



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

(11) 264263

(13) B2

(21) PV 2165-85
(22) Přihlášeno 26 03 85
(30) Právo přednosti od 26 03 84
GB 8407810
(40) Zveřejněno 15 04 88
(45) Vydáno 15 07 89

(51) Int. Cl. 4
A 01 N 43/54
C 07 D 239/26

(72)
Autor vynálezu

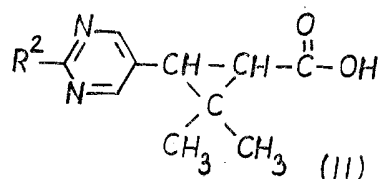
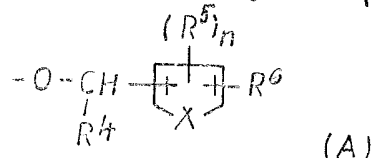
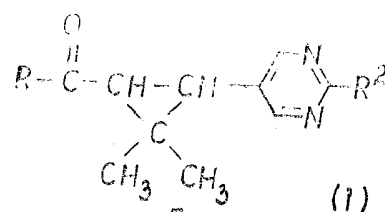
MCDONALD EDWARD, SALMON ROGER, BRACKNELL (GB)

(73)
Majitel patentu

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC, LONDÝN (GB)

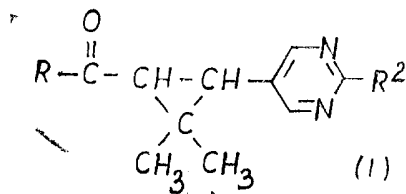
(54) Insekticidní a akaricidní prostředek a způsob výroby účinných látek

(57) Insekticidní a akaricidní prostředek, vyznačující se tím, že jako účinnou látku obsahuje ester pyrimidin-5-ylcyclopropan-karboxylové kyseliny obecného vzorce I, kde R^2 je na α -uhlíku rozvětvený C_{3-6} -alkyl a R znamená zbytek vzorce A, kde X je kyslík, síra, vinylen nebo zbytek $-CR^5=Y-$, kde Y je dusík nebo skupina CR^5 , R^4 znamená vodík, methyl, kyanoskupinu nebo ethinyl, R^5 nezávisle na sobě znamenají vždy vodík, halogen nebo popřípadě halogensubstituovaný C_{1-4} -alkyl a R^6 je vodík, halogen, C_{1-4} -alkyl, C_{1-6} -alkenyl nebo popřípadě halogen- nebo C_{1-4} -alkylsubstituovaný fenyl, fenoxyl či benzyl, v kombinaci s ředidlem nebo nosičem. Dále se popisuje způsob výroby těchto účinných látek spočívající v reakci kyseliny obecného vzorce II s alkoholem vzorce R-H, v přítomnosti kyselého katalyzátoru nebo dehydratačního činidla.



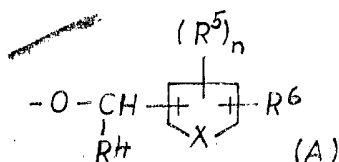
Vynález se týká nových cyklopropanových kyselin a jejich derivátů užitečných jako meziprodukty, insekticidně účinných esterů těchto kyselin, jakož i prostředků obsahujících tyto sloučeniny jako účinné látky. Dále vynález popisuje způsob výroby těchto nových kyselin a jejich derivátů, a nové sloučeniny používané při těchto způsobech.

V souladu s tím popisuje vynález nové cyklopropanové deriváty obecného vzorce I



ve kterém

R^2 znamená alkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, rozvětvenou v α -poloze a R představuje zbytek obecného vzorce A



ve kterém

X znamená kyslík, síru, vinylenovou skupinu nebo zbytek vzorce $-CR^5=Y-$, kde Y představuje atom dusíku nebo skupinu CR^5 ,

R^4 znamená atom vodíku, methylovou skupinu, kyanoskupinu nebo ethylovou skupinu,

Jednotlivé substituenty R^5 jsou vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku, atomy halogenů, a alkylové skupiny obsahující do 4 atomů uhlíku, popřípadě substituované halogenem, a

R^6 znamená atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu obsahující do 4 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující do 6 atomů uhlíku, fenyllovou skupinu, fenoxyskupinu nebo benzylovou skupinu, nebo fenyllovou, fenoxyllovou či benzylovou skupinu substituovanou halogenem nebo alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku.

Vlastním předmětem vynálezu je insekticidní a akaricidní prostředek, vyznačující se tím, že jako účinnou látku obsahuje shora definovaný ester pyrimidin-5-ylcyklopropankarboxylové kyseliny obecného vzorce I v kombinaci s ředidlem nebo nosičem účinné látky.

Je zřejmé, že sloučeniny obecného vzorce I mohou existovat v různých isomerních formách a jako směsi isomerů. Tak možnost

existence cis a trans isomerů je dána charakterem substituce na cyklopropanovém kruhu a optickou isomerií zakládá přítomnost dvou chirálních center v cyklopropanové skupině, vedoucích k možnosti existence (+)-cis-, (-)-cis-, (+)-trans- a (-)-trans-isomerů.

K další isomerii může docházet u insekticidně účinných esterů podle vynálezu v případě, že alkoholový zbytek obsahuje alkenylovou skupinu nebo jedno či více chirálních center. Všechny tyto individuální isomerní formy, jakož i jejich směsi, včetně racemátů, spadají do rozsahu vynálezu.

Mezi konkrétní insekticidně použitelné sloučeniny podle vynálezu náleží estery odvozené od následujících alkoholů:

4-methyl-2,3,5,6-tetrafluorbenzylalkohol,
pentafluorbenzylalkohol,
4-allyl-2,3,5,6-tetrafluorbenzylalkohol,
4-methoxymethyl-2,3,5,6-tetrafluorbenzylalkohol,
3-fenoxybenzylalkohol,
 α -kyan-3-fenoxybenzylalkohol,
6-fenoxypyrid-2-ylmethanol,
1-kyan-1-(6-fenoxypyrid-2-yl)methanol,
3-(4-chlorfenoxybenzyl)alkohol,
 α -ethinyl-3-fenoxybenzylalkohol,
1-(6-fenoxypyrid-2-yl)ethanol,
4-fluor-3-fenoxybenzylalkohol,
 α -kyan-4-fluor-3-fenoxybenzylalkohol,
5-benzyl-3-furylmethanol,
2-allyl-3-methyl-4-hydroxycyklopent-2-enon,
2-methyl-3-fenylbenzylalkohol,

včetně, tam, kde to přichází v úvahu, jejich individuálních isomerů a racemátů, a od příslušných kyselin obecného vzorce I ve formě racemické směsi trans-isomerů nebo individuálního isomeru, v nichž R^2 představuje:

2-propylovou skupinu,
2-butylovou skupinu,
2-pentylovou skupinu,
3-pentylovou skupinu,
2-methylprop-2-yllovou skupinu,
2-methylbut-2-yllovou skupinu,
cyklohexylovou skupinu.

Mezi zvláště výhodné sloučeniny náleží:

4-methyl-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl-(+)-trans-2,2-dimethyl-3-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]cyklopropankarboxylát (dále „sloučenina 1“),

4-allyl-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl-(+)-trans-2,2-dimethyl-3-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]cyklopropankarboxylát (dále „sloučenina 2“),

3-fenoxybenzyl-(+)-trans-2,2-dimethyl-3-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]cyklopropankarboxylát (dále „sloučenina 3“),

($\pm$)- α -kyan-3-fenoxybenzyl-($\pm$)-trans-2,2-dimethyl-3-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]cyklopropankarboxylát (dále „sloučenina 4“),

6-fenoxypyrid-2-ylmethyl-($\pm$)-trans-2,2-dimethyl-3-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]cyklopropankarboxylát (dále „sloučenina 5“),

($\pm$)-1-kyan-1-(6-fenoxypyrid-2-yl)methyl-($\pm$)-trans-2,2-dimethyl-3-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]cyklopropankarboxylát (dále „sloučenina 6“),

2-methyl-3-fenylbenzyl-($\pm$)-trans-2,2-dimethyl-3-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]cyklopropankarboxylát (dále „sloučenina 7“),

4-fluor-3-fenoxybenzyl-($\pm$)-trans-2,2-dimethyl-3-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]cyklopropankarboxylát (dále „sloučenina 8“),

($\pm$)-1-kyan-1-(6-fenoxypyrid-2-yl)methyl-($\pm$)-trans-2,2-dimethyl-3-(2-prop-2-ylpyrimidin-5-yl)cyklopropankarboxylát (dále „sloučenina 9“),

($\pm$)-1-kyan-1-(6-fenoxypyrid-2-yl)methyl-($\pm$)-trans-2,2-dimethyl-3-(2-cyklohexylpyrimidin-5-yl)cyklopropankarboxylát (dále „sloučenina 10“),

