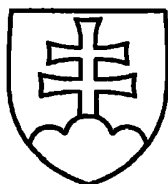


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

448-94

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶:

A 01 N 55/00

A 01 N 37/18

55/02

37/40

C 07 F 7/08

7/22

7/30

C 07 C 233/65

(22) Dátum podania: 18.04.94

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 780 683, 951 997

(32) Dátum priority: 18.10.91, 02.10.92

(33) Krajina priority: US, US

(43) Dátum zverejnenia: 12.04.95

(86) Číslo PCT: PCT/US92/08633, 09.10.92

(71) Prihlasovateľ: Monsanto Company, St. Louis, MO, US;

(72) Pôvodca vynálezu: Braccolino Diane Susan, Copley, OH, US;
Graceto Mathew James, St. Louis, MO, US;
Phillion Denis Paul, St. Charles, MO, US;
Phillips Wendell Gary, Glencoe, MO, US;
Vant Sant Karey Alan, St. Charles, MO, US;
Walker Daniel Mark, Maryland Heights, MO, US;
Wong Sai Chi, Chesterfield, MO, US;

(54) Názov prihlášky vynálezu: Trisubstituované aromatické zlúčeniny, spôsob ich výroby a fungicídne prostriedky

(57) Anotácia:

Trisubstituované aromatické zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom Z^1 , Z^2 sú C alebo N a sú časťou aromatického kruhu benzénu, pyridínu, tiofenu, furánu, pyrrolu, pyrazolu, tiazolu alebo izotiazolu; A je $-C(X)-$ amín, $-C(O)-SR^3$, $-NH-C(X)R^4$, alebo $-C(=NR^3)-XR^2$; B je $-W_m(R^3)$, alebo 0-tolyl, 1-naftyl, 2-naftyl alebo 9-fenantryl, všetky prípadne substituované s halogénom alebo s R^4 ; Q je C, Si, Ge alebo Sn; W je $-C(R^5)_pH(2-p)-$, alebo keď Q je C, W je $-C(R^5)_pH(2-p)-N(R^3)mH(1-m)-$, $-S(O)_q-$, alebo $-O-$; X je O alebo S; n je 0, 1, 2, alebo 3; m je 0 alebo 1; p je 0, 1, alebo 2; R je vybrané zo skupín uvedených v opise vynálezu. Riešenie sa týka aj spôsobu výroby nových trisubstituovaných aromatických zlúčenín a fungicídnych prostriedkov, ktoré obsahujú tieto zlúčeniny.

Fungicídy na ošetrovanie steblolamu rastlín

Oblasť techniky

Vynález sa týka spôsobu ošetrovania steblolamu (černenie bázy stebľa) rastlín, obzvlášť obilovín, pomocou istých substituovaných arylových zlúčenín, z ktorých sú niektoré nové, a fungicídnych zmesí na vykonanie tohto spôsobu ošetrovania.

Doterajší stav techniky

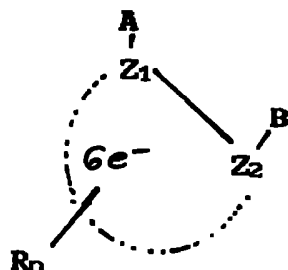
- Steblolam je vážny problém pri pestovaní obilovín, obzvlášť pšenice a jačmeňa. Spôsobuje ho pôdna huba
- *Gaeumannomyces graminis* (Gg). Huba infikuje korene rastliny a prerastá tkanivom koreňa a vyvoláva čiernu hnilobu. Rastliny v koreňoch a krčku zabráňujú rastline získavať z pôdy dostatok vody alebo živín a prejavuje sa zlou životaschopnosťou rastliny a pri vážnych stavoch choroby vznikom "bielych hláv", ktoré sú neplodné alebo obsahujú niekoľko zošuverených zŕn. Výsledkom sú straty na výnosoch úrody. *Gaeumannomyces* tiež infikujú iné obilné rastliny, ako napríklad ryžu a ovos, a tiež tráv.

V súčasnej dobe je základným spôsobom na zabránenie strát úrody spôsobených zamorením pôdy Gg zámena pestovanej plodiny za plodinu, ktorá je odolná voči Gg. Avšak v obilninárskych oblastiach nie je cirkulácia žiadúcou a účinná fungicídna zlúčenina by bola veľmi potrebná.

- Predmetom tohto vynálezu je poskytnutie účinného spôsobu ošetrovania steblolamu rastlín. Ďalším predmetom tohto vynálezu je poskytnutie zlúčenín, ktoré kontrolujú rast Gg v pôde,
- aby sa tak znížili straty úrody. Ešte ďalším cieľom tohto vynálezu je poskytnutie fungicídnych zmesí, ktoré možno použiť na ošetrovanie steblolamu.

Podstata vynálezu

Predkladaný vynález poskytuje spôsob ošetrovania choroby rastlín spôsobených druhmi *Gaeumannomyces*, ktoré je založený na aplikácii fungicídne účinného množstva fungicídu na rastlinu, to znamená na samotnú rastlinu, jej semená alebo pôdu, fungicídu v zhruba



kde Z_1 a Z_2 sú C alebo N, a sú časťou aromatického kruhu benzénu, pyridínu, tiofénu, furánu, pyrolu, pyrazolu, tiazolu alebo izotiazolu,

A je $-C(X)-$ amín, $-C(O)-SR_3$, $-NH-C(X)R_4$, alebo $-C(=NR_3)-XR_7$,

B je $-V_m-Q(R_2)_3$ alebo o-tolyl, 1-naftyl, 2-naftyl alebo 9-fenantryl, všetky prípadne substituované halogénom alebo R_4 ,

Q je C, Si, Ge, alebo Sn,

W je $-C(R_3)_pH(2-p)-$, alebo keď Q je C, W je $-C(R_3)_pH(2-p)-$, $-N(R_3)_mH(1-m)-$, $-S(O)_p-$, alebo $-O-$,

X je O alebo S,

n je 0, 1, 2 alebo 3

m je 0 alebo 1,

p je 0, 1 alebo 2

každé R je nezávisle vybrané zo skupín

a) halogén, formyl, kyano, nitro, amino, tiokyanáto, izotiokyanáto, trimetylsilyl a hydroxy,

b) $C_1 - C_4$ alkyl, alkenyl, alkynyl, $C_3 - C_6$ cykloalkyl alebo cykloalkenyl, všetky prípadne substituované halogénom, hydroxy, tio, amino, nitro, kyano, formyl, fenyl, $C_1 - C_4$ alkoxy, alkylkarbonyl, alkyltio, alkylamino, dialkylamino, alkoxykarbonyl, (alkyltio)karbonyl, alkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, alkylsulfinyl alebo alkylsulfonyl skupinami,

c) fenyl, furyl, tienyl, pyrolyl, každý prípadne substituovaný halogénom, formyl, kyano, amino, nitro, $C_1 - C_4$ alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkyltio, alkylamino, dialkylamino, halogénalkyl alebo halogénalkenyl skupinami,

d) $C_1 - C_4$ alkoxy, alkénoxy, alkínoxy, $C_3 - C_6$ cykloalkyloxy, cykloalkenyloxy, alkyltio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylamino, dialkylamino, alkylkarbonylamino, aminokarbonyl, alkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl,

alkylkarbonyl, alkylkarbonyloxy, alkoxykarbonyl,
(alkyltio)karbonyl, fenylkarbonylamino, fenylamino,
prípadne každý substituovaný halogénom,

kde dve R skupiny môžu vytvoriť spojený kruh,

každé R₂ je nezávisle zvolené zo skupín alkyl, alkenyl, alki-
nyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, alebo fenyl, pričom každá sku-
pina môže byť substituovaná substituentom R₄ alebo halogénom,
a kde, ak Q je C, R₂ môže byť halogén alebo alkoxy, alkyltio,
alkylamino alebo dialkylamino skupiny,

kde dve R₂ skupiny môžu vytvoriť s Q cyklickú štruktúru,

R₃ je C1 - C4 alkyl,

R₄ je C1 - C4 alkyl, halogénalkyl, alkoxy, alkyltio, alkylami-
no alebo dialkylamino,

R₇ je C1 - C4 alkyl, halogénalkyl alebo fenyl, prípadne subs-
tituovaný halogénom; nitro skupinou alebo R₄,

alebo ich agronomické soli.

Termín "amín" v -C(X)-amín znamená nesubstituovaný,
monosubstituovaný alebo disubstituovaný amínový radikál, včít-
ane dusík-obsahujúce heterocykly. Príklady substituentov amí-
nového radikálu zahrňujú, ale nie sú obmedzené na, hydroxy,
alkyl, alkenyl a alkynyl skupiny, ktoré môžu byť lineárne ale-
bo rozvetvené, alebo cyklické, alkoxyalkyl, halogénalkyl, hyd-
roxyalkyl, alkyltio, alkyltioalkyl, alkylkarbonyl, alkoxykar-
bonyl, aminokarbonyl, alkylaminokarbonyl, kyanoalkyl, mono-
alebo dialkylamino, fenyl, fenylalkyl, alebo fenylalkenyl sku-
piny, každá prípadne substituovaná jednou alebo viacerými
C1-C6 alkyl, alkoxy, halogénalkyl, C3-C6 cykloalkyl, alebo
nitro skupinami alebo halogénom, C1-C4 alkyl alebo alkenyl
skupiny substituované heterocyklami, prípadne substituované
jednou alebo viacerými C1-C4 alkyl, alkoxy, halogénalkyl alebo
nitro skupinami alebo halogénom. Príklady takýchto
dusík-obsahujúcich heterocyklov, ktoré sú viazané na dusík
v -C(X)-, zahrňujú, ale nie sú obmedzené na morfolín, piper-
zín, piperidín, pyrol, pyrrolidín, imidazol a triazoly, z ktu-
rých každý môže byť prípadne substituovaný jednou alebo viace-
rými C1-C6 alkyl skupinami.

Špecifické príklady amino radikálov použitých v tomto
vynáleze zahrňujú, ale nie sú obmedzené na etylamino,
metylamino, propylamino, 2-metyletylamino, 1-propenylamino,

2-propenylamino, 2-metyl-2-propenylamino, 2-propinylamino, butylamino, 1,1-dimetyl-2-propinylamino, dietylamino, dimetylamino, N-(metyl)etylamino, N-(metyl)-1,1-(dimetyl)etylamino, dipropylamino, oktylamino, N-(etyl)-1-metyletylamino, 2-hydroxyetylamino, 1-metylpropylamino, chlórmetylamino, 2-chlóretylamino, 2-brómetylamino, 3-chlórpropylamino, 2,2,2-trifluoretylamino, kyanometyl, metyltiometylamino, (metylsulfonyl)oxyetylamino, 2-etoxyetylamino, 2-metoxetylamino, N-(etyl)-2-etoxyetylamino, 1-metoxy-2,2-dimetylpropylamino, cyklopropylamino, cyklobutylamino, cyklopentylamino, cyklohexylamino, metoxymetylamino, N-(metoxymetyl)etylamino, N-(etyl)-1-metylheptylamino, 6,6-dimetyl-2-heptén-4-ylamino, 1,1-dimetyl-2-propinylamino. Ďalšie príklady zahrňujú benzylamino, etylbenzylamino, 3-metoxybenzylamino,

3-(trifluórmetyl)benzylamino, N-metyl-3-(trifluórmetyl)-benzylamino, 3,4,5-trimetoxybenzylamino, 1,3-benzodioxol-5-ylmetylamino, fenylamino, 3-(1-metyletyl)fenylamino, etoxyfenylamino, cyklopentylfenylamino, metoxyfenylamino, nitrofenylamino, 1-fenyletylamino, N-(metyl)-3-fenyl-2-propenylamino, benzotriazolylfenylmetyl, 2-pyridylmetylamino, N-(etyl)-2-pyridylmetylamino, 2-tienylmetylamino, a furylmetylamino. Ďalšie príklady amino radikálov zahrňujú metylhydrazino, dimetylhydrazino, N-etylanilino, a 2-metylanilino. Amín tiež môže byť substituovaný s dietyl N-etylfosforamidovou kyselinou, t-butoxykarbonylom, metoxykarbonylom, etoxykarbonylom, propoxykarbonylom, atď. Spomedzi uvedených príkladov amino radikálov sa uprednostňuje skupina etylamino.

Príklady B zahrňujú, ale nie sú obmedzené na trimetylsilyl, etyldimetylsilyl, dietylmetylsilyl, trietylsilyl, dimetylpropylsilyl, dipropylmetylsilyl, dimetyl-1-(metyl)etylsilyl, tripropylsilyl, butyldimetylsilyl, pentyldimetylsilyl, hexyldimetylsilyl, cyklopropyldimetylsilyl, cyklobutyldimetylsilyl, cyklopentyldimetylsilyl, cyklohexyldimetylsilyl, dimetyletenylsilyl, dimetylpropenylsilyl, chlórmetyldimetylsilyl, 2-chlóretyl- dimetylsilyl, brómmetyl- dimetylsilyl, bicykloheptyldimetylsilyl, dimetylfenylsilyl, dimetyl-2- (metyl)fenylsilyl, dimetyl-2-fluórfenylsilyl a iné podobné silyl skupiny vzorca $\text{Si}(\text{R}_2)_3$, akékoľvek podobné silyl skupiny pripojené k Z₁-Z₂ kruhu metylénovou skupinou, a aké-

koľvek z týchto skupín, v ktorých je kremík nahradený germániom alebo cínom. Spomedzi príkladov B sa uprednostňuje trimetylsilyl.

Ďalšie príklady B zahrňujú 1,1-dimetyletyl, 1,1-dimetylpropyl, 1,1-dimetylbutyl, 1,1-dimetylpentyl, 1-etyl-1-metylbutyl, 2,2-dimetylpropyl, 2,2-dimetylbutyl, 1-metyl-1-etylpropyl, 1,1-dietylpropyl, 1,1,2-trimetylpropyl, 1,1,2-trimetylbutyl, 1,1,2,2-tetrametylpropyl, 1,1-dimetyl-2-propenyl, 1,1,2-trimetyl-2-propenyl, 1,1-dimetyl-2-butenyl, 1,1-dimetyl-2-propinyl, 1,1-dimetyl-2-butinyl, 1-cyklopropyl-1-metyletyl, 1-cyklobutyl-1-metyletyl, 1-cyklopentyl-1-metyletyl, 1-(1-cyklopentenyl)-1-metyletyl, 1-cyklohexyl-1-metyletyl, 1-(1-cyklohexenyl)-1-metyletyl, 1-metyl-1-fenyletyl, 1,1-dimetyl-2-chlóretyl, 1,1-dimetyl-3-chlórpropyl, 1,1-dimetyl-2-metoxetyl, 1,1-dimetyl-2-(metylamino)etyl, 1,1-dimetyl-2-(dimetylamino)etyl, 1,1-dimetyl-3-chlór-2-propenyl, 1-metyl-1-metoxetyl, 1-metyl-1-(metyltio)etyl, 1-metyl-1-(metylamino)etyl, 1-metyl-1-(dimetylamino)etyl, 1-chlór-1-metyletyl, 1-bróm-1-metyletyl a 1-jód-1-metyletyl. Spomedzi týchto príkladov B sa uprednostňuje 1,1-dimetyletyl.

Ďalšie príklady B sú 1,1-dimetyletylamino, 1,1-dimetylpropylamino, 1,1-dimetylbutylamino, 1,1-dimetylpentylamino, 1-etyl-1-metylbutylamino, 2,2-dimetylpropylamino, 2,2-dimetylbutylamino, 1-metyl-1-etylpropylamino, 1,1-dietylpropylamino, 1,1,2-trimetylpropylamino, 1,1,2-trimetylbutylamino, 1,1,2,2-tetrametylpropylamino, 1,1-dimetyl-2-propenylamino, 1,1,2-trimetyl-2-propenylamino, 1,1-dimetyl-2-butenylamino, 1,1-dimetyl-2-propinylamino, 1,1-dimetyl-2-butinylamino, 1-cyklopropyl-1-metyletylamino, 1-cyklobutyl-1-metyletylamino, 1-cyklopentyl-1-metyletylamino, 1-(1-cyklopentenyl)-1-metyletylamino, 1-(1-cyklohexenyl)-1-metyletylamino, 1-metyl-1-fenyletylamino, 1,1-dimetyl-2-chlóretylamino, 1,1-dimetyl-3-chlórpropylamino, 1,1-dimetyl-2-metoxetylamino, 1,1-dimetyl-2-(metylamino)etylamino, 1,1-dimetyl-2-(dimetylamino)etylamino, a 1,1-dimetyl-3-chlór-2-propenylamino. Ktorákoľvek z týchto skupín môže byť substituovaná metyl skupinou na dusíku, ako v N-(metyl)-1,1-dimetyletylamino a N-(metyl)-1,1-dimetylpropylamino. Spomedzi týchto príkladov B sú preferované 1,1-dimetyletylamino a N-(metyl)-1,1-dimetyletylamino skupiny.

Ďalšie príklady B zahrňujú 1,1-dimetyloxy, 1,1-dimetylpropoxy, 1,1-dimetylbutoxy, 1,1-dimetylpentoxy, 1-etyl-1-metylbutoxy, 2,2-dimetylpropoxy, 2,2-dimetylbutoxy, 1-metyl-1-etylpropoxy, 1,1-dietylpropoxy, 1,1,2-trimetylpropoxy, 1,1,2-trimetylbutoxy, 1,1,2,2-tetrametylpropoxy, 1,1-dimetyl-2-propenoxy, 1,1,2-trimetyl-2-propenoxy, 1,1-dimetyl-2-butenoxy, 1,1-dimetyl-2-propinyloxy, 1,1-dimetyl-2-butinyloxy, 1-cyklopropyl-1-metyloxy, 1-cyklobutyl-1-metyloxy, 1-cyklopentyl-1-metyloxy, 1-(1-cyklopentenyl)-1-metyloxy, 1-cyklohexyl-1-metyloxy, 1-(1-cyklohexenyl)-1-metyloxy, 1-metyl-1-fenyletoxy, 1,1-dimetyl-2-chlóretoxy, 1,1-dimetyl-3-chlórpropoxy, 1,1-dimetyl-2-metoxetoxy, 1,1-dimetyl-2-(metylamo)etoxy, 1,1-dimetyl-2-(dimetylamo)etoxy, 1,1-dimetyl-3-chlór-2-propenoxy. Spomedzi týchto príkladov B je preferovaný 1,1-dimetyloxy.

Ďalšie príklady B zahrňujú 1-metylcyklopropyl, 1-metylcyklobutyl, 1-metylcyklopentyl, 1-metylcyklohexyl, 1-metylcyklopropylamino, 1-metylcyklobutylamino, 1-metylcyklopentylamino, 1-metylcyklohexylamino, N-(metyl)-1-metylcyklopropylamino, N-(metyl)-1-cyklobutylamino, N-(metyl)-1-metylcyklopentylamino a N-(metyl)-1-metylcyklohexylamino.

R_n môžu byť ľubovoľné substituenty, ktoré neznižujú nadmerne účinnosť zlúčenín pri tomto spôsobe ošetrovania choroby. R_n je spravidla malá skupina, "n" je s výhodou 1 pre benzénové kruhy a 2 pre furán a tiofén. R je ešte výhodnejšie metyl alebo halogén a je výhodné, keď je umiestnený v susedstve A.

Tento vynález taktiež opisuje nové zlúčeniny vyššie uvedeného vzorca. Avšak keď Z₁ a Z₂ sú časťou benzénového kruhu, následovné zlúčeniny nie sú uvádzané ako nové:

1) n nie je nula keď B je trimetylsilyl a A je N,N-dietylaminokarbonyl, N,N-bis(1-metyletyl)aminokarbonyl, N-metylaminotiokarbonyl, N-etylaminokarbonyl, 1-piperidinylnokarbonyl, alebo N-fenylaminokarbonyl, alebo keď B je o-tolyl a A je N,N-dietylaminokarbonyl, N,N-bis(1-metyletyl)aminokarbonyl, N-metylaminokarbonyl, alebo O-metylkarbamyl, alebo keď B je 1,1-dimetyletyl a A je N,N-dimetylaminotiokarbonyl alebo N-fenylaminokarbonyl, alebo keď B je trimetylstanyl a A je N,N-dietylaminokarbonyl alebo O-(1,1-dimetyletyl)karbamyl.

2) keď B je trimetylsilyl a A je N,N-dietylaminokarbonyl, R_n nie je 3-fluór-6-formyl, 3-fluór-6-metyl, 3-chlór-6-formyl, 3-fluór, 3-chlór, 3-chlór-6-metyl, 6-trimetylsilyl, alebo 6-metyl.

3) keď A je O-(1,1-dimetyletyl)karbamyl a B je 2-trimetylsilyl, R_n nie je 5-trifluórmetyl.

4) keď A je N-fenylaminokarbonyl a B je 2,2-dimetylpropyl, R_n nie je 3-metyl.

5) R nie je izotiokyanáto keď A je -C(O)-amín a W_m je -O-.

Keď Z_1 a Z_2 sú súčasťou tiofénového, furánového alebo pyrolového kruhu, nové zlúčeniny podľa tohto vynálezu nezahŕňujú B trimetylsilyl keď A je (dietylamo)karbonyl.

Vynález tiež opisuje fungicídne zmesi, ktoré sú použiteľné pre danú metódu.

V tomto vynáleze, pokiaľ nie je inak uvedené, termín "alkyl" znamená alkylový radikál, ktorý má od 1 do 7 uhlíkových atómov. Termíny "alkenyl" a "alkinyl" znamenajú nenasýtené radikály, ktoré majú od 2 do 7 uhlíkových atómov. Príklady takýchto alkenylových skupín zahŕňujú etenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-metyl-1-propenyl, 2-metyl-2-propenyl, 1-metyletenyl a podobne. Príklady takýchto alkinylových skupín zahŕňujú etinyl, 1-propinyl, 2-propinyl, 1,1-dimetyl-2-propinyl, atď. Substituenty môžu tiež súčasne obsahovať alkenyl a alkynyl, ako napríklad 6,6-dimetyl-2-heptén-4-ynyl.

V tomto vynáleze termín "alkoxy" znamená alkylovú skupinu, ktorá má, pokiaľ nie je ináč uvedené, od 1 do 10 uhlíkových atómov pripojených éterovou väzbou. Príklady takýchto alkoxy skupín zahŕňujú metoxy, etoxy, propoxy, 1-metyletoxy, atď.

V tomto vynáleze termín "alkoxyalkyl" znamená éterový radikál, ktorý má, pokiaľ nie je ináč uvedené, od 1 do 10 uhlíkových atómov. Príklady takýchto alkoxyalkyl skupín zahŕňujú metoxymetyl, metoxyetyl, etoxymetyl, etoxyetyl, atď.

V tomto vynáleze každý z termínov "monoalkylamino" a "dialkylamino" znamená amino skupinu, ktorá má nahradený 1 alebo 2 vodíky alkylovou skupinou.

V tomto vynáleze termín "halogénalkyl" znamená alkylový radikál, ktorý má jeden alebo viac vodíkových atómov

nahradených halogénovými atómami, a ktorý zahrňuje radikály, ktoré majú všetky vodíkové atómy nahradené halogénom. Príklady takýchto halogénalkylových skupín sú fluórmetyl, difluórmetyl, trifluórmetyl, chlórmetyl, trichlórmetyl, atď.

V tomto vynáleze termín "halogén" znamená ľubovoľný chlór, bróm, fluór, alebo jód radikál.

Ošetrovanie Gg chorôb, včítane steblolamu, pomocou chemických prostriedkov, možno robiť viacerými spôsobmi. Fungicíd sa môže priamo aplikovať na pôdu zamorenú Gg, napríklad v čase siatia súčasne s osivom. Prípadne sa môže aplikovať po zasiatí a vyklíčení. Najvýhodnejšia je však aplikácia nanesením na osivo pred zasiatím. Táto technika sa bežne používa pre mnoho plodín a zaisťuje fungicídy na ošetrovanie rozličných fytopatologických húb.

Zmesi, podľa tohto vynálezu, pozostávajú z fungicídne účinného množstva jednej alebo viacerých vyššie opísaných zlúčenín a jedného alebo viacerých adjuvans. Obsah aktívnej zložky v takýchto kompozíciách môže byť od 0,01 do 95 hmotnostných percent. Zmesi môžu obsahovať aj iné fungicídy, aby sa zaistilo širšie spektrum ochrany voči hubám. Výber fungicídov závisí na plodine a chorobách, o ktorých je známe, že danú plodinu v danej lokalite ohrozujú.

Fungicídne zmesi podľa tohto vynálezu, včítane koncentrátov, ktoré vyžadujú zriedenie pred použitím, môžu obsahovať aspoň jednu aktívnu zložku a jeden adjuvans v kvapalnom alebo tuhom stave. Zmesi sa pripravujú zmiešaním aktívnej zložky s adjuvans, včítane riedidiel, nastavovadiel, nosičov a upravujúcich činidiel tak, aby vznikli zmesi vo forme jemne dispergovaných častíc, granulí, guľčiek, roztokov, disperzií alebo emulzií. Tu sa predpokladá, že aktívna zložka by sa mohla použiť s adjuvans, ako sú jemne dispergované častice, organické kvapaliny, voda, zmáčacie činidlo, dispergačné činidlo, emulgačné činidlo, alebo akákoľvek vhodná kombinácia týchto činidiel.

Predpokladá sa, že vhodné zmáčacie činidlá zahrňujú sulfonované alkybenzény a alkylnaftalény, sulfátované masťné alkoholy, amíny alebo amidy kyselín, estery izotionátu sodného s dlhým reťazcom, estery sulfojantaranu sodného, sulfátované alebo sulfonované estery masťných kyselín, ropné sulfonany,

sulfónované jedlé oleje, diterciárne acetylénové glykoly, polyoxyetylénové deriváty alkylfenolov (najmä izooktylfenolu a nonylfenolu) a polyoxyetylénové deriváty monoesterov vyšších mastných kyselín s anhydridmi hexitolu (napríklad sorbitolu). Preferovanými dispergačnými činidlami sú metylcelulóza, polyvinylalkohol, sodné soli sulfónovaného lignínu, polymérne sulfonáty alkylnaftalénov a polymetylénbisnaftalénsulfonan. K výrobe stabilných emulzií sa tiež môžu použiť stabilizátory emulzií, ako je kremičitan horečnato hlinitý a xantánová živica.

- Inú aplikačnú formu zahrňujú prachové koncentráty, ktoré obsahujú od 0,1 do 60 hmotnostných percent aktívnej zložky vo vhodnom nastavovadle, prípadne obsahujú aj iný adjuvans na zlepšenie manipulačných vlastností, napríklad grafit. Tieto prášky sa pre aplikácie môžu zriediť na koncentrácie v rozmedzí od asi 0,1 do 10 hmotnostných percent.

Ako koncentráty možno tiež použiť vodné emulzie, ktoré sa pripravlia miešaním nevodných roztokov vo vode nerozpustnej aktívnej zložky a emulgátora s vodou a zhomogenizovaním tak, aby vznikla stabilná emulzia veľmi jemne delených častíc. Koncentráty môžu byť tiež vodné suspenzie, ktoré sa pripravlia rozmiešaním zmesi vo vode nerozpustnej aktívnej zložky a zmáčacieho činidla za vzniku suspenzie, ktorá je charakterizovaná extrémne malými rozmermi častíc, takže po zriedení je pokrytie veľmi rovnomerné. Vhodné koncentrácie týchto aplikačných foriem sú od asi 0,1 až 60 %, s výhodou 5 až 50 hmotnostných percent aktívnej zložky.

- Koncentráty môžu byť roztoky aktívnej zložky vo vhodných rozpúšťadlách spolu s povrchovo aktívnou látkou. Vhodné rozpúšťadlá aktívnych zložiek podľa tohto vynálezu pre použitie na ošetrovanie semien zahrňujú propylénglykol, furfurylalkohol, iné alkoholy alebo glykoly a iné rozpúšťadlá, ktoré nenarušujú klíčenie semien. Ak sa má aktívna zložka aplikovať na pôdu, potom sú vhodné rozpúšťadlá ako N,N-dimetylformamid, dimetylsulfoxid, N-metylpyrolidón, uhľovodíky a s vodou nemiešateľné étery, estery alebo ketóny.

Takéto koncentráty spravidla obsahujú od asi 1,0 do 95 dielov (s výhodou 5 až 60 dielov) aktívnej zložky, asi 0,25 až 50 dielov (s výhodou 1 až 25 dielov) povrchovo aktívnej látky

a podľa potreby 4 až 94 dielov rozpúšťadla, pričom sú všetky diely hmotnostné a vzťahujú sa na celkovú hmotnosť koncentráту.

