



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 83 01 18 (P. 240209)

Pierwszeństwo: 82 01 20 Japonia

Zgłoszenie ogłoszono: 84 06 18

Opis patentowy opublikowano: 1987 03 10

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Int. Cl⁴ C07D 239/60
C07D 405/12
A01N 43/54

Twórcy wynalazku: Katsutoshi Ishikawa, Hitoshi Shimotori,, Noboru Iida, Kazuo Akihiro, Shuji Ozawa

Uprawniony z patentu: Mitsui Toatsu Chemicals, Incorporated, Tokio (Japonia)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 5-metylotiopirymidyny i środek grzybobójczy zawierający te pochodne jako substancje czynne

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 5-metylotiopirymidyny i środek grzybobójczy zawierający te pochodne jako substancje czynne.

Dotychczas przeprowadzono ogromną liczbę studiów badań i poszukiwań w dziedzinie pochodnych pirymidyny, doprowadzając do syntez dużej liczby związków i do znalezienia wielu związków o charakterystycznej aktywności w dziedzinach chemikaliów rolniczych i produktów farmaceutycznych. Wiele z tych znanych pochodnych pirymidyny wytwarzano jednak przez podstawienie grup funkcyjnych w pozycjach 2-, 4- i 6-szkieletu pirymidyny, które to grupy funkcyjne są gotowe do tego, żeby ulec takiemu podstawieniu. Szkielet pirymidyny jest znacznie mniej reaktywny w pozycji 5-. Jest zaledwie kilka znanych metod wprowadzania grupy podstawnikowej bezpośrednio w pozycję 5-, przy czym wszystkie te metody wymagają nitrowania, chlorowania lub podobnych reakcji prowadzonych w pewnych określonych warunkach. Mimo, że takie znane metody zostaną podane dalej, konieczne jest zastosowanie pośredniej metody wprowadzania odpowiedniej grupy podstawnikowej, a mianowicie metody syntetycznego wytwarzania pochodnej pirymidyny ze związku, który miał już przed tym potrzebną grupę podstawnikową w pozycji odpowiadającej pozycji 5, otrzymanej pochodnej pirymidyny.

Jako przykładowe, znane pochodne pirymidyny

2

posiadające grupy podstawnikowe w pozycjach 5- można wymienić związki o działaniu grzybobójczym w rolnictwie, 5-n-butylo-2-dimetyloamino-4-hydroksy-6-metylopirymidynę, 5-n-butylo-2-etyloamino-4-hydroksy-6-metylopirymidynę itd., które ujawniono w brytyjskim opisie patentowym nr 1182 584.

W opisie patentowym RFN nr 2 341 925 ujawniono, że związki o wzorze 5, w którym R¹ oznacza grupę —NO₂, grupę metylową (Me), etylową (Et), atom chlorowca, grupę SCN, grupę CO₂Et, atom bromu, grupę —CN lub —SMe, atom fluoru, grupę p-ClC₆H₄S—, grupę butoksyłową (BuO—) lub grupę —CHO a R² oznacza grupę morfolinową lub piperidynową, są użyteczne jako substancje farmaceutyczne.

Stosunkowo niewielka jest liczba związków posiadających grupę metylotio jako grupę podstawnikową przyłączoną w pozycji 5. Z wyłączeniem związków opisanych we wspomnianych wyżej opisie patentowych, znane są tylko następujące, podane w tablicy 1 związki pokrewne, które zostały opisane w Chemical Abstracts.

Jak wynika z poniższego zestawienia, grupy podstawnikowe są w wielu przypadkach połączone z pierścieniami pirymidyny przez atomy azotu we wspomnianych poprzednio, znanych pochodnych 5-metylotiopirymidyny, posiadających grupy podstawnikowe w pozycjach 2-, 4- i 6-. Dotychczas nie jest znany żaden związek, który we wszy-

Tablica 1

64, 1589h	wzór 6	Farmaceutyk przeciwbakteryjny
72, 3499s	wzór 7	Związek pośredni do wytwarzania barwników
72, 66891j	wzór 8	Nowy sposób wytwarzania
73, 3832g	schemat 1	Nowy sposób wytwarzania
76, 46212t	wzór 11	Produkt farmaceutyczny
78, 97696c	wzór 12	R, R': grupy aminowe, związek chwastobójczy i grzybobójczy
79, 137181k	wzór 13	Produkt farmaceutyczny
82, 156364f	wzór 14	Produkt farmaceutyczny
89, 101721d	wzór 15	X, Y: atom Cl, grupa alkilaminowa, związek chwastobójczy
90, 54968y	- wzór 16	Związek chwastobójczy

stkich położeniach 2-, 4- i 6- ma grupy podstawnikowe połączone z pierścieniem pirymidyny przez atomy tlenu lub siarki.

Sposób według wynalazku dotyczy wytwarzania drogą syntezy związków o omówionej wyżej budowie, których dotychczas nie otrzymano syntetycznie, czyli nowych związków wykazujących w przeprowadzonych badaniach działanie fizjologiczne.

Przedmiotem wynalazku jest więc sposób wytwarzania nowych pochodnych 5-metylotiopirymidyny oraz rolniczy i ogrodniczy środek grzybobójczy zawierający te pochodne jako substancję czynną, zwłaszcza środek bardzo skutecznie niszczący zarazę ziemniaczaną i mączniaka rzekomego.

Pochodne 5-metylotiopirymidyny określone są wzorem 1, w którym R¹ oznacza grupę alkilową o 1-6 atomach węgla lub grupę fenyłową, benzyłową, alkenylową lub alkoksyalkilową, R² oznacza grupę alkilową o 1-6 atomach węgla, grupę fenyłową, podstawioną atomem chlorowca grupę fenyłową, grupę alkenylową, grupę ω-fenilo-podstawioną alkenylową, grupę alkinyłową, alkoksyalkilową, alkoksyaloksyalkilową, alkilotioalkilową, aminoalkilową, alkoksylkarbonyloalkilową, aminokarbonyloalkilową, grupę furfuryłową, tienylometylową lub tetrahydrofuranyłową albo grupę o wzorze 2, w którym każdy z podstawników R³ i R⁴ oznacza atom wodoru lub grupę metylową, Y oznacza atom wodoru lub chlorowca albo grupę metylową lub

metoksylową a n oznacza liczbę całkowitą 1 lub 2, natomiast X we wzorze 1 oznacza atom tlenu lub siarki.

Sposób wytwarzania pochodnej 5-metylotiopirymidyny o wzorze 1 polega na przeprowadzeniu kolejnym reakcji 5-metylotio-2,4,6-trichloropirymidyny z dwoma równoważnikami związku o wzorze R¹OH, w którym R¹ ma wyżej podane znaczenie; w obecności zasady i w temperaturze niższej od temperatury pokojowej, w celu otrzymania pochodnej dialkoksypirymidyny o wzorze 3, w którym R¹ ma wyżej podane znaczenie, i reakcji otrzymanej pochodnej dialkoksypirymidyny o wzorze 3 ze związkiem o wzorze R²XH, w którym R² ma wyżej podane znaczenie, prowadzonej w obecności zasady.

Sposób wytwarzania pochodnej 5-metylotiopirymidyny o wzorze 1 polega na przeprowadzeniu kolejno reakcji 5-metylotio-2,4,6-trichloropirymidyny z równoważnikiem związku o wzorze R²XH, w którym R² i X mają wyżej podane znaczenie, w obecności zasady i w temperaturze niższej od temperatury pokojowej w celu otrzymania jednopodstawionej pochodnej o wzorze 4, w którym R² i X mają wyżej podane znaczenie, i reakcji jednopodstawionej pochodnej o wzorze 4 ze związkiem o wzorze R¹OH, w którym R¹ ma wyżej podane znaczenie, prowadzonej w obecności zasady.

Rolniczy i ogrodniczy środek grzybobójczy zawiera jako substancję czynną pochodną 5-metylotiopirymidyny o wzorze 1.

Szczególnie korzystny środek według wynalazku zawiera jako substancję czynną związek o wzorze 1, w którym R¹ oznacza grupę metylową, R² ma wyżej podane znaczenie, z tym, że korzystnie oznacza grupę metylową, grupę alilową lub grupę propargilową, a X ma wyżej podane znaczenie, a korzystnie oznacza atom tlenu.

Związki o wzorze 1 mają doskonałą aktywność grzybobójczą i różnorodne działanie hamujące postęp chorób roślin, a zatem mogą być użyteczne jako składniki czynne środka do zwalczania chorób roślin wywołanych wieloma różnymi czynnikami patogennymi.

Związki o wzorze 1 wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują wybitną zdolność zwalczania zarazy ziemniaczanej (*Phytophthora infestata*), zarazy pomidorów (*Phytophthora infestata*), czarnej pleśni (*Phytophthora parasitica* var. *nicotiana*), mączniaka rzekomego winorośli (*Plasmopara viticola*), mączniaka rzekomego ogórków (*Pseudoperonospora cubensis*) itd., czyli chorób roślin wynikających z rozwoju tzw. grzybów niższych, pleśniaków, septoriozy naprzemianległej (*Alternaria mali*), szarej pleśni (*Botrytis cinerea*) i podobnych.

Ponadto, związki o wzorze 1 praktycznie są nietoksyczne dla roślin uprawnych. Ich toksyczność wobec zwierząt ciepłokrwistych, takich jak na przykład myszy, szczury, psy i drób, jest bardzo niska, natomiast są całkowicie nietoksyczne dla ryb. Z tych przyczyn są to związki o bardzo dobrych właściwościach jako składniki czynne rolniczych związków grzybobójczych.

