, gerai sumaišytą, skystį pridedama 3,82 g (0,055 mol) natrio nitrito. Susidarius mišinys kaitinamas (apie 30 minučių) iki 50 °C temperatūros, kol gaunamas tirpalas. Gautas tirpalas šaldomas iki 0 °C temperatūros (ledo vonioje). Po to, į šį tirpalą, per 45 minutes, energingai plakant ir visą laiką palaikant nuo 3 iki 5 °C temperatūra, porcijomis sudedama 10,0 g (0,049 mol) 4-amino-3,5 dichlorbenzoinės rūgšties. Kai sudėjimas užbaigiamas, gautas mišinys šildomas iki 15 °C ir šioje temperatūroje 90 minučių maišomas. Tada šis mišinys, energingai maišant, supilamas į 15 °C temperatūros mišinį, sudarytą iš 17,3 g (0,26 mol) kalio cianido 50-tyje ml vandens. Gautas mišinys buvo kaitinamas iki 35-40 °C temperatūros 40 minučių, po to, atšaldomas iki kambario temperatūros ir ekstrahuojamas etilo acetatu. Sumaišyti organiniai sluoksniai praplaunami vandeniu, po to, džiovinami virš bevandenio magnio sulfato. Tirpiklis pašalinamas rotaciniame garintuve, gaunamas 4,07 g N-[3'-(1'-chlor-3'-metil-2'-oksopentan)]-4-ciano-3,5-dichlorbenzamido. Šis junginys naudojamas tolimesniame sintezės etape.

Etapas b) 4-ciano-3,5-dichlorbenzoilo chloridas

I 4-ciano-3,5-dichlorbenzoinės rūgšties (4,07 g, 0,019 mol), ištirpintos 100 ml sauso toluolo, tirpalą pripilama tionilo chlorido (1,4 ml, 0,019 mol) ir dimetilformamido (2 lašai). Šis mišinys 3 valandas kaitinamas su grįžtamuoju šaldytuvu, atšaldomas iki kambario temperatūros ir rotaciniame garintuve pašalinamas tirpiklis. Liekanos džiovinamos vakume ir naudojama tolimesniame sintezės etape.

Etapas c) N-[3'-metil-1'-pentinil)]-4-ciano-3,5-dichlorbenzamidai

I gerai sumaišytą 4-ciano-3,5-dichlorbenzoilo chlorido (4,0 g, 0,017 mol) ir vandens (100 ml) mišinį 0 °C temperatūroje (ledo-vandens vonioje) pridedama 3-amino-3-metil-1-pentin hidrochlorido ir 50 svorio procentų vandeninio natrio hidroksido (10 ml). Šis mišinys 0 °C temperatūroje 1 valandą maišomas, pašildomas iki kambario temperatūros ir ekstrahuojamas etilo acetatu (3 X 50 ml), sumaišyti organiniai sluoksniai praplaunami vandeniu (3 X 50 ml), po to, džiovinami virš bevandenio natrio sulfato. Tirpiklis pašalinamas rotaciniame garintuve, gaunamas geltono aliejaus nevalytas produktas (2,79 g). Šis produktas valomas Michel-Miller chromatografinėje kolonėlėje, užpildytoje Merck (60 rūšies) silikageliu, naudojant tirpikliu etilo acetata, gaunamas 0,75 g N-[3'-metil-1'-pentinil)]-4-ciano-3,5-dichlorbenzamidai.

Etapas d) 2-(4-ciano-3,5-dichlorfenil-4-metil-4-etil-5-chlormetileniloksazolino paruošimas

50 ml trikaklėje, apvaliadugnėje kolboje, su imontuotu magnetiniu maišykliu, termometru ir 10 ml dalomuoju piltuvu 25 ml metileno chloride ištirpinama 0,5 g (1,7 milimoliu) N-[3'-metil-1'-pentinil)]-4-ciano-3,5- dichlorbenzamido. Šis mišinys atšaldomas iki  $-50^{\circ}\text{C}$  ir labai lėtai pripilamas šaltas chloro tirpalas metileno chloride (1,7 ml, 1,0 M). Kai tirpalas supilamas, reakcijos mišinys  $-65^{\circ}\text{C}$  temperatūroje 30 minučių maišomas. Tirpiklis nuo reakcijos mišinio žaliavos pašalinamas rotaciniame garintuve, gaunama 2-(4-ciano-3,5-dichlorfenil)-4-metil-4-etil-5-chlormetileniloksazolino šviesiai geltona kieta medžiaga, kuri naudojama tolimesniame etape.