Pre aplikácie na pôdu v dobe siatia sa môžu používať vo forme granúl. Granule sú fyzikálne stabilné zmesi častíc, ktoré sa skladajú z aspoň jednej aktívnej zložky adsorbovanej alebo distribuovanej v základnej matici inertného, jemne mletého nastavovadla. Aby sa umožnilo vylúhovanie aktívnej zložky z častíc, môže byť v zmesi prítomná aj povrchovo aktívna látka, ako sú vyššie uvedené látky, alebo napríklad propylénglykol. Príkladmi vhodných skupín partikulárnych minerálnych nastavovadiel sú prírodné hlinky, pyrofility, illit a vermikulit. Výhodnými nastavovadlami sú pórovité, absorbujúce, predom tvarované častice, ako vopred tvarovaný a preosiaty zrnitý attapulgit (palygorskit) alebo teplom expandovaný zrnitý vermikulit a jemne mleté hlinky, ako je kaolín, hydratovaný attapulgit alebo bentonity. Na vytvorenie fungicídnych granúl sa tieto nastavovadlá postriekajú alebo zmiešajú s aktívnou zložkou.

Granulované zmesi podľa tohto vynálezu môžu obsahovať od asi 0,1 do asi 30 hmotnostných dielov aktívnej zložky na 100 hmotnostných dielov hlinky a 0 až asi 5 hmotnostných dielov povrchovo aktívnej látky na 100 hmotnostných dielov zrnitej hlinky.

Podľa postupu tohto vynálezu, zmesi sa môžu pripraviť zmiešaním aktívnej zložky s osivom pred siatím v dávkach od 0,01 do 50 g na kg osiva, s výhodou od 0,1 do 5 g na kg a najvýhodnejšie od 0,2 do 2 g na kg. Ak sa vyžaduje aplikácia na pôdu, zlúčeniny sa aplikujú v dávkach od 10 do 1000 g na hektár, s výhodou od 50 do 500 g na hektár. Vyššie aplikačné dávky sa používajú na ľahké pôdy, pri vyšších zrážkách, alebo pre oba prípady spoločne.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu možno pripraviť spôsobmi, ktoré sú bežne známe odborníkom. Následujúce príklady ilustrujú niektoré z týchto spôsobov. Sú iba ilustratívne a vôbec neobmedzujú rozsah vynálezu akýmkoľvek spôsobom.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Pokiaľ nie je ináč uvedené, percentá sa uvádzajú ako hmotnostné. Teploty topenia a teploty varu sú nekorigované. Chromatografia na tenkej vrstve sa robila s rozličnými koncentraciami zmesí eluentov etylacetát/hexán. Tetrahydrofurán a éter sa destilovali z kovového sodíka s benzofenónom bezprostredne pred použitím. N,N,N',N'-(tetrametyl)etyléndiamín sa pred použitím destiloval z hydridu vápenatého. Všetky ostatné reagenty boli zakúpené of firmou Aldrich alebo Lancaster a boli použité bez ďalšieho čistenia. Na konci každého príkladu sa uvádza stanovená fyzikálna konštanta alebo elementárna analýza.

Následovné skratky majú nasledovný význam:

n-BuLi	n-butyllítium
s-BuLi	sec-butyllítium
t-BuLi	terc-butyllítium
DAST	dietylaminosulfur trifluorid
DEAD	dietyl azodikarboxylát
DMF	dimetylformamid
DMSO	dimetylsulfoxid
TMSCl	trimetylsilylchlorid
THF	tetrahydrofurán
TMEDA	N,N,N',N'-(tetrametyl)etyléndiamín
ekv	ekvivalent
aq	vodný
sat	nasýtený
min	minúty
h	hodiny
MeI	metyl jodid
Lawesson- Reagent	(2,4-bis(4-metoxifynyl)-1,3-ditia-2,4-difosfetán-2,4-disulfid)
TLC	chromatografia na tenkej vrstve
HPLC	vysokotlaková kvapalinová chromatografia
RC	radiálna chromatografia
GLC	plynová chromatografia
RT	teplota miestnosti
t.t.	teplota topenia

Všeobecné postupy

Výraz "spracovaná obvyklým postupom" sa vzťahuje na spracovanie reakčnej zmesi 10 % vodným roztokom kyseliny citrónovej, extrakciu dietyléterom, premytie kombinovaných organických extraktov nasýtenou soľankou, sušenie organických extraktov nad síranom horečnatým a odparenie do sucha pod vákuom na získanie surového produktu. Výraz "vhodný" znamená, že zlúčenina má substituenty, ktoré sú vyžadované na získanie konečného produktu reakcie.

Postup A

Zavedenie elektrofilných substituentov do orto polohy N,N-dialkylbenzamidov.

1,3 M s-BuLi v cyklohexáne (1,1 až 1,2 molárnych ekv.) sa prikvapkal do 1,0 M roztoku TMEDA (1,0 až 1,2 molárnych ekv.) v THF, chladenému zmesou suchý ľad/acetón alebo éter/kvapalný dusík. K tomuto roztoku sa ďalej prikvapkal roztok vhodného N,N-dialkylbenzamidu (1,0 ekv.) v THF. Vzniklá reakčná zmes s miešala 30-60 min pri -78 °C aby sa zaistila úplná tvorba arylaniónu, potom sa ochladila na teplotu $\leq$ -90 °C zmesou éter/kvapalný dusík a pridal sa vhodný elektrofil. Reakčná zmes sa nechala postupne vyhriať na 0 °C a potom sa spracovala obvyklým postupom. Podľa potreby sa surový reakčný produkt čistil chromatografiou, rekryštalizáciou alebo destiláciou.

Postup B

Zavedenie elektrofilných substituentov do orto polohy N,N-dialkylbenzamidov inverznou adíciou.

1,3 M sec-BuLi v cyklohexáne (1,2 ekv.) sa prikvapkalo k 1,0 M roztoku TMEDA (1,2 ekv.) v THF, chladenému zmesou éter/kvapalný dusík. K tomuto roztoku sa ďalej prikvapkal roztok vhodného N,N-dialkylbenzamidu (1,0 ekv.) v THF. Teplota reakčnej zmesi sa počas oboch prikvapkávání udržiavala medzi -80 a -95 °C. Po pridaní všetkých zložiek sa chladiaci kúpeľ nahradil kúpeľom suchý ľad/acetón a pri teplote -78 °C sa výsledná reakčná zmes miešala 1 h. Tento roztok sa potom zaviedol do roztoku prebytku vhodného elektrofilu v THF takou rýchlosťou, aby teplota reakčnej zmesi bola pod -80 °C v chladiacom kúpeľi éter/kvapalný dusík. Výsledná reakčná zmes sa nechala pomaly vyhriať na 0 °C a potom sa čistila spôsobom nižšie opísaným pre každú zlúčeninu.

Postup C

Orto-zavedenie elektrofilov do N-alkylbenzamidov

1,3 M s-BuLi v cyklohexáne (2,1 do 2,2 ekv.) sa prikvapkalo k roztoku 1,0 M TMEDA (1,0 až 1,2 ekv.) v THF, chladeného zmesou suchý ľad/acetón, alebo éter/kvapalný dusík. K tejto zmesi sa prikvapkal vhodný N-alkylbenzamid (1,0 ekv.) v THF. Získaná reakčná zmes sa miešala 30-60 min pri -78 °C aby sa zaistila úplná tvorba aryl aniónu, potom sa ochladila na teplotu ≤ -90 °C chladiacim kúpeľom éter/kvapalný dusík a opatrne sa pridal vhodný elektrofil. Reakčná zmes sa nechala pomaly vyhriať na -30 °C a potom sa spracovala obvyklým spôsobom. Podľa potreby sa surový produkt čistil chromatografiou, rekryštalizáciou alebo destiláciou.

Postup D

Spájanie pomocou boronanu

Zlúčenina z príkladu f (5,0 g, 27,2 mmol), TMEDA (6,6 g, 57,1 mmol) a THF (100 ml) sa miešali pod dusíkom pri teplote -78 °C a k tejto reakčnej zmesi sa prikvapkal 1,3 M s-BuLi (44 ml, 57,1 mmol) v cyklohexáne. Zmes sa miešala 15 min a potom sa pridal naraz trimetylboritan (3,1 g, 29,9 mmol). Reakčná zmes sa potom miešala pri -78 °C 30 min a potom sa vyhriala na RT. Reakčná zmes sa potom vyliala do 10 % HCl (100 ml). Táto zmes sa zalkalizovala nasýteným vodným roztokom NaHCO₃ a extrahovala éterom. Vodná vrstva sa opäť okyslila a extrahovala s CH₂Cl₂. Kombinované organické extrakty sa vysušili (MgSO₄), zahustili, a rekryštalizovali, pričom sa získalo 4,2 g 4-chlór-2-etyl-1-hydroxy-1H-2,1-benzazaborol-3(2H)-ónu ako biela tuhá látka, t.t. 210-211 °C.

Táto zlúčenina (1,05 ekv.) v etanole (2 ml) sa pridala k vhodnému aryl, benzyl alebo vinylbromidu (1 ekv.) a katalytickému množstvu tetrakis(trifenylfosfín)-paládium(0) v toluéne pri RT pod dusíkom. Potom sa pridal uhličitán sodný (4 ml 2 M aq roztoku) a výsledná zmes sa refluxovala (4-24 h) a monitorovala pomocou TLC. Potom sa reakčná zmes ochladila na izbovú teplotu, zriedila prídavkom toluénu (20 ml), prefiltrovala cez vrstvu celitu/silikagélu, preprala s vodou, vysušila (MgSO₄) a zahustila. Podľa potreby sa surový produkt čistil chromatografiou alebo rekryštalizáciou zo zmesi etyl-acetát/hexán.

Postup E1

Aminácia benzoylchloridov

Roztok vhodného chloridu kyseliny (1 ekv.) v toluéne alebo CH_2Cl_2 sa prikvapkal k ľadovou vodou chladenému roztoku vhodného amínu (≥ 2 ekv.) v tom istom rozpúšťadle. Reakčná zmes sa miešala pri RT 1-16 h, pokiaľ GLC neukázala ukončenie reakcie. Potom sa reakčná zmes extrahovala v zmesi etyl-acetát/zriedená kyselina. Organická vrstva sa vysušila (MgSO_4) a zahustila. Podľa potreby sa surový produkt čistil chromatografiou, rekryštalizáciou alebo destiláciou.

Postup E2

Aminácia benzoylchloridov

K roztoku vhodného amínu (>1 ekv.) v 50 ml CH_2Cl_2 sa pridá vhodný benzoylchlorid (1 ekv.) a katalytické množstvo benzyltrietylamónium chloridu alebo pyridínu. Zmes sa ochladí na 5 °C a pridá sa ≥ 1 ekv. NaOH (50 % aq). Reakčná zmes sa mieša 3-16 h, premyje sa s 10 % HCl a vodou, vysuší a zahustí. Na získanie čistého produktu sa surový produkt čistí chromatografiou, rekryštalizáciou alebo destiláciou.

Východzie materiály

Príklad a.

Kyselina 2-chlór-6-(trimetylsilyl)benzoová

Kyselina 2-chlórbenzoová (3,91 g, 25 mmol), THF (60 ml) a TMEDA (8,6 g, 57 mmol) sa miešali pod dusíkom pri teplote -100 °C. K reakčnej zmesi sa prikvapkal 1,3 M s-BuLi v cyklohexáne (0,055 mol, 42,3 ml), pričom sa teplota udržiavala pod -80 °C. Po ukončení pridávania sa ďalej prikvapkal TMSCl (2,7 g, 25 mmol) a vzniknutá reakčná zmes sa ponechala za miešania pomaly vyhriať na -30 °C. Pridala sa 25 % kyselina citrónová (100 ml) a zmes sa extrahovala dvomi 50 ml dávkami éteru, ktoré sa spojili a premyli trikrát vodou, vysušili (MgSO_4) a zahustili. Surový produkt sa čistil pomocou HPLC. Ako eluent sa použila zmes etyl acetát/hexán (2:3). Produkt sa získal ako biela tuhá látka v 63 % výťažku, t.t. 129-131 °C.

Príklad b.

2-Chlór-6-(trimetylsilyl)benzoylchlorid

Zlúčenina z príkladu a (2,4 g, 0,01 mol), tionyl chlorid

(3,57 g, 0,03 mol), toluén (50 ml) a 1 kvapka DMF sa miešali cez noc pri RT. Reakčná zmes sa dvakrát zahustila za vákua z toluénu (50 ml), čím sa získal požadovaný produkt ako hnedý olej v 100 % výťažku.

Príklad c.

Kyselina 2-bróm-6-(trimetylsilyl)benzoová

Kyselina 2-brómbenzoová (30,15 g, 150 mmol), THF (400 ml) a diizopropylamín (33,4 g, 330 mmol) sa miešali pod dusíkom pri teplote -78 °C. Potom sa postupne prikvapkal 10 M n-BuLi v hexáne (31 ml, 0,31 mol) a ďalej sa prikvapkal TMSCl (17,4 g, 160 mmol). Zmes sa nechala pomaly vyhriať na -30 °C, miešala sa 1 h a potom sa vyliala do 25 % kyseliny citrónovej (100 ml) a miešala 15 min. Zmes sa extrahovala dvomi 100 ml dávkami éteru, ktoré sa spojili a trikrát premyli nasýteným vodným roztokom NaHCO₃. Prací roztok bikarbonátu sa okyslil s 25 % kyselinou citrónovou a extrahoval trikrát 100 ml dávkami éteru. Tieto extrakty sa spojili, vysušili nad síranom horečnatým a zahustili. Surový produkt sa čistil rekryštalizáciou zo zmesi éter/hexán a požadovaný produkt sa získal ako biela látka v 35 % výťažku, t.t. 139-141 °C.

Príklad d.

2-Bróm-6-(trimetylsilyl)benzoylchlorid

Táto zlúčenina sa pripravila zo zlúčeniny z príkladu c postupom podľa príkladu b.

Príklad e.

N,N-Dietyl-2-chlórbenzamid

2-Chlórbenzoylchlorid sa nechal reagovať s dietylamiénom podľa všeobecného postupu E1 alebo E2 za vzniku titulnej zlúčeniny.

Príklad f.

N-Etyl-2-chlórbenzamid

2-Chlórbenzoylchlorid sa nechal reagovať s etylamiénom podľa všeobecného postupu E1 alebo E2 za vzniku titulnej zlúčeniny.

Príklad g.

(2-(2,6-difluórfenyl)-4,4-dimetyl-2-oxazolín

Roztok 2,6-difluórbenzoylchloridu (50 g, 283 mmol) v dichlórmetáne (200 ml) sa rýchlo prikvapkal k roztoku 2-amino-2-metyl-1-propanolu (63,1 g, 708 mmol) v dichlórmetáne (400 ml), ktorý bol chladený ľadovým kúpeľom. Výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote a monitorovala sa pomocou GLC. Po ukončení reakcie sa reakčná zmes extrahovala dvakrát s 10 % HCl a raz s nasýteným vodným roztokom NaHCO₃. Organická vrstva sa vysušila nad síranom horečnatým a zahustila, čím sa získalo 61,9 g N-(1,1-dimetyl-2-hydroxyetyl)-2,6-difluórobenzamidú ako biela tuhá látka.

Táto zlúčenina (60 g, 283 mmol) sa pridala po častiach do ľadovou vodou chladeného tionylochloridu (65 ml). Výsledný žltý roztok sa miešal pri RT 1 h a potom sa vylial za miešania do éteru. Tuhá látka, ktorá vznikla sa oddelila, premyla s éterom a potom sa rozpustila v zmesi zriedeného vodného roztoku NaOH a éteru. Éterová vrstva sa vysušila nad síranom horečnatým a zahustila, čím sa získalo 52,39 g požadovanej zlúčeniny ako bielej tuhej látky v 88 % výťažku.

Príklad h.

2-Chlór-6-(trimetylsilyl)fenylizokyanatan

Zlúčenina z príkladu b (5 mmol) sa rozpustila v 50 ml acetonitrilu a pridal sa tetrabutylamónium azid (Bu₄N₃) (5,2 mmol). Reakčná zmes sa miešala pri RT 0,5 h. Rozpúšťadlo sa oddestilovalo a získaný olej sa rozpustil v 100 ml toluénu. Po pridaní 100 ml hexánu sa vzniknutá zrazenina odfiltrovala. Filtrát sa zahustil a získalo sa 1,5 g titulnej zlúčeniny.

Príklad i.

2-Chlór-6-(trimetylsilyl)benzaldehyd

2,0 M roztok komplexu boránu a dimetylsulfoxidu v THF (100 ml) sa pridal počas 15 min k roztoku zlúčeniny z príkladu a (11,4 g, 0,05 mol) v THF (200 ml). Reakčná zmes sa refluxovala dva dni. Potom sa pridal metanol (500 ml) a zmes sa ponechala pri RT dva dni. Rozpúšťadlá sa oddestilovali a 2-chlór- α -hydroxy-6-(trimetylsilyl)toluén sa prekryštalizoval z hexánu. Získalo sa 8,9 g kryštálov, 83 % výťažok, t.t.

40-42 °C.

Táto zlúčenina (6,4 g, 19,9 mmol) sa pridala do roztoku pyridínium chlorochróman (7,5 g) v dichlórmetáne (500 ml). Zmes sa miešala 2 dni a potom sa pridala éter (500 ml). Zmes sa prefiltrovala cez vrstvu silikagélu a rozpúšťadlá sa oddestilovali za vákua. Opäť sa pridala éter (200 ml) a zmes sa filtrovala cez vrstvu silikagélu. Rozpúšťadlo sa oddestilovalo a získalo sa 6,2 g titulnej zlúčeniny ako olej v 98 % výťažku.

Príklad j.

2-(2,6-difluórfenyl)-2-oxazolín

2,6-Difluórbenzoylchlorid (100 g, 566 mmol) sa prikvapkal počas 2 h k intenzívne miešanej zmesi 2-brómetylanín hydrobromidu (116,05 g, 566 mmol), benzyltrietylamónium chloridu (5 g, 22,0 mmol), 10 % vodného NaOH (680 ml, 1,7 mol) a dichlórmetánu (1,5 l), ochladenej ľadovým kúpeľom. Výsledná zmes sa niešala pri izbovej teplote cez noc, potom sa premyla vodou (3 x 200 ml), vysušila nad síranom horečnatým a zahustila. Destilácia cez Kugelrohrovu aparatúru poskytla 51,8 g 2-(2,6-difluórfenyl)-2-oxazolín ako bezfarebný olej v 88 % výťažku.

Príklad k.

N-Etyl t-butylmetylénimín

70 % etylamín (20,0 g, 310 mmol) sa opatrne pridala k trimetylacetaldehydu (24,35 g, 283 mmol), ktorý sa chladil ľadovou vodou na kontrolu exotermickej reakcie. Po ukončení exotermickej reakcie sa organická vrstva oddelila a nechala doreagovať s ďalším 70 % etylamínom (1-2 g). Organická vrstva sa opäť oddelila a destilovala (b.v. 96-98 °C) z hydridu vápenatého, čím sa získalo 28,3 g N-etyl t-butylmetylénimínu ako bezfarebný olej v 88 % výťažku.

Príklady 1-4

Tieto zlúčeniny sa pripravili podľa postupu Millsa a.i. v "Directed Ortho Metalation of N,N-Diethylbezamides. Silicon Protection of Ortho Sites and the o-Methyl Group", J. of Organic Chemistry 54, 4372-4385, 1989.

Príklad	Zlúčenina
1	N,N-Dietyl-3-fluór-6-metyl-2-(trimetylsilyl)-benzamid
2	N,N-Dietyl-2-(trimetylsilyl)benzamid
3	N,N-Dietyl-2-metyl-6-(trimetylsilyl)benzamid
4	N,N-Dietyl-3-fluór-2-(trimetylsilyl)benzamid

Príklad 5

N-(1,1-Dimetyletyl)-3-fluór-N-metyl-2-(trimetylsilyl)benzamid

3-Fluórbenzoylchlorid sa nechal reagovať

- s N-metyl-N-terc-butylamínom podľa všeobecného postupu E1 alebo E2 za vzniku N-metyl-N-(terc-butyl)-3-fluórbenzamidu. Táto
- zlúčenina sa použila podľa všeobecného postupu A na prípravu titulnej zlúčeniny. Destilácia cez Kugelrohrovu aparatúru poskytla 12,07 g analyticky čistej požadovanej zlúčeniny, t.t. 32-35 °C.

Príklad 6

2-(1,1-Dimetyletyl)-N,N-dietyl-6-metylbenzamid

- 1,7 M roztok t-BuLi v pentáne (161 ml, 274 mmol) sa prikvapkalo k roztoku 2-(2-fluórfenyl)-4,4-dimetyl-2-oxazolínu (viď Meyers A.I. a Williams B.E., Tetrahedron Letters, 223-226(1978)) (48,0 g, 249 mmol) v THF (320 ml), pričom sa teplota reakčnej zmesi udržiavala medzi -45 a -40 °C pomocou chladiaceho kúpeľa suchý ľad/acetón. Výsledná reakčná zmes sa udržiavala pri teplote ≤ -40 °C pomocou kúpeľa suchý ľad/acetonitril a pomocou GLC sa zistilo, že bola ukončená za
- 20 min. Táto zmes sa vyliala na ľad a extrahovala sa trikrát s éterom. Extrakty sa spojili, zahustili a destilovali za zníženého tlaku, čím sa získalo 56,87 g 2-(2-terc-butylfenyl)-4,4-dimetyl-2-oxazolínu, 93 % výťažok.

2 M roztok anhydridu kyseliny trifluórmétánsulfónovej (1 ekv.) v dichlórmetáne sa prikvapkal k ľadom chladenému 0,67 M roztoku 2-(2-terc-butylfenyl)-4,4-dimetyl-2-oxazolínu (1 ekv.) v dichlórmetáne. Výsledný roztok sa miešal pri teplote 0 °C 10 min, potom sa vylial do rovnakého objemu ľadovej vody a intenzívne sa miešal 15 min. Organická vrstva sa premyla dvakrát s 10 % HCl, vysušila sa síranom horečnatým a zahustila, čím sa získalo 15,59 g N-(2-(2-terc-butyl-

fenylkarboxy)-1,1-dimetyletyl)-trifluórmetánsulfónamidu bez ďalšieho čistenia ako biela tuhá látka v 95 % výťažku, t.t. 69-71 °C.

Čerstvo pripravený roztok diazometánu v bezvodom éteri sa pridal v prebytku k roztoku N-(2-(2-terc-butylfenylkarboxy)-1,1-dimetyletyl)-trifluórmetánsulfónamidu (13,1 g) v éteri. Výsledný žltý roztok sa ponechal stáť cez noc pri RT, potom sa premyl s 10 % HCl a ďalej s 2,5 N vodným NaOH. Organická vrstva sa sušila nad síranom horečnatým a zahustila, čím sa získalo 13,0 g čistého N-metyl-N-(2-(2-terc-butylfenylkarboxy)-1,1-dimetyletyl)-trifluórmetánsulfónamidu ako biela tuhá látka v 96 % výťažku, t.t. 42-44 °C.

N-Metyl-N-(2-(2-terc-butylfenylkarboxy)-1,1-dimetyletyl)-trifluórmetánsulfónamid (1 ekv.) sa zmydelnil pomocou 2,0 M roztoku KOH (3 ekv.) v DMSO pri teplote 110 °C počas 4 h. Získaný roztok sa ochladil, zriedil s vodou a extrahoval dvakrát s éterom. Tieto éterové extrakty sa vyhodili. Vodná fáza sa potom okyslila na pH 1 pomocou konc. HCl a extrahovala dvakrát s éterom. Tieto éterové extrakty sa vysušili nad síranom horečnatým a zahustili, čím sa získalo bez ďalšieho čistenia 4,47 g 2-terc-butylbenzoovej kyseliny ako bielej tuhej látky v 96 % výťažku, t.t. 58-60 °C.

Roztok kyseliny 2-terc-butylbenzoovej (4,0 g, 22,5 mmol) v tionylnchloride (8,2 ml, 112 mmol) sa miešal pri RT 2 h, potom sa trikrát odparoval z roztoku v chloride uhličitom, aby sa odstránili všetky stopy tionylnchloridu. K roztoku surového chloridu kyseliny v dichlórmétáne (35 ml) chladenému ľadovým kúpeľom sa počas 10 min prikvapkal roztok dietylamínu (4,93 g, 67,4 mmol) v dichlórmétáne (10 ml). Desať min po ukončení pridávania sa reakčná zmes vyliala do zmesi éter a 10 % HCl. Éterová vrstva sa premyla nasýteným vodným roztokom NaHCO₃, vysušila sa nad síranom horečnatým a zahustila, čím sa získal kvantitatívny výťažok N,N-dietyl-2-terc-butylbenzamid ako bielej tuhej látky, t.t. 38,5-40,5 °C.

N,N-Dietyl-2-terc-butylbenzamid (1,00 g, 4,3 mmol) sa použil podľa všeobecného postupu A na prípravu 1,05 g titulnej zlúčeniny, ktorá sa získala ako žltý olej v 99 % výťažku.

Príklad 7

2-Chlór-N,N-dietyl-6-(trimetylstannyl)benzamid

1.3 M s-BuLi v cyklohexáne (4,8 ml, 6,2 mmol) sa prikvapkal pri teplote -78°C k roztoku zlúčeniny z príkladu e (1,0 g, 4,7 mmol) a TMEDA (930 μl , 6,2 mmol) v THF (15 ml). Výsledná žltá zmes sa miešala pri -78°C 45 min, potom sa prikvapkal trimetylciín chlorid (1,41 g, 7,1 mmol) v THF (5 ml), pričom sa udržiavala vnútorná teplota reakčnej zmesi pri teplote $\leq -65^{\circ}\text{C}$. Získaný zelený roztok sa zohrial na RT, čím sa získal žltý roztok, ktorý sa zriedil éterom a extrahoval dvakrát vodným 10 % HCl a raz s nasýteným vodným NaHCO_3 . Éterový roztok sa vysušil nad síranom horečnatým, zahustil a čistil pomocou HPLC s eluentom octan etylnatý/hexán (1:4), čím sa získalo 1,37 g titulnej zlúčeniny ako bezfarebný olej v 81 % výťažku.

Príklad 8

2-(1,1-Dimetyletyl)-N-etyl-6-metylbenzamid

Roztok 2-terc-butyl-6-metylanilínu (1 ekv.) a 97 % kyseliny mravčej (4 ekv.) sa refluxovali 16 h, potom sa reakčná zmes zahustila za zníženého tlaku a rekryštalizovala zo zmesi metanol/voda, čím sa získal 2-terc-butyl-6-metylformanilid.

K suspenzii tejto zlúčeniny (1 ekv.) v zmesi pyridínu (11 ekv. = 1 objem) s pentánom (0,5 objemu) sa za chladenia ľadovým kúpeľom pridal oxychlorid fosforečný (0,67 ekv.). Výsledná zmes sa za miešania mierne zahrievala na 40°C 10 min a potom sa ochladila. Opatrne sa pridala ľadová voda (0,5 objemu) a oddelili sa dve vrstvy. Vodná vrstva sa extrahovala pentánom (0,25 objemu), potom sa spojené organické roztoky premyli trikrát vodou (0,5 objemu), vysušili nad síranom horečnatým a zahustili, čím sa získal 2-terc-butyl-6-metylfenylizokyanid.

Táto zlúčenina sa na uskutočnenie prešmyku zahrievala na teplotu $250-253^{\circ}\text{C}$ po dobu 6 h, pričom sa reakcia sledovala infračervenou spektroskopiou. Rekryštalizácia z hexánu poskytla čistý 2-terc-butyl-6-metylbenzonitril, t.t. $60-62^{\circ}\text{C}$.

Roztok tejto zlúčeniny (500 mg, 2,9 mmol) a 1,0 M trietyloxónium tetrafluoroboritan v dichlórmetáne (5,8 ml, 5,8 mmol)

sa miešal pri RT niekoľko dní pod dusíkovou atmosférou. Reakčná zmes sa zriedila s dichlórmetánom a extrahovala sa s nasýteným vodným NaHCO_3 , potom sa vysušila nad síranom horečnatým, zahustila a čistila pomocou HPLC s eluentom octan etylnatý/hexán (1:4), čím sa získalo 430 mg titulnej zlúčeniny ako bielej tuhej látky v 68 % výťažku, t.t. 110,5-111,5 °C.

Príklad 9

2-((1,1-Dimetyletyl)dimetylsilyl)-N,N-dietyl-3-fluórbenzamid

1,3 M s-BuLi v cyklohexáne (7,7 ml, 0,01 mol) sa prikvapkal za miešania pod dusíkom k roztoku TMEDA (1,28 g, 0,011 mol) v THF (30 ml), ochladenému na -78 °C. K tejto zmesi sa prikvapkalo 0,0097 mol N,N-dietyl-3-fluorobenzamidu (prípravenému z kyseliny 3-fluorobenzoovej a dietylaminu, podľa postupov v príkladoch b a f), rozpusteného v minimálnom množstve THF. Zmes sa miešala 10 min a potom sa vstrekol t-butyldimetylsilylchlorid (3,01 g, 0,02 mol). Reakčná zmes sa nechala vyhriať na RT a miešala cez noc. Pridala sa 25 % kyselina citrónová (15 ml) a zmes sa trikrát extrahovala éterom. Spojené éterové extrakty sa premyli dvakrát vodou, vysušili nad síranom horečnatým, zahustili a čistili pomocou RC s eluentom octan etylnatý/hexán. Titulná zlúčenina sa získala ako žltohnedá tuhá látka v 81 % výťažku, t.t. 50-51 °C.