Najlepszy sposób przeprowadzania syntezy

związków o wzorze 1 polega na reakcjach prowadzonych według schematu 2 albo schematu 3 na rysunkach. We wzorach 1, 3, 4 i 7 występujących w schematach 2 i 3 R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie, natomiast skrót Me oznacza grupę metylową.

5-metylotio-2,4,6-trichloropirymidynę, związek wyjściowy, można otrzymać według metody opisanej w Chemical Abstracts, 72, 3499a. Reakcja prowadzona sposobem według wynalazku a zilustrowana na schemacie 2 będzie dokładnie opisana dalej przez omówienie obu jej kolejnych etapów.

W pierwszym etapie możliwe jest użycie jako rozpuszczalnika, takiego rozpuszczalnika obojętnego wobec metali alkalicznych jak tetrahydrofuran, dioksan, N,N-dimetyloformamid, 1,3-dimetylo-2-imidezolidynon, dimetylosulfotlenek, heksametylofosforamid, benzen, toluen lub eter albo alkohol o wzorze R^4OH per se. W rozpuszczalniku rozcieńcza się dwa równoważniki albo niewielki nadmiar R^4OH , przy czym R^4OH stosuje się w większej objętości, jeżeli jest on używany również jako rozpuszczalnik, a następnie dodaje się dwa równoważniki lub niewielki nadmiar metalu alkalicznego, wodoroku sodu lub wodoroku potasu. Po dokładnym wymieszaniu otrzymanej mieszaniny tworzy się alkohol. Mieszaninę reakcyjną można ogrzewać do temperatury wrzenia rozpuszczalnika, jeżeli reakcja przebiega wolno. Po wytworzeniu się alkoholu dodaje się powoli 5-metylotio-2,4,6-trichloropirymidynę we właściwej jej postaci stałej 1 albo w postaci roztworu w rozpuszczalniku. Temperatura reakcji może zawierać się w zakresie od $-10^\circ C$ do temperatury wrzenia rozpuszczalnika. Związek o wzorze 3 otrzymuje się z dobrą selektywnością, jeżeli 5-metylotio-2,4,6-trichloropirymidynę dodaje się w temperaturze niższej od temperatury pokojowej.

W pewnych przypadkach, zamiast metalu alkalicznego lub wodoroku sodu, można używać wodorotlenek metalu alkalicznego lub jego analog. Technika ta jest korzystna, gdy R^1 oznacza grupę alkilową o 1—3 atomach węgla. Wówczas określoną ilość wodorotlenku metalu alkalicznego dodaje się do odpowiedniej ilości alkoholu, który spełnia również rolę rozpuszczalnika a następnie dodaje się 5-metylotio-2,4,6-trichloropirymidynę we właściwej jej postaci stałej lub jako roztwór w odpowiednim rozpuszczalniku. Wodorotlenek metalu alkalicznego może być dodany na samym końcu. Wodorotlenek metalu alkalicznego może być dodawany albo w postaci stałej albo jako roztwór wodny. Określenie „zasada” używane w opisie oznacza metale alkaliczne, wodorek sodu, wodorek potasu i wodorotlenki metali alkalicznych. W reakcji tej nie ma istotnego znaczenia, żeby R^4OH tworzył wcześniej alkohol z zasadą.

Związek o wzorze 3 można łatwo wyodrębnić, ale mieszaninę reakcyjną można również skierować do następnego etapu reakcji bez wyodrębniania z niej związku o wzorze 3. Jeżeli podstawniki R^1 i R^2 oznaczają takie same grupy a X oznacza atom tlenu, to możliwe jest bezpośrednie otrzymanie związku o wzorze 1 przy użyciu R^4OH i

zasady w ilości 3 lub więcej równoważników, licząc od początku procesu.

W drugim etapie możliwe jest użycie tego samego rozpuszczalnika i zasady jakie stosowano w pierwszym etapie. Podobnie jak w pierwszym etapie, reakcję można prowadzić przy użyciu alkoholu lub tioalkoholanu, który otrzymany został wcześniej. Ponadto, roztwór wodny wodorotlenku metalu alkalicznego może być użyty jako zasada jako taki. Reakcję prowadzi się albo przez stopniowe wkraplanie roztworu zawierającego równoważnik lub niewielki nadmiar R^2XH i zasady do roztworu związku o wzorze 3 albo przeciwnie, przez dodawanie związku o wzorze 3 we właściwej mu postaci albo jako roztworu w odpowiednim rozpuszczalniku do roztworu zawierającego R^2XH i zasadę. Mimo, że temperatura reakcji może być zawarta w zakresie od $0^\circ C$ do temperatury wrzenia użytego rozpuszczalnika, to w wielu przypadkach może dojść do zakończenia jej w temperaturze pokojowej. Reakcja w wielu przypadkach jest zakończona w ciągu 2—3 godzin. Związek o wzorze 1 może być oczyszczony drogą rekryystalizacji, destylacji pod obniżonym ciśnieniem lub drogą chromatografii kolumnowej.

W pierwszym etapie procesu prowadzonego według schematu 3 można stosować taki sam rozpuszczalnik i taką samą zasadę jak stosowane w drugim etapie procesu prowadzonego według schematu 2. Reakcję prowadzi się albo przez dodawanie kroplami i stopniowo roztworu zawierającego równoważnik lub niewielki nadmiar R^2XH i zasady, który to roztwór przygotowano wcześniej, do roztworu 5-metylotio-2,4,6-trichloropirymidyny, albo przeciwnie, przez dodawanie 5-metylotio-2,4,6-trichloropirymidyny we właściwej jej postaci albo w postaci roztworu w rozpuszczalniku do roztworu zawierającego R^2XH i zasadę. Temperatura reakcji zawiera się w zakresie od $-10^\circ C$ do temperatury wrzenia stosowanego rozpuszczalnika, ale wskazane jest prowadzenie reakcji w temperaturze tak niskiej, jak to jest tylko możliwe, ponieważ właśnie niskie temperatury pozwalają na skuteczne uniknięcie zachodzenia reakcji ubocznych, które prowadzą do tworzenia się pochodnych wielopodstawionych. Korzystny zakres temperatury może zawierać się w zakresie od $0^\circ C$ do temperatury pokojowej. Zwykle w ciągu 1—3 godzin reakcja jest zakończona.

W drugim etapie procesu prowadzonego według schematu 3 reakcję można prowadzić z użyciem takiego samego rozpuszczalnika i zasady, jakich używano w pierwszym etapie. Tak więc, jeżeli postępuje się według metody polegającej na przygotowaniu wcześniej alkoholu, to w rozpuszczalniku rozpuszcza się dwa równoważniki albo niewielki nadmiar R^4OH , przy czym R^4OH stosuje się w większej objętości, o ile używa się go również jako rozpuszczalnika. Otrzymany w ten sposób roztwór dodaje się następnie do dwóch równoważników lub niewielkiego nadmiaru alkalicznego czynnika metalizującego, takiego jak metal alkaliczny lub wodorek sodu a następnie dokładnie miesza się otrzymaną mieszaninę w celu otrzymania alkoholu. Mieszaninę reakcyjną mo-

zna ogrzewać do temperatury wrzenia rozpuszczalnika, jeżeli reakcja zachodzi powoli.

Po otrzymaniu alkoholu dodaje się stopniowo związek o wzorze 5 we właściwej mu postaci stałej albo w postaci roztworu w rozpuszczalniku. Temperatura reakcji może zawierać się w zakresie od 0°C do temperatury wrzenia użytego rozpuszczalnika, ale korzystne jest prowadzenie reakcji w temperaturze pokojowej. W wielu przypadkach reakcja może być zakończona w ciągu 1–5 godzin. Podobnie jak w pierwszym etapie procesu prowadzonego według schematu 2, zamiast metalu alkalicznego lub wodoru sodu, w zależności od potrzeby, można stosować wodorotlenek metalu alkalicznego albo analogiczny związek.

Otrzymany w ten sposób związek o wzorze 1 można oczyszczać w taki sam sposób jak produkt otrzymany w pierwszym etapie procesu prowadzonego według schematu 2.

Chociaż związki otrzymane sposobem według wynalazku mogą być używane jako rolnicze i ogrodnicze środki grzybobójcze bez wprowadzania do nich dodatków, to obecnie miesza się je zwykle z nośnikiem i, w miarę potrzeby, z innymi składnikami pomocniczymi i poddaje się dalszej przeróbce w celu otrzymania ich w postaci preparatów używanych zwykle jako rolnicze i ogrodnicze środki grzybobójcze, takie jak na przykład pył (stężenie substancji czynnej: 1–10%), gruboziarnisty pył (stężenie substancji czynnej: 1–10%), mikrogranulki (stężenie substancji czynnej: 1:25%), granulki (stężenie substancji czynnej: 2:30%), zwilżalny proszek (stężenie substancji czynnej: 20–80%), koncentrat do emulgowania (stężenie substancji czynnej: 10–50%), zawiesina olejowa (stężenie substancji czynnej: 10–70%), roztwór olejowy (stężenie substancji czynnej: 10–50%), substancje chemiczne do palenia (stężenie substancji czynnej: 2–70%), fumiganty (stężenie substancji czynnej: 2–70%), mikrokapsułki (stężenie substancji czynnej: 10–80%) i podobne.