($\pm$)-1-kyan-1-(6-fenoxypyrid-2-yl)methyl-($\pm$)-trans-2,2-dimethyl-3-(2-cyklopropylpyrimidin-5-yl)cyklopropankarboxylát (dále „sloučenina 11“),

($\pm$)-1-(6-fenoxypyrid-2-yl)ethyl-($\pm$)-trans-2,2-dimethyl-3-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]cyklopropankarboxylát (dále „sloučenina 12“),

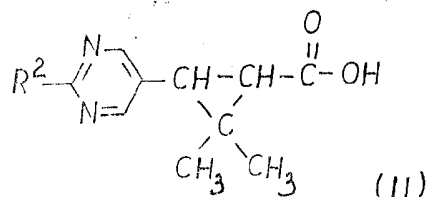
pentafluorbenzyl-($\pm$)-trans-2,2-dimethyl-3-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]cyklopropankarboxylát (dále „sloučenina 13“),

($\pm$)- α -ethinyl-3-fenoxybenzyl-($\pm$)-trans-2,2-dimethyl-3-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]cyklopropankarboxylát (dále „sloučenina 14“),

4-methoxymethyl-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl-($\pm$)-trans-2,2-dimethyl-3-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]cyklopropankarboxylát (dále „sloučenina 15“),

2-methyl-3-fenylbenzyl-($\pm$)-trans-2,2-dimethyl-3-[2-prop-2-ylpyrimidin-5-yl]cyklopropankarboxylát (dále „sloučenina 16“).

Insekticidně a akaricidně účinné estery obecného vzorce I se podle vynálezu připravují tak, že se kyselina obecného vzorce II



ve kterém

R^2 má shora uvedený význam, nechá reagovat s alkoholem obecného vzorce VI



ve kterém

R má shora uvedený význam, v přítomnosti kyselého katalyzátoru nebo dehydratačního činidla.

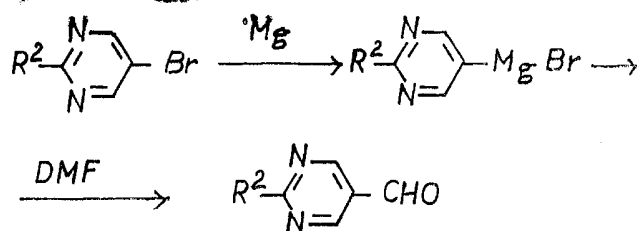
Tento způsob esterifikace je rovněž předmětem vynálezu. Další esterifikační metody jsou popsány v našich souvisejících československých patentových spisech č. 264 271, 264 272.

Vhodným kyselým katalyzátorem je například suchý chlorovodík, vhodným dehydratačním činidlem, například dicyklohexylkarbodiimid. Esterifikaci podle vynálezu lze provádět v přítomnosti rozpouštědla nebo ředidla.

Individuální isomery je možno připravit stejnými postupy, ale za použití odpovídajících individuálních isomerů sloučenin obecného vzorce II jako výchozích látek. Tyto individuální isomery je možno získat běžnými dělicími technikami z příslušných směsí isomerů. Tak cis- a trans-isomery lze rozdělit frakční krystalizací příslušných karboxylových kyselin nebo jejich solí, zatímco různé opticky aktivní látky lze získat frakční krystalizací solí kyselin s opticky aktivními aminy, následovanou regenerací opticky čisté kyseliny. Opticky čistou isomerní formu kyseliny je pak možno podrobit reakci s příslušným alkoholem za vzniku sloučeniny obecného vzorce I ve formě individuálního čistého isomeru.

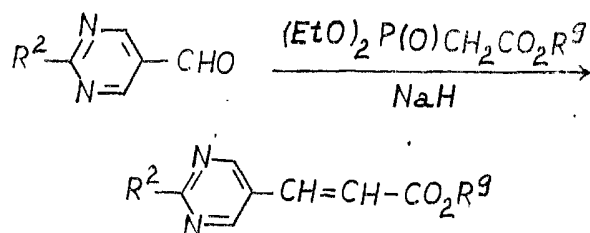
Meziprodukty obecného vzorce I, ve kterém R znamená alkoxykupinu obsahující do 6 atomů uhlíku, které mohou sloužit k výrobě odpovídajících volných kyselin, je možno připravit z příslušně substituovaného 5-brompyrimidinu následujícím sledem reakcí:

a) 2-alkyl-5-brompyridin, v němž alkylová skupina je v α -poloze rozvětvená, se převedením na Grignardovu sloučeninu a následující reakcí s dimethylformamidem převede na odpovídající 5-formylderivát. Tento postup je možno popsat následujícím reakčním schématem:



b) 5-formylpyrimidin se nechá reagovat s O,O-dialkyl-alkoxykarbonylmethylfosfonátem v přítomnosti báze, jako natriumhydri-

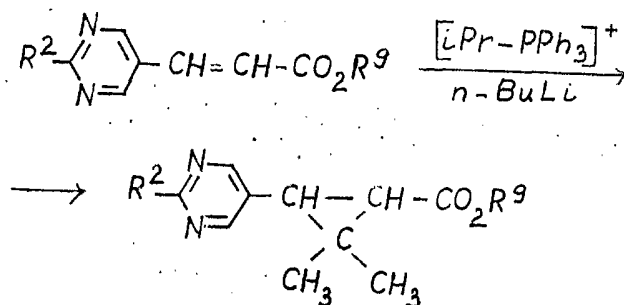
du, za vzniku 3-(pyrimidin-5-yl)propenoátu, ve smyslu následujícího reakčního schématu:



(R⁹ = alkylová skupina obsahující do 6 atomů uhlíku)

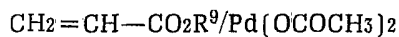
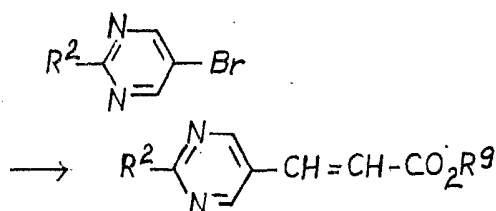
c) Tento pyrimidinylpropenoát se nechá reagovat s isopropyl-trifenylfosfoniovou solí

v přítomnosti organokovového činidla, jako n-butyllithia, za vzniku esteru cyklopropanové kyseliny. Tato reakce probíhá podle následujícího reakčního schématu:



Podle alternativního způsobu výroby 3-pyrimidin-5-ylpropenoátů je možno 5-brompyridin přímo podrobit reakci s alkylpropenoátem (zejména s 1,1-dimethylethylpropenoátem) v přítomnosti soli dvojmo-

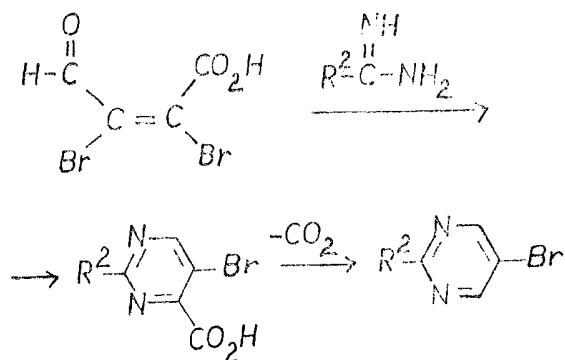
cného paládía (například octanu paladnatého), tetramethylethylendiaminu a výhodně fosfinového derivátu (například trifenyfosfinu), tedy ve smyslu následujícího reakčního schématu:



tetramethylethylendiamin/trifenyfosfin

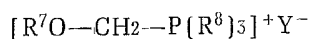
Některé z 5-brompyridinů, používaných v tomto postupu, jsou nové. Tyto látky lze připravit reakcí derivátu mukobromové kyseliny s příslušným amidinem, s následující

dekarboxylací vzniklé pyrimidinkarboxylové kyseliny, podle následujícího reakčního schématu:



Alternativní způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, v němž R představuje alkokyskupinu obsahující do 6 atomů uhlíku a R² má shora uvedený význam, spočívá v následujícím postupu.