Príklad 10

2-((1,1-Dimetyletyl)dimetylsilyl)-N,N-dietyl-3-fluór-6-metylbenzamid

1,3 M s-BuLi v cyklohexáne (1,8 ml, 2,3 mmol) sa prikvapkal pod dusíkom za miešania k roztoku TMEDA (0,32 g, 2,76 mmol) v THF, ochladenému na -78 °C. K tejto zmesi sa prikvapkala zlúčenina z príkladu 9 (0,6 g, 2 mmol), rozpustená v minimálnom množstve THF. Zmes sa miešala 10 min a potom sa vstrekol metyljodid (0,98 g, 6,9 mmol). Zmes sa miešala 1 h a potom sa pridalo 15 ml 25 % kyseliny citrónovej a zmes sa extrahovala trikrát éterom. Spojené éterové extrakty sa premyli dvakrát vodou, vysušili nad síranom horečnatým a zahustili. Surový produkt sa čistil pomocou RC s eluentom octan etylnatý/hexán. Titulná zlúčenina sa získala ako svetložltý olej v 31 % výťažku.

Príklad 11

N-(1,1-Dimetyletyl)-3-fluór-N,6-dimetyl-2-(trimetylsilyl) benzamid

1,3 M s-BuLi v cyklohexáne (31,4 ml, 41 mmol) sa prikvapkal za miešania pod dusíkom k roztoku TMEDA (5,35 g, 46 mmol) a THF (100 ml), ochladenému na -100°C. K tejto zmesi sa prikvapkala zlúčenina z príkladu 5 (10,45 g, 37 mmol), rozpustená v minimálnom množstve THF. Zmes sa miešala 10 min a potom sa vstrekol metyljodid (15,8 g, 0,1114 mol). Zmes sa miešala 1 h a potom sa pridala 25 % kyselina citrónová (15 ml). Zmes sa extrahovala trikrát éterom. Spojené éterové extrakty sa premyli dvakrát vodou, vysušili nad síranom horečnatým a zahustili. Surový produkt sa čistil pomocou RC s eluentom octan etylnatý/hexán (1:9). Titulná zlúčenina sa získala ako nažltlá tuhá látka v 99 % výťažku, t.t. 44-47 °C.

Príklad 12

N-Etyl-3-fluór-2-(trimetylsilyl)benzamid

N-Etyl-3-fluorobenzamid (4,18 g, 0,025 mol) (pripravený z kyseliny 3-fluorobenzoovej podľa postupov príkladov b, a f), rozpustený v minimálnom množstve THF, sa použil na prípravu podľa všeobecného postupu C a čistil sa pomocou HPLC s eluentom octan etylnatý/hexán (3:7). Titulná zlúčenina sa získala ako biela tuhá látka v 53 % výťažku, t.t. 80-82 °C.

Príklad 13

N,N-Dipropyl-2-(trimetylsilyl)benzamid

N,N-Dipropylbenzamid (4,0 g, 0,0195 mol) (pripravený z benzoylchloridu a dipropylamínu podľa všeobecného postupu E1 alebo E2) sa použil podľa všeobecného postupu A na prípravu požadovanej zlúčeniny, ktorá sa čistila pomocou HPLC s eluentom octan etylnatý/hexán a získala sa ako svetložltý olej v 65 % výťažku, $n_D^{25} = 1,5094$.

Príklad 14

2-Metyl-N,N-dipropyl-6-(trimetylsilyl)benzamid

Zlúčenina z príkladu 13 sa na prípravu titulnej zlúčeniny nechala reagovať s metyljodidom podľa všeobecného postupu A.

Príklad 15

3-Chlór-N,N-dietyl-2-(trimetylsilyl)benzamid

N,N-Dietyl-3-chlórbenzamid (10,45 g, 50 mmol) (pripravený z kyseliny 3-chlórbenzoovej a dietylaminu podľa vyššie uvedeného postupu) sa nechal reagovať s TMSCl (16,30 g, 150 mmol) podľa všeobecného postupu A, čím sa získalo 13,4 g titulnej zlúčeniny ako oranžový olej v 95 % výťažku.

Príklady 16-36

Nasledovné zlúčeniny sa pripravili reakciou zlúčeniny z príkladu b s vhodným amínom podľa spôsobov opísaných vo všeobecných postupoch E1 alebo E2, alebo podobnými postupmi. Teploty topenia látok, ktoré sú tuhé pri bežnej teplote sú uvedené v °C.

Zlúčenina číslo	Názov zlúčenina	Teplota topenia
16	2-chlór-N-fenyl-6-(trimetylsilyl)-benzamid	158-160
17	2-chlór-N-oktyl-6-(trimetylsilyl)-benzamid	94-96
18	2-chlór-N-etyl-N-(1-metyletyl-6-(trimetylsilyl)benzamid	-
19	2-chlór-N-metyl-6-(trimetylsilyl)-benzamid	125-127
20	N-butyl-2-chlór-6-(trimetylsilyl)-benzamid	107-110
21	2-chlór-N-(1-metyletyl)-6-(trimetylsilyl)benzamid	140-143
22	2-chlór-N-etyl-N-metyl-6-(trimetylsilyl)benzamid	-
23	2-chlór-N-(1,1-dimetyletyl)-N-metyl-6-(trimetylsilyl)benzamid	-
24	2-chlór-N-etyl-N-fenyl-6-(trimetylsilyl)benzamid	95-98
25	2-chlór-N-(2,2,2-trifluoretyl)-6-(trimetylsilyl)benzamid	105-107
26	2-chlór-N-propyl-6-(trimetylsilyl)-benzamid	108-109

27	2-chlór-N-(2-hydroxyetyl)-6-(tri-metylsilyl)benzamid	138-140
28	2-chlór-N-(1-metylpropyl)-6-(tri-metylsilyl)benzamid	144-145
29	2-chlór-N-(2-chlóretyl)-6-(trimetyl-silyl)benzamid	111.5-113
30	2-chlór-N-(3-chlórpropyl)-6-(tri-metylsilyl)benzamid	128-131
31	2-chlór-N-(fenylmetyl)-6-(trimetyl-silyl)benzamid	112-114
32	2-chlór-N-(2-furylmetyl)-6-(tri-metylsilyl)benzamid	113-115
33	2-chlór-N-(2-metylfenyl)-6-(tri-metylsilyl)benzamid	116,5-118
34	2-chlór-N-cyklopropyl-6-(trimetyl-silyl)benzamid	101-104
35	2-chlór-N-etyl-N-(fenylmetyl)-6-(trimetylsilyl)benzamid	-
36	2-chlór-N,N-dipropyl-6-(trimetyl-silyl)benzamid	-

Príklady 37-39

Nasledovné zlúčeniny sa pripravili podľa spôsobov popísaných vo všeobecných postupoch A alebo B. Východným materiálom bol N,N-dietyl-3-fluorbenzamid, ktorý sa pripravil z kyseliny 3-fluorbenzoovej podľa vyššie popísaných postupov a vhodný elektrofil.

Zlúčenina číslo	Názov zlúčeniny	Teplota topenia
37	6-bróm-N,N-dietyl-3-fluór-2-(tri-metylsilyl)benzamid	53-54
38	6-chlór-N,N-dietyl-3-fluór-2-(tri-metylsilyl)benzamid	-
39	2-chlór-N,N-dietyl-6-(trimetyl-silyl)benzamid	-

Príklad 40

N,N-Dietyl-3-fluor-6-jód-2-(trimetylsilyl)benzamid

4,99 g zlúčeniny z príkladu 4 a 20,3 g jódu sa nechali reagovať podľa všeobecného postupu B. Výsledná reakčná zmes sa vyliala do ľadovej vody, pridal sa dichlórmétán a zmes sa dvakrát premývala vodným roztokom tiosíranu sodného, aby sa odstránil prebytok jódu. Potom sa organická vrstva premývala dvakrát soľankou, vysušila sa nad síranom horečnatým a zahustila, čím sa získalo 5,6 g titulnej zlúčeniny ako žltej tuhej látky v 77 % výťažku, t.t. 58,5-64 °C.

Príklad 41

N,N-Dietyl-3-fluór-6-formyl-2-(trimetylsilyl)benzamid

5,34 g zlúčeniny z príkladu 4 a 1,7 ml DMF sa nechali reagovať podľa všeobecného postupu B. Výsledná reakčná zmes sa vyliala do ľadovej vody, pridal sa dichlórmétán a zmes sa premývala vodným roztokom NaHCO₃, soľankou, potom sa vysušila nad síranom horečnatým a zahustila. Produkt sa čistil pomocou HPLC s eluentom octan etylnatý/hexán (1:3), čím sa získalo 3,5 g titulnej zlúčeniny ako číry olej v 60 % výťažku.

Príklad 42

Metylester kyseliny 2-((dietylamino)karbonyl)-4-fluór-3-(trimetylsilyl)benzoovej

20,06 g zlúčeniny z príkladu 4 a prebytok plynného CO₂ sa nechali reagovať podľa všeobecného postupu A. Výsledná reakčná zmes sa vyliala do vody a okyslila sa 2 N HCl. Vytvorená zrazenina sa odfiltrovala a vysušila, čím sa získala zodpovedajúca kyselina.

Niekoľko kvapiek DMF sa pridalo do zmesi tejto kyseliny (9,34 g, 30,0 mmol) a tionylchloridu (11,89 g, 100 mmol) v toluéne (100 ml). Reakcia, ktorá prebiehala pri teplote 70-74 °C bola ukončená za 1 hodinu. Zmes sa zahustila za zníženého tlaku aby sa odstránil prebytok tionylchloridu. Výsledný surový chlorid kyseliny (0,98 g, 3,0 mmol) sa rozpustil v metanole (25 ml) a k nemu sa pridal po kvapkách trietylamín (2 ekv.). Potom sa reakčná zmes zriedila octanom etylnatým a extrahovala zriedenou HCl a potom s nasýteným vodným roztokom NaHCO₃. Organická vrstva sa sušila nad síranom

horečnatým a zahustila, čím sa získalo 0,54 g titulnej zlúčeniny vo forme tuhej látky v 55 % výťažku, t.t. 46 °C.

Príklad 43

1-Metyletylester kyseliny 2-((dietylamino)karbonyl)-4-fluór-3-(trimetylsilyl)benzoovej

Chlorid kyseliny (0,98 g, 3,0 mmol), pripravený podľa príkladu 42, sa rozpustil v izopropanole (25 ml) a potom sa po kvapkách pridal trietylamín (1 ml, 7,0 mmol). Reakčná zmes sa miešala cez noc pri izbovej teplote, potom sa zriedila octanom etylnatým a extrahovala zriedenou HCl a potom s nasýteným vodným roztokom NaHCO₃. Organická vrstva sa vysušila nad síranom horečnatým, zahustila a čistila pomocou RC so zmesou hexán/octan etylnatý (7:3), čím sa získala titulná zlúčenina ako bezfarebný olej.

Príklad 44

N,N,2-Trietyl-6-(trimetylsilyl)benzamid

Zlúčenina, pripravená podľa príkladu 2 (2,49 g, 10 mmol) a etyljodid (4,68 g, 30 mmol) sa nechali reagovať podľa všeobecného postupu B. Výsledná reakčná zmes sa vyliala do ľadovej vody. Pridal sa éter a zmes sa extrahovala vodným roztokom NaHCO₃, soľankou, potom sa sušila nad síranom horečnatým a zahustila, čím sa získalo 2,83 g titulnej zlúčeniny ako bezfarebný olej v 100 % výťažku.

Príklad 45

2-Chlór-N-etyl-6-(trimetylsilyl)benzamid

Zlúčenina pripravená podľa príkladu f (2,2 g, 0,012 mol) sa nechala reagovať s TMSCl podľa všeobecného postupu A. Titulná zlúčenina sa prekryštalizovala zo zmesi éter/hexán, t.t. 105-107 °C.

Príklad 46

2-Chlór-N-etyl-N-(metoxymetyl)-6-(trimetylsilyl)benzamid

2 M roztok terc-butylmagnéziumchloridu v THF (2,5 ml, 5 mmol) sa pridal do ľadovou vodou chladeného roztoku zlúčeniny z príkladu 45 (1,28 g, 5 mmol) v THF (25 ml). Potom sa pridal chlórmetylmetyléter (0,44 g, 5,5 mmol) a reakčná zmes sa

miešala pri izbovej teplote 1 h a potom sa vyliala do zmesi vody a octanu etylnatého. Organická vrstva sa sušila nad síranom horečnatým, zahustila a čistila sa pomocou RC s eluentom octan etylnatý/hexán (1:9), čím sa získalo 0,80 g titulnej zlúčeniny ako bezfarebný olej v 53 % výťažku.

Príklad 47

N-Acetyl-2-chlór-N-etyl-6-(trimetylsilyl)benzamid

1 M roztok bis(trimetylsilyl)amidu sodného v THF (5,5 ml, 5,5 mmol) sa prikvapkal počas niekoľkých minút k roztoku zlúčeniny z príkladu 45 (1,28 g, 5 mmol) v THF (30 ml). Reakčná zmes sa chladila vodným kúpeľom, pričom sa pridala roztok acetylchloridu (0,432 g, 5,5 mmol) v THF (10 ml) tak, aby bola reakčná teplota okolo 25 °C. Po 1 h sa získaná reakčná zmes vyliala do zmesi nasýteného vodného roztoku NaHCO₃ a éteru. Éterová vrstva sa vysušila nad síranom horečnatým, zahustila a čistila pomocou RC s eluentom octan etylnatý/hexán (1:4), čím sa získalo 0,25 g titulnej zlúčeniny ako nažltlý olej v 17 % výťažku.

Príklad 48

N-Etyl-2-metyl-6-(trimetylsilyl)benzamid

1,3 M s-BuLi v cyklohexáne (25,4 ml, 0,033 mol) sa prikvapkal za miešania pod dusíkovou atmosférou k roztoku THF (50 ml), TMEDA (3,83 g, 0,033 mol) a zlúčeniny z príkladu c (4,10 g, 0,015 mol), ochladenému na teplotu -78 °C. Zmes sa miešala 20 min a potom sa naraz pridala metyljodid (2,45 g, 0,01725 mol). Reakčná zmes sa miešala 1 h a potom sa pridala 25 % kyselina citrónová (50 ml). Zmes sa trikrát extrahovala dichlórmetánom. Spojené extrakty sa premyli dvakrát vodou, vysušili nad síranom horečnatým a zahustili. K výslednej reakčnej zmesi sa pridalo 30 ml tionylchloridu a 5 kvapiek DMF. Reakčná zmes sa cez noc miešala pri RT a potom sa odparila do sucha. Pridalo sa 50 ml toluénu a zmes sa opäť odparila do sucha. Tento postup sa opakoval trikrát. Surový produkt vo forme hnedého oleja sa rozpustil v 30 ml toluénu a pridala sa do 100 ml roztoku 70 % etylamínu vo vode, ktorý bol ochladený na 5 °C ľadovým kúpeľom. Reakčná zmes sa miešala cez noc, potom sa premývala s 10 % HCl, trikrát s vodou,

vysušila nad síranom horečnatým, zahustila a čistila pomocou HPLC s eluentom octan etylnatý/hexán (1:3). Získali sa dve frakcie. Každá z nich sa zahustila. Zlúčenina 48 kryštalizovala vo forme bielej tuhej látky v 20 % výťažku, t.t. 115-117 °C. Zlúčenina 49 kryštalizovala ako biela tuhá látka v 42 % výťažku, t.t. 64-66 °C.

Príklad 49

N-Etyl-2-(trimetylsilyl)benzamid

N-Etylbenzamid (74,5 g, 500 mmol) a TMSCl (135,8 g, 1,25 mol) sa nechali reagovať podľa všeobecného postupu C a produkt sa čistil pomocou HPLC s eluentom octan etylnatý/hexán (1:4), čím sa získalo 75,59 g titulnej zlúčeniny ako biela tuhá látka v 68 % výťažku, t.t. 64-66 °C.

Príklad 50

N-Etyl-N-(metoxymetyl)-2-(trimetylsilyl)benzamid

1 M roztok bis(trimetylsilyl)amidu sodného v THF (52,5 ml, 52,5 mmol) sa prikvapkal počas 5 min k roztoku zlúčeniny z príkladu 49 (11,07 g, 50 mmol) v THF (100 ml). Výsledná reakčná zmes sa ochladila kúpeľom suchý ľad/acetón a potom sa pridal čistý chlórmetylmetyléter (4,83 g, 60 mmol), pričom sa udržiavala vnútorná reakčná teplota pod -70 °C. Chladiaci kúpeľ sa odstránil a výsledná reakčná zmes sa ponechala vyhriať počas 1 h. Potom sa vyliala do zmesi nasýteného vodného roztoku NaHCO₃ s éterom. Éterová vrstva sa oddelila, vysušila nad síranom horečnatým, zahustila a čistila sa pomocou HPLC s eluentom octan etylnatý/hexán (3:17), čím sa získalo 6,55 g titulnej zlúčeniny ako bezfarebný olej v 49 % výťažku.

Príklad 51

N,N-Dietyl-2-metyl-6-(trimetylsilyl)tiobenzamid

Zmes zlúčeniny z príkladu 3 (2,0 g, 7,6 mmol) Lavessonovho činidla (2,3 g, 5,7 mmol) v zmesi xylénov (50 ml) sa refluxovala 16 h, potom sa ochladila a prefiltrovala. Filtrát sa vylial do zmesi éteru a vody. Organická vrstva sa premyla s 10 % HCl a soľankou, vysušila sa nad síranom horečnatým a zahustila. Surový produkt sa čistil pomocou RC s

eluentom octan etylnatý/hexán, čím sa získalo 1,4 g titulnej zlúčeniny ako žltý olej, ktorý stáťm vykryštalizoval v 66 % výťažku, t.t. 82-83 °C.

Príklad 52

**N,N-Dietyl-6-(difluórmetyl)-3-fluór-2-(trimetylsilyl)- benza-
mid**

K roztoku DAST (55 mg, 0,34 mmol) v 1 ml dichlórmetánu sa pri 0 °C pridala zlúčenina z príkladu 41 (100 mg, 0,34 mmol). Roztok sa refluxoval 16 h a potom sa pridala druhý molárny ekvivalent DAST. Táto procedúra sa opakovala, kým sa pomocou GC analýzy nezistilo, že reakcia je ukončená. Zmes sa vyliala na 10 g ľadu a vodný roztok sa extrahoval s dichlórmetánom. Extrakty sa spojili, premyli soľankou, vysušili nad síranom horečnatým a zahustili. Produkt sa čistil pomocou RC s eluentom octan etylnatý/hexán (1:9), čím sa získalo 800 mg titulnej zlúčeniny ako žltá tuhá látka v 92 % výťažku, t.t. 65-67 °C.

Príklad 53

N,N-Dietyl-3-fluór-6-metyl-2-(trimetylsilyl)tiobenzamid

Titulná zlúčenina sa pripravila zo zlúčeniny z príkladu 1 a Lavessonovho reagentu podľa postupu v príklade 51. Surový produkt sa čistil rýchlou chromatografiou na 6 palcovej silikagélovej kolóne s eluentom octan etylnatý/hexán (1:19) a potom sa prekryštalizoval z hexánu, čím sa získalo 820 mg titulnej zlúčeniny ako biela tuhá látka v 78 % výťažku, t.t. 68-69 °C.

• Príklad 54

N,N-Dietyl-3-fluór-6-(hydroxymetyl)-2-(trimetylsilyl) benzamid

Zlúčenina z príkladu 41 (1,2 g, 4,1 mmol) a borohydrid sodný (200 mg, 5,3 mmol) v etanole (20 ml) sa 2 h miešali pri izbovej teplote. Roztok sa zahustil a vylial do zmesi éteru a 10 % kyseliny citrónovej. Éterová vrstva sa premyla vodou a soľankou, vysušila sa nad síranom horečnatým, zahustila a prekryštalizovala sa zo studeného hexánu, čím sa získal 1,0 g titulnej zlúčeniny v 82 % výťažku, t.t. 107-108 °C.

Príklad 55

N,N-Dietyl-3-fluór-6-(fluórmetyl)-2-(trimetylsilyl)benzamid

Roztok DAST (400 mg, 2,5 mmol) a zlúčeniny z príkladu 54 (660 mg, 2,2 mmol) v dichlórmetáne (30 ml) sa miešal 2 h pri teplote 25 °C. Roztok sa vylial do ľadovej vody (50 ml) a extrahoval s dichlórmetánom. Organické extrakty sa spojili, premyli so soľankou, vysušili nad síranom horečnatým a čistili pomocou RC s eluentom octan etylatý/hexán (1:9), čím sa získalo 550 mg titulnej zlúčeniny ako žltý olej v 83 % výťažku.

Príklad 56

N,N-Dietyl-3,6-difluór-2-(trimetylsilyl)benzamid

Dietylamín (15,4 g, 210 mmol) a 2,5-difluórbenzoylchlorid (17,6 g, 100 mmol) sa nechali reagovať podľa postupu všeobecného spôsobu E1, aby sa získal N,N-dietyl-2,5-difluórbenzamid ako jasný olej, výťažok 94 %.

Titulná zlúčenina sa pripravila z tejto zlúčeniny a 2 ekv. TMSCl podľa postupu všeobecného spôsobu A. Surový produkt sa čistil HPCL elúciou etylacetát/hexánom 1:9. Získalo sa 4,8 g žiadaného produktu ako jasný olej, výťažok 84 %.

Príklad 57

N,N-Dietyl-3-fluór-4-metyl-2-(trimetylsilyl)benzamid

1,3 M s-BuLi v cyklohexáne (9,2 ml, 12 mmol) sa prikvapkal pod dusíkom k roztoku zlúčeniny z príkladu 4 (1,8 ml, 12 mmol) a TMEDA (1,8 ml, 12 mmol) v THF, chladenému na -78 °C. Reakčná zmes sa ohriala na -60 °C, miešala sa 3 hod., ochladila sa na -78 °C a pridal sa metyljodid (5,0 g, 36 mmol). Po počiatočnom vzostupe teploty na -58 °C sa reakčná zmes ohriala na 0 °C a spracovala sa obvyklým postupom. Surový produkt sa čistil HPLC elúciou etylacetát/hexánom 1:4. Získalo sa 300 mg titulnej zlúčeniny ako jasný olej, výťažok 71 %.

Príklad 58

N,N-Dietyl-4-metyl-2-(trimetylsilyl)benzamid

N,N-dietyl-4-metylbenzamid sa pripravil z 4-metylbenzoylchloridu a dietylamínu podľa postupu všeobecného spôsobu E1. Surový produkt sa rekryštalizoval zo studeného hexánu, čím

sa získalo 30,4 g žiadanej zlúčeniny ako bielej látky, s teplotou topenia 54 °C, výťažok 98 %.

Titulná zlúčenina sa pripravila z tejto zlúčeniny a 3 ekv. TMSCl podľa postupu všeobecného spôsobu A. Surový produkt sa čistil HPLC s etylacetát/hexán 3:17, čím sa získalo 7,0 g titulnej zlúčeniny ako jasného oleja s výťažkom 89 %.

Príklad 59

N,N-Dietyl-2-chlór-4-metyl-6-(trimetylsilyl)benzamid

- Titulná zlúčenina sa pripravila zo zlúčeniny z príkladu 58 a 1,2 ekv. hexachlóretánu podľa postupu všeobecného spôsobu
 - A. Čistením HPLC elúciou etylacetát/hexánom 1:9 sa získalo 1,6 g titulného produktu ako jasný olej, výťažok 54 %.
-

Príklad 60

N,N-Dietyl-2,4-dimetyl-6-(trimetylsilyl)benzamid

Titulná zlúčenina sa pripravila zo zlúčeniny z príkladu 58 a metyljodidu / 4 ekv. / podľa postupu všeobecného spôsobu A. Čistením HPLC elúciou etylacetát/hexánom 3:17 sa získalo 1,4 g titulného produktu ako jasný olej, výťažok 83 %.

Príklad 61

N,N-Dietyl-2-/trimetylsilyl/-6-/trifluórmetyl/benzamid

N,N-dietyl-2-/trifluórmetyl/benzamid sa pripravil z 2-trifluórmetylbenzoylchloridu a dietylaminu podľa postupu všeobecného spôsobu E1. Nebolo potrebné žiadne čistenie, aby sa získalo 17,2 g tejto zlúčeniny, výťažok 97 %.

Titulná zlúčenina sa pripravila z tejto zlúčeniny a 3,0 ekv. TMSCl podľa postupu všeobecného spôsobu A. Surový produkt sa čistil HPLC elúciou etylacetát/hexánom 3:17. Získalo sa 2,7 g titulnej zlúčeniny ako jasný olej, výťažok 84 %.

Príklad 62

N,N-Dietyl-2-/trimetylsilyl/-3,6-bis/trifluórmetyl/benzamid

N,N-dietyl-2,5-bis/trifluórmetyl/benzamid sa pripravil z 2,5-bis/trifluórmetyl/benzoylchloridu a dietylaminu podľa postupu všeobecného spôsobu E1. Žiadaný medziprodukt sa izoloval v kvantitatívnom výťažku bez dodatočného čistenia.

Titulná zlúčenina sa pripravila z tejto zlúčeniny a 3,7 ekv. TMSCl podľa postupu všeobecného spôsobu A. Čistením HPLC elúciou etylacetát/hexánom 1:19, následnou destiláciou guľičkovou kolónou / 90 °C, 13,3 Pa / sa získalo 2,0 g titulnej zlúčeniny ako bielej látky, s teplotou topenia 55-56 °C, výťažok 52%.

Príklady 63 a 64

zlúčenina 63: N,N-Dietyl-5-metyl-2-(trimetylsilyl)benzamid

zlúčenina 64: N,N-Dietyl-3-metyl-2-(trimetylsilyl)benzamid

Tieto zlúčeniny sa pripravili z N,N-dietyl-3-metylbenzamid a 2,0 ekv. TMSCl podľa postupu všeobecného spôsobu A. Čistením HPLC elúciou etylacetát/hexánom 1:9 sa získali dva produkty. Zlúčenina 63 sa izolovala ako jasný olej, výťažok 46 %, 6,0 g. Zlúčenina 64 sa izolovala ako jasný olej, výťažok 17 %, 2,3 g.

Príklad 65

N,N-Dietyl-2-chlór-3-metyl-6-(trimetylsilyl)benzamid

Titulná zlúčenina sa pripravila zo zlúčeniny z príkladu 63 a 1,3 ekv. hexachlóretánu podľa postupu všeobecného spôsobu A. Čistením RC elúciou etylacetát/hexánom 1:4 sa získalo 500 mg titulného produktu ako žltej látky, teplota topenia 42-44 °C, výťažok 44 %.

Príklad 66

N,N-Dietyl-2-chlór-(trietylsilyl)benzamid

Titulná zlúčenina sa pripravila zo zlúčeniny z príkladu 63 a 1,4 ekv. chlórtrietylsilánu podľa postupu všeobecného spôsobu A. Čistením HPLC elúciou etylacetát/hexánom 1:19 sa získalo 6,0 g žiadaného produktu ako jasný olej, výťažok 92 %.

Príklad 67

N,N-Dietyl-2-chlór-(dimetylfenylsilyl)benzamid

Titulná zlúčenina sa pripravila zo zlúčeniny z príkladu 63 a 1,1 ekv. dimetylfenylsilylchloridu podľa postupu všeobecného spôsobu A. Čistením HPLC elúciou etylacetát/hexánom 1:9 sa získalo 6,3 g žiadaného produktu ako jasný olej, výťažok 91 %.

Príklad 68

N,N-Dietyl-2-chlór-(tris(1-metyletyl)silyl)benzamid

Titulná zlúčenina sa pripravila zo zlúčeniny z príkladu 6 a 1,1 ekv. triizopropylsilylchloridu podľa postupu všeobecného spôsobu A. Čistením HPLC elúciou etylacetát/hexánom 1:19 sa získalo 5,5 g žiadaného produktu ako jasný olej, výťažok 75 %.

Príklad 69

N,N-Dietyl-2-chlór-6-((chlórmetyl)dimetylsilyl)benzamid

Titulná zlúčenina sa pripravila zo zlúčeniny z príkladu 6 a 1,5 ekv. (chlórmetyl)dimetylsilylchloridu podľa postupu všeobecného spôsobu A. Čistením HPLC elúciou etylacetát/hexánom 1:9 sa získalo 5,4 g žiadanej zlúčeniny ako žltý olej, výťažok 85 %.