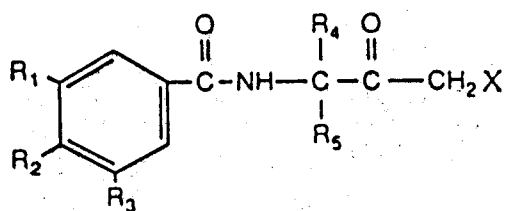
Etapas e) N-[3'-(1'-chlor-3'-metil-2'-oksopentan)]-4-ciano-3,5-dichlorbenzamido paruošimas

Nevalytas produktas iš ankstesnio sintezės etapo ištirpinamas 50 ml metanolio, 2 ml vandens ir 3 ml koncentruotos druskos rūgšties mišinyje, pakaitinamas iki  $55^{\circ}\text{C}$  ir šioje temperatūroje maišomas keturias valandas. Reakcijos mišinys atšaldomas ir išpilamas į ledo ir vandens mišinį, po to, neutralizuojamas sočiu vandeniniu natrio bikarbonatu ir po to ekstrahuojamas metileno chloridu (4 X 50 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai praplaujami sūriu vandeniu ir po to džiovinami. Tirpiklis pašalinamas rotaciniame garintuve, gaunamas nevalytas produktas, kuris valomas chromatografinėje kolonėlėje, gaunama 120 mg N-[3'-(1'-chlor-3'-metil-2'-oksopentan)]-4-ciano-3,5-dichlorbenzamido.

Pagal šį išradimą nuo 1 iki 5 pavyzdžiuose paruošti junginiai pateikiami 1 lentelėje.

## 1 L E N T E L Ē

N-acetonilbenzamidai strukturinēs formulēs:



Pvz.Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	X
1	Cl	CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl
2	Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl
3	Cl	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl
4	Cl	OCH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl
5	Cl	CN	Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl

1-5 pavyzdžių kiekvieno junginio charakteristika, atsižvelgiant į NMR spektra, pateikiama žemiau 2 lentelėje.

## 2 L E N T E L Ė

Pvz. Nr.	200 MHz, delta skalė ppm, Tetrametilsilano (TMS) standartas, tirpiklis $CDCl_3$
1	7.70 (2,s), 6.80(1,s), 4.40(2,d), 2.50(3,s), 1.65(2,s), 1.60(3,s), 0.90(3,t)
2	7.70(2,s), 6.75(1,bs), 4.35(2,o), 2.95(2,o), 2.40-2.10(1,m), 2.10-1.80(1,m), 1.65(3,s), 1.20(3,t), 0.85(3,t)
3	7.70(2,s), 6.90(1,bs), 4.40(2,o), 4.15(2,o), 2.40-2.10(1,m), 2.10-1.80(1,m), 1.60(3,s), 1.45(3,t), 0.90(3,t)
4	7.75(2,s), 6.90(1,bs), 4.40(2,o), 3.95(2,o), 2.40-2.10(1,m), 2.10-1.80(1,m), 1.65(3,s), 0.90(3,t)
5	7.85 (1,s), 7.15(1,bs), 4.40(2,o), 2.50-2.30 2.00-1.80(1,m), 1.70(3,s), 0.90(3,t)

6 PAVYZDYS.

1-5 pavyzdžių junginių išbandytas fungicidinis aktyvumas ir fitotoksiškumas ir gauti rezultatai palyginti su palyginamųjų pavyzdžių C1-C4 junginių rezultatais, pateiktais žemiau 3 lentelėje