Określenie „nośnik” używane w niniejszym tekście oznacza substancję syntetyczną lub naturalną, organiczną lub nieorganiczną, którą dodaje się do rolniczych lub ogrodniczych preparatów grzybobójczych aby towarzyszyła składnikom czynnym przy wprowadzaniu ich do traktowanych miejsc i ułatwiała magazynowanie, transport i posługiwanie się tymi składnikami czynnymi.

Jako stałe nośniki do stosowania wraz z substancją czynną według wynalazku można wymienić gliny, jak montmorylonit i kaolin, substancje nieorganiczne, jak ziemia okrzemkowa, siarczan wapniowy, talk, wermikulit, gips, węgiel wapnia, żel krzemionkowy, siarczan amonu i podobne, substancje organiczne pochodzenia roślinnego albo pochodzące z roślin uprawnych jak mączka sojowa, pył drzewny, mąka z pszenicy i podobne, mocznik itd.

Pośród odpowiednich nośników ciekłych, do preparatów środka można dodawać węglowodory aromatyczne, takie jak benzen, toluen, ksylen, kumen, itd., węglowodory parafinowe, takie jak nafta, olej mineralny i podobne, chlorowcowane wę-

glowodory, takie jak czterochlorek węgla, chloroform, dwuchlorometan i podobne, ketony, takie jak aceton, metyloetyloketon itd., eter, takie jak dioksan, tetrahydrofuran i podobne, alkohole, takie jak metanol, propanol, glikol etylenowy i podobne, dwumetyloformamid, dwumetylosulfonamid, gliceryna, woda itd.

W celu poprawienia skuteczności związków grzybobójczych wytwarzanych sposobem według wynalazku można użyć takie substancje pomocnicze, które podane są poniżej albo pojedynczo albo w połączeniu, w zależności od celu stosowania, przy uwzględnieniu rodzaju preparatu i dziedziny jego stosowania.

Przykładowymi składnikami pomocniczymi środka według wynalazku są amonowe środki powierzchniowo czynne, takie jak sulfoniany alkilowe, sulfoniany aryłowe, bursztyniany, sulfoniany eterów alkilowo-arylowych glikolu polietylenowego i podobne, kationowe środki powierzchniowo czynne, takie jak alkiloaminy, alkiloaminy polioksyetyleny itd., niejonowe środki powierzchniowo czynne, takie jak eter polioksyetylenoglikolu, estry polioksyetylenoglikolu, estry polioli i podobne, i amfoteryczne środki powierzchniowo czynne.

Poza tym, mogą być wymienione jako środki stabilizujące, zgęszczające, sklejające i podobne wodorofosforan izopropylu, stearynian wapnia, wosk, wapno kazeinowe, alginian sodu, metyloceluloza, karboksymetyloceluloza, guma arabska itp. Jednak należy pamiętać, że składniki te nie są ograniczone do wymienionych wyżej konkretnych przykładów.

Kiedy związki stanowiące substancję czynną środka według wynalazku stosuje się jako grzybobójczy, to można używać ich jednocześnie albo w postaci mieszaniny z innymi chemikaliami rolniczymi, takimi jak środki owadobójcze, inne środki grzybobójcze, środki roztoczobójcze, środki nicieniobójcze, środki przeciwwirusowe, środki chwastobójcze, regulujące wzrost roślin i atraktanty, na przykład związki, których podłoże stanowią zasady fosforanowo organiczne, związki typu karbamianu, związki typu ditiokarbaminianu, związki typu tiokarbaminianu, organiczne związki zawierające chlor, związki dinitro, antybiotyki, związki na podłożu mocznikowym, związki typu triazyny, nawozy sztuczne itd.

Różne preparaty środka według wynalazku zawierające substancje czynne wytworzone sposobem według wynalazku, czyli użyteczne preparaty zawierające te substancje czynne mogą być stosowane znanymi metodami, używanymi w dziedzinie agrotechniki, zwłaszcza przez nanoszenie ich na powierzchnię pól, roślin lub podobnie (np. przez rozpylanie preparatów ciekłych, spryskiwanie, opryskiwanie, opylanie, stosowanie granulatu, wprowadzanie ich na powierzchnię wody nawadniającej), odymianie i stosowanie do gleby (na przykład mieszanie, odymianie lub gazowanie, stosowanie razem z wodą nawadniającą), wprowadzanie powierzchniowe (na przykład powlekanie, opylanie i pokrywanie) i podobnymi metodami.

Ilość stosowanego środka zależy od celu sto-

sowania. Jednak korzystne jest stosowanie środka w ilości 0,1–10 kg na hektar, w przeliczeniu na substancję czynną.

W następujących testach oceniano działanie środka według wynalazku jako preparatu grzybobójczego. Związki czynne określano również numerami podanymi w tablicy 2.

Test 1. Badanie zdolności zwalczania Septoriozy naprzemianległej (*Alternaria mali*).

Rośliny jabłoni (gatunek: Star King, rośliny dwuletnie) mające około 8 świeżo rozwiniętych liści, które były posadzone pojedynczo w nieszkliwionych doniczkach nr 3, spryskano objętością 100 ml na 3 doniczki preparatu chemicznego o określonym wcześniej stężeniu (każdą próbkę związku przygotowywano w postaci zwilżalnego proszku według przykładu VI a następnie rozcieńczono wodą do określonego wcześniej stężenia, stosując pistolet do natryskiwania (0,98·10² kPa). Po wyschnięciu roślin na powietrzu, spryskano je i zaszczepiono zawiesiną zarodników *Alternaria mali*, które hodowano przez 7 dni w środowisku hodowlanym, soku roślinnym „V–8”. Rośliny inkubowano 3 dni w temperaturze 23–25°C, przy wilgotności względnej 95% lub wyższej.

Obliczano liczbę uszkodzeń dla każdych 8 liści w każdej doniczce. Następnie obliczono średnią liczbę uszkodzeń na liść, według której wyliczono wartość zwalczania infekcji zgodnie z następującym równaniem.

$$\text{wartość zwalczania infekcji} = \left(1 - \frac{\text{średnia liczba uszkodzeń na obszarze traktowanym}}{\text{średnia liczba uszkodzeń na obszarze nie-traktowanym}} \right) \times 100$$

Wyniki podano w tablicy 2. Jako związek kontrolny stosowano tiofanat metylu o wzorze 35, który używany jest zazwyczaj jako związek chemiczny do zwalczania septoriozy naprzemianległej (*Alternaria mali*).

Tablica 2

Numer związku użytego w badaniu	Stężenie substancji czynnej (ppm)	Wartość zwalczania infekcji %	Fitotoksyczność
1	2	3	4
1	250	100	nie ma
2	250	100	nie ma
8	250	83	nie ma
12	250	95	nie ma
13	250	95	nie ma
14	250	100	nie ma
17	250	100	nie ma
20	250	92	nie ma
24	250	83	nie ma
25	250	80	nie ma

ciąg dalszy tablicy 2

1	2	3	4
28	250	80	nie ma
45	250	85	nie ma
46	250	85	nie ma
Związek A*	250	79	nie ma

* Związek A = Tiofanat metylu o wzorze 35

Test 2. Badanie zdolności zwalczania zarazy ziemniaczanej (*Phytophthora infestans*) (Działania profilaktyczne)

Rośliny ziemniaka (gatunek: Danshaku, o wysokości około 25 cm), które pojedynczo hodowano w doniczkach umieszczonych w cieplarni, spryskano objętością 50 ml na 3 doniczki preparatu chemicznego o określonym wcześniej stężeniu (każdą próbkę związku przygotowywano w postaci zwilżalnego proszku według przykładu VI a następnie rozcieńczono wodą do określonego wcześniej stężenia), stosując pistolet do natryskiwania. Rośliny wysuszono następnie na powietrzu. Przygotowano zawiesinę zoospor przy użyciu *Phytophthora infestans*, którą hodowano wcześniej przez 7 dni na kawałkach ziemniaka. Zawiesinę zoospor poddawano obróbce w temperaturze 7°C przez dalsze 3 godziny w celu otrzymania zawiesiny zoospor. Rośliny ziemniaka opryskane wcześniej preparatem chemicznym spryskano i zaszczepiano zawiesiną zoospor. Rośliny badane inkubowano przez 6 dni w temperaturze 17–19°C, przy wilgotności względnej 95% lub wyższej. Następnie obserwowano rozmiar uszkodzeń.

35 Stosowano następujące kryteria oceny:

Wskaźnik uszkodzenia	Procent porażonego obszaru liścia
0	0%
1	1–5%
2	6–25%
3	26–50%
4	51% i więcej

45 Wskaźnik uszkodzenia obliczano dla każdego liścia według podanych wyżej zakresów a otrzymane w ten sposób średnie stopnie porażenia infekcją podano w tablicy 3. Zineb o wzorze 36 i tetrachloroizoftalonitryl są związkami będącymi w sprzedaży i stosowanymi zwykle jako środki do zwalczania zarazy ziemniaczanej (*Phytophthora infestans*). W brytyjskim opisie patentowym nr 1 182 584 ujawniono związek grzybobójczy, 5-n-butyl-2-N,N-dimetylo/amino-4-hydroksy-6-metylo-pyrimidynę. Te znane związki stosowano w badaniu jako związki kontrolne.