Príklad 70

N-Etyl-2-(trimetylsilyl)-3-tiofénkarboxamid

Zmes tiofénkarboxylovej kyseliny (20,0 g, 178 mmol), tionylchloridu (30 ml, 411 mmol) a 5 kvapiek DMF sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Tento roztok sa koncentroval za vákua a niekoľkokrát sa stripoval z toluénu, aby sa odstránili všetky stopy prebytočného tionylchloridu. Dietylamínhydrochlorid (29,03 g, 356 mmol) sa potom pridal k roztoku tejto surovej kyseliny v metylénchloride (50 ml). Pridal sa pyridín (31,64 g, 400 mmol) a po 1 hod. miešania sa reakčná zmes premyla 10% HCL, potom vodou, sušila sa nad síranom horečnatým, zahustila sa, rekryštalizovala z etylacetát/hexánu, aby sa získal N-etyl-3-tiofénkarboxamid ako žltohnedá látka s teplotou topenia 115-117 °C, výťažok 76 %.

1,3 M s-BuLi v cyklohexáne (37,23 ml, 48,4 mmol) sa prikvapkal k roztoku N-etyl-3-tiofénkarboxamidu (3,41 g, 22 mmol) a TMEDA (5,62 g, 48,4 mmol) v THF (100 ml), chladenému suchým ľadom/acetónom. Miešalo sa 30 min. pri -78 °C, a potom sa pridal naraz TMSCl (5,26 g, 48,4 mmol). Reakčná zmes sa pomaly zahrieva na 0 °C v priebehu 1 hodiny. Pridala sa

zriedená kyselina citrónová a extrahovalo sa trikrát etylacetátom. Spojené organické extrakty sa zahusťovali a čistili HPLC elúciou etylacetát/hexánom 3:7. Získalo sa 1,4 g titulnej zlúčeniny ako bielej látky s teplotou topenia 114-116 °C, výťažok 28 %.

Príklad 71

N,N-Dietyl-6-chlór-3-metyl-2-(trimetylsilyl)benzamid

Titulná zlúčenina sa pripravila zo zlúčeniny z príkladu 64 a 1,1 ekv. hexachlóretánu podľa postupu všeobecného spôsobu A. Čistením HPLC elúciou etylacetát/hexánom 1:9 sa získalo 1,5 g oleja, ktorý po určitej dobe kryštalizoval, teplota topenia 36-37 °C, výťažok 83 %.

Príklad 72

3-Chlór-N-etyl-2'-metyl-(1,1'-bifenyl)-2-karboxamid

Titulná zlúčenina sa pripravila podľa postupu všeobecného spôsobu D, iba sa použil 1-butanol namiesto metylénchloridu. Surový medziprodukt ďalej reagoval s 2-brómtoluénom, ako je opísané vo všeobecnom spôsobe D, aby sa získala titulná zlúčenina ako biela látka / rekryštalizovala z toluénu/, teplota topenia 131-134 °C, celkový výťažok 55 %.

Príklad 73

2-Chlór-N-etyl-6-(1-naftalényl)benzamid

Titulná zlúčenina sa pripravila zo zlúčeniny z príkladu f a 1-brómnaftalénu (0,76 g, 3,65 mmol) podľa postupu všeobecného spôsobu D. Získala sa ako biela látka, teplota topenia 181-182 °C, celkový výťažok 55 %.

Príklad 74

N,N-Dietyl-3-fluór-2-(trimetylsilyl)tiobenzamid

Zmes N,N-dietyl-3-fluórbenzamidu (4,69 g, 24 mmol) (viď Mills aj. " Riadená orto metalácia N,N-dietylbenzamidov. Och- rana orto polôh kremíkom a o-metyl skupinou", J. of Organic Chemistry 54: 4372-4385 (1989)). Lavenssonové činidlá (6,47 g, 16 mmol) a xylény (150 ml) sa refluxovali cez noc, a potom sa zahusťovali. Destiláciou guľčkovou kolónou (105-110 °C, 33,3 Pa) sa získalo 4,8 g N,N-dietyl-3-fluórtiobenzamidu ako žltý

olej, výťažok 95 %.

Táto zlúčenina a 1,8 ekv. TMSCl sa kombinovali podľa postupu všeobecného spôsobu A. Čistilo sa HPLC elúciou etylacetát/hexánom 1:9. Získalo sa 4,8 g titulnej zlúčeniny ako bielej látky s teplotou topenia 71-73 °C, výťažok 77 %.

Príklad 75

N,N-Dietyl-3-fluór-4-metyl-2-(trimetylsilyl)tiobenzamid

Titulná zlúčenina sa pripravila zo zlúčeniny z príkladu 74 a metyljodidu (3,0 ekv.) podľa postupu všeobecného spôsobu A. Rekryštalizovala z chladeného etylacetát/hexánu, čím sa získalo 2,5 g titulnej zlúčeniny s teplotou topenia 96-97 °C, výťažok 82 %.

Príklad 76

2-Chlór-N-etyl-6-(trimetylsilyl)tiobenzamid

Titulná zlúčenina sa pripravila zo zlúčeniny z príkladu 45 podľa postupu príkladu 51. Teplota topenia 156,0-159,0 °C.

Príklad 77

S-etyléster kyseliny 2-chlór-6-(trimetylsilyl)benzénkarbotiolovej

Zlúčenina z príkladu b (1,48 g, 6 mmol), metylénchlorid (50 ml), etántiol (0,44 g, 7 mmol) a 4-(N,N-dietylaminopyridínu) (0,86 g, 7 mmol) sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Táto zmes sa premyla 10% HCl, potom trikrát vodou, sušila sa nad síranom horečnatým a zahusťovala. Surový produkt sa čistil RC elúciou etylacetát/hexánom 1:3. Titulná zlúčenina sa získala ako jasný olej, výťažok 61 %.

Príklady 78-81

Nasledujúce zlúčeniny sa pripravili ako v príklade 77 za použitia vhodného tiolesteru v uvedených výťažkoch:

Zlúčenina	Názov zlúčeniny	Výťažok %
78	S-(1-metyletylester) kyseliny 2-chlór-6-(trimetylsilyl)- benzénkarbotiolovej	35

79	S-propylester kyseliny 2-chlór-6-(trimetylsilyl)- benzénkarbotiolovej	80
80	S-(1-metylpropyl)ester kyseliny 2-chlór-6-(trimetylsilyl)- benzénkarbotiolovej	47
81	S-(2-metylpropyl)ester kyseliny 2-chlór-6-(trimetylsilyl)- benzénkarbotiolovej	81

Príklad 82

N-Etyl-2-(trifluórmetyl)-6-(trimetylsilyl)benzamid

2-(trifluórmetyl)benzoylchlorid a etylamín sa kombinovali podľa postupu všeobecného spôsobu E1 a rekryštalizovali sa zo studeného hexánu, čím sa získalo 7,7 g N-etyl-2-(trifluórmetyl)benzamidu ako bielej látky, teplota topenia 73-76 °C, výťažok 67 %.

Táto zlúčenina a 2 ekv. TMSCl sa kombinovali podľa postupu všeobecného spôsobu C. Rekryštalizáciou z etylacetát/hexánu sa získali 2,0 g titulnej zlúčeniny ako bielej látky s teplotou topenia 134-135 °C, výťažok 69 %.

Príklad 83

N-Etyl-2-chlór-4-metyl-6-((chlórmetyl)dimetylsilyl)benzamid

Titulná zlúčenina sa pripravila zo zlúčeniny z príkladu f a (chlórmetyl)dimetylsilylu (2,0 ekv.) podľa postupu všeobecného spôsobu C. Rekryštalizáciou z etylacetátu sa získali 3,0 g titulnej zlúčeniny ako bielej látky s teplotou topenia 88-89 °C, výťažok 52 %.

Príklad 84

N,N-Dietyl-2,5-dichlór-6-(trimetylsilyl)benzamid

Titulná zlúčenina sa pripravila zo zlúčeniny z príkladu 39 a 1,5 ekv. hexachlóretánu podľa postupu všeobecného spôsobu A. Čistením RC elúciou etylacetát/hexán 1:4 sa získalo 320 mg žiadanej zlúčeniny ako bielej látky, teplota topenia 143-147 °C, výťažok 83 %.

Príklad 85

N,N-Dietyl-3-chlór-3-etyl-6-(trimetylsilyl)benzamid

Titulná zlúčenina sa pripravila zo zlúčeniny z príkladu 39 a etyljodidu (8,5 ekv.) podľa postupu všeobecného spôsobu A. Čistením RC elúciou etylacetát/hexán 1:4 sa získalo 1,3 g žiadanej zlúčeniny ako zeleného oleja, výťažok 57 %.

Príklad 86

N,N-Dietyl-2-chlór-3,6-bis(trimetylsilyl)benzamid

Titulná zlúčenina sa pripravila zo zlúčeniny z príkladu 39 a TMSCl (2 ekv.) podľa postupu všeobecného spôsobu A. Čistením HPLC elúciou etylacetát/hexán 1:4 sa získalo 0,9 g titúlnej zlúčeniny ako bielej látky, teplota topenia 93-96 °C, výťažok 37 %.

Príklad 87

N-Etyl-2-chlór-6-(etenyl dimetylsilyl)benzamid

Titulná zlúčenina sa pripravila zo zlúčeniny z príkladu f a vinyldimetylsilylchloridu (1,5 ekv.) podľa postupu všeobecného spôsobu C. Čistením HPLC elúciou etylacetát/hexán 1:4 sa získalo 630 mg žiadanej zlúčeniny ako bielej látky, teplota topenia 86-89 °C, výťažok 9 %.

Príklad 88

N,N-Dietyl-2-chlór-3-fluór-6-(trimetylsilyl)benzamid

N,N-dietyl-2-chlór-3-fluórbenzamid sa pripravil z N,N-dietyl-3-fluórbenzamidu (pripraveného z 3-fluórbenzoovej kyseliny a dietylaminu, ako je vyššie uvedené) a 1,4 ekv. hexachlóretánu podľa postupu všeobecného spôsobu A. Čistením HPLC elúciou etylacetát/hexán 1:4 sa získalo 3,3 g žiadanej zlúčeniny ako jasný olej, výťažok 83 %.

Táto zlúčenina a 2,0 ekv. TMSCl sa kombinovali podľa postupu všeobecného spôsobu A. Čistením HPLC elúciou etylacetát/hexán 3:7 sa získalo 2,2 g žiadanej zlúčeniny ako biely olej, výťažok 50 %.

Príklad 89

N-Etyl-2-chlór-6-(1,1-dimetyloxy)benzamid

1,3 s-BuLi v cyklohexáne (34 ml, 44 mmol) sa prikvapkal pod dusíkom k roztoku zlúčeniny z príkladu f (3,7 g 20 mmol) a TMEDA (6,0 ml, 40 mmol) v bezvodom THF (100 ml) pri -78 °C. Po 30 min. sa pridal MgBr₂.Et₂O (15,5 g, 60 mmol), roztok sa ohrial na izbovú teplotu, potom ochladil na -78 °C, miešal sa 60 min. pri -78 °C. Pridal sa t-butyl peroxybenzoát (4,3 g, 22 mmol), reakčná zmes sa ohriala na -30 °C a spracovala sa obvyklým spôsobom. Čistením HPLC elúciou etylacetát/hexán 3:17 sa získalo 1,7 g žiadanej zlúčeniny ako bielej látky s teplotou topenia 126-127 °C, výťažok 33 %.

Príklad 90

2-(1,1-Dimetyletyl-N-etyl-6-fluórbenzamid

Roztok zlúčeniny z príkladu g (3,17 g, 15 mmol), THF (100 ml), 2-metyl-2-propántiolu (2,7 g, 30 mmol) hydridu sodného (0,79 g, 33 mmol) sa miešal pri izbovej teplote cez noc s následným nočným refluxovaním. Zmes sa ochladila na izbovú teplotu, pridal sa nasýtený roztok hydrogénuhličitanu sodného (50 ml). Táto zmes sa extrahovala trikrát 50 ml dávkami etylacetátu. Tieto extrakty sa spojili, premyli dvakrát vodou, sušili sa nad síranom horečnatým a zahustili. Koncentrát sa čistil HPLC elúciou etylacetát/hexán 1:4. Oxazolinová zlúčenina sa získala ako žltý olej v 83 % výťažku.

Tento produkt sa spracoval nasledujúcimi krokmi 1,2,3,a 4.

Krok 1

Otvorenie oxazolinového kruhu:

2 M roztok trifluórmetánsulfónového anhydridu (1,5 ekv.) v metylénchloride sa prikvapkal pod dusíkom k 0,67 M roztoku oxazolinovej zlúčeniny (1 ekv.) v metylénchloride chladenému ľadom. Reakčná zmes sa miešala pri 0°C 1 min., potom sa vliala do rovnakého objemu ľadovej vody a intenzívne miešala 15 min. Organická vrstva sa dvakrát premyla 10% HCl, sušila sa nad síranom horečnatým a zahustila. Čistilo sa HPLC elúciou etylacetát/hexán na SiO₂.

Krok 2

Metylácia diazometánom

Čerstvo pripravený roztok diazometánu v bezvodom éteri sa pridal v nadbytku k éterickému roztoku produktu z kroku 1. Vzniknutý žltý roztok sa nechal stáť pri izbovej teplote cez noc. Potom sa pridalo 5 ml kyseliny octovej. Organická vrstva sa premyla 10% HCl a následne 2,5 M vodným roztokom NaOH, sušila sa nad síranom horečnatým a zahusťovala sa, aby sa získal N-metylovaný sulfónamid.

Krok 3

Zmydelnenie N-metylovaného sulfónamidu

N-metylovaný sulfónamid z kroku 2 sa miešal s KOH (3 ekv.) v DMSO pri 110 °C počas 3-4 hodín. Vzniknutý roztok sa potom ochladil, zriedil rovnakým objemom vody a extrahoval trikrát éterom. Vodná fáza sa okyslila 10% HCl a extrahovala trikrát éterom. Tieto druhé extrakty sa spojili, sušili nad síranom horečnatým a zahusťovali, aby sa získala 2,6-disubstituovaná kyselina benzoová.

Krok 4

Príprava 2,6-disubstituovaného N-etylbenzamid

2,6-disubstituovaná kyselina benzoová (1 ekv.) a oxalylchlorid (2,2 ekv.) z kroku 3 v toluéne s katalytickým DMF sa miešali pri izbovej teplote pod dusíkom 1 hodinu. Rozpúšťadlo sa odstránilo za vákua skôr než sa pridal ďalší toluén (50 ml), ktorý sa rovnako odstránil. Vzniknutý chlorid kyseliny sa rozpustil v metylénchloride (50 ml) a nechal sa reagovať so 70% etylamínom (3,3 ekv.) a miešal sa pri izbovej teplote ďalších 30 min. Organická vrstva sa premyla dvakrát 10% HCl a dvakrát vodou, sušila sa nad síranom horečnatým a zahusťovala sa, aby sa získala biela látka. Čistilo sa rekryštalizáciou etylacetát/hexánom. Vzniknutý konečný produkt sa rekryštalizoval z etylacetát/hexánu. Titulná zlúčenina sa získala ako biela látka s teplotou topenia 107-109 °C.

Príklad 93

2-(2,2-Dimetylpropyl)-N-etyl-6-fluórbenzamid

Roztok p,p'-di-t-butylbifenylu (5,559 g, 21 mmol), THF (100 ml) sa miešal pri 0 °C v atmosfére argónu. Pridal sa lítiový drôť v malých kúskoch (0,15 g, 21 mmol) a zmes sa miešala pri 0°C 24 hodín. Zmes sa ochladila na -78 °C a pridal sa

po kvapkách neopentylchlorid (2,0 g, 18,75 mmol). Zmes sa miešala pri -78 °C 1 hodinu a zlúčenina z príkladu g (3,17 g, 15 mmol) sa pridala naraz. Zmes sa stále miešala počas 4 hodín, a potom sa pridalo 50 ml nasýteného roztoku kyslého uhličitanu sodného. Táto zmes sa extrahovala trikrát 50 ml dávkami etylacetátu. Tieto extrakty sa spojili, premyli dvakrát vodou, sušili sa nad síranom horečnatým a zahustili. Surový koncentrát sa čistil HPLC elúciou etylacetát/hexán 1:4. Oxazolín sa získal ako jasný olej s 27 % výťažkom.

Tento produkt sa potom spracoval krokmi 1,2,3 a 4 z príkladu 90. Vzniknutý konečný produkt sa rekryštalizoval z etylacetát/hexánu. Titulná zlúčenina sa získala ako biela látka s teplotou topenia 125-126 °C.

Príklad 94

N-Etyl-2-fluór-6-(2-metylfenyl)benzamid

Roztok 2-brómtoluénu (2,82 g, 16,5 mmol), THF (100 ml) sa miešal magneticky pri -78 °C v atmosfére argónu. Prikvapkalo sa 1,3 M s-BuLi v cyklohexáne (13,85 ml, 18 mmol). Zmes sa miešala 0,5 hod. a zlúčenina z príkladu g (3,17 g 15 mmol) sa pridala naraz. Zmes sa stále miešala počas 4 hodín, a potom sa pridalo 50 ml nasýteného roztoku kyslého uhličitanu sodného. Táto zmes sa extrahovala trikrát 50 ml dávkami etylacetátu. Tieto extrakty sa spojili, premyli dvakrát vodou, sušili sa nad síranom horečnatým a zahustili. Koncentrát sa čistil HPLC elúciou etylacetát/hexán 1:4. Oxazolín sa získal ako jasný olej so 73 % výťažkom.

Tento produkt sa potom spracoval krokmi 1,2,3 a 4 z príkladu 90. Vzniknutý konečný produkt sa rekryštalizoval z etylacetát/hexánu. Titulná zlúčenina sa získala ako biela látka s teplotou topenia 75-77 °C.

Príklad 95

2-Chlór-N-(1-metyletyl)-N-propyl-6-(trimetylsilyl)benzamid

Roztok propionylchloridu (23,13 g, 250 mmol) v éteri (100 ml) sa prikvapkal k roztoku izopropylamínu (29,56 g, 500 mmol) v éteri (100 ml) chladeného ľadom. Reakčná zmes sa miešala pri izbovej teplote 1 hodinu a sfiltrovala sa, aby sa odstránil izopropylamín hydrochlorid. Roztok N-izopropylpropiónamidu

(37 % filtrátu, asi 92 mmol) sa zriedil THF (90 ml) a ochladil v ľadovom kúpeli, zatiaľ čo sa prikvapával roztok bóran-dimetylsulfidu (100 ml, 200 mmol). Reakčná zmes sa miešala pri izbovej teplote 1 hodinu, a potom sa refluxovala 2 hodiny. Počas chladenia ľadom sa prebytok bóran-dimetylsulfidu odstránil prikvapkaním metanolu (30 ml) a zmes sa nechala stáť pri izbovej teplote cez noc. Roztok sa prebublával plynným HCl a získal sa N-propyl-izopropylamín hydrochlorid.

Trietylamín (22,89 ml, 200 mmol) sa pridal ku zmesi zlučieniny z príkladu b (2,47 g, 10 mmol) a N-propyl-izopropylamínhydrochloridu (asi 92 mmol) v toluéne (100 ml). Reakčná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc, potom sa delila medzi zriedenú kyselinu citrónovú a etylacetát. Organická vrstva sa premyla soľankou, sušila sa síranom horečnatým a zahustila. Získalo sa 2,50 g titulnej zlučieniny ako voskovej jantárovej látky, výťažok 80 %.

Príklad 96

2-Chlór-N-etyl-N-(1-metylheptyl)-6-(trimetylsilyl)benzamid

Roztok acetylchloridu (7,11 ml, 100 mmol) sa prikvapkal k roztoku 1-metylheptylamínu (8,30 g, 64 mmol) a trietylamínu (20,91 ml, 150 mmol) v THF (100 ml) chladeného ľadom. Reakčná zmes sa miešala pri izbovej teplote 1 hodinu, a potom sa zriedila etylacetátom a premyla dvakrát 10% HCl, dvakrát nasýteným roztokom kyslého uhličitanu sodného a dvakrát soľankou. Organická vrstva sa sušila nad síranom horečnatým a zahustila sa. Získalo sa 8,13 g N-(1-metylhept-1-yl)acetamidu, výťažok 73 %.

2 M roztok bóran-dimetylsulfidu (31,5 ml, 63 mmol) v THF sa prikvapkal k roztoku N-(1-metylhept-1-yl)acetamidu (5,13 g 30 mmol) v THF (60 ml) chladeného ľadom. Reakčná zmes sa miešala pri izbovej teplote 1 hodinu, potom sa cez noc refluxovala. Počas chladenia ľadom sa prebytok bóran-dimetylsulfidu odstránil prikvapkaním metanolu (10 ml) a zmes sa nechala stáť pri izbovej teplote cez noc. Amínhydrochlorid sa nevyzrážal, keď sa pridal ku zmesi plynný HCl, preto sa amínhydrochlorid extrahoval zriedenou HCl. Kyslý vodný roztok sa extrahoval éterom, zalkalizoval a extrahoval etylacetátom. Etylacetátový roztok sa sušil nad síranom

horečnatým a zahustil, aby sa získalo 3,70 g nečistého N-etyl-N-(1-metylheptyl)amínu ako jantárového oleja.

Trietylamín (2,02 g, 20 mmol) sa pridal ku zmesi zlúčeniny z príkladu b (2,47 g, 10 mmol) a N-etyl-N-(1-metylheptyl)amínu (3,15 g, 20 mmol) v toluéne (250 ml). Reakčná zmes sa miešala pri izbovej teplote 2,5 hod., potom sa delila medzi zriedenú kyselinu citrónovú a etylacetát. Organická vrstva sa premyla nasýteným roztokom kyslého uhličitanu sodného, potom soľankou, potom sa sušila nad síranom horečnatým a zahustila. Destiláciou vo vákuu guľčikovou kolónou sa získala frakcia pri 157 °C. Získalo sa 1,16 g titulnej zlúčeniny ako jantárového oleja, výťažok 38 %.

Príklad 97

2-(Difluórmetyl)-N,N-dietyl-6-(trimetylsilyl)benzamid

Zlúčenina z príkladu 2 (9,96 g, 40 mmol) a roztok DMF (3,65 g, 50 mmol) v THF (20 ml) sa kombinovali podľa postupu všeobecného spôsobu A. Reakčná zmes sa rozdelila medzi zriedenú kyselinu citrónovú a etylacetát. Organická vrstva sa premyla nasýteným roztokom kyslého uhličitanu sodného, potom soľankou. Sušila sa síranom horečnatým a zahustila sa. Získalo sa 8,35 g N,N-dietyl-2-trimetylsilyl-6-formylbenzamidú ako bielej látky s teplotou topenia 63,5-65,5 °C, výťažok 75 %.

DAST (0,63 ml, 4,8 mmol) sa pridal k roztoku N,N-dietyl-2-trimetylsilyl-6-formylbenzamidú (665 mg, 2,4 mmol) v 20 ml metylénchloridu chladeného ľadom. Roztok sa ohrial na izbovú teplotu, miešal sa 17 hodín, potom sa pridal ďalší DAST (1,0 ml, 7,6 mmol). Táto zmes sa miešala celý nasledujúci deň, potom sa vliala na ľadovú vodu (50 ml). Metylénchloridový roztok sa sušil nad síranom horečnatým a zahustil. Získalo sa 690 mg titulnej zlúčeniny ako jantárový olej, výťažok 96 %.

Príklad 98

N,N-Dietyl-2-(fluórmetyl)-6-(trimetylsilyl)benzamid

Tetrahydroboritan sodný (1,0 g, 26,4 mmol) sa pridal k N,N-dietyl-2-trimetylsilyl-6-formylbenzamidú, pripraveného v príklade 97 (5,54 g, 20 mmol) v absolutnom etanole (100 ml). Po 3 hodinách sa zmes zriedila éterom, extrahovala trikrát

soľankou, sušila sa nad síranom horečnatým a zahustila sa. Rekryštalizáciou z etylacetát/hexánu 1:1 sa získalo 4,12 g. N,N-dietyl-2-trimetylsilyl-6-hydroxybenzamidú ako bielej látky s teplotou topenia 81-82,5 °C, výťažok 74 %.

Roztok DAST (0,66 ml, 5,0 mmol) sa pridal k roztoku tejto zlúčeniny (1,395 g, 5,0 mmol) v 40 ml metylénchloridu chladeného ľadom. Reakčná zmes sa ohriala na izbovú teplotu a miešala sa 4 hodiny. Potom sa vliala na ľadovú vodu a extrahovala sa metylénchloridom. Metylénchloridové extrakty sa spojili, sušili nad síranom horečnatým a zahustili. Získalo sa 1,38 g titulnej zlúčeniny ako jantárový olej, výťažok 98 %.

Príklad 99

2-Chlór-6-(trimetylsilyl)-2,2-dimetylhydrazid kyseliny benzoovej

Roztok zlúčeniny z príkladu b (1,486 g, 6 mmol), 50 ml metylénchloridu, 1,1-(dimetyl)hydrazínu (0,42 g, 7 mmol) a pyridínu (0,55 g, 7 mmol) sa miešal pri izbovej teplote cez noc. Reakčná zmes sa premyla 10% HCl a trikrát vodou, potom sa sušila nad síranom horečnatým a zahustila. Titulná zlúčenina sa rekryštalizovala ako biela látka s teplotou topenia 134-135 °C, výťažok 43 %.

Príklady 101-108

Nasledujúce príklady sa pripravili zo zlúčeniny príkladu b a vhodného amínu refluxovaním v toluéne alebo reakciou v dioxáne pri izbovej teplote cez noc v prítomnosti zachytávača kyseliny, ako je trietylamín. Teplota topenia zlúčenín, ktoré sú pevné látky pri izbovej teplote, je uvedená v °C.

Zlúčenina	Meno zlúčeniny	teplota topenia
101	2-chlór-N-((4-(1,1-dimetyletyl)-fenyl)-netyl)-N-metyl)-6-(trimetylsilyl)-benzamid	-
102	2-chlór-N-((4-(trifluórmetyl)fenyl)-metyl)-6-(trimetylsilyl)benzamid	159-160
103	2-chlór-N-metyl-N-((4-(trifluórmetyl)fenyl)metyl)-6-(trimetylsilyl)benzamid	85- 86

104	2-chlór-N-(6,6 dimetyl-2-heptén-4-ynyl)- N-etyl-6-(trimetylsilyl)benzamid	-
105	2-chlór-N-metyl-N-(3-fenyl-2-propenyl)- -6-(trimetylsilyl)benzamid	-
106	2-chlór-N-2-propenyl-6-(trimetylsilyl) benzamid	97- 99
107	2-chlór-N-(1,1-dimetyl-2-propynyl-6- (trimetylsilyl)benzamid	155-157
108	2-chlór-N-(2-propinyl-6-(trimetylsilyl) benzamid	112-114

Príklad 109

Etylester kyseliny (2-chlór-6-(trimetylsilyl)fenyl)karbamovej

Zmes zlúčeniny z príkladu h (10 mmol) a etanolu (75 ml) sa refluxovala 1 hodinu. Reakčná zmes sa zahustila a zostatok sa rozpustil v etylacetáte. Roztok sa premyl dvakrát vodou, čím sa odstránilo rozpúšťadlo, aby sa získal surový produkt, ktorý sa rekryštalizoval z hexánu. GC/MS ukázali zvyšky izokyanatanu. Látka sa rozpustila v etanole a opäť sa refluxovala s asi 0,1 g diazobisbicyklooktánu. FID/GC dokázala úplnosť reakcie, a tak sa etanol odstránil a získala sa titulná zlúčenina s teplotou topenia 109-110 °C.

Príklad 110

N-(2-Chlór-6-(trimetylsilyl)fenyl)-N'-etylmočovina

K roztoku zlúčeniny z príkladu h (4 mmol) v 50 ml toluénu sa pridal 70% etylamín (4 ml). Roztok sa miešal 0,5 hod. a nechal sa stáť cez noc. Pridal sa etylacetát/hexán a zmes sa premyla vodou. Organická vrstva sa zahusťovala polotuhou látkou, ktorá sa rozotrela s hexánom. Titulná zlúčenina sa získala filtráciou ako 0,9 g kryštálov s teplotou topenia 161-163 °C, výťažok 83 %.

Príklad 111

1,1-Dimetyletylester kyseliny (2-chlór-6-(trimetylsilyl)fenyl)karbamovej

o-Chlórfenyilizokyanatan (160 mmol) sa rozpustil v toluéne

(250 ml) a pridal sa terc.-butanol (12,9 g, 174 mmol). Reflu-
xovalo sa cez noc a ochladený roztok sa sfiltroval. Rozpúšťad-
lo sa odstránilo, z filtrátu a získal sa 1,1-dimetyletylester
(2-chlórfenyl)karbamovej kyseliny.

Táto zlúčenina sa spojila s t-BuLi v THF pri 71 °C vyššie
uvedeným spôsobom, a potom reagovala s TMSCl. Titulná
zlúčenina sa získala ako 1,3 g kryštálov s teplotou topenia
90-91 °C.