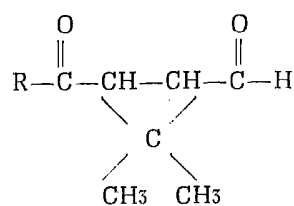
a) Ylid získaný reakcí fosfoniové soli obecného vzorce



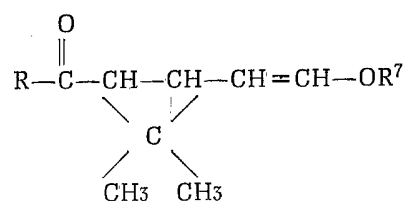
ve kterém

Y⁻ znamená libovolný vhodný aniont, například chloridový nebo bromidový iont, a

R⁷ a R⁸ představují alkylové nebo arylové skupiny, přičemž s výhodou R⁷ znamená alkylovou skupinu obsahující do 6 atomů uhlíku, jako skupinu methylovou nebo ethylovou a R⁸ znamená fenylovou skupinu, se silnou bází v aprotickém rozpouštědle, s výhodou se sodným derivátem dimethylsulfoxidu v dimethylsulfoxidu (připraveným reakcí natriumhydridu s dimethylsulfoxidem), se podrobí reakci se sloučeninou obecného vzorce

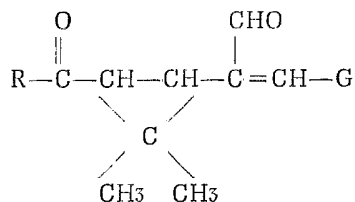


za vzniku sloučeniny obecného vzorce III



(III)

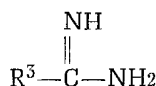
b) Na sloučeninu obecného vzorce III se působí fosforylchloridem a dimethylformamidem za podmínek Vilsmeier-Haackovy reakce, za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV nebo/a sloučeniny obecného vzorce V



(IV) G = OR⁷

(V) G = N(CH₃)₂

c) Sloučenina obecného vzorce IV nebo/a sloučenina obecného vzorce V se pak nechá reagovat s amidinem obecného vzorce



s výhodou v přítomnosti báze, jako methoxidu sodného v methanolu, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R má shora definovanou alkokyskupinu.

Sloučeniny obecných vzorců III, IV a V nebyly dosud popsány.

Mezi výhodné sloučeniny obecného vzorce III náležejí (±)-cis- a (±)-trans-isomery těchto sloučenin, v nichž R znamená methoxyskupinu nebo ethoxyskupinu a R⁷ představuje alkylovou skupinu obsahující do 6 atomů uhlíku, včetně následujících látek:

methyl-(±)-trans-3-[(E,Z)-2-methoxyvinyl]-2,2-dimethylcyklopropankarboxylát,

methyl-(±)-cis-3-[(E,Z)-2-methoxyvinyl]-2,2-dimethylcyklopropankarboxylát,

ethyl-(±)-trans-3-[(E,Z)-2-methoxyvinyl]-2,2-dimethylcyklopropankarboxylát,

ethyl-(±)-cis-3-[(E,Z)-2-methoxyvinyl]-2,2-dimethylcyklopropankarboxylát.

Mezi odpovídající sloučeniny obecného vzorce IV a obecného vzorce V, které jsou rovněž výhodné, náležejí následující látky:

methyl-(±)-trans-3-[(E,Z)-1-formyl-2-methoxyvinyl]-2,2-dimethylcyklopropankarboxylát,

methyl-(±)-cis-3-[(E,Z)-1-formyl-2-methoxyvinyl]-2,2-dimethylcyklopropankarboxylát,

methyl-(±)-trans-3-[(E,Z)-2-dimethylamino-1-formylvinyl]-2,2-dimethylcyklopropankarboxylát a

methyl-(±)-[(E,Z)-2-dimethylamino-1-formylvinyl]-2,2-dimethylcyklopropankarboxylát,

jakož i odpovídající ethylestery.

Další detaily všech těchto postupů jsou

uvedeny níže v příkladech. Ty sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R představuje hydroxylovou skupinu, je možno získat hydrolýzou alkylesterů, s výhodou alkalickou hydrolýzou za použití, například vodného alkoholického roztoku hydroxidu sodného, a lze je používat přímo k syntéze insekticidně použitelných esterů způsobem podle vynálezu.

Sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I je možno používat k potírání škodlivého hmyzu a jiných bezobratlých škůdců, jako roztočovitých škůdců. Mezi hmyzí a roztočovité škůdce, které je možno potírat za použití sloučenin podle vynálezu, náleží výše zmínění škůdci mající vztah k zemědělství (kterýžto termín zahrnuje pěstování plodin pro výrobu potravin a vláken, zahradnictví a živočišnou výrobu), lesnictví, skladování produktů rostlinného původu, jako ovoce, zrní a dřeva, jakož i škůdci přenášející choroby lidí a zvířat.

K aplikaci na místa výskytu škůdců se sloučeniny podle vynálezu obvykle upravují na prostředky, které kromě insekticidně účinné látky nebo látek obecného vzorce I obsahují vhodná inertní ředidla nebo nosiče, nebo/a povrchově aktivní činidla. Tyto prostředky mohou rovněž obsahovat další pesticidně účinné látky, například jiné insekticidy nebo akaricidy či fungicidy, nebo mohou rovněž obsahovat synergisty insekticidů, jako jsou například dodecylimidazol, safroxan nebo piperonylbutoxid.

Prostředky podle vynálezu mohou být ve formě popraší, kde je účinná látka smísená s pevným ředidlem či nosičem, například s kaolinem, bentonitem, křemelinou nebo mastkem, nebo mohou být ve formě granulátů, v nichž je účinná látka adsorbována na porézním granulovaném materiálu, například na pemze.

Alternativně mohou mít tyto prostředky formu kapalných preparátů používaných k zálivce nebo postřiku. Těmito preparáty jsou obvykle vodné disperze nebo emulze účinné složky obsahující jedno nebo několik známých smáčedel, dispergátorů či emulgátorů (povrchově aktivních činidel).

Smáčedla, dispergátory a emulgátory mohou být kationtového, aniontového nebo neionogenního typu. Mezi vhodná činidla kationtového typu náleží například kvartérní amoniové sloučeniny, jako například cetyltrimethylamoniumbromid. Vhodnými činidly aniontového typu jsou například mýdla, soli alifatických monoesterů kyseliny sírové, jako laurylsulfát sodný, soli sulfonovaných aromatických sloučenin, například dodecylbenzensulfonát sodný, ligninsulfonát sodný, vápenatý nebo amonný, butyl-naftalensulfonát a směsi sodných solí diisopropyl- a triisopropyl-naftalensulfonových kyselin.

Vhodná činidla neionogenního typu zahrnují například kondenzační produkty ethylenoxidu s matnými alkoholy, jako je oleyl-

alkohol nebo cetylalkohol, nebo s alkylfenoly, jako je oktylfenol, nonylfenol a oktylkresol. Dalšími neionogenními činidly jsou parciální estery odvozené od mastných kyselin s dlouhými řetězci a anhydridů hexitolu, kondenzační produkty zmíněných parciálních esterů s ethylenoxidem a lecithiny.

Tyto prostředky je možno připravovat rozpouštěním účinné látky ve vhodném rozpouštědle, například v ketonickém rozpouštědle, jako v diacetonalalkoholu, nebo v aromatickém rozpouštědle, jako v trimethylbenzenu, a vnesením takto získané směsi do vody, která může obsahovat jedno nebo několik známých smáčedel, dispergátorů nebo emulgátorů.

Jako další vhodná organická rozpouštědla je možno uvést dimethylformamid, ethylen-dichlorid, isopropylalkohol, propylenglykol a další glykoly, diacetonalalkohol, toluen, kerosen, parafinový olej, methylnaftalen, xylény a trichlorethylen, N-methyl-2-pyrrolidon a tetrahydrofurfurylalkohol.

Prostředky určené k aplikaci ve formě vodných disperzí nebo emulzí se obecně dodávají jako koncentráty obsahující vysoký podíl účinné látky nebo látek. Zmíněné koncentráty se pak před použitím ředí vodou. Od těchto koncentrátů se často požaduje, aby vydržely dlouhodobé skladování a aby po tomto skladování je bylo možno ředit vodou na vodné preparáty, které by zůstaly homogenní tak dlouho, aby je bylo možno aplikovat běžným postřikovacím zařízením. Koncentráty mohou obsahovat 10 až 85 % hmotnostních účinné látky nebo látek. Ředí-li se takovéto koncentráty na aplikovatelné vodné preparáty, mohou tyto preparáty obsahovat různá množství účinné látky, a to v závislosti na účelu použití.

Pro zemědělské a zahradnické účely jsou zvláště vhodné vodné preparáty obsahující mezi 0,0001 a 0,1 % hmot. účinné látky.

Při vlastním použití se prostředky podle vynálezu aplikují na škůdce, na místa jejich výskytu, na prostředí, kde škůdci žijí nebo na pěstované rostliny vystavené zamořením škůdci libovolným známým způsobem aplikace pesticidních prostředků, například poprašováním nebo postřikem.

Prostředky podle vynálezu jsou toxické pro širokou paletu hmyzu a jiných bezobratlých škůdců, včetně například následujících:

Myzus persicae
(mšice broskvoňová)
Aphis fabae
(mšice maková)
Megoura viciae
(kyjatka vikvová)
Aedes aegypti
(komár)
Dysdercus fasciatus
Musca domestica
(moucha domácí)
Pieris brassicae

(bělásek zelný, larvy)
Plutella maculipennis
 (předivka polní, larvy)
Phaedon cochleariae
 (mandelinka řeřišnicová)
Tetranychus cinnabarinus
Tetranychus urticae
 (sviluška snovací)
Aonidiella spp.
Trialeurodes spp.
 (molice)
Blatella germanica
 (rus domácí)
Spodoptera littoralis
Heliothis virescens
 (šedavka)
Chortiocetes terminifera
Diabrotica spp.
Agrotis spp.
 (osenice)
Chilo partellus.