## 3 L E N T E L Ė

N-acetonilbenzamidai struktūrinės formulės:

Pvz.Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	X
C1	Cl	OH	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl
C2	Cl	CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl
C3	Cl	H	Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl
C4	Cl	Cl	Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl

Fungitoksiškumo tyrimai prieš Pythium Ulimum

1-5 pavyzdžių ir palyginamųjų C1-C4 pavyzdžių junginių skiedimo eilė paruošiama dimetilsulfoksido ir kiekvieno skiedinio 0,1 ml supilama į 19,9 ml skystą asparagino-sacharozės terpę (žr. Erwin, D.C and Katznelson, K., 1971, Can. J. Microbiol.



7, 15) 9 cm skersmens Petri lėkėstelėse tiriama junginio pageidaujamos koncentracijoms gauti. Kiekviena užėėta Petri lėkėstelė inkuliuojama 7 mm skersmens micelinium kamsėiu, paimtu iš pakraėėio ant bulvių gliukozės agaro terpės auginamos Pythium ultimum kultūros. Kiekvienam tyrimui naudojami du Petri lėkėstelių pakartojimai. Micelės sauso svorio prieaugis nustatytas 25 °C temperatūroje, 48 valandas purtant sukamajame purtytuve 60 apsisukimų per minutę greičiu. Pythium EC50 reikėė apskaiėiuota iš dozuoto atsakymo kreivių. Panaudota terminologija "EC50" reikėia tiriama junginio koncentracija, kuri reikalinga sustabdyti augimą 50 %, palyginus su kontrole be tiriama junginio.

#### Fitotoksiškumo tyrimai

1-5 ir C1-C4 pavyzdėių junginių skiedimo eilė paruoėiama dimetilsulfoksidu ir 20 mikrolitru (μl) kiekvieno skiedimo pripilama į 20 ml skystą maisto medėiagų terpę, susidedanėią iš Murashige ir Skoog bazinės druskos, 2 % sacharozės ir 1 % agaro, pageidaujamos tiriama junginio koncentracijoms gauti. Mišinys nedelsiant išpilstomas į 9 cm skersmens Petri lėkėsteles. Pavirėiniai sterilizuotos tabako sėklos pasėjamos į kiekvieną lėkėstelę (20 sėklų vienai lėkėstelei) ir jo lėkėstelės inkubuojamos vertikaliuoje pozicijoje 27 °C temperatūroje 16 fotoperiodo valandų inkubatoriuje. Po 7 dienų apskaiėiuojamas pagrindinių šaknų ilgis. Tabako EC50 reikėė nustatoma iš dozuoto atsakymo kreivių.

Pythium EC50 ir tabako EC50 reikėėmių santykis apskaiėiuojamas kiekvienam junginiui ir duoda fungicidinio aktyvumo indeksą, atitinkantį kiekvieno junginio fitotoksiškumą.

Fungitoksiškumo ir fitotoksiškumo tyrimų rezultatai pateikti 4 lentelėje "Pythium EC50" ir Tabakas EC50", išreiškiant kiekvieną mikrogramais mililitre ( $\mu\text{g/ml}$ ) ir "(Pythium EC50/Tabakas EC50)", t.y., Pythium EC50 ir Tabako EC50 reikšmių santykis, nustatomas kiekvienam junginiui.

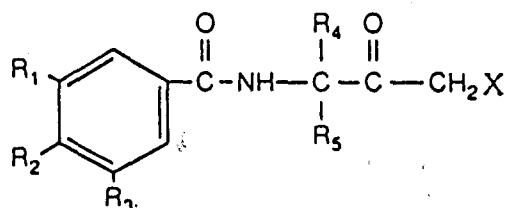
4 L E N T E L Ė

Pavyzdžio Nr.	Pythium EC50 ( $\mu\text{g/ml}$ )	Tabako EC50 ( $\mu\text{g/ml}$ )	(Pythium EC50/ Tabako EC50)
1	0.02	0.05	0.4
2	0.12	0.22	0.55
3	0.49	1.58	0.31
4	0.14	0.25	0.56
5	0.11	0.48	0.23
C1	10.7	>20	<0.53
C2	0.09	0.03	3
C3	0.011	0.004	2.75
C4	0.08	0.05	1.6