Príklady 112-114

- zlúčenina 112: (Z)-(2-chlór-N-1-propenyl-6-(trimetylsilyl)-
benzamid
- zlúčenina 113: (E)-(2-chlór-N-1-propenyl-6-(trimetylsilyl)-
benzamid

zlúčenina 114: A zmes 50:50 zlúčenín 112 a 113

Zlúčenina z príkladu 106 (17 mmol) a Wilkinsonov
katalyzátor tris(trifenylfosfín)ródium(I) chlorid (80 mg) sa
rozpustili v toluéne (100 ml) a refluxovali sa 4 dni. Zmes sa
sfiltrovala silikagélom, ktorý sa premyl etylacetátom a spojil
s filtrátom. Rozpúšťadlo sa odstránilo a zmes sa delila RC
elúciou etylacetát/hexánom 1:9. Získali sa dve frakcie
s rôznymi tlc škvrnami. Prvá frakcia sa zahustila, získala sa
látka, ktorá sa rekryštalizovala z hexánu. Získala sa
zlúčenina 114, teplota topenia 100,0-105,0 °C. Táto látka sa
čistila RC elúciou hexánom ako rozpúšťadlom. Získala sa
zlúčenina 112, teplota topenia 140,0-141,0 °C a zlúčenina
• 113, teplota topenia 101,0 - 102,0 °C ako čisté izoméry.

• Príklad 115

2-Chlór-N-etyl-6-(trimetylstanyl)benzamid

1,3 M s-BuLi v cyklohexáne (25,8 ml, 33,5 mmol) sa prik-
vapkalo k 1,0 M roztoku zlúčeniny z príkladu f (2,80 g, 15,3
mmol) a TMEDA (3,55 g, 30,6 mmol) v THF (100 ml), chladenému
na -78 °C. Vzniknutá zmes sa miešala 15 min. pri -78 °C, a po-
tom sa pridal hexametyldicín (5,0 g, 15,3 mmol). Zmes sa
ohriala na -60 °C, a potom sa rozdelila medzi éter a vodu.
Éterický roztok sa sušil nad síranom horečnatým a zahustil sa.
Čistilo sa chromatograficky pomocou silikagélu elúciou

etylacetát/hexánom 1:4, aby sa získalo 4,10 g titulnej zlúčeniny ako bielej látky s teplotou topenia 78-80 °C, výťažok 77 %.

Príklad 116

2-Chlór-N-etyl-6-(9-fenantrenyl)benzamid

Titulná zlúčenina sa pripravila reakciou 9-brómnaftalénu (0,94 g, 3,65 mmol) podľa postupu všeobecného spôsobu D. Získalo sa 0,55 g bielej látky, teplota topenia 189-191 °C, celkový výťažok 56 %.

Príklad 117

N-Etyl-2-fluór-6-(trimetylsilyl)benzamid

2-fluórbenzoylchlorid (2 g, 12,6 mmol) a 70% vodný roztok dietylamínu (1,78 g, 27,7 mmol) sa kombinovali v metylénchloride podľa postupu všeobecného spôsobu E1. Destiláciou guličkovou kolónou sa získalo 1,85g N-etyl-2-fluórbenzamidu ako bezfarebný olej, výťažok 87 %.

Roztok 1,3 M s-BuLi v cyklohexáne (20,3 ml, 26,4 mmol) sa pridal k roztoku N-etyl-2-fluórbenzamidu (2,00 g, 11,98 mmol) v THF (75 ml) a éteru (75 ml), chladenému éter/kvapalným dusíkom, aby sa zabezpečila vnútorná reakčná teplota pod -95 °C. Vzniknutá reakčná zmes sa miešala 30 min. pri tejto teplote s TMSCl (1,43 g, 13,2 mmol) a zmes sa ohriala na 0 °C. Po 2 hodinách sa zmes vliala do vody. Organická vrstva sa sušila nad síranom horečnatým a zahustila sa. Čistilo sa chromatograficky pomocou silikagélu elúciou etylacetát/hexánom 3:7. Získalo sa 0,45 g titulnej zlúčeniny ako bielej látky s teplotou topenia 86-87 °C, výťažok 16 %.

Príklad 118

1-(3-Fluór-2,6-bis(trimetylsilyl)benzoyl)pyrolidín

2-Fluórbenzoylchlorid (2 g, 12,6 mmol) sa kombinoval s pyrolidínom podľa postupu všeobecného spôsobu E1 alebo E2, aby sa získal N-(3-fluórbenzoyl)pyrolidín.

Roztok 1,3 M s-BuLi v cyklohexáne (23,91 ml, 31,1 mmol) sa pridal k roztoku TMEDA (3,97 g, 34,2 mmol) v THF (40 ml) a éteru (75 ml), chladenému éter/kvapalným dusíkom (-90 °C). Potom sa pridal N-(3-fluórbenzoyl)pyrolidín (5,0 g, 25,9

mmol) v minimálnom množstve THF. Vzniknutá reakčná zmes sa miešala 15 min. pri $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$, a potom sa pridala jedna dávka TMSCl (6,75 g, 62,2 mmol). Zmes sa ohriala na izbovú teplotu. Pridala sa zriedená kyselina citrónová a zmes sa extrahovala éterom (3×). Éterické extrakty sa spojili a sušili sa nad síranom horečnatým, zahustili sa a čistili HPLC elúciou etylacetát/hexánom 3:7. Získalo sa 0,45 g titulnej zlúčeniny ako olej, výťažok 45 %, ktorý stáťm stuhol na bielu látku s teplotou topenia $97\text{--}100\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Príklad 119

2-Chlór-N,N-dietyl-6-(trimetylgermyl)benzamid

- Roztok 1,3 M s-BuLi v cyklohexáne (21,8 ml, 28,3 mmol) sa prikvapkal k roztoku zlúčeniny z príkladu e (4,6 g, 21,7 mmol) v THF (60 ml), chladenému suchým ľadom/acetónom. Vnútor-
ná reakčná teplota sa udržiavala pod $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Táto reakčná zmes sa miešala 45 min. pri $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, a potom sa ochladila prikvapka-
ním roztoku trimetylchlórgermánu (5,0 g, 32,6 mmol) v THF (30 ml). Opäť sa vnútorná reakčná teplota udržiavala pod $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Zmes sa ohriala na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a zriedila éterom. Ten sa premyl 10% HCl (2×), potom nasýteným roztokom kyslého uhličitanu sodného. Éterová fáza sa sušila nad síranom horečnatým a zahustila sa. Čistila sa HPLC elúciou 6% etylacetátom v hexáne. Získalo sa 3,2 g titulnej zlúčeniny ako bielej látky s teplotou topenia $47\text{--}48\text{ }^{\circ}\text{C}$, výťažok 45 %.

Príklad 120

2-Bróm-N-(2-metylfenyl)-2-(trimetylsilyl)benzamid

- Zlúčenina z príkladu c (0,95 g, 356 mmol), tionylchlorid (15 ml) a 1 kvapka DMF sa spojili a miešali pri izbovej teplo-
te cez noc. Pridal sa toluén (50 ml) a zmes sa zahustila do sucha. Tento postup sa opakoval trikrát a zbytok sa rozpustil v metylénchloride (50 ml). 2-Metylanilín (0,37 g, 3,5 mmol) a trietylamín (0,39 g, 3,5 mmol) sa potom pridali a zmes sa miešala cez noc. Zmes sa premyla 10% HCl, potom dvakrát vodou, sušila sa nad síranom horečnatým a zahustila sa. Titulná zlú-
čenina sa rekryštalizovala z hexánu ako žltohnedá látka s tep-
lotou topenia $113\text{--}115\text{ }^{\circ}\text{C}$, výťažok 71 %.

Príklad 121

N-(2-Metylfenyl)-2-(trimetylsilyl)benzamid

Zlúčenina z príkladu 120 (0,95 g, 35 mmol) v THF (50 ml) sa ochladila na -78 °C v atmosfére dusíka a magneticky sa miešala. Pridal sa po kvapkách roztok 1,3 M s-BuLi v cyklohexáne (2 ml, 26 mmol). Vzniknutá reakčná zmes sa miešala 30 min. a pridalo sa 25 ml 25% kyseliny citrónovej. Zmes sa potom extrahovala etylacetátom. Extrakty sa spojili a premývali soľankou a dvakrát vodou, sušili sa nad síranom horečnatým a zahusťili sa. Titulná zlúčenina sa rekryštalizovala z etylacetát/hexánu ako biela látka s teplotou topenia 117-119 °C, výťažok 54 %.

Príklad 122

~~2-Chlór-N-etyl-6-(2-naftalényl)benzamid~~

Titulná zlúčenina sa pripravila z 2-brómnaftalénu podľa postupu všeobecného spôsobu D. Získala sa ako biela látka s teplotou topenia 182-184 °C, výťažok 60 %.

Príklad 123

N-Etyl-2-fluór-6-(1-metylcyklopentyl)benzamid

p,p'-Di-t-butylobifenyl (13,27 g, 51,0 mmol) sa pridala pri 0 °C v atmosfére argónu k lítiovému piesku a zmes sa miešala pri 0 °C cez noc. Zmes sa potom ochladila na -78 °C a pridala sa 1-chlór-1-metylcyklopentán (3,0 g, 25,3 mmol) v THF (25 ml). (1-Chlór-1-metylcyklopentán, jasný olej s bodom varu 87-88 °C pri 2 kPa, sa získal chloráciou 1-metylcyklopentanolu plynným chlorovodíkom). Táto zmes sa miešala 15 min. a pridala sa zlúčenina z príkladu g (5,34 g, 25,3 mmol). Zmes sa miešala pri -78 °C počas 1 hodiny, skôr ako sa vliala do vody (250 ml). Vodná vrstva sa extrahovala trikrát éterom. Tieto extrakty sa spojili, sušili sa nad síranom horečnatým a zahusťili sa. Získal sa 2-(2-fluór-6-(1-metylcyklopentyl)fenyl)-4,5-dihydro-4,4-dimetyloxazol ako jasný olej, výťažok 40 %.

Tento oxazolín sa potom spracoval krokmi 1,2,3 a 4 z príkladu 90. Vzniknutý konečný produkt sa rekryštalizoval z etylacetát/hexánu ako biela látka s teplotou topenia 116-117 °C.

Príklad 124

N-Etyl-3-(trimetylsilyl)-4-pyridínkarboxamid

Roztok 4-pyridínkarboxylovej kyseliny (20 g, 160 mmol), v tionylchloride (60 ml) sa miešal pri izbovej teplote cez noc. Potom sa prebytok tionylchloridu odstránil vo vákuu. Tuhý zbytok sa pridal pri -5°C ku zmesi 70% vodného roztoku etylamínu a metylénchloridu (200 ml). Zmes sa miešala pri izbovej teplote 18 hodín. Potom sa pridala voda. Organická vrstva sa izolovala, premyla vodou, soľankou, sušila sa a zahustila. Získalo sa 9,5 g surového N-etyl-4-pyridínkarboxamidu.

Roztok N-etyl-4-pyridínkarboxamidu v THF reagoval s diizopropylamidom lítnym (pripraveným z diizopropylamidom a 2,5 M n-BuLi v hexáne podľa spôsobu príkladu 250) a schladil sa TMSCl ako v kroku c príkladu 248. Titulná zlúčenina sa čistila chromatograficky elúciou najskôr 20%, potom 70% etylacetát/hexánom. Získala sa ako biela látka s teplotou topenia 93-95 °C.

Príklad 125

2-Chlór-N-etyl-N-(2-furylmetyl)-6-(trimetylsilyl)benzamid

1,0 M roztok bis(trimetylsilyl)amidu sodného (7,7 ml, 7,7 mmol) sa pridal po kvapkách ku zlúčenine z príkladu 32 (2,15 g, 7,0 mmol) v THF (30 ml). Táto zmes sa miešala 1 hodinu a pridal sa roztok etyljodidu (1,31 g, 8,4 mmol) v THF (15 ml). Vzniknutá reakčná zmes sa miešala cez noc pri izbovej teplote, a potom sa rozdelila medzi etylacetát a zriedenú kyselinu citrónovú. Organický roztok sa premýval dvakrát nasýteným roztokom kyslého uhličitánu sodného a trikrát soľankou. Sušil sa nad síranom horečnatým a zahustil. Titulná zlúčenina sa získala ako jantárový olej, výťažok 77 %.

Príklad 126

2-Chlór-N,N-bis(1-metyletyl)-6-(trimetylsilyl)benzamid

Zlúčenina z príkladu b (2,47 g, 10 mmol) diizopropylamín (2,23 g, 22 mmol) a toluén (25 ml) sa kombinovali podľa postupu všeobecného spôsobu E2. Surový produkt sa rekryštalizoval z etylacetát/hexánu a získal sa ako 1,75 g bielej látky s teplotou topenia 96-97,5 °C, výťažok 58 %.

Príklad 127

N-Etyl-N-((metoxymetyl)-2-metyl)-6-(trimetylsilyl)benzamid

Zlúčenina z príkladu 50 (1,33 g, 5,0 mmol) a metyljodid (2,8 g, 20 mmol) sa kombinovali podľa postupu všeobecného spôsobu B. Vzniknutá reakčná zmes sa rozdelila medzi etylacetát a nasýtený roztok kyslého uhličitanu sodného. Organický roztok sa premyl soľankou, sušil sa nad síranom horečnatým a zahustil. Získala sa titulná zlúčenina ako olej v kvantitatívnom výťažku.

Príklad 128

2-Chlór-N-(2-etoxyetyl)-N-etyl-6-(trimetylsilyl)benzamid

Zlúčenina z príkladu b (4,94 g, 20 mmol) 2-etoxyetylamin (3,92 g, 44 mmol) a toluén (35 ml) sa kombinovali podľa postupu všeobecného spôsobu E1. Surový produkt sa rekryštalizoval z vodného roztoku etanolu a získalo sa 3,97 g N-(2-etoxyetyl)-2-chlór-6-(trimetylsilyl)benzamidu ako 1,75 g, bielej látky s teplotou topenia 71-73 °C, výťažok 66 %.

1,0 M roztok bis(trimetylsilyl)amidu sodného (7,7 ml, 7,7 mmol) sa pridal po kvapkách v priebehu 5 min. k roztoku N-(2-etoxyetyl)-2-chlór-6-(trimetylsilyl)benzamidu (2,1 g, 7 mmol) v THF (30 ml). Táto zmes sa miešala 1 hodinu pri izbovej teplote a pridal sa roztok etyljodidu (1,31 g, 8,4 mmol) v THF (15 ml) za slabého uvoľňovania tepla. Vzniknutá reakčná zmes sa miešala cez noc pri izbovej teplote, a potom sa delila medzi etylacetát a zriedenú kyselinu citrónovú. Etylacetátová fáza sa premývala nasýteným roztokom kyslého uhličitanu sodného a soľankou, sušila sa nad síranom horečnatým a zahustila. Titulná zlúčenina sa získala ako 1,9 g jantároveho oleja, výťažok 83 %.

Príklady 129-163

Nasledujúce zlúčeniny 129-134 a 144-163 v odpovedajúcich príkladoch sa pripravili reakciou zlúčeniny z príkladu b a vhodného amínu podľa postupu všeobecného spôsobu E1.

Zlúčeniny 135-142 v odpovedajúcich príkladoch sa pripravili reakciou zlúčeniny z príkladu b a vhodného amínu v

dioxáne za prítomnosti malého molárneho prebytku trietylamínu podľa postupov aminácie opísaných vyššie.

Teploty topenia zlúčenín, ktoré sú tuhé látky pri izbovej teplote sú uvedené v °C.

Zlúčenina	Názov zlúčeniny	Teplota topenia
129	2-chlór-N-cyklohexyl- 6-(trimetylsilyl)benzamid	198,5- 200,5
130	N-(2-chlór-6-(trimetylsilyl)benzoyl- 2,6-dimetylmorfolín	-
131	N-(2-chlór-6-(trimetylsilyl)benzoyl- 2,6-dimetylpipeidín	187,5- 190
132	N-(2-chlór-6-(trimetylsilyl)benzoyl- morfolín	110 - 111,5
133	N-(2-chlór-6-(trimetylsilyl)benzoyl- metylpipeidín	76 - 77,5
134	N-(2-chlór-6-(trimetylsilyl)benzoyl- pipeidín	111 - 113
135	2-chlór-N-(2-pyridinylmetyl)-6- (trimetylsilyl)benzamid	84 - 88
136	2-chlór-N-((4-metoxifenyl)metyl)- 6-(trimetylsilyl)benzamid	100 - 103
137	2-chlór-N-((4-nitrofenyl)metyl)-6- (trimetylsilyl)benzamid	131 - 135
138	2-chlór-N-(2-tienylmetyl)- 6-(trimetylsilyl)benzamid	120 - 122
139	2-chlór-N-((3-metoxifenyl)metyl)- 6-(trimetylsilyl)benzamid	85 - 87
140	2-chlór-N-((3,4,5-metoxifenyl)metyl)- 6-(trimetylsilyl)benzamid	128 - 130
141	2-chlór-N-((3-nitrofenyl)metyl)- 6-(trimetylsilyl)benzamid	121 - 122
142	2-chlór-N-(kyanometyl)-6- (trimetylsilyl)benzamid	145 - 147
144	N-(1,3-benzodioxol-5-ylmetyl)-2-chlór- 6-(trimetylsilyl)benzamid	138 - 140
145	2-chlór-N-(4-pyridinylmetyl)- 6-(trimetylsilyl)benzamid	122 - 125

146	2-chlór-N-(2-etoxyetyl)-6-(trimetylsilyl)benzamid	75	-	77
147	2-chlór-N-(2-metyl-2-propenyl)-6-(trimetylsilyl)benzamid	118	-	121
148	1-(2-chlór-6-(trimetylsilyl)benzoyl)-1,2,3,6-(tetrahydro)pyridín	109	-	111
149	1-(2-chlór-6-(trimetylsilyl)benzoyl)-dihydro-2,5-dimetyl-1H-pyrol	75	-	77
150	2-chlór-N-(cyklopropylmetyl)-6-(trimetylsilyl)benzamid	99	-	101
151	2-chlór-N-(1-metylpropyl)-6-(trimetylsilyl)benzamid, (r)-	148	-	149
152	2-chlór-N-(1-metylpropyl)-6-(trimetylsilyl)benzamid, (s)-	149	-	150
153	N-(2-brómetyl)-2-chlór-6-(trimetylsilyl)benzamid	101	-	103
154	2-chlór-N-(2-hydroxy-1-metyletyl)-6-(trimetylsilyl)benzamid	108	-	111
155	2-chlór-N-(2-fluóretyl)-6-(trimetylsilyl)benzamid	103	-	105
156	2-chlór-N-(2-(1-metyletyl)fenyl)-6-(trimetylsilyl)benzamid	92	-	94
157	2-chlór-N-(2-etoxyfenyl)-6-(trimetylsilyl)benzamid	73	-	76
158	2-chlór-N-(cyklopentylfenyl)-6-(trimetylsilyl)benzamid	110	-	113
159	2-chlór-N-(2-metoxifyfenyl)-6-(trimetylsilyl)benzamid	75	-	76
160	2-chlór-N-((4-nitrofenyl)metyl)-6-(trimetylsilyl)benzamid	88	-	90
161	2-chlór-N-(1-fenyletyl)-6-(trimetylsilyl)benzamid	129	-	132
162	2-chlór-N-(2-metylpropyl)-6-(trimetylsilyl)benzamid	132	-	133
163	2-chlór-N-cyklobutyl-6-(trimetylsilyl)benzamid	145	-	146

Príklad 143

N-Etyl-N-(hydroxymetyl)-2-metyl-6-(trimetylsilyl)benzamid

Zlúčenina z príkladu 127 (0,80 g, 2,9 mmol) sa refluxovala v zmesi acetonitrilu (20 ml) a 2 N HCl (20 ml). V priebehu 2 hodín reakcia skončila podľa GLC. reakčná zmes sa ochladila a rozdelila sa medzi éter a vodu. Éterická fáza sa zahustila a čistila sa RC elúciou etylacetát/hexánom 1:4, potom sa rekryštalizovala z hexánu. Získalo sa 160 mg titulnej zlúčeniny ako bielej látky, výťažok 21 %.

Príklad 164

2-Chlór-N-metyl-N-(1-metyletyl)-6-(trimetylsilyl)benzamid

Tionylchlorid (1,5 g, 12 mmol) sa rozpustil v metylénchloride (50 ml) a pridala sa pomaly po kvapkách zlúčenina z príkladu 154 (rozpustená v metylénchloride 50 ml). Pridala sa kvapka DMF a zmes sa miešala cez noc. Potom sa pridala voda a zmes sa extrahovala etylacetátom. Vzniknutá tuhá látka sa rekryštalizovala z 5% etylacetát/hexánu. Získalo sa 2,2 g 2-chlór-N-(2-chlór-1-metyletyl)-6-(trimetylsilyl)benzamidu s teplotou topenia 150-151 °C, výťažok 73 %.

Táto zlúčenina (1,5 g, 5,0 mmol) sa rozpustila v THF (50 ml) a pridalo sa 5,5 ml 1 M roztoku t-butoxidu draselného (5,5 mmol). Po 4 hodinách státia sa pridala voda a zmes sa extrahovala etylacetátom. Po odstránení rozpúšťadla sa získal olej, identifikovaný ako 2-(2-chlór-6-(trimetylsilyl)fenyl)-4,5-dihydro-4-metyloxazol.

Táto zlúčenina (2,67 g 10 mmol) a oxóniumfluórboritan (1,5 g, 10 mmol) sa rozpustili v metylénchloride a miešali sa 18 dní. Ku zmesi sa pridal éter a zrazenina sa izolovala. Produkt, identifikovaný ako 2-(2-chlór-6-(trimetylsilyl)-fenyl)-4,5 dihydro-3,4-dimetyl-oxazóliumtetrafluórboritan sa rekryštalizoval novým rozpúšťaním v metylénchloride a pridaním éteru k teplote zákalu. Teplota topenia 155-157 °C.

Táto zlúčenina (1,9 g, 5,1 mmol) a kyánbórohydrid sodný (0,32 g) sa pridali k metanolu a zmes sa miešala cez noc. Zmes sa sfiltrovala a ku kryštalizačnému lúhu sa pridala voda. Extrahovalo sa etylacetátom a po odstránení rozpúšťadla sa získal olej. Ten sa rozpustil v 50% etylacetát/hexáne a sfiltroval cez silikagél. Odstránením rozpúšťadla sa získal

olej, ktorý sa čistil RC (20% etylacetát/hexánom).

Príklad 165

2-Chlór-N-(2-propenylamínokarbonyl-6-(trimetylsilyl)benzamid

Kyanatan strieborný, ktorý sa sušil cez noc pri 140 °C sa pridal k suchému toluénu spolu s 2-chlór-(trimetylsilyl)benzoylchloridom (príklad b) (2,46 g, 10 mmol). Po 4 hodinách refluxovania sa pridal alylamín (0,6 g, 10 mmol) a zmes sa refluxovala cez noc. Zmes sa sfiltrovala cez silikagél, aby sa odstránili strieborné soli. Po odstránení rozpúšťadla sa získal olej. Zmiešaním s hexánom sa získala titulná zlúčenina ako tuhá látka. Teplota topenia 68-71 °C.

Príklad 166

2-Chlór-N,N-dietyl-6-((trimetylsilyl)metyl)benzamid

Zlúčenina z príkladu e (1,0 ekv.) a metyljodid (3,0 ekv.) sa kombinovali podľa postupu všeobecného spôsobu A. Surový produkt sa čistil HPLC elúciou etylacetát/hexánom 1:4, aby sa získalo 5,2 g N,N-dietyl 2-chlór-6-metylbenzamid ako žltej látky s teplotou topenia 48-49 °C, výťažok 92 %.

Táto zlúčenina (1,0 ekv.) a TMSCl (2,0 ekv.) sa kombinovali podľa postupu všeobecného spôsobu A a čistilo sa HPLC elúciou etylacetát/hexánom 1:9, aby sa získalo 2,1 g titulnej zlúčeniny ako jasný olej, výťažok 59 %.

Príklad 167

2-Chlór-N-hydroxy-N-(1-metyletyl)-6-(trimetylsilyl)benzamid

Titulná zlúčenina sa pripravila reakciou zlúčeniny z príkladu b izopropylhydroxylamín hydrochloridu v dioxáne za prítomnosti dvoch ekvivalentov trietylamínu podľa aminačných postupov uvedených vyššie. Teplota topenia 175-179 °C.

Príklad 168

2-Chlór-N-hydroxy-N-(1-metyletyl)-6-(trimetylsilyl)benzamid, zlúčenina s hydroxidom železitým (1:1)

Zlúčenina z príkladu 167 (0,47 g, 1,6 mmol) sa pridala k 40 ml 0,5 M roztoku octanu sodného. K tejto suspenzii sa pridal acetón na celkový objem 80 ml. Slabé ohriatie zmes zhomogenizovalo. Pridal sa chlorid železitý (0,44 g, 1,6 mmol)

rozpustený v 10 ml. vody. Vytvorila sa koloidná zrazenina. Stripovaním acetónu vznikla zrazenina, ktorá sa ľahko odfiltr. rovala a vo vákuu sušila cez noc. Získalo sa 0,50 g titulnej zlúčeniny s teplotou topenia 260 °C.

Príklad 169

Etyl ester kyseliny 2-chlór-N-etyl-6-(trimetylsilyl)benzénkarboxyimidotiolovej

Roztok zlúčeniny z príkladu 76 (9,66 g, 36 mmol) a 40 ml trimetyloxóniumtetrafluórboritanu (1,0 M, 40 mmol) sa nechali stáť cez noc pri izbovej teplote. Zmes sa stripovala na 40 ml a pridalo sa 300 ml éteru, aby sa vyzrážal produkt, ktorý bol identifikovaný ako zlúčenina 1:1 N-((2-chlór-6-(trimetylsilyl)fenyl)etyltio)metylén)etánamínu s tetrafluórboritan hydrátom.

Teplota topenia 160-161 °C.

K tejto zlúčenine (3,87 g, 10 mmol) v 100 ml metylénchloridu sa pridal trietylamin. Po niekoľko minútovom stáí sa zmes extrahovala 100 ml vody a rozpúšťadlo sa odstránilo. Vznikol olej, ktorý sa čistil RC (10% etylacetát/hexánom). Získalo sa 2,5 g čistého oleja.

Príklad 170

N-(1H-benztriazol-1-yl)fenylmetyl)-2-chlór-6-(trimetylsilyl)benzamid

Zmes 2-chlór-6-(trimetylsilyl)benzamid (2,27 g, 10 mmol), ktorá sa ľahko pripraví reakciou zlúčeniny z príkladu b a hydroxidu amonného, benzaldehydu (1,1 g, 10 mmol) a benztriazolu (1,2 g, 10 mmol) sa refluxovala 5 dní v toluéne s použitím Dean-Starkovho odlučovača na odstránenie vody. Odstránením rozpúšťadla sa získal olej, ktorý rekryštalizoval. Rekryštalizáciou z etylacetátu sa získalo 0,5 g titulnej zlúčeniny s teplotou topenia 184-186 °C.

Príklad 171

2-Chlór-N-(2-chlór-1-metyletyl)-6-(trimetylsilyl)benzamid

Táto zlúčenina sa získala v prvom kroku príkladu 164. Teplota topenia 150-151 °C.

Príklad 172

2-Chlór-N-etyl-N-(metyltio)-6-(trimetylsilyl)benzamid

Zlúčenina z príkladu 45 (2,55 g, 10 mmol) sa rozpustila v 50 ml suchého THF a pridal sa tiometylftalamid (1,93 g, 10 mmol) a 12 ml 1 M LiN(TMS)₂ v THF (12 mmol). Všetky operácie sa robili pod dusíkom. Zmes sa miešala cez noc pri izbovej teplote. Analýza GC/MS ukázala zmes žiadaného produktu a ftalamidu. Pridala sa voda a zmes sa extrahovala etylacetátom. Po odstránení rozpúšťadla sa získala polotuhá látka. Prípravok 15% etylacetát/hexánu vyzrážal tuhú látku, ktorá sa odfiltrovala a vyhodila. Matečný lúh sa čistil RC (15% etylacetát/hexánom). Získalo sa 0,2 g produktu.

Príklad 173

2-Chlór-N-(izopropylaminokarbonyl)-6-(trimetylsilyl)benzamid

K 0,1 mol 2-chlór-6-(trimetylsilyl)benzamid v etyléndichloride, pripraveného reakciou zlúčeniny z príkladu b a hydroxidu amonného, sa pridal 1,2 ekv. oxalylchloridu a 2 kvapky DMF. Zmes sa refluxovala cez noc, a potom sa rozpúšťadlo stripovalo. Destiláciou guľčkovou metódou (87-92 °C, 26,7 Pa) sa získalo 21 g (84%) izokyanatanu. Je dôležité vylúčiť vlhkosť reakcie, inak sa tvorí primárny amín.