Sloučeniny obecného vzorce I a prostředky, které je obsahují, se ukázaly jako zvláště užitečné při hubení roztočovitých škůdců rostlin, jako jsou svilušky, mj. sviluška snovací, jakož i při hubení škůdců bavlníku z řádu *Lepidoptera*, jako jsou například *Spodoptera* spp. a *Heliothis* spp.

Sloučeniny podle vynálezu lze rovněž používat k hubení půdních škůdců, například *Diabrotica* spp. Popisované sloučeniny a prostředky jsou rovněž užitečné při potírání hmyzích a roztočovitých škůdců napadajících domácí zvířata, jako jsou bzučivka [*Lucilia sericata*] a klíšťatovití, například *Boophilus* spp. (klíšť), *Ixodes* spp. (klíště), *Amblyomma* spp. (piják), *Rhipicephalus* spp. (piják) a *Dermacentor* spp. (piják).

Popisované látky a prostředky jsou účinné při potírání jak citlivých, tak rezistentních kmenů těchto škůdců ve stadiu dospělců, larev nebo v intermediálních stadiích vývoje, přičemž lze infikovanému hostitelskému zvířeti podávat místně, orálně nebo parenterálně.

Různé aspekty vynálezu ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. V preparativních příkladech byly produkty obvykle identifikovány a charakterizovány pomocí nukleární magnetické rezonanční spektroskopie a infračervené spektroskopie. V každém z případů, kdy je produkt konkrétně jmenován, odpovídají jeho spektrální charakteristiky udávané struktuře.

Příklad 1

Tento příklad ilustruje přípravu pivalamidin-hydrochloridu.

K směsi 43 g (0,51 molu) trimethylacetonnitrilu a 24 g (0,51 molu) suchého ethanolu se za míchání a chlazení ve směsi ledu a chloridu sodného uvádí suchý plynný chlorovodík až do spotřebování celkem 21 g

chlorovodíku. Reakční směs se nechá 2 dny reagovat při teplotě místnosti, načež se zředí 500 ml suchého diethyletheru, čímž se vysráží ethyl-trimethylacetimidát-hydrochlorid. Tento materiál, jehož hmotnost po odfiltrování činí 34,5 g, se podrobí další reakci tak, že se k němu za intenzivního míchání po částech přidá roztok 6 g suchého plynného amoniaku v 50 ml suchého ethanolu. V průběhu přidávání se pevné podíly postupně rozpustí a výsledný roztok se nechá 20 hodin reagovat při teplotě místnosti, načež se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Pevný zbytek poskytne po promytí diethyletherem 23 g pivalamidin-hydrochloridu.

Příklad 2

Tento příklad ilustruje přípravu 5-brom-2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-4-karboxylové kyseliny.

K směsi 5,18 g pivalamidin-hydrochloridu a 5 ml suchého ethanolu se za míchání při teplotě 40 °C opatrně přidá ethanolický roztok ethoxidu sodného [14,5 ml roztoku získaného rozpouštěním 1,38 g sodíku ve 24 ml suchého ethanolu]. Výsledná směs se ještě 10 minut míchá, načež se k ní přidá roztok mukobromové kyseliny (5,4 ml roztoku získaného rozpouštěním 5,16 g mukobromové kyseliny v 8,0 ml suchého ethanolu), přičemž dojde k exotermní reakci, během níž teplota vystoupí na 65 °C. Po poklesu teploty na 50 °C se přidá zbývající část roztoku ethoxidu sodného a zbývající část roztoku mukobromové kyseliny.

Reakční teplota se vnějším záhřevem udržuje po dobu 1 hodiny na 50 °C, načež se nerozpustné podíly při této teplotě odfiltrují, promyjí se ethanolem, filtrát se spojí s promývacími kapalinami a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Pevný zbytek se promyje 10 ml 2M kyseliny chlorovodíkové a vodou, a vysuší se. Získá se 3,8 gramu 5-brom-2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-4-karboxylové kyseliny tající za rozkladu při 142 až 144 °C. NMR a IČ spektra odpovídají uvedené struktuře produktu.

¹H-NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):

1,45 (singlet, 9H),
 9,05 (singlet, 1H),
 9,44 (široký singlet, 1H).

IČ (parafinová suspenze):

2 940, 2 860, 2 500 (široký pás),
 1 710, 1 570, 1 370, 1 305, 1 290, 1 220, 1 190,
 1 175, 750, 680 cm⁻¹.

Příklad 3

Tento příklad ilustruje přípravu 5-brom-2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidinu.

1,0 g 5-brom-2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-4-karboxylové kyseliny se zahřeje za míchání na 145 °C, načež se dekarboxylovaný produkt destiluje ve vakuu vodní vývěvy. Destilát, který po ochlazení ztuhne, je tvořen 0,6 g 5-brom-2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidinu o teplotě tání 50 až 51 °C. NMR a IČ spektra odpovídají uvedené struktuře.

¹H-NMR (deuterochloroform, hodnoty δ):

1,39 (singlet, 9H),
8,71 (singlet, 2H).

IČ (parafinová suspenze):

2 940, 2 860, 1 530, 1 480, 1 420, 1 170,
1 010, 810, 640 cm⁻¹.

Příklad 4

Tento příklad ilustruje přípravu 2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-karboxaldehydu.

K 0,95 g hořčkových hoblin pro přípravu Grignardových činidel se v přítomnosti několika krystalků jodu přidá po malých dávkách 7,6 g (0,035 molu) 5-brom-2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidinu rozpuštěného v 50 mililitrech suchého tetrahydrofuranu. Rychlost přidávání se řídí podle intenzity exothermní reakce. Po skončení přidávání se směs k dokončení reakce zahřeje, načež se ochladí na 5 °C a přikape se k ní roztok 2,58 g dimethylformamidu v 15 ml tetrahydrofuranu. Směs se nechá za míchání během 2 hodin ohřát na teplotu místnosti a pak se nechá bez míchání 16 hodin stát. Po přidání 5 ml vody se tetrahydrofuran odpaří za sníženého tlaku a zbytek se roztřepe mezi 100 ml zředěného vodného roztoku chloridu amonného a 150 ml diethyletheru.

Vodná fáze se extrahuje 150 ml etheru, extrakt se spojí s etherovou fází, promyje se vodou a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Po odpaření etheru za sníženého tlaku se získá mazlavý zbytek o hmotnosti 5,8 g, který se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu (sloupec připraven za sucha). Elucí sloupce směsí 100 dílů objemových methylenchloridu a 2 dílů objemových ethylacetátu se získá 3,4 g 2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-karboxaldehydu o teplotě tání 82 až 83 °C.

IČ (parafinová suspenze):

2 940, 2 860, 1 700, 1 590, 1 430, 1 230,
1 150, 860, 650 cm⁻¹.

Příklad 5

Tento příklad ilustruje přípravu ethyl-3-[2-(1,1-dimethylethyl)pyrimidin-5-yl]propenoátu.

K suspenzi natriumhydridu (0,54 g 50%

olejové disperze) ve 30 ml suchého diethyletheru se za míchání při teplotě -5 °C přikape roztok 3,93 g O,O-diethyl-ethoxykarbonylmethylfosfonátu ve 20 ml suchého diethyletheru, směs se 90 minut míchá, pak se k ní za míchání při teplotě 0 °C přikape roztok 2,88 g 2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-karboxaldehydu ve 40 ml suchého diethyletheru, výsledná směs se za míchání nechá během 2 hodin ohřát na teplotu místnosti a při této teplotě se nechá reagovat ještě dalších 16 hodin.

Reakční směs se roztřepe mezi 150 ml vody a 250 ml diethyletheru, vodná fáze se extrahuje 250 ml etheru a extrakty se spojí s etherickou fází. Po promytí 200 ml vody a vysušení bezvodým síranem hořečnatým se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku a olejovitý zbytek se podrobí chromatografii na sloupci silikagelu, připraveném za sucha, za použití dichlormethanu s 5 % (objem/objem) ethylacetátu jako elučního činidla.

Získá se 3,6 g ethyl-3-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]propenoátu, který stáním ztuhne a taje při 43 až 45 °C. Údaje NMR a IČ spekter svědčí o tom, že produktem je odpovídající trans-isomer.

¹H-NMR (deuterochloroform, hodnoty δ):

1,35 (triplet, 3H),
1,42 (singlet, 9H),
4,24 (kvartet, 2H),
6,50 (dublet, 1H),
7,60 (dublet, 1H),
8,82 (singlet, 2H).

IČ (parafinová suspenze):

2 960, 1 730, 1 645, 1 590, 1 485, 1 440,
1 320, 1 185, 1 155 cm⁻¹.

Příklad 6

Tento příklad ilustruje přípravu ethyl-trans-2,2-dimethyl-3-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]cyklopropylkarboxylátu.