Test 3. Badanie zdolności zwalczania zarazy ziemniaczanej (*Phytophthora infestans*) (Działania lecznicze)

60 Zawiesinę zoospor zarazy ziemniaczanej, przygotowaną w taki sam sposób jak w teście 2, spryskano i zaszczepiano roślinom ziemniaka podobnym do opisanych w teście 2. Po inkubowaniu roślin ziemniaka przez 20 godzin w temperaturach 17–19°C, przy wilgotności 95% lub wyższej, ro-

Tablica 3

Numer związku użytego w badaniu	Stężenie substancji czynnej (ppm)	Wskaźnik uszkodzenia	Fitotoksyczność
1	500	0	nie ma
2	500	0	nie ma
3	500	0,70	nie ma
4	500	0	nie ma
8	500	0,47	nie ma
9	500	0	nie ma
10	500	0,30	nie ma
12	500	0	nie ma
13	500	0,05	nie ma
15	500	0,85	nie ma
16	500	0	nie ma
17	500	0	nie ma
18	500	0,85	nie ma
19	500	0,30	nie ma
21	500	0,37	nie ma
22	500	0	nie ma
24	500	0,55	nie ma
37	500	0,80	nie ma
38	500	0,62	nie ma
40	500	0	nie ma
41	500	0	nie ma
42	500	0,58	nie ma
44	500	0,29	nie ma
45	500	0,10	nie ma
Związek B*	500	1,04	nie ma
Związek C*	500	1,25	nie ma
Związek D*	500	3,50	nie ma
Rośliny nie-traktowane	—	3,85	—

* Związek B: Etyleno-bis/ditiokarbaminian/cynku
 Związek C: Tetrachloroizoftalonitryl
 Związek D: 5-n-Butylo-2-/N,N-dimetylo/amino-4-hydroksy-6-metylopirymidyna

śliny ziemniaka spryskano preparatem o określonym wcześniej stężeniu (każdą próbkę związku przygotowywano w postaci zwilżalnego proszku według przykładu VI a następnie rozcieńczono wodą do określonego wcześniej stężenia w objętości 50 ml na 3 doniczki, stosując pistolet do natryskiwania ($0,98 \cdot 10^2$ kPa). Po wyschnięciu na powietrzu, rośliny utrzymywano przez 5 dni znowu w temperaturze 17–19°C, przy wilgotności 95% lub wyższej. Następnie obserwowano rozmiar rozwiniętych uszkodzeń.

Stosowano takie same kryteria oceny jak w teście 2. Podobnie jak w teście 2, wskaźnik uszko-

żeń określono dla każdego liścia i otrzymane w ten sposób średnie stopnie zakażenia jak podano w tablicy 4.

Tablica 4

Numer związku użytego w badaniu	Stężenie substancji czynnej (ppm)	Wskaźnik uszkodzenia	Fitotoksyczność
1	500	0	nie ma
2	500	0	nie ma
3	500	0,85	nie ma
4	500	0,12	nie ma
8	500	0,30	nie ma
9	500	0	nie ma
12	500	0,30	nie ma
13	500	0,10	nie ma
15	500	0,96	nie ma
16	500	0	nie ma
17	500	0	nie ma
21	500	0,30	nie ma
22	500	0	nie ma
40	500	0	nie ma
41	500	0	nie ma
45	500	0,15	nie ma
Związek B*	500	3,45	nie ma
Związek C*	500	3,29	nie ma
Związek D*	500	3,75	nie ma
Rośliny nie-traktowane	—	3,50	—

* Związek B: Etyleno-bis/ditiokarbaminian/cynku
 Związek C: Tetrachloroizoftalonitryl
 Związek D: 5-n-Butylo-2-/N,N-dimetylo/amino-4-hydroksy-6-metylopirymidyna.

Test 4. Badanie zdolności zwalczania mączniaka rzekomego (*Pseudoperonospora cubensis*) (Działania profilaktyczne)

Rośliny ogórków (gatunek: Sagami-Hanjiro, w stadium dwóch liści), hodowane pojedynczo w doniczkach umieszczonych w cieplarni, spryskiwano objętością 30 ml na 3 doniczki preparatu o wcześniej określonym stężeniu (otrzymanym przez przekształcenie każdego badanego związku w zwilżalny proszek w taki sam sposób jak podano w przykładzie VI a następnie rozcieńczenie wodą do określonego wcześniej stężenia), stosując pistolet do natryskiwania ($0,98 \cdot 10^2$ kPa), a następnie wysuszono na powietrzu. Zarodniki *Pseudoperonospora cubensis* zebrano z zakażonego obszaru liści ogórków, które zostały zarażone mączniakiem rzekomym. Stosując zebrane w ten sposób zarodniki *Pseudoperonospora cubensis* i odjonizowaną wodę przygotowano zawiesinę zarodników. Zawiesinę zarodników spryskano i zaszczepiono współosiowe

powierzchnie każdego liścia. Zaszczepione w ten sposób rośliny ogórków natychmiast inkubowano w temperaturze 18–20°C, przy wilgotności 95% lub wyższej, przez 24 godziny a następnie przeniesiono do cieplarni (18–27°C). Po upływie 7 dni oceniono rozmiar rozwoju uszkodzeń.

Stosowano takie same kryteria oceny jakich używano w teście 2. Podobnie jak w teście 2, wskaźnik uszkodzenia określano dla każdego liścia a otrzymane w ten sposób średnie wskaźniki uszkodzenia podano w tablicy 5. Dodatkowo zastosowano w badaniu zineb o wzorze 36 i tetrachloroizoftaloniitryl, znajdujące się w sprzedaży związki, które stosuje się zwykle jako środki grzybobójcze do zwalczania mączniaka rzekomego ogórków (*Pseudoperonospora cubensis*). W brytyjskim opisie patentowym nr 1182 584 ujawniono związek grzybobójczy 5-n-butylo-2-/N,N-dimetylo/amino-4-hydroksy-6-metylopirymidynę, zastosowany w badaniu również jako związek kontrolny.

Tablica 5

Numer związku użytego w badaniu	Stężenie substancji czynnej (ppm)	Wskaźnik uszkodzenia	Fitotoksyczność
1	500	0	nie ma
2	500	0	nie ma
4	500	0	nie ma
6	500	0,07	nie ma
8	500	0,20	nie ma
11	500	0,07	nie ma
12	500	0	nie ma
15	500	0,47	nie ma
16	500	0	nie ma
21	500	0,18	nie ma
22	500	0	nie ma
24	500	0,10	nie ma
25	500	0,18	nie ma
29	500	0,25	nie ma
30	500	0,20	nie ma
39	500	0	nie ma
40	500	0,03	nie ma
41	500	0	nie ma
Związek B*	500	1,85	nie ma
Związek C*	500	1,52	nie ma
Związek D*	500	3,80	nie ma
Rośliny nie-traktowane	—	4,00	—

* Związek B: Etyleno-bis/ditiokarbaminian/cynku
 Związek C: Tetrachloroizoftaloniitryl
 Związek D: 5-n-Butylo-2-/N,N-dimetylo/amino-4-hydroksy-6-metylopirymidyna.

Test 5. Badanie zdolności zwalczania mączniaka rzekomego ogórków (*Pseudoperonospora cubensis*) (Działania lecznicze)

Zawiesiną zarodników *Pseudoperonospora cubensis*, przygotowaną w taki sam sposób jak w teście 4, spryskano i zaszczepiono rośliny ogórków podobne do opisanych w teście 4. Rośliny ogórków inkubowano 24 godziny w temperaturze 18–20°C, przy wilgotności 95% lub wyższej. Rośliny ogórków spryskano następnie objętością 30 ml na 3 doniczki preparatem o określonym wcześniej stężeniu (który otrzymano przez przygotowanie każdej próbki związku w postaci zwilżalnego proszku według przykładu VI i rozcieńczenie tej próbki wodą do określonego stężenia), stosując pistolet do natryskiwania (0,98·10² kPa). Rośliny przeniesiono następnie do cieplarni (temperatura 18–27°C) i po upływie 7 dni oceniano rozmiary rozwiniętych uszkodzeń.

Wyniki tej oceny analizowano według takich samych kryteriów jakie stosowano w teście 2. Wskaźnik uszkodzenia określano dla każdego liścia i otrzymane w ten sposób średnie wyniki wskaźników uszkodzenia podano w tablicy 6.

Tablica 6

Numer związku użytego w badaniu	Stężenie substancji czynnej (ppm)	Wskaźnik uszkodzenia	Fitotoksyczność
1	500	0	nie ma
2	500	0	nie ma
4	500	0	nie ma
6	500	0	nie ma
11	500	0,05	nie ma
12	500	0	nie ma
16	500	0	nie ma
21	500	0,20	nie ma
22	500	0	nie ma
24	500	0,07	nie ma
25	500	0,12	nie ma
29	500	0,20	nie ma
30	500	0,07	nie ma
39	500	0,07	nie ma
40	500	0,05	nie ma
41	500	0,10	nie ma
45	500	0,10	nie ma
Związek B*	500	4,00	nie ma
Związek C*	500	4,00	nie ma
Związek D*	500	4,00	nie ma
Rośliny nie-traktowane	—	4,00	—

* Związek B: Etyleno-bis/ditiokarbaminian/cynku
 Związek C: Tetrachloroizoftaloniitryl
 Związek D: 5-n-Butylo-2-/N,N-dimetylo/amino-4-hydroksy-6-metylopirymidyna.

Sposób według wynalazku wytwarzania związku o wzorze 1 zostanie następnie dokładnie wyjaśniony w następujących przykładach.