2-chlór-6-(trimetylsilyl)izokyanatan (1,3 g, 5 mmol) sa rozpustil v 40 ml toluénu a pridal sa 1 ekv. izopropylamínu v priebehu 30 sekúnd. Po 30 min. miešaní sa rozpúšťadlo odstránilo. Vytvorený olej sa rozpustil v hexáne a ochladil suchým ľadom. Získalo sa 1,2 g kryštálov titulnej zlúčeniny s teplotou topenia 113-116 °C.

Príklad 174

2-Chlór-N-(metyltio)-6-(trimetylsilyl)benzamid

K 1,1 g 2-chlór-6-(trimetylsilyl)benzamid (5 mmol) pripraveného reakciou zlúčeniny z príkladu b a hydroxidu amonného, v 50 ml THF sa pridal 5,5 ml 1 M t-butoxidu draselného (5,5 mmol) v THF, potom 0,95 g (5 mmol) N-tiometylftalamidu. Po stáťí cez noc GC/MS analýza ukázala zmes 50:50 produktu a východzieho benzamidu. Pridala sa voda a zmes sa extrahovala etylacetátom. Odstránením rozpúšťadla sa získala polotuhá

látka. Prípravok 50 ml 15% etylacetát/hexánu vyzrážal tuhú látku, ktorá sa odfiltrovala a vyhodila. Matečný lúh sa čistil RC (20% etylacetát/hexánom). Prvý pás sa zobral a stripoval na olej, ktorý kryštalizoval po zmiešaní s hexánom. Získala sa titulná zlúčenina s teplotou topenia 92-94 °C, výťažok 0,3 g.

Príklad 175

2,2,2-Trichlór-N-(2-chlór-6-(trimetylsilyl)fenyl)acetamid

K roztoku zlúčeniny z príkladu b (53,0 g, 215 mmol) v 500 ml acetónu sa pridal azid sodný (15,3 g, 235 mmol) v 50 ml vody. Zmes sa miešala 15 min., až sa prestal tvoriť plyn. Potom sa zmes refluxovala 22 hodín. Acetón sa odstránil vo vákuu, a zostatok sa rozdelil medzi éter a vodu. Organická fáza sa premývala soľankou, sušila sa nad síranom horečnatým a filtrovala sa silikagélom. Filtrát sa odparil vo vákuu, aby sa získalo 42,8 g (100%) bezfarebného oleja, identifikovaného ako 2-(trimetylsilyl)-6-chlóranilín.

K roztoku tejto zlúčeniny (2,0 g, 10,0 mmol) a pyridínu (0,8 g, 10,1 mmol) v 30 ml suchého THF sa pridal trichlóracetylchlorid (1,82 g, 10,0 mmol). Zmes sa miešala 4 hodiny pri izbovej teplote, a potom sa rozdelila medzi éter a vodu. Organická fáza sa premývala soľankou, sušila sa nad síranom horečnatým a filtrovala sa silikagélom. Filtrát sa odparil vo vákuu a zostatok sa zmiešal s hexánom. Titulná zlúčenina sa získala ako 2,9 g bielych kryštálov. Teplota topenia 188,5-189 °C.

Príklad 176

2-Bróm-N-etyl-6-(trimetylsilyl)benzamid

Titulná zlúčenina sa pripravila reakciou zlúčeniny z príkladu d (38,19 g, 130 mmol) so 70% vodným roztokom trietylamínu (53 ml) podľa postupu všeobecného spôsobu E1. Rekryštalizáciou z metylcyklohexánu sa získala titulná zlúčenina vo forme žltých kryštálov. Teplota topenia 121-122 °C, výťažok 92 %.

Príklad 177

2-Chlór-N-etyl-4-(trimetylsilyl)-3-tiofénkarboxamid

Zmes 3-tiofénkarboxylovej kyseliny (20,0 g, 178 mmol), tionylchloridu (30 ml, 411 mmol) a 5 kvapiek DMF sa miešalo

cez noc. Tento roztok sa zahustil za vákua a niekoľkokrát sa stripoval z toluénu, aby sa odstránili všetky stopy prebytočného tionylchloridu. Pridal sa po kvapkách pyridín (31,64 g, 400 mmol) ku zmesi tohoto chloridu kyseliny a etylamínhydrochloridu v toluéne (50 ml) a metylénchloridu (50 ml). Po 1 hodine miešania sa reakčná zmes premyla 10% HCl, potom vodou, sušila sa nad síranom horečnatým, zahustila sa a rekryštalizovala z etylacetát/hexánu. Získal sa N-etyl-3-tiofénkarboxamid ako žltohnedá látka s teplotou topenia 115-117 °C, výťažok 76 %.

1,3 M roztok s-BuLi v cyklohexáne (37,23 ml, 48,4 mmol) sa prikvapkal k roztoku N-etyl-3-tiofénkarboxamidu (4,04 g, 26 mmol) a TMEDA (6,65 g, 57,2 mmol) v THF (100 ml), chladenému na -78 °C. Miešalo sa 30 min. pri -78 °C, a potom sa pridal po kvapkách roztok hexachlóretánu (13,54 g, 57,2 mmol) v THF (20 ml). Reakčná zmes sa ohriala na izbovú teplotu v priebehu 1 hodiny. Pridala sa zriedená kyselina citrónová a extrahovalo sa to trikrát etylacetátom. Spojené organické extrakty sa sušili nad síranom horečnatým a zahustili sa. Čistili sa HPLC elúciou etylacetát/hexánom 3:7. Získalo sa 2,8 g titulnej zlúčeniny N-etyl-2-chlór-4-(trimetylsilyl)-3-tiofénkarboxamidu vo forme žltého oleja, výťažok 57 %.

1,3 M roztok s-BuLi v cyklohexáne (16,15 ml, 21 mmol) sa prikvapkal k roztoku N-etyl-2-chlór-3-tiofénkarboxamidu (1,90 g, 10 mmol) a TMEDA (3,17 g, 21 mmol) v THF (100 ml), chladenému éter/kvapalným dusíkom na -100 °C. Miešalo sa 30 min. pri -100 °C a potom sa pridal naraz TMSCl (2,28 g, 21 mmol). Reakčná zmes sa ohriala na -25 °C v priebehu 1 hodiny. Pridala sa zriedená kyselina citrónová a extrahovalo sa trikrát etylacetátom. Spojené organické extrakty sa sušili nad síranom horečnatým a zahustili sa. Čistili sa HPLC elúciou etylacetát/hexánom 3:17. Získalo sa 0,3 g titulnej zlúčeniny ako bielej látky. Teplota topenia 46-48 °C, výťažok 11 %.

Príklad 178

N-Etyl-2-(trimetylsilyl)-1H-pyrol-1-karboxamid

60% hydrid sodný v minerálnom oleji (1,8 g, 45 mmol) sa pridal k roztoku pyrolu (2,01 g, 30 mmol) v THF (100 ml), chladenému ľadom v priebehu 15 minút. Po 1 hodine sa reakčná

zmes ochladila na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a pridal sa izokyanatan (1,78 g, 25 mmol). Reakčná zmes sa ohriala na izbovú teplotu a miešala sa cez noc. Potom sa rozdelila medzi éter a zriedenú kyselinu citrónovú. Éterická fáza sa sušila nad síranom horečnatým a zahustila sa. Filtrovala sa silikagélom a rekryštalizovala z etylacetát/hexánu. Získal sa pyrol-1-(N-etylkarboxamid), výťažok 39 %.

1,3 M s-BuLi v cyklohexáne (18,5 ml, 24 mmol) sa prikvapkal k roztoku pyrol-1-(N-etylkarboxamidu) (1,38 g, 10 mmol) a 2,2,6,6-tetrametylpiperidínu (1,55 g, 11 mmol) v THF (50 ml), chladenému suchým ľadom/acetónom. Miešalo sa 30 min. pri $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, a potom sa pridal naraz TMSCl (1,63 g, 15 mmol). Reakčná zmes sa pomaly ohriala na izbovú teplotu (v priebehu 30 minút). Pridala sa zriedená kyselina citrónová a extrahovalo sa trikrát etylacetátom. Spojené organické extrakty sa sušili nad síranom horečnatým, zahustili sa a rekryštalizovali z etylacetát/hexánu. Získalo sa 0,8 g, titulnej zlúčeniny ako bielej látky s teplotou topenia $100\text{--}103\text{ }^{\circ}\text{C}$, výťažok 38 %.

Príklad 179

2-Chlór-6-(dimetyl-2-propenylsilyl)-N-etylbenzamid

1,3 M roztok s-BuLi v cyklohexáne (10,5 ml, 13,6 mmol) sa prikvapkal k roztoku TMEDA (1,0 ml, 6,5 mmol) v THF (50 ml), chladenému suchým ľadom/acetónom. Potom sa pridávala po kvapkách zlúčenina z príkladu f (1,0 g, 5,45 mmol) v THF (50 ml). Miešalo sa 30 min. pri $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, a potom sa pridal alyldimetylchlórsilán (10,9 mmol). Reakčná zmes sa miešala 2,5 hodiny pri $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, potom sa ohriala na $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, pridala sa zriedená kyselina citrónová, riedilo sa vodou a extrahovalo sa dvakrát etylacetátom. Spojené organické extrakty sa sušili nad síranom horečnatým, zahustili sa a čistili HPLC elúciou etylacetát/hexánom 1:19. Žiadaná zlúčenina sa získala ako biela látka s teplotou topenia $61\text{--}63\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Príklad 180

2-Chlór-6-(dimetyl(1-metyletyl)silyl)-N-etylbenzamid

Titulná zlúčenina sa pripravila ako v príklade 179 z izopropyldimetylchlórsilánu. Teplota topenia $98\text{--}100\text{ }^{\circ}\text{C}$,

výťažok 62 %.

Príklad 181

2-Chlór-6-(cyklohexyldimetylsilyl)-N-etylbenzamid

Titulná zlúčenina sa pripravila ako v príklade 179 z cyklohexyldimetylchlórsilánu. Teplota topenia 111-113 °C, výťažok 71 %.

Príklad 182

2-Chlór-6-(dimetyloktylsilyl)-N-etylbenzamid

Titulná zlúčenina sa pripravila ako v príklade 179 z oktyldimetylchlórsilánu. Teplota topenia 62-63 °C, výťažok 78 %.

Príklad 183

2-(Bicyklo(2.2.1)hept-2-yl)dimetylsilyl)-6-chlór-N-etylbenzamid

Titulná zlúčenina sa pripravila ako v príklade 179 z 2-bicykloheptyldimetylchlórsilánu. Teplota topenia 124-125 °C, výťažok 58 %.

Príklad 184

2-Chlór-6-(dimetylfenylsilyl)-N-etylbenzamid

Titulná zlúčenina sa pripravila ako v príklade 179 z fenylldimetylchlórsilánu. Teplota topenia 89-91 °C, výťažok 44 %.

Príklad 185

2-Chlór-6-((1,1-dimetyletyl)dimetylsilyl)-N-etylbenzamid

Titulná zlúčenina sa pripravila ako v príklade 179 z terc-butylldimetylchlórsilánu. Teplota topenia 140-142 °C, výťažok 28 %.

Príklad 186

2-(1,1-Dimetyletyl)-N-etyl-N-(1-metoxi-2,2-dimetylpropyl)-benzamid

Zmes 2-terc-butylbenzoovej kyseliny (15,7 g, 88,2 mmol), tionylchloridu (19,3 ml, 265 mmol) sa miešala pri izbovej teplote 1 deň. Tento roztok sa zahustil a dvakrát stripoval z toluénu za vákua. Pridala sa po kvapkách zlúčenina z príkladu k (19,94 g, 176,5 mmol) k roztoku tohto surového 2-terc-butylbenzoylchloridu v toluéne (90 ml) a zmes sa zahrieva na 100

°C počas 3 hodín, potom sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Vzniknutá zmes sa ochladila ľadom a pridal sa trietylamín (13,4 g, 132,4 mmol), a potom sa pridal po kvapkách metanol (5,65 g, 176,6 mmol). Vzniknutá reakčná zmes sa miešala pri izbovej teplote a ukončenie reakcie sa sledovalo s GLC. Potom sa rozdelila medzi éter a nasýtený roztok kyslého uhličitanu sodného. Éterický extrakt sa sušil nad síranom horečnatým, zahustil sa a čistil chromatograficky elúciou etylacetát/hexánom 1:9. Titulná zlúčenina sa získala ako bledožltý olej, výťažok 77 %.

Príklad 187

- N-Etyl-N-(1-metoxy-2,2-dimetylpropyl)-2-(trimetylsilyl)benzamid

Roztok zlúčeniny z príkladu k (30 g, 265 mmol) v metylénchloride (60 ml) sa pridal k roztoku benzoylchloridu (36 g, 256 mmol) v metylénchloride (180 ml), chladenému ľadom. Chladiaci kúpel sa odstránil a nastala mierna exotermická reakcia. Po 1 hodine sa zmes ochladila ľadom a pridal sa naraz trietylamín (4,44 g, 43,9 mmol), a potom po kvapkách metanol (2,55 g, 79,7 mmol) za vzniku zrazeniny. Vzniknutá reakčná zmes sa miešala pri izbovej teplote 30 min., a potom sa rozdelila medzi éter a nasýtený roztok kyslého uhličitanu sodného. Éterický extrakt sa sušil nad síranom horečnatým, zahustil sa. Destiláciou guličkovou kolónou sa získal čistý N-etyl-N-(1-metoxy-2,2-dimetylpropyl)benzamid ako olej, výťažok 96 %.

- 1,3 M roztok s-BuLi v cyklohexáne (140,6 ml, 182,8 mmol) sa prikvapkal k roztoku N-etyl-N-(1-metoxy-2,2-dimetylpropyl)benzamid (35 g, 140,6 mmol) TMEDA (25,44 ml, 168,6 mmol) v THF (280 ml), chladenému suchým ľadom/acetónom. Vnútoraná reakčná teplota sa udržiavala pod -60 °C. Žltý roztok sa miešal 1 hodinu pri -78 °C, a potom sa nalial do roztoku TMSCl (26,72 ml, 210,6 mmol) v THF (140 ml), chladenému suchým ľadom/acetónom takou rýchlosťou, ktorá udržiavala vnútornú reakčnú teplotu pod -55 °C. Reakčná zmes sa ohriala na 0 °C. Potom sa rozdelila medzi éter a nasýtený roztok kyslého uhličitanu sodného. Éterický extrakt sa sušil nad síranom horečnatým, zahustil sa. Destiláciou guličkovou kolónou sa získalo 44,8 g titulnej zlúčeniny ako svetlej žltej látky s

teplotou topenia 76-78 °C, výťažok 99 %.

Príklad 188

2-((1,1-Dimetyletyl)metylamino)-N-etylbenzamid

70% kyselina chloristá (22,5 g, 157 mmol) sa pridala po kvapkách k roztoku antranilu (9,53 g, 80 mmol) a terciálneho butanolu (5,93 g, 80 mmol). Vzniknutá reakčná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc, a potom sa zriedila éterom, aby sa vytvorila suspenzia. Tuhá látka sa oddelila filtráciou a sušila sa za vákua. Získalo sa 16,0 g terc-butyланtranilium chloristanu ako bielej látky.

N-terc-butyланtranilium chloristan (15,6 g, 55,6 mmol) sa pridával po dávkach k roztoku trietylamínu (17,2 g, 170 mmol) v metylénchloride (150 ml). Vzniknutá reakčná zmes sa miešala pri izbovej teplote 1 hodinu, a potom sa zahustila na malý objem. Rozotrela sa s éterom a filtráciou sa odstránili soli. Filtrát sa zahustil a destiloval guľčkovou kolónou za vákua. Získalo sa 1,8 g, terc-butyllaktámu ako žltý olej, teplota varu 89-90 °C pri 26,7 Pa.

Tento N-terc-butyl b-laktám (0,52 g, 3 mmol) sa pridával k 70% vodnému roztoku etylamínu (0,58 g, 9 mmol) a metylénchloridu (50 ml). Zmes sa miešala pri izbovej teplote 3 dni. Zmes sa zahustila a kryštalizovala z hexánu. Získal sa N-etyl-2-(N-terc-butyLAMINO)benzamid ako biela látka s teplotou topenia 37-40 °C.

Zmes tejto látky, uhličitanu draselného (0,4 g, 2,86 mmol) a metyljodidu (0,45 g, 3,15 mmol) v DMF (10 ml) sa miešala cez noc pri izbovej teplote, a potom sa rozdelila medzi éter a vodu. Éter sa sušil nad síranom horečnatým a zahustil sa. Čistilo sa RC elúciou etylacetát/hexánom 3:7 s následnou rekryštalizáciou z hexánu. Titulná zlúčenina sa získala ako biela látka s teplotou topenia 45-48 °C.

Príklad 189

2-Chlór-6-((1,1-dimetyletyl)metylamino)-N-etyl-N-metylbenzamid

Roztok N-terc-butyl b-laktámu, ktorého príprava je opísaná v príklade 188 a N-etyl-N-metylamínu (1,2 g, 20,8 mmol) a metylénchloridu (50 ml) sa miešal pri izbovej teplote cez noc. Rozpúšťadlo sa odparilo a zvyšok sa čistil RC elúciou

etylacetát/hexánom. Získalo sa 1,277 g N-etyl-N-metyl-(2-N-terc-butylamino)benzamidu ako oranžový olej, výťažok 86 %.

Zmes N-etyl-N-metyl-2-N-(terc-butylamino)benzamidu (1,89 g, 8,1 mmol), uhličitanu draselného (2,2 g, 16,2 mmol) a metyljodidu (2,3g, 16,2 mmol) v THF (40 ml), sa zahrievala cez noc na 40 °C, a potom sa rozdelila medzi etylacetát a vodu. Etylacetát sa sušil nad síranom horečnatým a zahustil sa. Čistením HPLC elúciou etylacetát/hexánom 1:4 sa získalo 1,923 g N-etyl-N-metyl-2-(N-metyl-N-terc-butylamino)benzamidu ako žltý olej, výťažok 96 %.

1,3 M roztok s-BuLi v cyklohexáne (3,7 ml, 4,8 mmol) sa prikvapkal k roztoku TMEDA (0,7 ml, 4,8 mmol) v THF (10 ml), chladenému suchým ľadom /acetónom. Potom sa pridával po kvapkách roztok N-etyl-N-metyl-2-(N-metyl-N-terc-butylamino)benzamidu (1,0 g, 4,0 mmol) v THF (5 ml). Reakčná teplota sa krátko zvýšila na -30 °C, potom sa ochladila na -78 °C a miešalo sa 15 min. Pridal sa roztok hexachlóretánu (2,8 g, 12,1 mmol) v THF (5 ml). Táto reakčná zmes sa miešala pri -78 °C 1 hodinu, potom sa ohriala na -30 °C, zriedila sa vodou a extrahovala dvakrát etylacetátom. Spojené organické extrakty sa sušili nad síranom horečnatým, zahustili sa a čistili HPLC elúciou etylacetát/hexánom 1:4. Žiadaná zlúčenina sa získala vo forme žltého oleja, 528 mg, výťažok 46 %.

Príklad 190

2-Chlór-6-((1,1-dimetyletyl)metylamino)-N-etylbenzamid

1,3 M roztok s-BuLi v cyklohexáne (5,7 ml, 7,5 mmol) sa prikvapkal k roztoku TMEDA (0,5 ml, 3,6 mmol) v THF (10 ml), chladenému suchým ľadom/acetónom. Potom sa pridala zlúčenina z príkladu 188 (0,7 g, 3,0 mmol) v THF (5 ml). Reakčná zmes sa miešala pri -78 °C 30 min. a pridala sa roztok hexachlóretánu (2,1 g, 9,0 mmol) v THF (5 ml). Táto reakčná zmes sa miešala pri -78 °C 30 min., potom sa ohriala na -30 °C, zriedila sa vodou a extrahovala sa dvakrát etylacetátom. Spojené organické extrakty sa sušili nad síranom horečnatým, zahustili sa a čistili HPLC elúciou etylacetát/hexánom 3:17. Žiadaná zlúčenina sa získala ako 495 mg žltej látky s teplotou topenia 106-108 °C, výťažok 61 %.

Príklad 191

N-Etyl-2-(((1,1-dimetyletyl)metylamino)-6-metylbenzamid

1,3 M roztok s-BuLi v cyklohexáne (9,8 ml, 12,8 mmol) sa prikvapkal k roztoku TMEDA (0,6 ml, 3,8 mmol) v THF (10 ml), chladenému suchým ľadom/acetónom. Potom sa pridala zlúčenina z príkladu 188 (0,75 g, 3,2 mmol) v THF (5 ml). Reakčná zmes sa miešala pri -78 °C 30 min. a pridal sa naraz metyljodid (2,3 g, 16 mmol). Táto zmes sa miešala pri -78 °C 2,5 hodiny, potom sa ohriala na -30 °C, zriedila sa vodou a extrahovala sa dvakrát etylacetátom. Spojené organické extrakty sa sušili nad síranom horečnatým, zahustili sa a čistili sa HPLC elúciou etylacetát/hexánom 1:4. Titulná zlúčenina sa získala ako 146 mg bledožltej látky s teplotou topenia 101-103 °C, výťažok 18 %.

Príklad 192

2-Chlór-6-(((1,1-dimetyletyl)amino)-N-etylbenzamid

Zmes 2-chlór-6-fluórbenzaldehydu (99,1 g, 625 mmol) a NaN₃ (81,2 g, 1249 mmol) v DMSO (900 ml) sa pomaly zohrievala na 75 °C (počas 2 hodín). Reakčná teplota sa potom zvýšila na 100 °C a tvorba chlórántranilu sa sledovala v priebehu 3 hodín ¹H-NMR analýzou v aromatickej oblasti. Tmavý roztok sa potom rozdelil medzi éter a vodu (2 litre) a filtráciou celitom sa odstránila emulzia. Vodná vrstva sa extrahovala ďalším éterom a spojené organické extrakty sa premyli vodou, sušili sa nad síranom horečnatým a zahustili sa. Destiláciou guľičkovou kolónou sa získalo 81,65 g chlórántranilu ako bledožltej látky s teplotou topenia 45-47 °C, výťažok 85 %.

Zmes tohto chlórántranilu (81,65 g, 532 mmol) a terciálneho butanolu (43,4 g, 586 mmol) sa zahriala, aby sa vytvoril roztok, potom sa ochladila ľadom. Súčasne sa pridávala 70% kyselina chloristá takou rýchlosťou, ktorá udržiavala vnútornú reakčnú teplotu pod 35 °C. Potom sa chladiaci kúpel odstránil a nastala mierne exotermická reakcia pri ktorej vznikla zrazenina. Po 2 hodinách sa vzniknutá reakčná zmes ochladila ľadom a zriedila sa éterom, aby sa vytvorila suspenzia. Soli sa oddelili filtráciou, premyli sa éterom a sušili sa za vákua. Získalo sa 155,91 g chloristanovej soli terc-butylchlórántranilia ako žltej látky, výťažok 95 %.

Tento terc-butylchlórántranilium chloristan (155,91 g, 503 mmol) sa pridal po dávkach Goochovým lievikom k roztoku trietylamínu (152,7 g, 1509 mmol) v metylénchloride (1 liter). Vzniknutá jantárová reakčná zmes sa miešala pri izbovej teplote 30 min., a potom sa zahustila. Získalo sa 101,11 g žiadaného b-laktámu ako zlatý olej, výťažok 96 %.

Roztok tohto b-laktámu (101,11 g, 483 mmol) v éteri sa pridal po kvapkách k 70% vodnému roztoku etylamínu (465 g, 7233 mmol), chladenému ľadom, ktorý udržiaval vnútornú reakčnú teplotu pod 20 °C. Zmes sa miešala pri izbovej teplote 30 min., potom sa zriedila vodou a extrahovala éterom (3X). Spojené organické extrakty sa premyli vodou, sušili sa nad síranom horečnatým a zahustili sa na malý objem. Pridal sa 1 liter hexánu, aby sa vytvorila suspenzia. Tuhá látka sa oddelila filtráciou. ~~Tituiná zlúčenina sa získala ako biela látka,~~ 111,75 g, s teplotou topenia 139-140 °C, výťažok 91 %.

Príklad 193

2-Chlór-N-etyl-4-formyl-6-(trimetylsilyl)benzamid

Zmes 2-chlór-4-brómbenzoovej kyseliny (5,0 ml, 21,2 mmol) a hexametylsilazánu (5,0 ml, 23,7 mmol) sa zahrievala na 135 °C počas 3 hodín. Destiláciou vo vákuu sa získalo 6,32 g O-tri-metylsilyl-2-chlór-4-brómbenzoátu ako bezfarebný olej, výťažok 97 %.

2,5 M roztok n-BuLi v hexáne (3,25 ml, 8,13 mmol) sa pridal k roztoku 2,2,6,6-tetrametylpiperidínu (1,20 ml, 8,5 mmol) v THF (6 ml), chladenému suchým ľadom/acetónom. Reakčná zmes sa miešala pri -78 °C 15 min., a potom sa ochladila éter/kvapalným dusíkom na -100 °C. Pridal sa po kvapkách roztok O-trimetylsilyl-2-chlór-4-brómbenzoátu (2,00 g, 6,5 mmol) v THF (6 ml) tak, aby sa zabezpečila vnútorná teplota reakcie pod -95 °C. Táto reakčná zmes sa miešala pri -100 °C 15 min., potom sa vliala do zriedenej kyseliny citrónovej a extrahovala sa dvakrát éterom. Spojené organické extrakty sa sušili nad síranom horečnatým a zahustili sa. Získala sa surová 2-chlór-4-bróm-6-(trimetylsilyl)benzoová kyselina ako zlatý olej.

2-chlór-4-bróm-6-(trimetylsilyl)benzoová kyselina sa zriedila tionylchloridom (3 ml, 41,1 mmol) a zahriala. Keď sa

prestal vytvárať plyn, roztok sa zahustil a dvakrát sa stripoval z toluénu za vákua, aby sa odstránil prebytok tionylchloridu. Tmavý olej, ktorý zostal sa rozpustil v toluéne (12 ml), a potom sa pridala zlúčenina z príkladu k (2,2 g, 19,5 mmol) a zmes sa zahrievala na 100 °C dovtedy, pokiaľ sa reakcia podľa GLC neskončila. Vzniknutá zmes sa ochladila na 0°C a pridal sa naraz trietylamín (1,32 g, 13,0 mmol), a potom sa pridal po kvapkách metanol (0,62 g, 19,4 mmol) v toluéne (1 ml). Vzniknutá reakčná zmes sa zahriala na izbovú teplotu a ukončenie reakcie sa sledovalo GLC. Potom sa rozdelila medzi éter a nasýtený roztok kyslého uhličitanu sodného. Éterický extrakt sa sušil nad síranom horečnatým, zahustil sa a zbytok sa rozpustil v hexáne. Hexánový roztok sa ochladil na -78 °C a filtroval, aby sa odstránili nerozpustné

nečistoty. Potom sa filtrát zahustil a čistil RC elúciou etylacetát/hexánom 1:49. Získalo sa 820 mg N-etyl-N-(1-metoxy-2,2-dimetylpropyl)-2-chlór-4-bróm-6-(trimetylsilyl)benzamid ako žltý olej.

Roztok N-etyl-N-(1-metoxy-2,2-dimetylpropyl)-2-chlór-4-bróm-6-(trimetylsilyl)benzamid (820 mg, 1,89 mmol) v THF (2 ml) sa pridal po kvapkách k 2,5 M roztoku n-BuLi v hexáne (1 ml, 2,5 mmol) v THF (2 ml), chladenému suchým ľadom/acetónom. Vzniknutý červený roztok sa miešal pri -78 °C 15 min., a potom sa pridal naraz DMF (500 ml, 6,5 mmol). Po 5 min. sa zmes vliala do nasýteného roztoku kyslého uhličitanu sodného. Táto zmes sa extrahovala dvakrát éterom. Spojené organické extrakty sa sušili nad síranom horečnatým a zahustili sa. Potom sa roztok tohto chráneného amidu v acetóne (5 ml) spojil s 6 N HCl a miešal sa cez noc pri izbovej teplote. Vzniknutá zmes sa vliala do nasýteného roztoku kyslého uhličitanu sodného a extrahovala sa dvakrát éterom. Spojené organické extrakty sa sušili nad síranom horečnatým a zahustili sa. Čistilo sa HPLC elúciou etylacetát/hexánom 3:7. Titulná zlúčenina sa získala ako 220 mg bielej látky s teplotou topenia 95-97 °C, výťažok 40 %.

Príklad 194

2-((1,1-Dimetyletyl)sulfinyl)-N-etyl-6-fluórbenzamid

Zmes 2-metyl-2-propántiolu (2,7 g, 30 mmol), zlúčeniny

z príkladu 9 (3,17 g, 15 mmol) a NaH (0,79 g, 33 mmol) v THF (100 ml) sa miešali pri izbovej teplote 1 deň, a potom sa 1 deň refluxovali. Reakcia sa ukončila nasýteným roztokom kyslého uhličitánu sodného (50 ml), ktorý sa extrahoval etylacetátom (3X 50 ml). Spojené organické extrakty sa sušili nad síranom horečnatým, zahustili sa a čistili HPLC elúciou etylacetát/hexánom 1:4. Získalo sa 3,5 g 2-(2-fluór-6-(1,1-dimetyletyltiol)fenyl)-4,4-dimetyl-2-oxazolínu ako žltý olej, výťažok 83 %.