K roztoku 7,1 g 2-propyl-trifenyfosfoniumjodidu ve 20 ml suchého tetrahydrofuranu se za míchání při teplotě místnosti v dusíkové atmosféře pomalu přidá roztok n-butyllithia (10,6 ml 1,55M hexanového roztoku). Výsledná směs se ještě dalších 15 minut míchá, načež se k ní při teplotě -5 °C přikape roztok 3,2 g ethyl-trans-3-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]propenoátu ve 25 ml suchého tetrahydrofuranu. Reakční směs se nechá za míchání během 30 minut ohřát na teplotu místnosti a pak se nechá při této teplotě 16 hodin stát, načež se roztřepe mezi 300 ml vody a 200 ml diethyletheru. Vodná fáze se extrahuje dvakrát vždy 200 ml etheru a etherické extrakty se spojí s etherovou fází. Po dvojnásobném promytí vždy 100 ml vody a vysušení bez-

vodým síranem hořečnatým se ether odpaří za sníženého tlaku a olejovitý zbytek se podrobí chromatografii na za sucha připraveném sloupci silikagelu, který se vymyje nejprve dichlormethanem (k odstranění trifenylfosfinu) a pak se vymývá směsí 100 objemových dílů dichlormethanu a 5 objemových dílů ethylacetátu.

Získá se 2,8 g ethyl-trans-2,2-dimethyl-3-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]cyklopropankarboxylátu, jehož totožnost byla potvrzena IČ a NMR spektroskopii.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ):

0,99 (singlet, 3H),
1,31 (triplet, 3H),
1,40 (singlet, 12H),
1,96 (dublet, 1H),
2,54 (dublet, 1H),
4,2 (kvartet, 2H),
8,5 (singlet, 2H).

IČ (kapalný film):

2 960, 1 730, 1 485, 1 450, 1 420, 1 260,
1 180, 1 165 cm^{-1} .

Hmotnostní spektroskopie: $M^+ = 276$.

Příklad 7

Tento příklad ilustruje přípravu trans-2,2-dimethyl-3-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]cyklopropankarboxylové kyseliny.

Roztok 2,6 g ethyl-trans-2,2-dimethyl-3-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]cyklopropankarboxylátu v 50 ml ethanolu se smísí s roztokem 1,0 g hydroxidu sodného v 50 ml vody a směs se 5 hodin míchá při teplotě místnosti. Po odstranění většiny ethanolu odpařením za sníženého tlaku se zbylá směs okyslí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou na pH 3 a extrahuje se dvakrát vždy 200 ml diethyletheru. Spojené extrakty se promyjí vodou a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Po odpaření etheru za sníženého tlaku se získá 2,1 g trans-2,2-dimethyl-3-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]cyklopropankarboxylové kyseliny o teplotě tání 168 až 169 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ):

1,03 (singlet, 3H),
1,41 (singlet, 9H),
1,48 (singlet, 3H),
2,02 (dublet, 1H),
2,6 (dublet, 1H),
8,57 (singlet, 2H).

IČ (parafinová suspenze):

2 940, 1 700, 1 485, 1 430, 1 335, 1 250,
1 230, 1 210 cm^{-1} .

Hmotnostní spektroskopie: $M^+ = 248$.

Příklad 8

Tento příklad ilustruje přípravu 4-allyl-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl-trans-2,2-dimethyl-3-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]cyklopropankarboxylátu.

K směsi 504 mg trans-2,2-dimethyl-3-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]cyklopropankarboxylové kyseliny, 462 mg 4-allyl-2,3,5,6-tetrafluorbenzylalkoholu (obsahujícího malé množství isomerního 2-allyl-3,4,5,6-tetrafluorbenzylalkoholu), 5 mg 4-dimethylaminopyridinu a 10 ml suchého dichlormethanu se při teplotě místnosti za míchání po částech přidá 420 mg dicyklohexylkarbodiimidu, směs se nejprve 105 minut míchá a pak se nechá při teplotě místnosti 16 hodin stát. Vyloučená pevná sraženina se odfiltruje, promyje se etherem a promývací kapaliny se spojí s filtrátem. Po odstranění rozpouštědla odpařením za sníženého tlaku se olejovitý zbytek podrobí kapalinové chromatografii s vysokou rozlišovací schopností (Gilson) za použití sloupce silikagelu a směsí 100 objemových dílů dichlormethanu a 2 objemových dílů ethylacetátu jako elučního činidla.

Získá se 650 mg produktu sestávajícího z 94 % hmotnostních 4-allyl-2,3,5,6-tetrafluorbenzylesteru a 6 % hmotnostních 2-allyl-3,4,5,6-tetrafluorbenzylesteru trans-2,2-dimethyl-3-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]cyklopropankarboxylové kyseliny. Produkt rezultuje ve formě oleje, který stáním ztuhne a taje při 64 až 66 °C. Totožnost produktu potvrzuje NMR, IČ a hmotnostní spektroskopie.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ):

0,99 (singlet, 3H),
1,39 (singlet, 12H),
1,96 (dublet, 1H),
2,56 (dublet, 1H),
3,5 (multiplet, 2H),
4,9 až 5,3 (multiplet, 4H),
5,6 až 6,1 (multiplet, 1H),
8,48 (singlet, 2H).

IČ (parafinová suspenze):

2 960, 2 930, 2 860, 1 735, 1 490, 1 460,
1 440, 1 420, 1 330, 1 150 cm^{-1} .

Hmotnostní spektroskopie: $M^+ = 450$.

Příklad 9

Analogickým postupem jako v příkladu 8 se získají následující estery:

a) 6-fenoxypyrid-2-ylmethyl-trans-2,2-dimethyl-3-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-

-5-yl]cyklopropankarboxylát z odpovídající karboxylové kyseliny a 6-fenoxypyrid-2-ylmethanolu.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ):

1,01 (singlet, 3H),
1,41 (singlet, 12H),
2,08 (dublet, 1H),
2,58 (dublet, 1H),
5,18 (singlet, 2H),
6,7 až 7,8 (multiplet, 8H),
8,50 (singlet, 2H).

$\text{I}\bar{\text{C}}$ (kapalný film):

2 960, 1 730, 1 600, 1 580, 1 490, 1 540,
1 250, 1 160 cm^{-1} .

Hmotnostní spektroskopie: $M^+ = 431$.

b) 2-methyl-3-fenylbenzyl-trans-2,2-dimethyl-3-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]cyklopropankarboxylát z odpovídající karboxylové kyseliny a 2-methyl-3-fenylbenzylalkoholu.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ):

0,99 (singlet, 3H),
1,40 (singlet, 12H),
2,06 (dublet, 1H),
2,25 (singlet, 3H),
2,60 (dublet, 1H),
5,27 (singlet, 2H),
7,1 až 7,5 (multiplet, 8H),
8,50 (singlet, 2H).

$\text{I}\bar{\text{C}}$ (kapalný film):

2 960, 1 730, 1 485, 1 420, 1 160, 760, 705
 cm^{-1} .

Hmotnostní spektroskopie: $M^+ = 428$.

c) α -kyan-3-fenoxibenzyl-trans-2,2-dimethyl-3-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]cyklopropankarboxylát z odpovídající karboxylové kyseliny a α -kyan-3-fenoxibenzylalkoholu.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ):

0,99 (singlet),
1,04 (singlet),
1,35 (singlet),
1,39 (singlet),
1,45 (singlet),
2,05 (multiplet),
2,6 (multiplet),
6,42 (singlet),
6,44 (singlet),
7,26 (multiplet),
8,46 (singlet),
8,50 (singlet).

(Podle integrace signálů se jedná o směs diastereoisomerů v poměru 2 : 1.)

$\text{I}\bar{\text{C}}$ (kapalný film):

2 960, 1 740, 1 590, 1 485, 1 250, 1 140, 695
 cm^{-1} .

Hmotnostní spektroskopie: $M^+ = 455$.

d) 1-kyan-1-(6-fenoxypyrid-2-yl)methyl-trans-2,2-dimethyl-3-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]cyklopropankarboxylát z odpovídající karboxylové kyseliny a 1-kyan-1-(6-fenoxypyrid-2-yl)methanolu.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ):

1,00 (singlet),
1,02 (singlet),
1,35 (singlet),
1,40 (singlet),
2,1 (multiplet),
2,6 (multiplet),
6,4 (tři singlety),
6,9 (dublet),
7,2 (multiplet),
7,8 (dvojitý dublet),
8,50 (dva singlety).

(Podle integrace signálů se jedná o směs diastereoisomerů v poměru 1 : 1.)

$\text{I}\bar{\text{C}}$ (kapalný film):

2 960, 1 745, 1 595, 1 490, 1 450, 1 260,
1 140, 695 cm^{-1} .