Przykład I. Synteza 2,4-dimetoksy-5,6-bis/metylotio/-pirymidyny (związek nr 1) (schemat 2).

(1) Synteza 6-chloro-2,4-dimetoksy-5-metylotiopirymidyny

W 50 ml, 4-szyjnej kolbie wyposażonej w chłodnicę zwrotną, zaopatrzoną w rurkową nasadkę z chlorkiem wapnia, termometr i mieszadło, umieszczono 30 ml suchego metanolu i dodano w małych kawałkach 0,37 g metalicznego sodu. Po rozpuszczeniu metalicznego sodu dodano powoli, w temperaturze 0°C, 1,84 g 5-metylotio-2,4,6-trichloropirymidyny. Całość mieszało przez 15 minut w temperaturze 0°C a następnie przez dalsze 15 minut w temperaturze pokojowej. Otrzymaną cieklą mieszaninę reakcyjną wylano do lodowatej wody. Utworzony w ten sposób osad oddzielono przez odsączenie, rekrytalizowano z n-heksanu i otrzymano 1,40 g (79,1%) 6-chloro-2,4-dimetoksy-5-metylotiopirymidyny o temperaturze topnienia 58,5—59,5°C.

NMR /CCl₄/ δ: 2,30 /3H, s/, 3,97 /3H, s/, 4,04 /3H, s/

(2) Synteza 2,4-dimetoksy-5,6-bis/metylotio/-pirymidyny

W 100 ml, 4-szyjnej kolbie wyposażonej w chłodnicę zwrotną, termometr i mieszadło umieszczono 5,51 g 6-chloro-2,4-dimetoksy-5-metylotiopirymidyny i 50 ml tetrahydrofuranu. Po doprowadzeniu do całkowitego rozpuszczenia pochodnej pirymidyny w rozpuszczalniku dodano kroplami 15% roztwór wodny metylomerkaptanianu sodu (będący w sprzedaży produkt firmy Tokyo Kogyo K.K.) i otrzymaną mieszaninę ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną 5 godzin.

Cieklą mieszaninę reakcyjną wylano do lodowatej wody a następnie ekstrahowano octanem etylu, warstwę octanu etylu przemyto wodą i wysuszono bezwodnym siarczanem sodu. Następnie odpędzono rozpuszczalnik i otrzymany, surowy produkt reakcji rekrytalizowano z n-heksanu uzyskując 4,76 g (82,1%) 2,4-dimetoksy-5,6-bis/metylotio/-pirymidyny o temperaturze topnienia 60—61°C.

NMR /CCl₄/ δ: 2,21 /3H, s/, 2,46 /3H, s/, 3,97 /3H, s/, 4,02 /3H, s/.

Przykład II. Synteza 5-metylotio-2,4,6-trimetoksy-pirymidyny (związek nr 2) (schemat 2)

W 100 ml, 4-szyjnej kolbie wyposażonej w chłodnicę zwrotną, zaopatrzoną w rurkową nasadkę z chlorkiem wapnia, termometr i mieszadło, umieszczono 60 ml suchego metanolu a następnie dodano w małych kawałkach 3,45 g metalicznego sodu, który całkowicie rozpuszczono, po czym dodano 5,74 g 5-metylotio-2,4,6-trichloropirymidyny w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano następnie stopniowo i w temperaturze wrzenia utrzymywano w ciągu 30 minut. Cieklą mieszaninę reakcyjną wylano do lodowatej wody i otrzymany osad odsączono, wysuszono i uzyskano 4,61 g 5-metylotio-2,4,6-trimetoksy-pirymidyny w postaci surowych kryształów (wydajność: 85%). Analiza przeprowadzona metodą chromatografii cienkowarstwowej (TLC) wykazała, że surowy produkt krystaliczny składa się w zasadzie z powyż-

szego, pojedynczego związku. W wyniku rekrytalizacji produktu z mieszanego rozpuszczalnika złożonego z n-heksanu i benzenu otrzymano produkt reakcji w postaci oczyszczonej o temperaturze topnienia 90,5—91°C.

NMR /CDCl₃/ δ: 2,25 /3H, s/, 3,98 /3H, s/, 4,03 /6H, s/

Przykład III. Synteza 6-III-rzęd.-butoksy-2,4-dimetoksy-5-metylotiopirymidyny (związek nr 3) (schemat 3)

W 50 ml, 4-szyjnej kolbie wyposażonej w chłodnicę zwrotną, zaopatrzoną w rurkową nasadkę z chlorkiem wapnia, termometr i mieszadło, umieszczono 20 ml tetrahydrofuranu i 0,8 g III-rzęd.-butanolu. Następnie dodano 0,44 g wodoru sodu (zawartość: 60%). Całość mieszało w temperaturze pokojowej a następnie dodano 5 ml heksametylofosforamidu i kolejno dodano kroplami, w temperaturze pokojowej, roztwór otrzymany przez rozpuszczenie 1,03 g 5-metylotio-2,4,6-trichloropirymidyny w 10 ml tetrahydrofuranu. Po trwającym 30 minut mieszanii otrzymanej mieszaniny w temperaturze pokojowej, wklepiono roztwór tetrahydrofuranowy metanolanu sodu (zawierający 1,0 g, w przeliczeniu na metanolan sodu), który oddzielnie przygotowany wcześniej. Całość mieszało przez dalsze 30 minut w temperaturze pokojowej.

Cieklą mieszaninę reakcyjną wylano następnie do wody i ekstrahowano n-heksanem. Warstwę n-heksanu przemyto wodą a następnie po jej wysuszeniu odpędzono rozpuszczalnik przez destylację i otrzymano surowy produkt reakcji. Produkt oczyszczano metodą chromatografii kolumnowej (adsorbent: żel krzemionkowy, rozpuszczalnik: mieszanina w stosunku 100:6 n-heksanu i octanu etylu) otrzymując w ten sposób 0,70 g 6-III-rzęd.-butoksy-2,4-dimetoksy-5-metylotiopirymidyny jako oleistą substancję (wydajność: 60,3%).

NMR /CCl₄/ δ: 1,64 /9H, s/, 2,16 /3H, s/, 3,87 /3H, s/, 3,95 /3H, s/.

Przykład IV. Synteza 5-metylotio-2,4,6-trimetoksy-pirymidyny (związek nr 2)

W 50 ml, 4-szyjnej kolbie wyposażonej w chłodnicę zwrotną, termometr i mieszadło, umieszczono 1,4 g granulowanego wodorotlenku sodu (czystość: 95%) i 20 ml metanolu. Zawartość kolby starannie mieszało w celu rozpuszczenia wodorotlenku sodu w metanolu a następnie dodano kroplami roztwór otrzymany przez rozpuszczenie 2,3 g 5-metylotio-2,4,6-trichloropirymidyny w 10 ml tetrahydrofuranu. Dodawanie kroplami roztworu powoduje wywiązywanie się ciepła, a więc temperatura mieszaniny reakcyjnej wzrasta od temperatury pokojowej (20°C) do 35°C. Mieszaninę reakcyjną mieszając ogrzewano w temperaturze wrzenia w ciągu 2 godzin. Po ochłodzeniu cieklą mieszaninę reakcyjną wylano do wody i otrzymany krystaliczny osad odsączono a następnie starannie przemyto wodą. Po wysuszeniu osadu pod obniżonym ciśnieniem otrzymano 5-metylotio-2,4,6-trimetoksy-pirymidynę o temperaturze topnienia 91°C. Produkt daje pojedynczą plamkę podczas chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym (roztwór rozwijający: n-heksan/octan etylu = 7/3). Wydajność 1,91 g (88,4%).

Przykład V. Synteza 5-metylotio-2,4,6-trimetoksy-pyrimidyny (związek nr 2)

W 100 ml, 4-szyjnej kolbie wyposażonej w chłodnicę zwrotną, termometr i mieszadło umieszczono 2,2 g 6-chloro-2,4-dimetoksy-5-metylotiopirymidyny i 40 ml metanolu. Całość mieszało aż do uzyskania jednorodnego roztworu. Po dodaniu 2,0 g wodorotlenku potasu otrzymaną mieszaninę ogrzewano mieszając w temperaturze wrzenia w ciągu 3 godzin. Ciekłą mieszaninę reakcyjną wylano następnie do wody i otrzymany osad oddzielano przez odsączenie. Po rekrystalizacji z alkoholu izopropylowego otrzymano 1,96 g (90,7%) 5-metylotio-2,4,6-trimetoksy-pyrimidyny o temperaturze topnienia 90–91°C.

Związki o wzorze 1 wytwarza się sposobem według wynalazku według wskazówek podanych w powyższych przykładach. Niektóre reprezentatywne pochodne 5-metylotiopirymidyny otrzymane według wynalazku, sposoby ich wytwarzania, temperatury topnienia i takie fizyczne dane charakterystyczne, jak NMR i podobne, zestawiono w tablicy 7. Z przykładowych związków te, które oznaczono numerami 8 i 45 poddano spektrofalii absorpcyjnej w podczerwieni. Widma absorpcyjne tych związków przedstawione są odpowiednio na fig. 1 i fig. 2 na rysunku. Pomiary widma absorpcyjnego prowadzono przy użyciu spektrometru IRA-1, produkcji Nippon Bunko K.K., i stosowano pomiar w czystej substancji.