Podľa spôsobu príkladu 6 sa 2-(2-fluór-6-(1,1-dimetyletyltiol)fenyl)-4,4-dimetyl-2-oxazolín previedol na N-etyl-2-fluór-6-(1,1-dimetyletyltiol)benzamid ako bielu látku s teplotou topenia 107-109 °C.

Roztok N-etyl-2-fluór-6-(1,1-dimetyletyltiol)benzamid (3,45 g, 13,51 mmol) v metanole (100 ml) sa ochladil na 0°C a spojil s roztokom OXONE (R) (8,31 g, 13,51 mmol) vo vode (100 ml), rovnako ochladeným na 0 °C. Táto zmes sa miešala pri izbovej teplote 2 hodiny, a potom sa vliala do 25% vodného roztoku metasírniku sodného (100 ml), ktorý sa extrahoval éterom (3 X 100 ml). Spojené organické extrakty sa premyli soľankou, potom vodou. Sušili sa nad síranom horečnatým, zahustili sa a rekryštalizovali z etylacetát/hexánu. Titulná zlúčenina sa získala ako 2,2 g bielej látky s teplotou topenia 114-116 °C, výťažok 60 %.

Príklad 195

N,N-Dietyl-2-((1,1-dimetyletyl)sulfinyl)-6-fluórbenzamid

Titulná zlúčenina sa pripravila analogickým spôsobom ako v príklade 194 a čistila sa RC elúciou etylacetát/hexánom 1:1, čím sa získal zelený olej.

Príklad 196

N-(1-Metyletyl)-2-((1,1-dimetyletyl)sulfinyl)-6-fluórbenzamid

Titulná zlúčenina sa pripravila analogickým spôsobom ako v príklade 194 a čistila sa rekryštalizáciou z etylacetát/hexánu, aby sa získala biela látka s teplotou topenia 120-135 °C.

Príklad 197

N-(2-Chlóretyl)-2-fluór-6-(2-metylfenyl)benzamid

2,5 M roztok n-BuLi v cyklohexáne (6,4 ml, 16 mmol) sa prikvapkal k roztoku 2-brómtoluénu (2,74 g, 16 mmol) v THF (100 ml), chladenému éterom s kvapalným dusíkom. Vnútoraná reakčná teplota sa udržiavala pod -85 °C. Vzniknutý roztok sa pridal do roztoku zlúčeniny z príkladu j (2,93 g, 16 mmol) v THF (25 ml), chladenému éterom s kvapalným dusíkom. Reakčná zmes sa ohriala na -60 °C a vliala do nasýteného roztoku kyslého uhličitanu sodného, ktorý sa extrahoval éterom (3 X 100 ml). Spojené organické extrakty sa premyli vodou (2 X 25 ml), potom sa sušili nad síranom horečnatým, zahustili sa a čistili HPLC elúciou etylacetát/hexánom 1:4. Získalo sa 3,2 g 2-(2-fluór-6-(2-metylfenyl)-2-oxazolínu ako bielej látky s teplotou topenia 65-68 °C, výťažok 78 %.

Roztok 2-(2-fluór-6-(2-metylfenyl)-2-oxazolínu (3,2 g, 12,5 mmol) v éteri (50 ml) sa prebublal prebytkom plynného HCl. Táto zmes sa miešala cez noc, a potom sa kryštalizovala prídavkom hexánu. Titulná zlúčenina sa získala ako 2,4 g bielej látky s teplotou topenia 78-81 °C, výťažok 51 %.

Príklad 198

N-(2-chlóretyl)-2-((1,1-dimetyletyl)sulfinyl)-6-fluórbenzamid

LiH (0,12 g, 16 mmol) sa opatrne pridal k roztoku 1,1-dimetyletántiolu (1,44 g, 16 mmol) v THF (100 ml). Keď sa ukončilo tvorenie plynu, pridala sa naraz zlúčenina z príkladu j (2,93 g, 16 mmol) a zmes sa refluxovala cez noc. Potom sa ochladila a rozdelila medzi éter a nasýtený roztok kyslého uhličitanu sodného. Éter sa sušil nad síranom horečnatým a zahustil. Zbytok sa rozpustil v éteri a roztok sa prebublal prebytkom plynného HCl. Táto zmes sa miešala cez noc, a potom sa rekryštalizovala prídavkom hexánu. Získalo sa 2,2 g N-(2-chlóretyl)-2-fluór-6-(1,1-dimetyletyltio)benzamid ako bielej látky, výťažok 47 %.

Roztok N-(2-chlóretyl)-2-fluór-6-(1,1-dimetyletyltio)benzamid (2,0 g, 7,0 mmol) v metanole (50 ml) sa ochladil na 0 °C a spojil s roztokom OXONE (R) (4,24 g, 7,0 mmol) vo vode (50 ml), rovnako ochladeným na 0 °C. Táto zmes sa miešala 2 min., a potom sa vliala do 25% vodného roztoku

metahydrogénsiričitanu sodného (100 ml), ktorý sa extrahoval éterom (3X 100 ml). Spojené organické extrakty sa premyli soľankou, potom vodou. Sušili sa nad síranom horečnatým, zahusťili sa a čistili HPLC elúciou etylacetát/hexánom 1:4. Titulná zlúčenina sa získala ako 2,1 g bielej látky s teplotou topenia 80-90 °C, výťažok 98 %.

Príklad 199

N-(2-Chlóretyl-2-fluór-6-(1-metylcyklobutyl)benzamid

Roztok 0,2 M lítium 4,4'-(di-t-butyl)bifenyly (50 ml, 10 mmol) sa pridal k suchému roztoku 1-chlór-1-metylcyklobutánu (1,04 g, 10 mmol) v THF (25 ml), chladenému suchým ľadom/acetónom, aby sa zabezpečila vnútorná reakčná teplota pod -55 °C. Reakčná zmes sa miešala pri -78 °C 30 min., a potom sa pridala naraz zlúčenina z príkladu j (1,65 g, 9 mmol). Po 1 hodine pri -78 °C sa táto reakčná zmes vliala do nasýteného vodného roztoku kyslého uhličitanu sodného (50 ml), ktorý sa extrahoval éterom (3X 50 ml). Spojené organické extrakty sa premyli vodou, potom sa sušili nad síranom horečnatým, zahusťili sa a čistili RC. Získalo sa 0,8 g 2-(2--fluór-6-(1-metylcyklobutyl)-2-oxazolínu ako bezfarebného oleja, výťažok 34 %. Roztok tohto oxazolínu v éteri sa prebublal prebytkom plyného HCl. Táto zmes sa miešala cez noc, a potom sa kryštalizovala pridaním hexánu, čím sa získal N-(2-chlóretyl-2-fluór-6-(1-metylcyklobutyl)benzamid ako 0,5 g bielej látky s teplotou topenia 108-110 °C, výťažok 62 %.

Príklad 200

3,6-Dichlór-N-etyl-2-(trimetylsilyl)benzamid

2,5-dichlórbenzoylchlorid (51 mmol) so 70% vodným roztokom trietylamínu (130 mmol) sa kombinovali podľa postupu všeobecného spôsobu E1. Získalo sa 9,4 g N-etyl-2,5-dichlórbenzamidú ako bežovej látky s výťažkom 85 %.

1,5 M roztok LDA v THF (13 ml, 19,5 mmol) sa prikvapkal k roztoku N-etyl-2,5-dichlórbenzamidú (2,0 g, 9,2 mmol) a TMSCl (1,5 ml, 11,5 mmol) v THF (50 ml), chladenému éterom a kvapalným dusíkom. Vnútorná reakčná teplota sa udržiavala pod -80 °C. Vzniknutý roztok sa miešal pri -100 °C 30 min., a potom sa rozdelil medzi éter a nasýtený vodný roztok

kyslého uhličitanu sodného. Éterický roztok sa sušil nad síranom horečnatým, zahustil sa a kryštalizoval z etylacetát/hexánu. Získalo sa 1,15 g titulnej zlúčeniny ako bielej látky s teplotou topenia 150-153 °C.

Príklad 201

2-Chlór-N-etyl-N-(1-metoxy-2,2-dimetylpropyl)-6-(trimetylsilyl)benzamid

Roztok zlúčeniny z príkladu k (3,55 g, 31,4 mmol) v metylénchloride (10 ml) sa pridal po kvapkách k roztoku 2-chlórbenzoylchloridu (5,0 g, 28,6 mmol) v metylénchloride (20 ml), chladenému suchým ľadom. Zmes sa zahrievala 10-15 minút na izbovú teplotu, potom sa ochladila ľadom a pridal sa trietylamin (3,0 g, 29,6 mmol) a po kvapkách metanol (1,83 g, 57,6 mmol). Vzniknutá reakčná zmes sa ohriala na izbovú teplotu a ukončila sa GLC. Potom sa zriedila éterom a extrahovala sa nasýteným roztokom kyslého uhličitanu sodného. Éterický extrakt sa sušil nad síranom horečnatým a zahustil sa. Destiláciou guľičkovou kolónou sa získalo 7,54 g N-etyl-N-(1-metoxy-2,2-dimetylpropyl)-2-chlórbenzamid ako bezfarebného oleja, výťažok 93 %.

1,3 M roztok s-BuLi v cyklohexáne (3,53 ml, 4,59 mmol) sa pridal k roztoku TMEDA (639 ml, 4,23 mmol) a N-etyl-N-(1-metoxy-2,2-dimetylpropyl)-2-chlórbenzamidu (1,0 g, 3,53 mmol) v THF (7 ml), chladenému suchým ľadom/acetónom. Reakčná zmes sa miešala pri -78 °C 45 min., a potom sa pridal naraz TMSCl (671 ml, 5,29 mmol). Táto reakčná zmes sa ohriala na 0°C, a potom sa rozdelila medzi éter a 10% HCl. Éterický roztok sa extrahoval nasýteným roztokom kyslého uhličitanu sodného, sušil sa nad síranom horečnatým a čistil RC elúciou etylacetát/hexánom 1:49. Získalo sa 750 mg titulnej zlúčeniny ako bielej látky s teplotou topenia 82-83 °C, výťažok 60 %.

Príklad 202

2-Chlór-6-(etenylmetylfenylsilyl)-N-etylbenzamid

1,3 M roztok s-BuLi v cyklohexáne (10,5 ml, 13,6 mmol) sa pridal k roztoku TMEDA (1 ml, 6,5 mmol) v THF (10 ml), chladenému suchým ľadom/acetónom. Potom sa pridala po kvapkách zlúčenina z príkladu f (1,0 g, 5,45 mmol) v THF (10 ml). Po

30 min. sa pridal fenylmetylvinylchlórsilán (1,5 g, 0,2 mmol) a zmes sa miešala pri -78 °C 2 hodiny. Zmes sa vliala do zriedenej kyseliny citrónovej a rozdelila sa medzi etylacetát a vodu. Etylacetátový extrakt sa sušil nad síranom horečnatým a zahustil. Čistil sa HPLC elúciou etylacetát/hexánom 1:19. Získalo sa 0,56 g bielej látky, ktorá sa rekryštalizovala z etylacetát/petroléteru, aby sa získalo 0,194 g titulnej zlúčeniny ako bielej látky s teplotou topenia 85-87 °C, výťažok 11 %.

• Príklad 203

2,3-Dichlór-N-etyl-6-(trimetylsilyl)benzamid

- 2,3-Dichlór-6-(trimetylsilyl)benzoová kyselina sa pripravila podľa postupu príkladu a s výťažkom 45 % ako 3,07 g bielej látky s teplotou topenia 117-119 °C.

Táto kyselina sa premenila na chlorid kyseliny spôsobom podľa príkladu b. Chlorid kyseliny reagoval s vodným roztokom etylamínu podľa postupu všeobecného spôsobu E1 na titulnú zlúčeninu. Čistením rekryštalizáciou z hexánu sa získalo 0,42 g titulnej zlúčeniny ako bielych kryštálov s teplotou topenia 96-98 °C, výťažok 58 %.

Príklad 204

2,3-Dichlór-N-(2-propenyloxy)-6-(trimetylsilyl)benzamid

- Kyselina pripravená v príklade 203 sa premenila na chlorid kyseliny spôsobom podľa príkladu b. Chlorid kyseliny reagoval s vodným roztokom O-allylhydroxylamínu podľa postupu všeobecného spôsobu E1 na titulnú zlúčeninu. Čistením rekryštalizáciou z éter/hexánu sa získalo 0,68 g titulnej zlúčeniny ako bielej látky s teplotou topenia 92-94 °C, výťažok 86 %.

Príklad 205

2,3-Dichlór-6-(trimetylsilyl)benzoová kyselina, dimetylhydrazid

Kyselina pripravená v príklade 203 sa premenila na chlorid kyseliny spôsobom podľa príkladu b. Chlorid kyseliny reagoval s 1,1-dimetylhydrazínom podľa postupu všeobecného spôsobu E1 na titulnú zlúčeninu. Čistením rekryštalizáciou z éter/hexánu sa získalo 0,62 g titulnej zlúčeniny ako belavé kryštály

s teplotou topenia 144-145 °C, výťažok 81 %.

Príklad 206

2-Bróm-N-2--propynyl-6-(trimetylsilyl)benzamid

Zlúčenina z príkladu d reagovala s propargylamínom podľa postupu všeobecného spôsobu E1 a surový produkt sa rekryštalizoval z hexánu. Získalo sa 0,55 g titulnej zlúčeniny ako belavých ihličiek s teplotou topenia 120-121 °C, výťažok 81 %.

Príklad 207

N-Etyl-2-jód-6-(trimetylsilyl)benzamid

Zmes 2-jódbenzoovej kyseliny, hexametyldisilázanu (0,55-0,6 ekv.) a TMSCl (5 kvapiek) sa ohrievala na 135 °C v priebehu 2-4 hodín. Destiláciou reakčnej zmesi vo vákuu sa získal trimetylsilyl ester 2-jódbenzoovej kyseliny s výťažkom 95 %.

K roztoku 2,2,6,6-tetrametylpiperidínu (1,1 ekv.) v THF sa pridal pri -78 °C po kvapkách 1,6 M roztok BuLi v hexáne (1,1 ekv.). Reakčný roztok sa dal na 1 hodinu do ľadového kúpeľa, a potom sa opäť ochladil na -78 °C. Pridal sa po kvapkách trimetylsilylbenzoát, pripravený v predstihu a miešalo sa to pri -78 °C 10-90 min. Reakcia sa ukončila nasýteným vodným roztokom kyseliny citrónovej a extrahovalo sa éterom. Éterické fázy sa extrahovali 0,5 N NaOH a alkalická vodná vrstva sa okyslila 2 N HCl a extrahovala sa éterom. Spojený éterický extrakt sa premyl soľankou, sušil sa nad síranom horečnatým a zahustil. Čistením HPLC elúciou etylacetát/hexánom 1:19 sa získala surová 2-jód-6-(trimetylsilyl)benzoová kyselina, ktorá sa čistila rekryštalizáciou z hexánu. Získalo sa 3,62 g bielych ihličiek s teplotou topenia 126-133 °C, výťažok 75 %.

Táto kyselina sa premenila na chlorid spôsobom podľa príkladu b. Chlorid kyseliny reagoval so 70% vodným roztokom etylamínu podľa postupu všeobecného spôsobu E1, ktorým sa získala titulná zlúčenina. Čistením rekryštalizáciou z hexánu sa získalo 0,48 g titulnej zlúčeniny ako bielych kryštálov s teplotou topenia 135-137 °C, výťažok 88 %.

Príklad 208

2-Jód-N-2-propinyl-6-(trimetylsilyl)benzamid

Chlorid kyseliny pripravený v príklade 207 reagoval s propargylamínom (3 ekv.) podľa postupu všeobecného spôsobu E1 na titulnú zlúčeninu. Čistila sa rekryštalizáciou z hexánu. Získalo sa 0,48 g titulnej zlúčeniny ako belavej látky s teplotou topenia 109-111 °C, výťažok 85 %.

Príklad 209

N-Cyklopropyl-2-jód-6-(trimetylsilyl)benzamid

- Chlorid kyseliny pripravený v príklade 207 reagoval s cyklopropylamínom (3 ekv.) podľa postupu všeobecného spôsobu E1
 - na titulnú zlúčeninu. Čistila sa rekryštalizáciou z hexánu. Získalo sa 0,49 g titulnej zlúčeniny ako bielych ihličiek s teplotou topenia 162-164 °C, výťažok 87 %.
-

Príklad 210

2-((Brómmetyl)dimetylsilyl)-6-chlór-N-etylbenzamid

K roztoku zlúčeniny z príkladu 45 (1,20 g, 5 mmol) v THF (30 ml) sa pridal pri -78 °C 1,7 M roztok t-BuLi v pentáne (6,5 ml, 11 mmol, 2,2 ekv.) tak, aby teplota neprekročila -70 °C. Zmes sa miešala pri -78 °C 1,5 hodiny a pridal sa etylén-dibromid (0,52 ml, 6,0 mmol, 1,2 ekv.). Zmes sa miešala pri -78 °C ešte 15 min. a spracovala sa obvyklým spôsobom. Surový produkt sa čistil RC a rekryštalizoval z vodného roztoku metanolu, čím sa získalo 0,30 g titulnej zlúčeniny ako bielych ihličiek s teplotou topenia 98-99 °C, výťažok 18 %.

Príklad 211

- 1,1-Dimetyletylester kyseliny (2-chlór-6-(trimetylsilyl)benzoyl)etylkarbamovej

K roztoku zlúčeniny z príkladu 45 (3,83 g, 15 mmol) a di-t-butylkarbonátu (3,60 g, 16,5 mmol) v acetonitrile sa pridal 4-dimetylamínopyridín (0,18 g, 1,5 mmol). Roztok sa miešal pri izbovej teplote 1 deň a pridalo sa ďalších 3,60 g di-t-butylkarbonátu. Miešalo sa ešte 3 dni a opäť sa pridalo ďalších 3,60 g di-t-butylkarbonátu a zmes sa miešala cez noc, zriedila sa 4-terom, premyla nasýtenou kyselinou citrónovou, nasýteným roztokom kyslého uhličitanu sodného, soľankou,

sušila sa nad síranom horečnatým a zahustila sa, aby sa získala titulná zlúčenina. Surový produkt sa čistil chromatograficky elúciou etylacetát/hexánom a rekryštalizoval z hexánu. Získalo sa 2,65 g titulnej zlúčeniny ako bielej látky s teplotou topenia 51-52 °C, výťažok 50 %.

Príklad 212

2-Chlór-N-etyl-6-(etyldimetylsilyl)benzamid

K roztoku zlúčeniny z príkladu 45 (1,28 g, 5 mmol) a TMEDA (0,91 ml, 6,0 mmol, 1,2 ekv.) v THF sa pridal pri -78 °C 1,7 M roztok t-BuLi v pentáne (7,1 ml, 12 mmol, 2,4 ekv.) tak, aby teplota neprekročila -70 °C. Zmes sa miešala pri -78 °C 2 hodiny a pridal sa metyljodid (0,44 ml, 7,0 mmol, 1,4 ekv.). Zmes sa miešala pri -78 °C 15 min. a spracovala obvyklým spôsobom. Surový produkt sa rekryštalizoval z vodného roztoku metanolu, a potom z hexánu. Získalo sa 0,62 g titulnej zlúčeniny ako bielych kryštálov s teplotou topenia 94-95 °C, výťažok 45 %.

Príklad 213

5-Chlór-N-etyl-6-(trimetylsilyl)benzamid

2-bróm-5-chlórbenzoová kyselina sa premenila na chlorid kyseliny spôsobom podľa príkladu b. Chlorid kyseliny reagoval s vodným roztokom etylamínu podľa postupu všeobecného spôsobu E1 za vzniku amidu. Čistením rekryštalizáciou z metylcyklohexánu/etylacetátu sa získalo 4,69 g 2-bróm-5-chlór-N-etylbenzamidu ako bielych kryštálov s teplotou topenia 98-99 °C, výťažok 75 %.

K roztoku tohto amidu (1,5 g, 4,0 mmol) v THF (30 ml) sa pridal po kvapkách pri -78 °C 1,6 M roztok n-BuLi v hexáne (5,5 ml, 8,8 mmol, 2,2 ekv.) tak, aby teplota neprekročila -70 °C. Žltý roztok sa miešal pri -78 °C 30 min. a pridal sa po kvapkách TMSCl (0,61 ml, 4,8 mmol, 1,2 ekv.). Zmes sa miešala pri -78 °C ešte 45 min. a spracovala sa obvyklým spôsobom. Surový produkt sa čistil RC elúciou etylacetát/hexánom a rekryštalizoval z hexánu. Získalo sa 0,27 g titulnej zlúčeniny ako biele ihličky s teplotou topenia 101-105 °C.

Príklad 214

N-Etyl-5-nitro-2-(trimetylsilyl)benzamid

K roztoku amidu z príkladu 49 (1,10 g, 5 mmol) v metylénchloride (50 ml) sa pridala pri 0 °C po kvapkách v priebehu 2 hodín chladná zmes 70% kyseliny dusičnej (0,95 ml, 15 mmol) a koncentrovanej kyseliny sírovej (5 ml). Zmes sa miešala pri 0 °C 10 min. a vliala na ľad. Zmes sa extrahovala etylacetátom. Spojené organické extrakty sa premyli soľankou, nasýteným roztokom kyslého uhličitanu sodného, sušili sa nad síranom horečnatým a zahustili sa na tuhú látku zloženú z 5-nitro a 3-nitro izomérov. Titulná zlúčenina sa získala RC (etylacetát/hexán) ako biela látka s teplotou topenia 100-102 °C, výťažok 60 %.

Príklad 215

6-Chlór-N-etyl-3-nitro-2-(trimetylsilyl)benzamid

K roztoku amidu z príkladu 45 (1,28 g, 5 mmol) v metylénchloride (20 ml) sa pridala pri 0 °C po kvapkách chladná zmes 70% kyseliny dusičnej (0,64 ml, 10 mmol) a koncentrovanej kyseliny sírovej (5 ml). Zmes sa miešala pri 0 °C 10 min. a vliala na ľad. Zmes sa extrahovala éterom. Spojené organické vrstvy sa premyli nasýteným roztokom kyslého uhličitanu sodného, soľankou, sušili sa nad síranom horečnatým a zahustili sa na tuhú látku (1,52 g, 101 %). Titulná zlúčenina sa získala rekryštalizovaním z etylacetát/hexánu ako biela látka s teplotou topenia 147-149 °C, výťažok 83 %.

Príklad 216

2-Chlór-N-etyl-3-nitro-2-(trimetylsilyl)benzamid

Matečné lúhy z príkladu 215 sa čistili RC elúciou etylacetát/hexánom, aby sa získalo 0,11 g titulnej zlúčeniny ako bielej látky, výťažok 7 %. Čistá titulná zlúčenina sa získala rekryštalizáciou z etylacetát/hexánu. Teplota topenia 126-127 °C.

Príklad 217

5-Amino-N-etyl-2-(trimetylsilyl)benzamid

Roztok surového amidu z príkladu 214 (2,67 g, 10 mmol) v etanole (50 ml) s 10% paládium/karbónom (0,3 g) sa

hydrogenizoval pri 344,5 kPa počas 3 hodín. Katalyzátor sa odfiltroval celitom a roztok sa zahustil. Surový produkt sa čistil RC (etylacetát/hexán) a rekryštalizáciou z etylacetát/hexánu. Titulná zlúčenina sa získala ako biela látka s teplotou topenia 143-145 °C, výťažok 0,64 g, 27 %.

Príklad 218

3-Chlór-N-etyl-2-fluór-6-(trimetylsilyl)benzamid

Trimetylsilylester kyseliny 3-chlór-2-fluórbenzoovej (11,66 g) sa pripravil s výťažkom 84 % spôsobom opísaným v príklade 207. Tento ester (2,47 g) sa premenil na 3-chlór-2-fluór-6-(trimetylsilyl)benzoovú kyselinu s výťažkom 18 % spôsobom opísaným v príklade 207. Surový produkt sa premenil na chlorid kyseliny spôsobom podľa príkladu b. Chlorid kyseliny reagoval so 70% vodným roztokom etylamínu podľa postupu všeobecného spôsobu E1 za vzniku titulnej zlúčeniny. Čistila sa chromatograficky elúciou etylacetát/hexánom a následnou rekryštalizáciou z pentánu. Získalo sa 84 mg titulnej zlúčeniny ako belavej látky s teplotou topenia 96-97 °C, výťažok 18 %.

Príklad 219

2-Chlór-N-etyl-3-metoxi-6-(trimetylsilyl)benzamid

2-bróm-5-metoxybenzoová kyselina sa premenila na chlorid kyseliny spôsobom podľa príkladu b. Chlorid kyseliny reagoval so 70% vodným roztokom etylamínu podľa postupu všeobecného spôsobu E1 za vzniku 24,44 g 2-chlór-N-etyl-3-metoxybenzamidu s výťažkom 95 %.

Tento amid (2,58 g, 10 mmol) sa rozpustil v koncentrovanej kyseline sírovej (5 ml) a pridal sa po dávkach N-chlórsukcinimid (1,47 g, 11 mmol) v priebehu 15 min. Zmes sa miešala počas 2 hodín a vliala sa na ľadovú vodu. Zmes sa extrahovala etylacetátom, premyla sa 1,25 N NaOH, nasýteným roztokom kyslého uhličitanu sodného, soľankou, sušil sa nad síranom horečnatým a zahustil sa na tuhú látku. Surový produkt sa čistil rekryštalizáciou z etylacetát/hexánu. 6-Bróm-2-chlór-N-etyl-3-metoxybenzamid sa získal ako 1,92 g bielych ihličiek s teplotou topenia 181-182 °C, výťažok 66 %.

K roztoku tohto amidu (0,56 g, 2,0 mmol) v THF (20 ml) sa pridal pri -78°C 1,6 M roztok n-BuLi v hexáne (2,8 ml, 4,4 mmol). Reakčný roztok sa miešal pri -78°C počas 1 hodiny, ohrial sa na -30°C , ochladil na -78°C a pridal sa TMSCl (0,30 ml, 2,4 mmol). Reakčný roztok sa ohrial na -30°C a spracoval sa obvyklým spôsobom. Surový produkt sa čistil RC elúciou etylacetát/hexánom a rakryštalizáciou z hexánu. Získalo sa 45 mg titulnej zlúčeniny ako belavej látky s teplotou topenia $136-137^{\circ}\text{C}$, výťažok 7 %.

• Príklad 220

3-Bróm-2-chlór-N-etyl-6-(trimetylsilyl)benzamid

- K roztoku zlúčeniny z príkladu 201 (0,79 g, 2,2 mmol) s TMEDA (0,44 ml, 2,9 mmol) v THF (20 ml) sa pridal pri -78°C 0,86 M roztok s-BuLi v cyklohexáne (3,3 ml, 2,9 mmol). Zmes sa miešala pri -78°C 30 min. a pridal sa 1,2-dibrómetán (0,26 ml, 3,0 mmol). Zmes sa miešala pri -78°C 15 min. a ukončila sa pridaním nasýteného roztoku kyslého uhličitanu sodného. Zmes sa extrahovala éterom, premyla soľankou, sušila sa nad síranom horečnatým a zahustila sa, aby sa získal žltý olej. Tento olej sa rozpustil v zmesi acetónu (30 ml) a 6 N HCl (15 ml) a miešal sa cez noc. Zmes sa zahustila, extrahovala éterom. Organické vrstvy sa premyli soľankou, sušili sa nad síranom horečnatým a zahustili. Titulná zlúčenina sa získala ako jasný olej. Surový produkt sa čistil RC elúciou etylacetát/hexánom a rakryštalizáciou z hexánu, aby sa získalo 76 mg titulnej zlúčeniny ako bielej látky s teplotou topenia $105-106^{\circ}\text{C}$, výťažok 10 %.

• Príklad 221

N-Etyl-2-fenyl-6-(trimetylsilyl)benzamid

2-Fenylbenzoová kyselina sa premenila na chlorid kyseliny spôsobom podľa príkladu b. Chlorid kyseliny reagoval s vodným roztokom etylamínu podľa postupu všeobecného spôsobu E1 za vzniku 10,59 g N-etyl-2-fenylbenzamid, výťažok 94 %, teplota topenia $77-79^{\circ}\text{C}$.

Tento amid (2,25 g, 10 mmol) a TMEDA (1,2 ekv) v THF sa miešali a ochladili na -78°C . Pridal sa po kvapkách 1,3 M roztok s-BuLi v cyklohexáne (2,2 ekv). Vzniknutý roztok sa

miešal pri -78 °C 30 min. a pridal sa po kvapkách TMSCl (1,2 ekv.). Zmes sa miešala pri -78 °C ešte 30 min., ohriala sa na -30 °C a spracovala sa obvyklým spôsobom. Surový produkt sa čistil chromatograficky a rekryštalizáciou z hexánu, aby sa získalo 1,15 g titulnej zlúčeniny ako bielej látky s teplotou topenia 159-160 °C, výťažok 39 %.