Hmotnostní spektroskopie: $M^+ = 456$.

e) 4-methoxymethyl-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl-($\pm$)-trans-2,2-dimethyl-3-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]-2,2-dimethylcyklopropankarboxylát z odpovídající karboxylové kyseliny a 4-methoxymethyl-2,3,5,6-tetrafluorbenzylalkoholu.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ):

0,99 (singlet, 3H),
1,40 (dva singlety, 12H),
1,95 (dublet, 1H),
2,55 (dublet, 1H),
3,40 (singlet, 3H),
4,50 (multiplet, 2H),
5,30 (multiplet, 2H),
8,50 (singlet, 2H).

$\text{I}\bar{\text{C}}$ (parafinová suspenze):

1 735, 1 595, 1 490, 1 295, 1 150, 910, 880,
770 cm^{-1} .

Hmotnostní spektroskopie: $M^+ = 454$.

f) ($\pm$)-1-(6-fenoxypyrid-2-yl)ethyl-($\pm$)-trans-2,2-dimethyl-3-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]cyklopropankarboxylát z odpovídající karboxylové kyseliny a ($\pm$)-1-(6-fenoxypyrid-2-yl)ethanolu.

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ):

1,0 (singlet),
1,33 (singlet),
1,40 (singlet),
1,5 (singlet),
1,8 (singlet),
2,05 (dva dublety),
2,50 (dva dublety),
5,85 (kvartet),
6,7 (dublet),
7,2 (multiplet),
7,65 (dvojitý dublet),
8,50 (dva singlety).

(Podle integrace signálů se jedná o směs diastereoisomerů v poměru 3 : 2.)

IČ (kapalný film):

2 980, 1 730, 1 600, 1 580, 1 445, 1 260,
1 170, 990, 700 cm^{-1} .

Hmotnostní spektroskopie: $(\text{NH}^+) = 446$.

g) 4-fluor-3-fenoxybenzyl-($\pm$)-trans-2,2-dimethyl-3-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]cyklopropankarboxylát z odpovídající karboxylové kyseliny a 4-fluor-3-fenoxybenzylalkoholu.

h) Pentafluorbenzyl-($\pm$)-trans-2,2-dimethyl-3-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]cyklopropankarboxylát z odpovídající karboxylové kyseliny a pentafluorbenzylalkoholu.

g) ($\pm$)- α -ethinyl-3-fenoxybenzyl-($\pm$)-trans-2,2-dimethyl-3-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]cyklopropankarboxylát z odpovídající karboxylové kyseliny a ($\pm$)- α -ethinyl-3-fenoxybenzylalkoholu.

Příklad 10

Tento příklad ilustruje přípravu ($\pm$)- α -kyan-3-fenoxybenzyl-($\pm$)-trans-3-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]-2,2-dimethylcyklopropankarboxylátu (sloučenina 4) a separaci párů enantiomerů, které tuto sloučeninu tvoří.

K směsi 3,2 g ($\pm$)-trans-3-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]-2,2-dimethylcyklopropankarboxylové kyseliny, 3,8 g 3-fenoxybenzaldehyd-kyanhydrinu (kontaminovaného cca 20 % 3-fenoxybenzaldehydu), 100 miligramů 4-dimethylaminopyridinu a 100 mililitrů dichlormethanu se při teplotě místnosti (cca 24 °C) po částech přidá 2,8 g di-cyklohexylkarbodiimidu. Po dvouhodinovém míchání se reakční směs nechá 16 hodin stát při teplotě místnosti, pak se zfiltruje a pevný podíl se promyje dichlormethanem. Filtrát se spojí s promývacími kapalinami a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Olejovitý zbytek se vyčistí kapalinovou chro-

matografií s vysokou rozlišovací schopností (Gilson) za použití sloupce silikagelu vymývaného směsí 100 objemových dílů dichlormethanu a 5 objemových dílů ethylacetátu.

Z počátečních frakcí se získá směs žádaného produktu s 3-fenoxybenzaldehydem, z později vymytých frakcí pak 5,3 g čistého ($\pm$)- α -kyan-3-fenoxybenzyl-($\pm$)-trans-3-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]-2,2-dimethylcyklopropankarboxylátu ve formě pryskyřičnaté látky tvořené směsí dvou racemických párů enantiomerů v poměru 2 : 1. Počáteční frakce se rechromatografují za použití sloupečku silikagelu o výšce 2,5 cm a téhož elučního činidla dávkovaného rychlostí 30 ml/min., čímž se získá 120 mg rychleji postupujícího (méně polárního) páru enantiomerů.

Polárnější (pomaleji postupující) pár enantiomerů o hmotnosti 21 mg se získá obdobnou rechromatografií později vymytých frakcí [obsahujících směs isomerních párů v poměru 2 : 1 (A)]. Produkt je tvořen směsí polárnějšího a méně polárního isomeru v poměru 95 : 5. Smísením odložených frakcí a jejich odpařením se získá směs méně polárního a polárnějšího isomeru v poměru 7 : 1 (B).

V biologických testech proti svilušce snovaví (*Tetranychus urticae*) na fazolu se polárnější pár enantiomerů jeví zhruba jako desetinásobně účinnější ($\text{LC}_{50} = 4,5 \text{ ppm}$) než méně polární pár ($\text{LC}_{50} = 49 \text{ ppm}$).

Směs méně polárního a polárnějšího páru enantiomerů v poměru 7 : 1 (10 mg) se rozpustí v 0,1 ml isopropanolu obsahujícím 5 procent hmotnostních triethylaminu a směs se míchá při teplotě místnosti. Po 22,5 hodině je tento poměr v důsledku zásadou vyvolané epimerizace na α -uhlíku alkoholového zbytku cca 1 : 1.

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ):

A.

0,95 (singlet),
1,0 (singlet),
1,35 (singlet),
1,4 (singlet),
1,45 (singlet),
2,0 (dva dublety),
2,6 (dva dublety),
6,4 (dva singlety),
7,2 (multiplet),
8,45 (dva singlety).

(Podle integrace signálů se jedná o směs diastereoisomerů v poměru 2 : 1.)

B.

1,0 (singlet, 3H),
1,40 (singlet, 9H),
1,45 (singlet, 3H),
2,05 (dublet, 1H),

2,55 (dublet, 1H),
6,40 (singlet, 1H),
7,2 (multiplet, 9H),
8,40 (singlet, 2H).

IČ (kapalný film):

A.

2 960, 1 740, 1 590, 1 490, 1 445, 1 250,
1 140, 695 cm^{-1} ;

B.

2 960, 1 740, 1 585, 1 480, 1 445, 1 245,
1 140, 695 cm^{-1} .

Příklad 11

Příprava methyl-($\pm$)-trans-2,2-dimethyl-3-formylcyklopropankarboxylátu

Směs 40,0 g methyl-2,2-dimethyl-3-(dimethoxymethyl)cyklopropankarboxylátu (95 % ($\pm$)-trans-isomeru), 120 ml ledové kyseliny octové, 160 ml acetonu a 280 ml vody se 5 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se zředí 1 500 ml vody a extrahuje se 1 000 ml diethyletheru. Vodný zbytek se promyje dvakrát vždy 500 ml etheru, promývací kapaliny se spojí s extraktem a směs se promývá nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného až do ztráty kyselosti. Etherický roztok se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří na olejovitý zbytek, který se vyčistí destilací. Jako frakce vroucí při 46 až 48 °C/6,7 Pa se získá 28,5 g methyl-($\pm$)-trans-2,2-dimethyl-3-formylcyklopropankarboxylátu.

Příklad 12

Příprava ($\pm$)-trans-methyl-3-[(E,Z)-2-methoxyvinyl]-2-dimethylcyklopropankarboxylátu

Natriumhydrid získaný promytím 9,6 g 50% olejové disperze n-hexanem k odstranění oleje se suspenduje ve 150 ml suchého dimethylsulfoxidu čerstvě destilovaného nad hydridem vápníku, suspenze se v atmosféře suchého dusíku 5 hodin míchá při teplotě 38 až 40 °C, načež se k ní za udržování reakční teploty vnějším chlazením na cca 20 °C během 15 minut přidá roztok 68,8 g methoxymethyl-trifenylfosfoniumchloridu ve 200 ml suchého dimethylsulfoxidu. Roztok takto vzniklého ylidu se za míchání přikape k roztoku 28,5 g čerstvě destilovaného methyl-($\pm$)-trans-2,2-dimethyl-3-formylcyklopropankarboxylátu v 50 ml dimethylsulfoxidu, přičemž se reakční teplota během 2 hodin udržuje zhruba na 20 °C. Výsledná směs se dalších 30 minut míchá, načež se nechá 72 hodin stát při teplotě místnosti. Po přidání 1 500 ml vody se směs extrahuje jednou 1 000 ml a dvakrát 500 ml diethyl-

etheru, extrakty se spojí, promyjí se třikrát vždy 300 ml vody a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se trituruje s petroletherem (150 ml frakce o teplotě varu 60 až 80 °C). Nerozpustný podíl se odfiltruje a filtrát se odpaří na žlutý olejovitý zbytek o hmotnosti 29,0 g, který se podrobí destilaci za sníženého tlaku. Získá se 21,4 g methyl-($\pm$)-trans-3-[(E, Z)-2-methoxyvinyl]-2,2-dimethylcyklopropankarboxylátu o teplotě varu 64 °C/6,7 Pa.