Tablica 7

Numer związku	Grupy podstawnikowe we wzorze 1			Synteza według schematuna rysunkach	Dane fizyczne Temperatura topnienia i/lub NMR /100 MHz, δ /
	R ¹	X	R ²		
1	2	3	4	5	6
4	Et	O	Et	2	Substancja oleista NMR/CCl ₄ : 1,36 /3H, t, J=6,8 Hz/, 1,40, /6H, t, J=6,8 Hz/, 2,15 /3H, s/, 4,23 /2H, q, J=6,8 Hz/, 4,36 /4H, q, J=6,8 Hz/
5	n-propyl	O	n-propyl	2	Substancja oleista NMR/CCl ₄ : 1,07 /9H, t, J=7,6 Hz/, 1,6—2,0 /6H, m/, 2,19 /3H, s/, 4,17 /2H, t, J=6,6 Hz/, 4,29 /4H, t, J=6,6 Hz/
6	izo-propyl	O	izpo-propyl	2	Substancja oleista NMR/CCl ₄ : 1,36 /6H, d, J=6,0 Hz/, 1,39 /12H, d, J=6,0 Hz/, 2,17 /3H, s/, 5,09 /1H, q, J=6,0 Hz/, 5,33 /2H, q, J=6,0 Hz/
7	n-butyl	O	n-butyl	2	Substancja oleista NMR/CCl ₄ : 1,00 /9H, t, J=7,4 Hz/, 1,3—1,9 /12H, m/, 2,18 /3H, s/, 4,20 /2H, t, J=6,0 Hz/, 4,32 /4H, t, J=6,0 Hz/
8	Me	O	-CH ₂ -CH=CH ₂	2	Substancja oleista NMR/CCl ₄ : 2,18 /3H, s/, 3,88 /3H, s/, 3,96 /3H, s/, 4,7—4,9 /2H, m/, 5,1—5,5 /2H, m/, 5,8—6,2 /1H, m/
9	-CH ₂ -CH=CH ₂	O	Me	3	Substancja oleista NMR/CCl ₄ : 2,18 /3H, s/, 3,96 /3H, s/, 4,7—4,9 /4H, m/, 5,1—5,5 /4H, m/, 5,8—6,2 /2H, m/
10	-CH ₂ -CH=CH ₂	O	-CH ₂ -CH=CH ₂	2	Substancja oleista NMR/CCl ₄ : 2,21 /3H, s/, 4,7—4,9 /6H, m/, 5,1—5,5 /6H, m/, 5,8—6,2 /3H, m/
11	Me	S	-CH ₂ COOEt	2	Temperatura topnienia 78–79°C NMR/CCl ₄ : 1,26 /3H, t, J=7 Hz/, 2,23 /3H, s/, 3,90 /3H, s/, 3,98 /3H, s/, 4,12 /2H, q, J=7 Hz/
12	Me	O	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	2	Substancja oleista NMR/CCl ₄ : 2,17 /3H, s/, 3,36 /3H, s/, 3,65 /2H, t, J=5 Hz/, 3,86 /3H, s/, 3,94 /3H, s/, 4,44 /2H, t, J=5 Hz/

1	2	3	4	5	6
13	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	O	Me	3	Substancja oleista NMR/ CCl_4 : 2,17 /3H, s/, 3,36 /6H, s/, 3,55—3,80 /4H, m/, 3,95 /3H, s/, 4,25—4,56 /4H, m/
14	Me	O	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}/_2-$ $-\text{CH}_3$	2	Substancja oleista NMR/ CCl_4 : 2,18 /3H, s/, 3,28 /3H, s/, 3,34— —3,70 /4H, m/, 3,70—4,10 /8H, m/, 4,27— —4,58 /2H, m/
15	Me	O	wzór 17	2	Substancja oleista NMR/ CCl_4 : 2,12 /3H, s/, 3,88 /3H, s/, 3,93 /3H, s/, 5,32 /2H, s/, 6,2—6,5 /2H, m/, 7,35 /1H, szeroki/
16	Me	O	$-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	2	Temperatura topnienia 54—55°C NMR/ CCl_4 : 2,20 /3H, s/, 2,40 /1H, t, J=2 Hz/, 3,90 /3H, s/, 3,97 /3H, s/, 4,97 /2H, d, J=2 Hz/
17	Me	O	wzór 18	2	Miękka substancja stała NMR/ CCl_4 : 2,17 /3H, s/, 3,87 /3H, s/, 3,96 /3H, s/, 5,40 /2H, s/, 7,0—7,5 /5H, m/
18	wzór 18	O	Me	3	Substancja oleista NMR/ CCl_4 : 2,17 /3H, s/, 3,95 /3H, s/, 5,27 /2H, s/, 5,38 /2H, s/, 7,0—7,5 /10H, m/
19	Me	O	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	2	Substancja oleista NMR / CCl_4 : 1,44 /2H, szeroki/, 2,20 /3H, s/, 3,01 /2H, t, J=6 Hz/, 3,90 /3H, s/, 4,00 /3H, s/, 4,35 /2H, t, J=6 Hz/
20	Et	O	Me	3	Substancja oleista NMR/ CCl_4 : 1,15—1,60 /6H, m/, 2,20 /3H, s/, 3,99 /3H, s/, 4,18—4,60 /4H, m/
21	Me	S	Et	2	Temperatura topnienia 32—34°C NMR/ CCl_4 : 1,36 /3H, t, J=7 Hz/, 2,19 /3H, s/, 3,05 /2H, q, J=7 Hz/, 3,93 /3H, s/, 3,98 /3H, s/
22	Me	S	izo-propyl	2	Temperatura topnienia 43—45°C NMR/ CCl_4 : 1,41 /6H, d, J=7 Hz/, 2,18 /3H, s/, 3,60—4,10 /1H, m/, 3,93 /3H, s/, 3,99 /3H, s/
23	Me	S	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	2	Substancja oleista NMR/ CDCl_3 : 1,85 /2H, szeroki/, 2,28 /3H, s/, 2,82 /2H, szeroki/, 3,25 /2H, szeroki/, 4,00 /3H, s/, 4,04 /3H, s/
24	Me	O	Et	2	Substancja oleista NMR/ CCl_4 : 1,23 /3H, t, J=7 Hz/, 2,17 /3H, s/, 3,89 /3H, s/, 3,97 /3H, s/, 4,22 /2H, q, J=7 Hz/
25	Me	O	izo-propyl	2	Substancja oleista NMR/ CCl_4 : 1,37 /3H, d, J=6 Hz/, 1,39 /3H, d, J=6 Hz/, 2,17 /3H, s/, 3,89 /3H, s/, 3,97 /3H, s/, 5,28 /1H, m/
26	Me	O	$-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}/-$ $-\text{N}/\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2/_2$	2	Temperatura topnienia 87—88,5°C NMR/ CCl_4 : 2,35 /3H, s/, 3,6—4,2 /10H, m/, 4,8—5,5 /6H, m/, 5,5—6,1 /2H, m/
27	wzór 19	O	wzór 19	2	Temperatura topnienia 128—128,5°C NMR/ CCl_4 : 2,46 /3H, s/, 6,8—7,4 /15H, m/
28	Me	O	wzór 20	2	Substancja oleista NMR/ CCl_4 : 2,02—2,36 /5H, m/, 3,60—4,20 /10H, m/, 5,50 /1H, m/
29	Me	O	wzór 21	2	Substancja oleista NMR/ CCl_4 : 2,22 /3H, s/, 3,92 /3H, s/, 4,00