1-5 pavyzdžių junginiai duoda aukšto fungicidinio aktyvumo kombinaciją ir santykinai žemą fitotoksiškumą, tuo tarpu, palyginamųjų C1-C4 pavyzdžių junginiai kiekvienas duoda arba žemo fitotoksiškumo ir žemo fungicidinio aktyvumo kombinaciją, pavyzdžiui, palyginamasis C1 pavyzdys, arba aukšto fungicidinio aktyvumo ir santykinai aukšto fitotoksiškumo kombinaciją, pavyzdžiui, palyginamasis C4 pavyzdys.

## I š r a d i m o a p i b r e ž t i s

## 1. Junginys formulės:



kur:

$R_1$  ir  $R_3$  nepriklausomai yra halogenas arba  $(C_1-C_4)$ alkilas;  
 $R_2$  yra  $(C_1-C_4)$ alkilas, gali būti metilas, etilas,  $(C_2-C_4)$  alkenilas,  $(C_2-C_6)$ alkinilas,  $(C_1-C_4)$ alkoksilas, gali būti metoksilas arba etoksilas, arba cianas;

$R_4$  ir  $R_5$  nepriklausomai yra H arba  $(C_1-C_4)$ alkilas, su sąlyga, kad, mažiausiai, vienas iš  $R_4$ ,  $R_5$  yra  $(C_2-C_4)$ alkilas; ir

X yra halogenas, tiocianas arba izotiocianas; arba agronomiškai priimtina ju druska.

2. Junginys pagal 1 punkta, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad  $R_1$  ir  $R_3$  kiekvienas nepriklausomai yra chloras, fluoras ar bromas;  $R_2$  yra  $(C_1-C_4)$ alkilas,  $(C_1-C_4)$ alkoksilas ar cianas; ir X yra chloras.

3. Junginys pagal 2 punkta, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad  $R_1$  ir  $R_3$  kiekvienas yra chloras, fluoras ar bromas.

4. Junginys pagal 1-3 punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad  $R_4$  yra etilas ir  $R_5$  yra metilas.

5. Junginys pagal 1-4 punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad  $R_2$  yra metilas ar etilas.

6. Junginys pagal 1-4 punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad  $R_2$  yra metoksilas ar etoksilas.

7. Fungicidinės kompozicijos, turinčios agronomiškai priimtina nešėja b e s i s k i r i a n t i o s tuo, kad turi fungicidiškai efektyvų junginio kiekį pagal 1-6 punktus.

8. Fungicidinė kompozicija pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad:

(i) kai kompozicija yra tirpalo pavidalo, esančio tirpale junginio kiekis yra nuo 1 iki 90 % ;

(ii) kai kompozicija yra emulsifikuojamo koncentrato pavidalo, esančio šiame koncentrate junginio kiekis yra nuo 10 iki 98 %;

(iii) kai kompozicija yra drėgmę sugeriančių miltelių pavidalo, esančio milteliuose junginio kiekis yra nuo 20 iki 98 %;

(iv) kai kompozicija yra dulkių pavidalo, esančio dulkėse junginio kiekis yra nuo 20 iki 80 % .

9. Kovos su fitopatogeniniais grybais būdas, susidedantis iš fungicidų panaudojimo, apdorojant augalų lapus, augalų sėklas ar augalus jų vystymosi fazės viduryje, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad naudojamas fungicidiškai efektyvus junginio pagal 1-6 punktus ar fungicidinės kompozicijos pagal 7 ar 8 punktus kiekis.

10. Junginių pagal 1-6 punktus ar kompozicijų pagal 7 ar 8 punktus panaudojimas kovai su fitopatogeniniais grybais.