¹H-NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):

1,13 (singlet),
1,24 (singlet),
1,26 (singlet),
1,4 (multiplet),
1,9 (multiplet),
2,3 (multiplet),
3,5 (singlet),
3,6 (singlet),
3,66 (singlet),
4,1 (dva dublety),
4,56 (dva dublety),
6,0 (dvojitý dublet),
6,4 (dublet).

[Podle integrace signálů se jedná o směs (E) a (Z) isomerů v poměru 2 : 1]

IČ (kapalný film):

2 960, 1 730, 1 650, 1 440, 1 270, 1 235,
1 170, 920 cm^{-1} .

Příklad 13

Tento příklad ilustruje přípravu směsi methyl-($\pm$)-trans-3-[(E,Z)-2-dimethylamino-1-formylvinyl]-2,2-dimethylcyklopropankarboxylátu a methyl-($\pm$)-trans-3-[(E,Z)-1-formyl-2-methoxyvinyl]-2,2-dimethylcyklopropankarboxylátu

K směsi 29,5 ml dimethylformamidu a 100 ml 1,2-dichlorethanu se za míchání při teplotě místnosti přikape roztok 12,0 ml fosforylchloridu v 10,0 ml 1,2-dichlorethanu. Po skončení přidávání se směs míchá ještě 15 minut, pak se ochladí na 15 °C a po částech se k ní přidá roztok 10,0 g methyl-($\pm$)-trans-3-[(E,Z)-2-methoxyvinyl]-2,2-dimethylcyklopropankarboxylátu v 80 ml 1,2-dichlorethanu. Výsledná směs se nechá 16 hodin stát při teplotě místnosti, načež se k ní přidá 150 g bezvodého uhlíčitanu draselného a led. Po odeznění exothermní reakce se směs extrahuje dvakrát vždy 300 ml methylenchloridu, extrakty se spojí, promyjí se 300 ml vody a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbylý olej se k odstranění těkavých komponent zahřívá na teplotu 55 °C/6,7 Pa. Získá se 10,3 g směsi obsahující malé množství methyl-($\pm$)-trans-3-

-(E,Z)-1-formyl-2-methoxyvinyl]-2,2-dimethylcyklopropankarboxylátu a převládající množství methyl-(±)-trans-3-[(E,Z)-1-dimethylamino-1-formylvinyl]-2,2-dimethylcyklopropankarboxylátu (A).

¹H-NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):

(A)

1,0 (singlet),
1,05 (singlet),
1,27 (singlet),
1,30 (singlet),
2,0 (multiplet),
3,18 (singlet),
3,37 (singlet),
3,68 (singlet),
3,70 (singlet),
6,75 (široký singlet),
8,35 (široký singlet),
8,8 (singlet).

[Podle integrace signálů jde o směs (E) a (Z) isomerů v poměru 2 : 1].

IČ (parafinová suspenze):

2 960, 2 720, 1 730, 1 600, 1 450, 1 410,
1 280, 1 230, 1 175 cm⁻¹.

Příklad 14

Tento příklad ilustruje přípravu methyl-(±)-trans-3-(2-cyklohexylpyrimidin-5-yl)-cyklopropankarboxylátu

K směsi 1,0 g methyl-(±)-trans-3-[(E,Z)-2-dimethylamino-1-formylvinyl]-2,2-dimethylcyklopropankarboxylátu (ve formě produktu z příkladu 13, obsahujícího malý podíl methyl-(±)-trans-3-[(E,Z)-1-formyl-2-methoxyvinyl]-2,2-dimethylcyklopropankarboxylátu), 1,08 g cyklohexanoylamidinu a 8 ml methanolu se za míchání při teplotě místnosti přikape 3,2 ml 2M roztoku methoxidu sodného v methanolu. Výsledná směs se 3,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí na teplotu místnosti, vylije se do 200 ml vody a extrahuje se dvakrát vždy 200 ml diethyletheru. Spojené extrakty se promyjí 50 ml vody, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a olejovitý zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi 3 objemových dílů methylenchloridu a 1 objemového dílu diethyletheru jako elučního činidla. Získá se 790 mg methyl-(±)-trans-3-[(E,Z)-2-dimethylamino-1-formylvinyl]-2,2-dimethylcyklopropankarboxylátu.

¹H-NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):

1,0 (singlet, 3H),
1,4 (singlet, 3H),
1,2 až 1,8 (široký signál, 10H),

1,95 (dublet, 1H),
2,5 (dublet, 1H),
2,8 (široký signál, 1H),
3,7 (singlet, 3H),
8,5 (singlet, 2H).

IČ (kapalný film):

2 940, 2 860, 1 730, 1 600, 1 500, 1 440,
1 290, 1 175 cm⁻¹.

Příklad 15

Analogickým postupem jako v příkladu 7, pouze s tím rozdílem, že se namísto ethanolu použije methanol, se 790 mg produktu z příkladu 14 převede na 750 mg (±)-trans-3-(2-cyklohexylpyrimidin-5-yl)-2,2-dimethylcyklopropankarboxylové kyseliny o teplotě tání 128 až 130 °C.

IČ (parafinová suspenze):

3 500 až 2 200 (široký pás),
1 710, 1 550, 1 340, 1 290, 1 260, 1 190,
1 120 cm⁻¹.

Hmotnostní spektroskopie: M⁺ = 274.

Příklad 16

Tento příklad ilustruje přípravu (RS)-1-kyan-1-(6-fenoxypyrid-2-yl)methyl-(1RS,trans)-3-(2-cyklohexylpyrimidin-5-yl)-2,2-dimethylcyklopropankarboxylátu.

K míchané směsi 150 mg (±)-trans-3-(2-cyklohexylpyrimidin-5-yl)-2,2-dimethylcyklopropankarboxylové kyseliny, 130 mg 1-kyan-1-(6-fenoxypyrid-2-yl)methanolu, 5 mg 4-dimethylaminopyridinu a 5 ml dichlormethanu se přidá 118 mg dicyklohexylkarbodiimidu, výsledná směs se 7 hodin míchá při teplotě místnosti a pak se nechá bez míchání stát ještě 16 hodin. Produkt se izoluje tak, že se reakční směs zfiltruje přes sloupec silikagelu, který se vymývá nejprve dichlormethanem a pak směsí 20 objemových dílů dichlormethanu a 1 objemového dílu ethylacetátu. Získá se 248 mg (RS)-1-kyan-1-(6-fenoxypyrid-2-yl)methyl-(1RS,trans)-3-(2-cyklohexylpyrimidin-5-yl)-2,2-dimethylcyklopropankarboxylátu identifikovaného podle NMR spektroskopie jako směs stejných dílů dvou párů enantiomerních diastereomerů.

¹H-NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):

1,0 (dva singlety),
1,35 (singlet),
1,43 (singlet),
1,2 až 2,0 (široký multiplet),
2,05 (multiplet),
2,6 (multiplet),
2,85 (multiplet),

6,35 (široký singlet),
6,9 (dublet),
7,25 (multiplet),
7,8 (dvojitý dublet),
8,45 (dva singlety).

(Podle integrace signálů jde o směs stejných dílů diastereomerů).

IČ (kapalný film):

2 940, 2 860, 1 745, 1 600, 1 450, 1 150, 810,
700 cm^{-1} .

Příklad 17

Za použití analogických postupů jako v příkladu 14 se z příslušných amidinů připraví rovněž následující sloučeniny:

(i)

Methyl-($\pm$)-trans-3-(2-prop-2-ylpyrimidin-5-yl)-2,2-dimethylcyklopropankarboxylát.

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ):

0,98 (singlet, 3H),
1,30 (singlet, 3H),
1,38 (singlet, 3H),
1,40 (singlet, 3H),
1,95 (dublet, 1H),
2,25 (dublet, 1H),
3,2 (multiplet, 1H),
3,75 (singlet, 1H),
8,48 (singlet, 2H);

IČ (kapalný film):

2 980, 1 735, 1 595, 1 550, 1 440, 1 340,
1 260, 1 175, 830 cm^{-1} .

(ii)

Methyl-($\pm$)-trans-3-(2-cyklopropylpyrimidin-5-yl)-2,2-dimethylcyklopropankarboxylát

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ):

0,96 (singlet, 3H),
1,05 (multiplet, 4H),
1,40 (singlet, 3H),
1,95 (dublet, 1H),
2,2 (multiplet, 1H),
2,5 (dublet, 2H),
3,75 (singlet, 3H),
8,4 (singlet, 2H);

IČ (kapalný film):

3 010, 2 960, 1 730, 1 600, 1 550, 1 470,
1 445, 1 175, 915 cm^{-1} .