1	2	3	4	5	6
					/3H, s/, 5,04 /2H, d, J=7 Hz/, 6,40 /1H, du- plet, J=7 Hz, 16 Hz/, 3,75 /1H, d, J=16 Hz/, 7,0—7,5 /5H, m/
30	Me	O	wzór 22	2	Temperatura topnienia 85—87°C NMR/CCl ₄ : 2,16 /3H, s/, 3,90 /3H, s/, 3,99 /3H, s/, 5,38 /2H, s/, 7,26 /2H, d, J=8 Hz/, 7,4 /2H, d, J=8 Hz/
31	Me	O	wzór 23	2	Temperatura topnienia 100—102°C NMR/CCl ₄ : 2,18 /3H, s/, 3,84 /3H, s/, 3,94 /3H, s/, 5,28 /2H, s/, 7,1—7,77 /4H, m/
32	Me	O	wzór 24	2	Temperatura topnienia 57—59°C NMR/CCl ₄ : 2,18 /3H, s/, 3,86 /3H, s/, 3,95 /3H, s/, 5,36 /2H, s/, 7,16—7,50 /4H, m/
33	Me	O	wzór 25	2	Temperatura topnienia 118—120°C NMR/CCl ₄ : 2,20 /3H, s/, 3,87 /3H, s/, 3,96 /3H, s/, 5,24 /2H, s/, 7,2—7,6 /3H, m/
34	Me	O	wzór 26	2	Temperatura topnienia 111—112°C NMR/CCl ₄ : 2,22 /3H, s/, 3,88 /3H, s/, 3,98 /3H, s/, 5,44 /2H, s/, 7,16—7,60 /3H, m/
35	Me	O	wzór 27	2	Temperatura topnienia 135—136°C NMR/CCl ₄ : 2,10 /3H, s/, 3,92 /3H, s/, 3,96 /3H, s/, 5,58 /2H, s/, 7,10—7,44 /3H, m/
36	Me	O	wzór 28	2	Temperatura topnienia 111—112,5°C NMR/CCl ₄ : 2,16 /3H, s/, 3,85 /3H, s/ 3,96 /3H, s/, 5,32 /2H, s/, 7,10—7,54 /3H, m/
37	Me	O	wzór 29	2	Temperatura topnienia 90—93°C NMR/CCl ₄ : 2,20 /3H, s/, 3,86 /3H, s/, 3,96 /3H, s/, 5,32 /2H, s/, 7,16—7,32 /3H, m/
38	Me	O	wzór 30	2	Substancja oleista NMR/CCl ₄ : 2,16 /3H, s/, 3,74 /3H, s/, 3,87 /3H, s/, 3,94 /3H, s/, 5,32 /2H, s/, 6,7—7,4 /4H, m/
39	Me	S	wzór 18	2	Substancja oleista NMR/CCl ₄ : 2,14 /3H, s/, 3,88 /3H, s/, 3,94 /3H, s/, 4,27 /2H, s/, 7,1—7,2 /5H, m/
40	Me	O	wzór 31	2	Substancja oleista NMR/CCl ₄ : 2,16 /3H, s/, 3,94 /3H, s/, 3,97 /3H, s/, 5,56 /2H, s/, 6,8—7,3 /3H, m/
41	Me	O	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃	2	Substancja oleista NMR/CCl ₄ : 2,20 /3H, s/, 2,23 /3H, s/, 2,83 /2H, t, J= Hz/, 3,91 /3H, s/, 3,99 /3H, s/, 4,52 /2H, t, J=7 Hz/
42	Me	O	wzór 32	2	Substancja oleista NMR/CCl ₄ : 2,28 /3H, s/, 3,72 /3H, s/, 4,02 /3H, s/, 7,06 /2H, d, J=9,2 Hz/, 7,31 /2H, d, J=9,2 Hz/
43	Me	O	wzór 33	2	Substancja oleista NMR/CCl ₄ : 2,31 /3H, s/, 3,72 /3H, s/, 4,04 /3H, s/, 7,0—7,2 /4H, m/
44	Me	O	-CH ₂ -C/CH ₃ /= =CH ₂	2	Substancja oleista NMR/CCl ₄ : 1,84 /3H, s/, 2,19 /3H, s/, 3,88 /3H, s/, 3,97 /3H, s/, 4,75 /2H, s/, 4,90 /1H, s/, 5,06 /1H, s/
45	Me	O	-CH ₂ -CH=CH- -CH ₃	2	Substancja oleista NMR/CCl ₄ : 1,78 /3H, d, J=4,4 Hz/, 2,20 /3H, s/, 3,94 /3H, s/, 4,02 /3H, s/, 4,84 /2H, d, J=4,8 Hz/, 5,6—5,9 /2H, m/

1	2	3	4	5	6
46	Me	O	wzór 34	2	Substancja oleista NMR/CCl ₄ : 1,67 /3H, d, J=6,8 Hz/, 2,20 /3H, s/, 3,79 /3H, s/, 3,92 /3H, s/, 6,16 /1H, q, J=6,8 Hz/, 7,1—7,5 /5H, m/

Uwaga: W danych NMR s, d, t i q oznaczają odpowiednio singlet, dublet, triplet, kwartet i multiplet.
W znaczeniach podstawników we wzorze 1 skrót Me oznacza metyl a skrót Et oznacza etyl.

Poniżej podano kilka przykładów preparatów rolniczego i ogrodniczego środka grzybobójczego według wynalazku zawierającego jako substancje czynne związki o wzorze 1. Środek według wynalazku nie jest ograniczony do stosowania dodatków oraz do stosunków i udziałów substancji czynnych, które zostaną podane w następujących przykładach. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku, które wchodzi w skład preparatów jak składniki czynne są określane numerami podanymi w tablicy 7. Wszystkie „części” oznaczają części wagowe.

Przykład VI. Zwilżalny proszek

Zwilżalny proszek, zawierający 30% związku nr 1 jako substancję czynną, otrzymano przez zmieszanie w jednolitą mieszaninę 300 części związku o wzorze 1, 440 części ligninosulfonianu sodu, 200 części siarczanu wapnia, 25 części ligninosulfonianu sodu, 15 części alkilobenzenosulfonianu sodu i 20 części eteru polioksyetylenononylo-2-fenylowego.

Przykład VII. Koncentrat do emulgowania

Koncentrat do emulgowania, zawierający 30% związku o wzorze 6 jako substancję czynną, otrzymano przez rozpuszczenie w jednolitym roztwór, podczas mieszania, 300 części związku nr 16, 100 części cykloheksanonu, 400 części ksyleny i 200 części preparatu „Sorpil” (środek powierzchniowo czynny produkcji firmy Toho Kagaku K.K.).

Przykład VIII. Pył

Pył zawierający 2% związku nr 2 jako substancję czynną otrzymano przez zmieszanie w jednorodną, sproszkowaną mieszaninę 20 części związku nr 2, 5 części stearynianu wapnia, 5 części sproszkowanego żelu krzemionkowego, 200 części ziemi okrzemkowej, 300 części siarczanu wapnia i 470 taliku.

Przykład IX. Roztwór oleisty

Roztwór oleisty zawierający 10% związku nr 2 jako substancję czynną otrzymano przez rozpuszczenie, podczas mieszania, 10 części związku nr 2 w 90 częściach etylo-cellosolwu.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 5-metylotiopirymidyny o wzorze 1, w którym R¹ oznacza grupę alkilową o 1—6 atomach węgla lub grupę fenylową, benzylową, alkenylową lub alkoksyalkilową, R² oznacza grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, grupę fenylową, podstawioną atomem chlorowca grupę fenylową, grupę alkenylową, grupę ω-fenylo-podstawioną alkenylową, grupę alkinylo-

15 wą, alkoksyalkilową, alkoksyalkoksyalkilową, alkilotioalkilową, aminoalkilową, alkoksykarbonyloalkilową, aminokarbonyloalkilową, grupę furfurylo-
20 wną, tienylometylo- lub tetrahydrofuran-
25 wną albo grupę o wzorze 2, w którym każdy z podstaw-
30 ników R³ i R⁴ oznacza atom wodoru lub grupę me-
tylową, Y oznacza atom wodoru lub chlorowca
albo grupę metylową lub metoksylo- a n ozna-
cza liczbę całkowitą 1 lub 2, natomiast X we
wzorze 1 oznacza atom tlenu lub siarki, **znamienny**
tym, że kolejno 5-metylotio-2,4,6-trichloropirymidynę
poddaje się reakcji z dwoma równoważ-
nikami związku o wzorze R¹OH, w którym R¹ ma
wyżej podane znaczenie, w obecności zasady i w
temperaturze niższej od temperatury pokojowej;
a następnie otrzymaną pochodną dialkoksy-
pirymidyny o wzorze 3 w którym R¹ ma wyżej podane
znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o
wzorze R²XH, w którym R² ma wyżej podane zna-
czenie, w obecności zasady.

2. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 5-
metylotiopirymidyny o wzorze 1, w którym R¹
35 oznacza grupę alkilową o 1—6 atomach węgla lub
grupę fenylo- benzylo- alkenylo- lub alko-
ksyalkilową, R² oznacza grupę alkilową o 1—6 ato-
mach węgla, grupę fenylo- podstawioną atomem
chlorowca grupę fenylo- grupę alkenylo- grupę
40 ω-fenylo-podstawioną alkenylo- grupę alki-
nylo- alkoksyalkilową, alkoksyalkoksyalkilową,
alkilotioalkilową, aminoalkilową, alkoksykarbonylo-
alkilową, aminokarbonyloalkilową, grupę furfury-
lową, tienylometylo- lub tetrahydrofuran-
50 wną albo grupę o wzorze 2, w którym każdy z pod-
stawników R³ i R⁴ oznacza atom wodoru lub gru-
pę metylową, Y oznacza atom wodoru lub chloro-
wca albo grupę metylową lub metoksylo- a n
oznacza liczbę całkowitą 1 lub 2, natomiast X
we wzorze 1 oznacza atom tlenu lub siarki, **znamienny**
tym, że kolejno 5-metylotio-2,4,6-trichloro-
pirymidynę poddaje się reakcji z równoważni-
kiem związku o wzorze R²XH, w którym R² i X
55 mają wyżej podane znaczenie, w obecności zasa-
dy i w temperaturze niższej od temperatury poko-
jowej, a następnie otrzymaną jednopodstawioną po-
chodną o wzorze 4 w którym R² i X mają wyżej
podane znaczenie poddaje się reakcji ze związkiem
o wzorze R¹OH, w którym R¹ ma wyżej podane
60 znaczenie, w obecności zasady.

3. Środek grzybobójczy zawierający substancję
czynną i składniki pomocnicze, **znamienny tym**, że
jako substancję czynną zawiera nową pochodną 5-
metylotiopirymidyny o wzorze 1, w którym R¹
65 oznacza grupę alkilową o 1—6 atomach węgla lub

grupę fenylową, benzylową, alkenylową lub alko-
ksyalkilową, R^2 oznacza grupę alkilową o 1—6 ato-
mach węgla, grupę fenylową, podstawioną ato-
mem chlorowca grupę fenylową, grupę alkenylową,
grupę ω -fenylo-podstawioną alkenylową, grupę al-
kinylową, alkoksyalkilową, alkoksyalkoksyalkilową,
alkilotioalkilową, aminoalkilową, alkoksykarbony-
loalkilową, aminokarbonyloalkilową, grupę furfu-
rylową, tienylometylową lub tetrahydrofuranylową
albo grupę o wzorze 2, w którym każdy z pod-
stawników R^3 i R^4 oznacza atom wodoru lub gru-
pę metylową, Y oznacza atom wodoru lub chlo-
rowca albo grupę metylową lub metoksyową a
n oznacza liczbę całkowitą 1 lub 2, natomiast X
we wzorze 1 oznacza atom tlenu lub siarki.

4. Środek według zastrz. 3, **znamienny tym**, że
jako substancję czynną zawiera związek o wzorze
1, w którym R^1 oznacza grupę metylową a R^2 i X
mają znaczenie podane w zastrz. 3.

5. Środek według zastrz. 4, **znamienny tym**, że
jako substancję czynną zawiera związek o wzorze
1, w którym R^1 oznacza grupę metylową, R^2 rów-
nież oznacza grupę metylową a X ma znaczenie
podane w zastrz. 3.

6. Środek według zastrz. 3, **znamienny tym**, że
jako substancję czynną zawiera związek o wzorze
1, w którym R^1 oznacza grupę metylową, R^2 ozna-
cza grupę propargilową lub alilową a X oznacza
atom tlenu.

FIG. 1

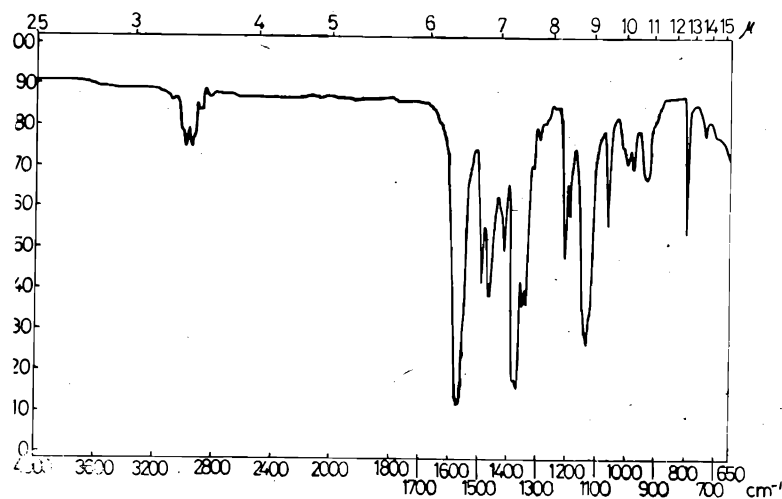
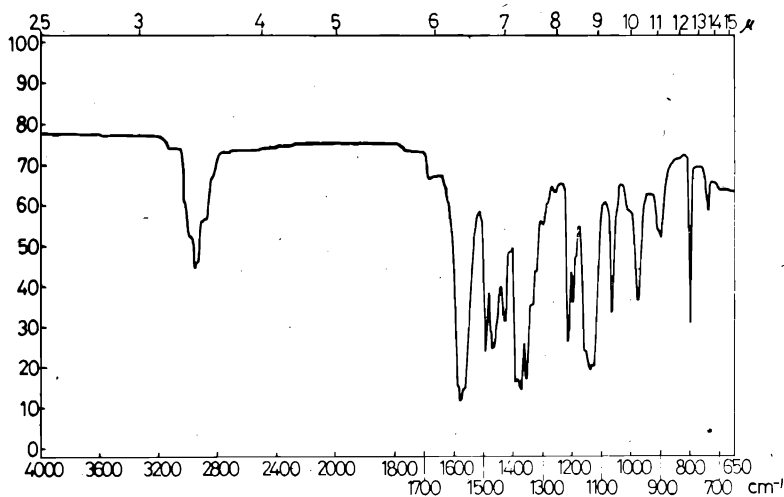
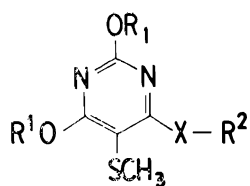
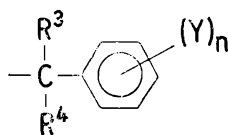


FIG. 2

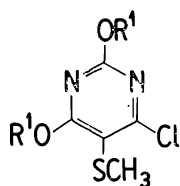




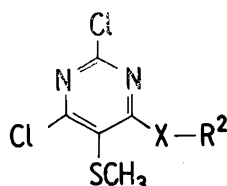
Wzór 1



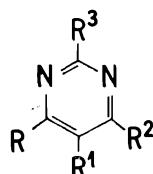
Wzór 2



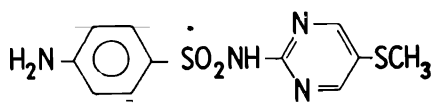
Wzór 3



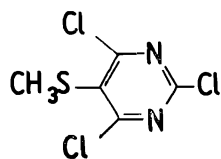
Wzór 4



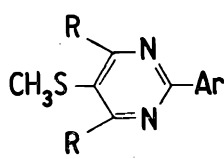
Wzór 5



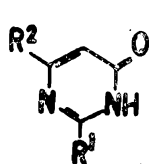
Wzór 6



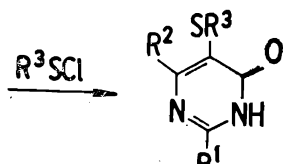
Wzór 7



Wzór 8

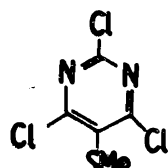


Wzór 9

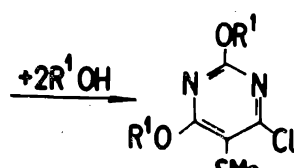


Wzór 10

Schemat 1

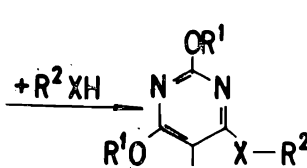


Wzór 7

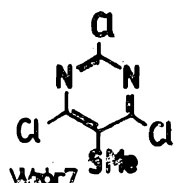


Wzór 3

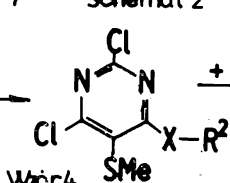
Schemat 2



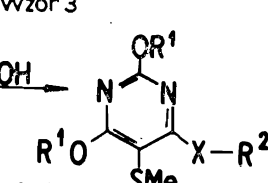
Wzór 1



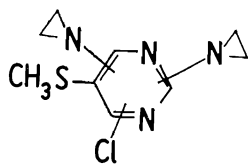
Wzór 7



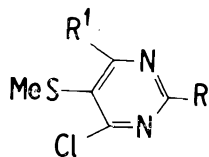
Wzór 4



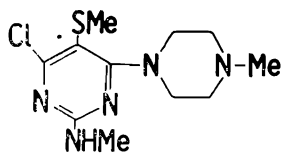
Wzór 1



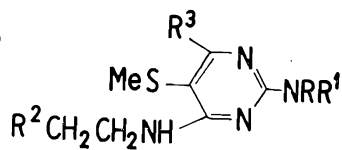
Wzór 11



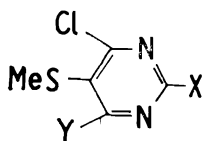
Wzór 12



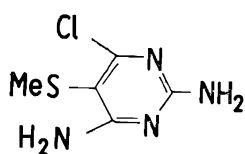
Wzór 13



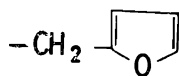
Wzór 14



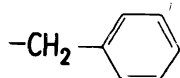
Wzór 15



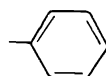
Wzór 16



Wzór 17



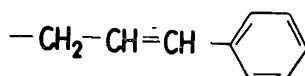
Wzór 18



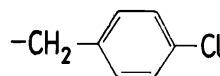
Wzór 19



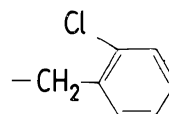
Wzór 20



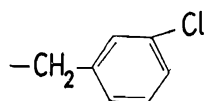
Wzór 21



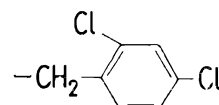
Wzór 22



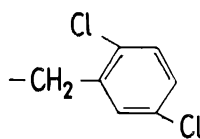
Wzór 23



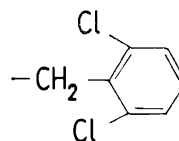
Wzór 24



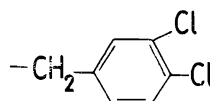
Wzór 25



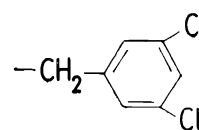
Wzór 26



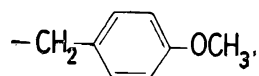
Wzór 27



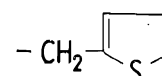
Wzór 28



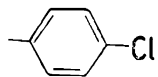
Wzór 29



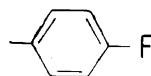
Wzór 30



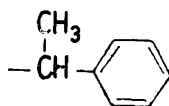
Wzór 31



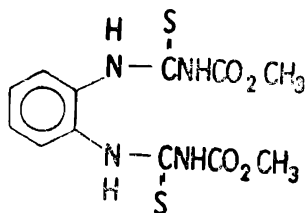
Wzór 32



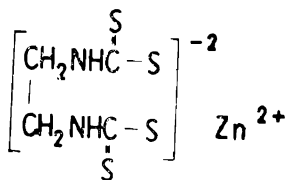
Wzór 33



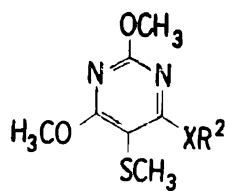
Wzór 34



Wzór 35



Wzór 36



Wzór 37