Příklad 18

Obdobnými postupy jako v příkladech 15

a 16 se získají následující insekticidně a akaricidně účinné sloučeniny:

(i)

2-methyl-3-fenylbenzyl-($\pm$)-trans-2,2-dimethyl-3-(2-prop-2-ylpyrimidin-5-yl)cyklopropankarboxylát.

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ):

0,99 (singlet, 3H),
1,30 (singlet, 3H),
1,38 (singlet, 3H),
1,42 (singlet, 3H),
2,1 (dublet, 1H),
2,25 (singlet, 3H),
2,65 (dublet, 1H),
3,2 (multiplet, 1H),
5,27 (singlet, 2H),
7,3 (multiplet, 8H),
8,49 (singlet, 2H).

IČ (kapalný film):

2 980, 1 730, 1 595, 1 550, 1 425, 1 240,
1 165, 740, 710 cm^{-1} .

(ii)

($\pm$)-1-kyan-1-(6-fenoxypyrid-2-yl)methyl-($\pm$)-trans-2,2-dimethyl-3-(2-prop-2-ylpyrimidin-5-yl)cyklopropankarboxylát.

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ):

1,00 (singlet),
1,03 (singlet),
1,31 (singlet),
1,36 (singlet),
1,38 (singlet),
1,42 (singlet),
2,05 (multiplet),
2,60 (multiplet),
3,2 (multiplet),
6,35 (široký singlet),
6,9 (dublet),
7,3 (multiplet),
7,8 (dvojitý dublet),
8,5 (dva singlety).

(Podle integrace jde o směs stejných dílů diastereoisomerů).

IČ (kapalný film):

2 980, 1 745, 1 595, 1 580, 1 450, 1 280,
1 150, 745, 700 cm^{-1} .

(iii)

($\pm$)-1-kyan-1-(6-fenoxypyrid-2-yl)methyl-($\pm$)-trans-2,2-dimethyl-3-(2-cyklopropylpyrimidin-5-yl)cyklopropankarboxylát.

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ):

1,0 (singlet),

1,03 (multiplet),
 1,06 (singlet),
 1,34 (singlet),
 1,42 (singlet),
 2,0 (dva dublety),
 2,2 (multiplet),
 2,8 (multiplet),
 6,4 (singlet),
 6,9 (dublet),
 7,3 (multiplet),
 7,8 (dvojitý dublet),
 8,35 (dva singlety).

(Podle integrace signálů jde o směs stejných dílů diastereoisomerů).

IČ (kapalný film):

3 010, 2 940, 1 750, 1 600, 1 450, 1 260,
 1 150, 910, 800, 700 cm^{-1} .

Příklad 19

V následující tabulce jsou uvedeny hodnoty insekticidní a akaricidní účinnosti reprezentativních sloučenin podle vynálezu. Tato účinnost se udává za použití stupňů A, B a C majících následující významy:

A byla pozorována 80 až 100% mortalita
 B byla pozorována 50 až 79% mortalita
 C byla pozorována 0 až 49% mortalita.

Testy se provádějí tak, že se pokusný druh škůdce nanese na vhodné prostředí (například listy vhodné užitkové rostliny nebo filtrační papír) a škůdce i prostředí se postříkají testovaným prostředkem (kontaktní test — v tabulce symbol CT), nebo se prostředí postříká před umístěním škůdce (test reziduálního účinku — v tabulce symbol RT). Vyhodnocení mortality se provádí za 72 hodiny po postřiku, s výjimkou mouchy domácí (*Musca domestica*), u níž se vyhodnocení provádí za 24 hodiny. Účinné látky se testují ve formě vodných prostředků obsahujících 500 ppm účinné látky. Tyto prostředky se připravují tak, že se účinná látka rozpustí ve směsi rozpouštědel tvořené 4 objemovými díly acetonu a 1 objemovým dílem diacetonalkoholu, a výsledný roztok se zředí vodou obsahující 0,01 % hmotnostního smáčedla („Lissapol“ NX).

Pokusný hmyz, prostředí a dosažené výsledky jsou uvedeny v následující tabulce I. Účinné látky jsou v této tabulce označovány čísly odpovídajícími číslům uvedeným pro konkrétní sloučeniny na str. 7 až 10 popisu.

Tabulka I				Účinná látka							
Pokusný druh škůdce	Vývojové stadium	Nosné prostředí	Typ testu	1	2	3	4	5	6	7	8
Tetranychus urticae {svíluška snovací}	dospělci	listy fazolu	CT	A	A	A	A	A	A	A	A
	vajíčka	listy fazolu	CT	A	A	C	A	A	A	A	A
Tetranychus urticae {svíluška snovací}											
Myzus persicae {mšice broskvoňová}	směs larvy	listy bobu listy řepky olejky	CT RT	A A	A A	A A	B A	A A	A A	A A	A A
Chilo partellus											
Heliothis virescens {šedavka}	larvy	bavlníku filtrační	RT	A	C	C	A	A	A	A	A
Diabrotica balteata	larvy	papír/ kukurice vata/sacharosa	RT	C	A	A	A	A	A	C	A
Musca domestica {moucha domácí}	dospělci	filtrační papír	CT	C	A	A	B	C	B	C	C
Blattella germanica {rus domácí}	dospělci		RT	A	C	C	A	C	A	C	C

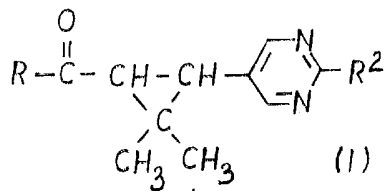
Pokusný druh škůdce	Vývojové stadium	Nosné prostředí	Typ testu	9	10	11	Účinná látka				14	15	16
							12	13					
<i>Tetranychus urticae</i> (svíluška snovací)	dospělci	listy fazolu	CT	B	A	C	A	A	A	A	A	A	A
<i>Tetranychus urticae</i> (svíluška snovací)	vajíčka	listy fazolu	CT	A	C	A	A	C	A	A	C	C	C
<i>Myzus persicae</i> (mšice broskvo- nová)	směs	listy bobu	CT	C	C	C	A	A	A	A	A	A	B
<i>Chilo partellus</i>	larvy	listy řepky olejky	RT	A	C	A	A	A	A	A	A	A	A
<i>Heliothis vires-</i> <i>cens</i> (šedavka)	larvy	listy bavlníku	RT	C	C	C	A	A	A	A	C	C	A
<i>Diabrotica balteata</i>	larvy	filtrační papír/ku- kuřice	RT	C	A	C	C	A	A	C	C	C	C
<i>Musca domestica</i> (moucha domácích)	dospělci	vata/sa- charosa	CT	A	C	B	—	—	—	—	—	—	C
<i>Blattella germanica</i> (rus domáci)	dospělci	filtrační papír	RT	C	C	C	C	A	C	C	C	C	C

Z tabulky I vyplývá, že sloučeniny podle vynálezu vykazují užitečnou insekticidní a akaricidní aktivitu proti řadě pokusných

škůdců reprezentujících širokou paletu hmyzích a roztočovitých škůdců důležitých z ekonomického hlediska.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

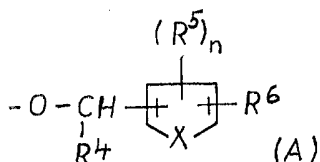
1. Insekticidní a akaricidní prostředek, vyznačující se tím, že jako účinnou látku obsahuje ester pyrimidin-5-ylcyklopropan-karboxylové kyseliny obecného vzorce I



ve kterém

R^2 představuje alkylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, rozvětvenou na α -uhlíku a

R představuje zbytek obecného vzorce A



ve kterém

X znamená kyslík, síru, vinylenovou skupinu nebo zbytek vzorce $-\text{CR}^5=\text{Y}-$, kde Y představuje atom dusíku nebo skupinu CR^5 ,

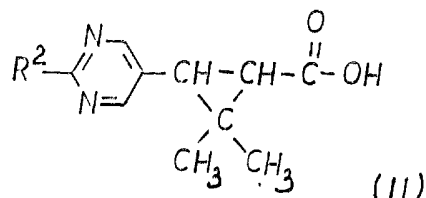
R^4 znamená atom vodíku, methylovou skupinu, kyanoskupinu nebo ethinylovou skupinu,

jednotlivé substituenty R^5 jsou vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku, atomy ha-

logenů a alkylové skupiny obsahující do 4 atomů uhlíku, popřípadě substituované halogenem, a

R^6 znamená atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu obsahující do 4 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující do 6 atomů uhlíku, fenylovou skupinu, fenoxyskupinu nebo benzylovou skupinu, nebo fenylovou, fenoxylvou či benzylovou skupinu substituovanou halogenem nebo alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, v kombinaci s ředidlem nebo nosičem účinné látky.

2. Způsob výroby účinných látek podle bodu 1, vyznačující se tím, že se kyselina obecného vzorce II



ve kterém

R^2 má shora uvedený význam, nechá reagovat s alkoholem obecného vzorce VI



ve kterém

R má shora uvedený význam, v přítomnosti kyselého katalyzátoru nebo dehydratačního činidla.