Príklad 222

5-(Dimetylamino)-N-etyl-N-(1-metoxi-2,2-dimetylpropyl)-
-2-(trimetylsilyl)benzamid

K roztoku zlúčeniny z príkladu 201 (0,72 g, 2,0 mmol) a TMEDA (1,20 ml, 8,0 mmol) v THF (30 ml) sa pridal pri -78 °C 1,7 M roztok t-BuLi v pentáne (5,6 ml, 9,6 mmol). Zmes sa počas 4 hodín pomaly ohriala na -20 °C a reakcia sa ukončila ~~pridaním 1,2-dibrometánu (0,86 ml, 10 mmol). Zmes sa zriedila~~ nasýteným roztokom kyslého uhličitánu sodného, extrahovala sa éterom. Organické extrakty sa premyli soľankou, sušili sa nad síranom horečnatým a zahustili sa, aby sa získala titulná zlúčenina. Surový produkt sa čistil RC elúciou etylacetát/hexánom a rekryštalizáciou z pentánu (-78 °C), aby sa získalo 140 mg titulnej zlúčeniny ako bielej látky s teplotou topenia 96-98 °C, výťažok 20 %.

Príklad 223

2-Chlór-N-etyl-3-formyl-2-(trimetylsilyl)benzamid

Podľa spôsobu príkladu 230 sa pripravila titulná zlúčenina. Iba DMF (2 ekv.) nahradil MeJ. Surový produkt sa čistil rekryštalizáciou z etylacetát/hexánu. Získalo sa 1,16 g titulnej zlúčeniny ako biele ihličky s teplotou topenia 140-142 °C, výťažok 82 %.

Príklad 224

2-Chlór-3-(difluórmetyl)-N-etyl-6-(trimetylsilyl)benzamid

K roztoku zlúčeniny z príkladu 223 (0,26 g, 0,92 mmol) v metylénchloride (10 ml) sa pridal pri 0 °C DAST (0,12 ml, 0,92 mmol). Zmes sa udržiavala 22 hodín, a potom sa vliala do vody. Extrahovala sa éterom. Organické vrstvy sa premyli nasýteným roztokom kyslého uhličitánu sodného, soľankou, sušili sa nad síranom horečnatým a zahustili sa na titulnú zlúčeninu.

Surový produkt sa čistil rekryštalizáciou z hexánu. Získalo sa 0,20 g titulnej zlúčeniny ako belavých kryštálov s teplotou topenia 120-121 °C, výťažok 70 %.

Príklad 225

N-Etyl-5-(trifluórmetyl)-2-(trimetylsilyl)benzamid

3-Fluórmetylbenzoová kyselina sa premenila na chlorid kyseliny spôsobom podľa príkladu b. Chlorid kyseliny reagoval so 70% vodným roztokom etylamínu podľa postupu všeobecného spôsobu E1 za vzniku amidu. Čistením rekryštalizáciou z hexánu sa získalo 2,24 g N-etyl-3-trifluórmetylbenzamid ako biele ihličky s teplotou topenia 98-99 °C, výťažok 19 %.

Tento amid reagoval s TMSCl (1,3 ekv.) ako v príklade 221, aby sa získala titulná zlúčenina. Surový produkt sa čistil RC elúciou etylacetát/hexánom a rekryštalizáciou z pentánu (-78 °C), aby sa získalo 140 mg titulnej zlúčeniny ako bielej látky s teplotou topenia 101-102 °C, výťažok 5 %.

Príklad 226

5-(Dimetylamino)-N-etyl-2-(trimetylsilyl)benzamid

K roztoku zlúčeniny z príkladu 223 (0,31 g, 0,85 mmol) v metylénchloride (20 ml) sa pridal v banke uzatvorenej fóliou jódttrimetylsilán (2,1 ml, 15 mmol). Zmes sa miešala 2 hodiny, a potom sa ochladila nasýteným roztokom kyslého uhličitanu sodného. Zmes sa extrahovala éterom. Organické extrakty sa premyli soľankou, nasýteným roztokom kyslého uhličitanu sodného, sušili sa nad síranom horečnatým a zahustili sa na titulnú zlúčeninu. Surový produkt sa čistil RC elúciou etylacetát/hexánom a rekryštalizáciou z hexánu. Získalo sa 60 mg titulnej zlúčeniny ako bielej látky s teplotou topenia 141-143 °C, výťažok 5 %.

Príklad 227

2-Chlór-N-etyl-3-(hydroxymetyl)-6-(trimetylsilyl)benzamid

K roztoku bórohydridu sodného (50 g, 1,2 mmol) sa pridala zlúčenina z príkladu 222 (0,62 g, 2,2 mmol). Zmes sa miešala 45 min., potom sa zriedila vodou a spracovala s dihydrogénfosforečnanom draselným. Zmes sa extrahovala etylacetátom. Organické extrakty sa premyli soľankou, sušili sa nad síranom

horečnatým a zahustili sa na titulnú zlúčeninu. Surový produkt sa čistil rekryštalizáciou z etylacetát/hexánu. Získalo sa 0,51 g titulnej zlúčeniny ako biele kryštály s teplotou topenia 224-245 °C, výťažok 82 %.

Príklad 228

2-Chlór-N-etyl-3-(fluórmetyl)-6-(trimetylsilyl)benzamid

K roztoku zlúčeniny z príkladu 227 (0,29 g, 1,0 mmol) v metylénchloride (20ml) sa pridal DAST (0,26 ml, 2,0 mmol). Zmes sa miešala 1 hodinu, a potom sa vliala do vody. Extrahovala sa éterom. Organické extrakty sa premyli soľankou, sušili sa nad síranom horečnatým a zahustili sa na titulnú zlúčeninu. Surový produkt sa čistil RC (etylacetát/hexán) a rekryštalizáciou z hexánu. Získalo sa 0,20 g titulnej zlúčeniny ako belavých kryštálov s teplotou topenia 104-105 °C, výťažok 71 %.

Príklad 229

2-Chlór-3-(kyano)-N-etyl-6-(trimetylsilyl)benzamid

Roztok zlúčeniny z príkladu 223 (0,28 g, 1,0 mmol) a hydroxylaním hydrochloridu (0,12 g, 1,7 mmol) v pyridíne (10 ml) sa miešal pri izbovej teplote počas 2 hodín. Pridal sa acetanhydrid (0,75 ml, 8,0 mmol) a zmes sa ohrievala 1,5 hod. na 100 °C. Zmes sa potom zahustila, pridala sa voda a extrahovala sa éterom. Organické vrstvy sa premyli 0,5 N HCl, nasýteným roztokom kyslého uhličitanu sodného, soľankou, sušili sa nad síranom horečnatým a zahustili sa na titulnú zlúčeninu. Surový produkt sa čistil rekryštalizáciou z etylacetát/hexánu. Získalo sa 0,21 g bielych ihličiek s teplotou topenia 111-112 °C, výťažok 74 %.

▲

Príklad 230

2-Chlór-N-etyl-3-metyl-6-(trimetylsilyl)benzamid

K roztoku zlúčeniny z príkladu 201 a TMEDA (1 ekv.) v THF/éter (1:1) sa pridal pri -100 °C 1,3 M roztok s-BuLi v cyklohexáne (2,0-2,2 ekv.) tak, aby teplota bola menšia ako -95 °C. Zmes sa miešala pri -100 °C 30 min. a pridal sa MeJ (2,2 ekv.). Zmes sa ohriala na -30 °C a spracovala sa obvyklým spôsobom.

Príklad 231

2-Chlór-N-etyl-3-(metyltio)-6-(trimetylsilyl)benzamid

Podľa spôsobu príkladu 230 sa získala titulná zlúčenina. Metántiosulfonan (2,2 ekv.) nahradil metyljodid. Surový produkt sa čistil rekryštalizáciou z etylacetát/hexánu. Získalo sa 1,12 g titulnej zlúčeniny ako biele ihličky s teplotou topenia 134-139 °C, výťažok 74 %.

Príklad 232

3-Bróm-6-chlór-N-etyl-2-(trimetylsilyl)benzamid

2-Chlór-5-brómbenzoová kyselina (20 g, 80 mmol) v metylénchloride (50 ml) reagovala s oxalylchloridom (30 ml, 0,34 mol) a katalytickým množstvom DMF počas 2 hodín pri izbovej teplote. Reakčná zmes sa zahustila pri vákuu a získal sa chlorid kyseliny. Ten reagoval s etylamínom podľa postupu všeobecného spôsobu E2 za vzniku 5-bróm-N-etylbenzamidu.

LDA vznikol pridaním 2,5 M roztoku n-BuLi v hexáne (1,7 ml, 4 mmol) k diizopropylamínu (0,6 ml, 4 mmol) v THF (10 ml) pri -78 °C. Reakčná zmes sa rýchlo ohriala na 0 °C, a potom sa ochladila na -78 °C a pridal sa roztok vyššie uvedenej zlúčeniny (5 ml). Po 0,5 hod. pri -78 °C sa pridal TMSCl (0,31 ml, 2,4 mmol). Reakčný roztok sa ohrial na -40 °C a extrahoval sa éterom. Éterický extrakt sa premyl vodou a soľankou, sušil sa nad síranom horečnatým a zahustil sa. Čistil sa chromatograficky (0-15 % etylacetát/hexán), aby sa získalo 200 mg titulnej zlúčeniny ako bielej látky s teplotou topenia 155-157 °C, výťažok 32 %.

Príklad 233

3-Amino-6-chlór-N-etyl-2-(trimetylsilyl)benzamid

Zmes zlúčeniny z príkladu 215 (6,85 g, 23 mmol) v etanole a oxid platiničitý (katalytické množstvo) sa dala do Parrovho hydrogenátoru na 16 hodín. Reakčná zmes sa filtrovala celitom a zahustila sa. Vzniknutá tuhá látka sa rozpustila v metylénchloride a filtrovala sa trikrát silikagélom. Filtrát sa zahustil a získala sa titulná zlúčenina ako žltá látka s teplotou topenia 147-149 °C, výťažok 13 %.

Príklad 234

2,4-Dichlór-N-etyl-6-(trimetylsilyl)benzamid

2,4.-dichlór-N-etylbenzamid sa pripravil z 2,4-dichlór-benzoylchloridu (4 ml, 30 mmol) s výťažkom 92 % a 70% vodného roztoku etylamínu podľa postupu všeobecného spôsobu E2.

K roztoku uvedeného amínu (2 g, 10 mmol) sa pridal po kvapkách pod dusíkom 1,5 M roztok LDA v THF a TMSCl (1,5 ml, 11 mmol) v THF pri -100 °C. Po 30 min. sa zmes vliala do zriedeného roztoku kyslého uhličitanu sodného a extrahovala sa éterom. Éterický extrakt sa premyl vodou a soľankou, sušil sa nad síranom horečnatým a zahustil sa. Surový produkt sa filtroval silikagélom s gradientovou elúciou etylacetát/hexánom a zahustil sa na titulnú zlúčeninu, ako bielu látku s teplotou topenia 101-103 °C, výťažok 19 %.

Príklad 235

2-Chlór-4-(1,1-dimetyletyl)-N-etyl-6-(trimetylsilyl)benzamid

4-t-Butyl-N-etylbenzamid (9 g, 44 mmol) sa pripravil s výťažkom 97 % z 4-t-butylbenzoylchloridu (9 ml, 45 mmol) a 70% vodného roztoku etylamínu podľa postupu všeobecného spôsobu E2.

K roztoku uvedeného amidu (5 g, 24 mmol) a TMEDA (4 ml, 27 mmol) v THF sa pridal po kvapkách pod dusíkom pri -78 °C 1,3 M roztok s-BuLi v cyklohexáne (41 ml, 53 mmol). Po 30 min. pri -78 °C sa pridal roztok hexachlóretánu (17 ml, 22 mmol) tak, aby teplota bola nižšia ako -95 °C. Zmes sa miešala pri -78 °C 30 min. a ohriala sa na -30 °C, potom sa vliala do zriedeného roztoku kyslého uhličitanu sodného a extrahovala sa éterom. Éterický extrakt sa premyl vodou a soľankou, sušil sa nad síranom horečnatým a zahustil sa. Vzniknutá tuhá látka sa rekrystalizovala z cyklohexánu. Získalo sa 5g 2-chlór-t-butyl-N-etylbenzamidu ako bielej látky.

K roztoku uvedenej zlúčeniny (2,5 g, 10 mmol) a TMEDA (1,66 ml, 11 mmol) v THF sa pridal po kvapkách pod dusíkom pri -78 °C 1,3 M roztok s-BuLi v cyklohexáne (17 ml, 22 mmol). Po 30 min. sa pridal TMSCl (1,6 ml, 12,5 mmol). Zmes sa miešala pri -78 °C 45 min. a ohriala sa na -30 °C. Potom sa vliala do zriedeného vodného roztoku kyslého uhličitanu sodného a extrahovala sa éterom. Éterický extrakt sa premyl vodou a

soľankou, sušil sa nad síranom horečnatým a zahustil sa. Surový produkt sa čistil chromatograficky (0-10% etylacetát/hexán), aby sa získala titulná zlúčenina ako biela látka (780 mg) s teplotou topenia 124-126 °C, výťažok 25 %.

Príklad 236

6-Bróm-N-etyl-3-metoxi-2-(trimetylsilyl)benzamid

2-Bróm-5-metoxybenzoová kyselina sa premenila na chlorid kyseliny spôsobom podľa príkladu b, a potom na etylamid podľa postupu všeobecného spôsobu E1.

Roztok etylamidu (1 g, 4 mmol) a TMSCl (0,63 ml, 5 mmol) v THF (15 ml) sa ochladil na -100 °C pod dusíkom a pridal sa po kvapkách 2 M roztok LDA (4,5 ml, 9 mmol). Zmes sa miešala pri -78 °C 30 min., a potom sa vliala do zriedeného vodného roztoku kyslého uhličitanu sodného a extrahovala sa éterom. Éterický extrakt sa premyl vodou a soľankou, sušil sa nad síranom horečnatým a zahustil sa. Surový produkt sa trel s éterom a vzniknutá tuhá látka sa rekryštalizovala z cyklohexánu. Získalo sa 100 mg titulnej zlúčeniny ako bielej látky s teplotou topenia 200 °C, výťažok 8 %.

Príklad 237

6-Chlór-3-(dimetylanino)-N-etyl-2-(trimetylsilyl)benzamid

2-chlór-5-nitro-N-etylbenzamid sa pripravil zo zodpovedajúcej kyseliny podľa spôsobu príkladu 232. Roztok tejto zlúčeniny (25 g, 0,11 mmol) v etylacetáte (250 ml), vode (75 ml) a ľadovej kyseline octovej (325 ml) sa ohrial, a potom sa pridal prášok železa (25 g, 0,44 mmol). Reakčná zmes sa samovoľne ohrievala a vývin plynu bol silný počas celej hodiny napriek tomu, že sa chladilo pomocou ľadu. Keď sa vývin plynu ukončil, reakčná zmes sa vliala do vody a metylénchloridu a sfiltrovala sa, aby sa odstránil zostatok železa. Filtrát sa niekoľkokrát extrahoval metylénchloridom. Spojené organické vrstvy sa premyli vodou a soľankou, sušili sa nad síranom horečnatým a zahustili sa na 2-chlór-5-amino-N-etylbenzamid, ako olej, 12,5 g, výťažok 57 %.

Zmes tohto amidu (3 g, 15 mmol), uhličitanu draselného (3,8 g, 28 mmol) a metyljodidu (1,4 mg, 22 mmol) v DMF sa ohrievala cez noc, a potom sa vliala do vody a extrahovala sa

éterom. Éterický extrakt sa premyl vodou a soľankou, sušil sa nad síranom horečnatým a zahustil. Čistilo sa chromatograficky (elúciou 0-50% etylacetát/hexán), aby sa získal N-etyl-2-chlór-5-(dimetylamino)benzamid ako žltá látka, výťažok 29 %.

Roztok tejto zlúčeniny (0,65 g, 3 mmol) a TMEDA (1,20 ml, 8,0 mmol) v THF sa miešal pri -78 °C pod dusíkom a pridal sa 1,7 M roztok t-BuLi v pentáne. Po 0,5 hod. sa pridal roztok TMSCl v THF. Po 1 hodine pri -78 °C sa reakcia ukončila vliatím do roztoku kyslého uhličitanu sodného. Extrahovalo sa éterom. Organické extrakty sa premyli vodou a soľankou, sušili sa nad síranom horečnatým a zahustili. Surový produkt sa zmiešal so zmesou etylacetát/hexán/metylénchloridu a sfiltroval, aby sa získalo 100 mg titulnej zlúčeniny ako bielej látky s teplotou topenia 179-180 °C, výťažok 11 %.

Príklad 238

2-Chlór-N-etyl-3-(metylsulfonyl)-6-(trimetylsilyl)benzamid

K roztoku zlúčeniny z príkladu 231 (0,30 g, 1,0 mmol) v metylénchloride (20 ml) sa pridal pri izbovej teplote m-chlórperoxybenzoová kyselina (0,59 g, 3,4 mmol). Reakčná zmes sa miešala 7 hodín, premyla sa nasýteným roztokom kyslého uhličitanu sodného, soľankou, sušila sa nad síranom horečnatým a zahustila sa na titulnú zlúčeninu. Surový produkt sa čistil rekryštalizáciou z etylacetát/hexánu. Získalo sa 260 mg titulnej zlúčeniny ako biele ihličky s teplotou topenia 139-140 °C, výťažok 79 %.

Príklad 239

2-Chlór-N-etyl-3-jód-6-(trimetylsilyl)benzamid

Podľa spôsobu príkladu 230 sa získala titulná zlúčenina. 1,2-dijódetán (2,3 ekv.) nahradil metyljodid. Surový produkt sa čistil chromatograficky a rekryštalizáciou z vodného roztoku metanolu. Získalo sa 2,72 g titulnej zlúčeniny ako biele kryštály s teplotou topenia 128-130 °C, výťažok 71 %.

Príklad 240

5-(Benzoylamino)-N-etyl-2-(trimetylsilyl)benzamid

- K roztoku zlúčeniny z príkladu 217 (0,118 g, 0,5 mmol) v metylénchloride (10 ml) sa pridali trietylamín (0,14 ml, 1,0 mmol), benzoylchlorid (0,070 ml, 0,6 mmol) a 4-dimetylaminopyridín (12 mg). Roztok sa miešal pri izbovej teplote 16 hodín, zriedil sa vodou a extrahoval s etylacetátom. Extrakty sa premyli 0,04 N HCl, nasýteným roztokom kyslého uhličitanu sodného, soľankou, sušili sa nad síranom horečnatým a zahustili sa na titulnú zlúčeninu. Surový produkt sa čistil rekryštalizáciou z etylacetát/hexánu. Získalo sa 128 mg titulnej zlúčeniny ako biele vlákňité kryštály s teplotou topenia 185-187 °C, výťažok 76 %.

• Príklad 241

2-Chlór-N-etyl-3-(2-(E)-nitro-etenyl)-6-(trimetylsilyl)-benzamid

K roztoku zlúčeniny z príkladu 223 (0,199 g, 0,7 mmol) v metanole (5 ml) sa pri 0 °C pridali po dávkach nitrometán (0,3 ml, 5,0 mmol) a 2,5 N NaOH (2,3 ml, 5,8 mmol) v priebehu 2 hodín. Suspenzia sa rozpustila pridaním ľadovej vody a pridaním studeného 2 N roztoku HCl (10 ml). Zrazenina sa sfiltrovala a premyla vodou, aby sa získala surová titulná zlúčenina. Surový produkt sa čistil rekryštalizáciou z vodného roztoku metanolu. Získalo sa 60 mg titulnej zlúčeniny ako bledožltej vláknitej látky s teplotou topenia 104-106 °C, výťažok 26 %.

Príklad 242

2-Chlór-N-etyl-3-fenyl-6-(trimetylsilyl)benzamid

- K roztoku zlúčeniny z príkladu 239 (0,191 g, 0,5 mmol) a tetrakis(trifenylfosfín)paládia (23 mg, 0,02 mmol) v toluéne (10 ml) pri izbovej teplote pod dusíkom sa pridali 2 M roztok uhličitanu sodného (0,5 ml) a kyselina fenylboritá (73 mg, 0,6 mmol). Vzniknutá zmes sa ohrievala na 90 °C 30 min. a pridali sa ďalšie dávky katalyzátora (20 mg) a 2 M roztoku uhličitanu sodného (0,5 ml). Chladná reakčná zmes sa zriedila metylénchloridom a premyla 2 M roztokom uhličitanu sodného (50 ml s 5 ml konc NH₄OH). Organická vrstva sa sušila nad síranom horečnatým a zahustila sa. Surový produkt sa čistil RC (etylacetát/hexán) a rekryštalizáciou z hexánu. Získalo sa 98 mg titulnej zlúčeniny ako biele ihličky s teplotou topenia

134-135 °C, výťažok 59 %.

Príklad 243

3-Acetyl-2-chlór-N-etyl-6-(trimetylsilyl)benzamid

K roztoku zlúčeniny z príkladu 223 (0,284 g, 1,0 mmol) v THF sa pridal po dávkach pri -78 °C 1,4 M roztok metyllítia v éteri (3,2 ml, 4,4 mmol). Reakčná zmes sa miešala ďalšiu hodinu pri -78 °C, a potom sa reakcia ukončila nasýteným roztokom kyseliny citrónovej. Zmes sa extrahovala etylacetátom. Organické vrstvy sa premyli soľankou, sušili sa nad síranom horečnatým a zahustili sa, aby sa získal sekundárny alkohol ako olej.

Roztok surového alkoholu v etylacetáte sa pridal k suspenzii pyridínium chlórchrománu (0,54 g, 2,5 mmol) v metylénchloride (50 ml). ~~Suspenzia sa miešala 3 dni, pridal~~ sa 100 ml éteru a suspenzia sa sfiltrovala vrstvou silikagélu a zahustila sa, aby sa získala titulná zlúčenina ako olej. Surový produkt sa čistil RC (etylacetát/hexán) a rekryštalizáciou z etylacetát/hexánu, aby sa získala titulná zlúčenina ako biele ihličky (126 mg) s teplotou topenia 78-80 °C, výťažok 42 %.

Príklad 244

Metylester kyseliny 2-chlór-3-((etylamino)karbonyl)-4-(trimetylsilyl)benzoovej

K roztoku dusičnanu strieborného vo vode (20 ml) sa pridal 2,5 N roztok NaOH (3,4 ml, 8,2 mmol), čím sa získala hnedá suspenzia. K nej sa pridal roztok aldehydu z príkladu 223 (0,56 g, 2,0 mmol) v THF (25 ml) a zmes sa miešala pri izbovej teplote 2 hodiny. Zmes sa filtrovala pomocou celitu, zriedila sa vodou a premyla metylénchloridom. Vodný roztok sa okyslil 2 N HCl a extrahoval metylénchloridom. Organické extrakty sa premyli soľankou, sušili sa nad síranom horečnatým a zahustili sa. Získala sa karboxylová kyselina ako biela látka (0,57 g, 95 %).

Karboxylová kyselina sa premenila na chlorid kyseliny spôsobom podľa príkladu b.

K roztoku chloridu kyseliny (0,48 mmol) v toluéne (10 ml) sa pridal trietylamín (0,139 ml, 1,0 mmol) a metanol (0,08 ml,

2,0 mmol). Vzniknutá reakčná zmes sa miešala pri izbovej teplote 16 hodín, zriedila sa nasýteným roztokom kyslého uhličitanu sodného a extrahovala sa éterom. Éterický extrakt sa premyl soľankou, sušil sa nad síranom horečnatým a zahustil sa na titulnú zlúčeninu. Čistením surového produktu rekryštalizáciou z éter/hexánu pri $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ sa získalo 0,104 g titulnej zlúčeniny ako bielej látky s teplotou topenia $103\text{--}104\text{ }^{\circ}\text{C}$, výťažok 69 %.

Príklad 245

• N-Etyl-5-(izotiokyanato)-2-(trimetylsilyl)benzamid

K roztoku zlúčeniny z príkladu 217 (0,354 g, 1,5 mmol) v metylénchloride (25 ml) sa pridal 1,1'-tiokarbonyl-2(1H)pyridón (0,35 g, 1,5 mmol). Reakčná zmes sa miešala pri izbovej teplote 40 min., potom sa zriedila metylénchloridom a premyla sa vodou a soľankou, sušila sa nad síranom horečnatým a zahusťovala sa na titulnú zlúčeninu. Čistením surového produktu chromatograficky (metylénchlorid) s následnou rekryštalizáciou z hexánu sa získalo 0,336 g titulnej zlúčeniny ako biele ihličky s teplotou topenia $106,5\text{--}108\text{ }^{\circ}\text{C}$, výťažok 81 %.

Príklad 246

N-Etyl-3-nitro-2-(trimetylsilyl)benzamid

Titulná zlúčenina sa získala ako vedľajší produkt pri čistení zlúčeniny z príkladu 214 RC (etylacetát/hexán). Surový produkt sa rekryštalizoval z éter/hexánu a sušil sa pri $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ a tlaku 6,7 Pa. Získalo sa 0,656 g titulnej zlúčeniny ako biele ihličky s teplotou topenia $84\text{--}86\text{ }^{\circ}\text{C}$, výťažok 25 %.

• Príklad 247

N-Etyl-2-(1,1-dimetyloxy)benzamid

2-Jódbenzoová kyselina (65,92 g, 266 mmol), oxalylchlorid (40,5 g, 319 mmol), metylénchlorid (200 ml) a DMF (10 kvapiek) sa miešali pri izbovej teplote cez noc. Reakčný roztok sa zahustil, pridal sa toluén a roztok sa opäť zahustil, aby sa získal surový 2-jódbenzoylchlorid. Chlorid kyseliny reagoval so 70% vodným roztokom etylamínu podľa postupu všeobecného spôsobu E1 za vzniku 70,80 g N-etyl-2-jódbenzamidu ako žltohnedej látky s výťažkom 97 %.

t-Butoxid draselný (12,25 g, 109 mmol) sa rozpustil v pyridíne (50 ml) a pridal sa chlorid meďný (10,81 g, 109 mmol). Čierna suspenzia sa miešala 30 min. pri izbovej teplote a pridal sa po kvapkách roztok N-etyl-2-jódbenzamidu (10,0 g, 36,4 mmol) v pyridíne (20 ml). Zmes sa miešala 1 hodinu pri izbovej teplote, a potom sa vliala do vodného roztoku hydroxidu amónneho a extrahovala sa éterom. Organické vrstvy sa premyli 1 N NaOH, soľankou, sušili sa nad síranom horečnatým a zahusťili sa na polotuhú hnedú látku. Surový produkt sa čistil chromatograficky elúciou etylacetát/hexánom, aby sa získalo 2,36 g titulnej zlúčeniny ako bledožltej látky s teplotou topenia 34,5-36 °C, výťažok 29 %.

Príklady 248 a 249

zlúčenina 248: N-etyl-3-(trimetylsilyl)-2-tiofénkarboxamid

zlúčenina 249: N-etyl-3,5-bis(trimetylsilyl)-2-tiofénkarboxamid

a) Zmes 2-tiofénkarboxylovej kyseliny (20,0 g) a tionylchloridu (30 ml, 411 mmol) sa ohrievala pod spätným chladičom 2,5 hodiny, potom sa ochladila a zahusťila za vákua, aby sa získalo 21 g surového chloridu 2-tiofénkarboxylovej kyseliny ako jantárový olej.

b) Roztok chloridu 2-tiofénkarboxylovej kyseliny (7,3 g, 50 mmol) v 30 ml metylénchloridu sa pridal k 70% vodnému roztoku etylamínu (11 g) pri -5 °C a vzniknutý roztok sa miešal pri izbovej teplote 18 hodín. Potom sa pridala voda a organická vrstva sa oddelila. Premyla sa vodou, soľankou, sušila sa a zahusťila. Čistením zostatku chromatograficky elúciou etylacetát/hexánom sa získalo 6,4 g N-etyl-2-tiofénkarboxamidu ako bielej látky s teplotou topenia 75-78 °C, výťažok 83,1 %.

c) 2,5 M roztok n-BuLi v hexáne (18 ml) sa prikvapkal k roztoku N-etyl-2-tiofénkarboxamidu (3,1 g, 20 mmol) v THF (50 ml), pod -65 °C v pretlaku dusíka. Miešalo sa 45 min. pri -70 °C, a potom sa pomaly pridal pod -65 °C TMSCl (9 ml). Miešalo sa ešte 15 min. pod -60 °C, a potom sa reakčná zmes ohriala na 0 °C. Vliala sa do vody a extrahovala sa metylénchloridom. Organická vrstva sa oddelila. Premyla sa soľankou, sušila sa a

zahustila. Chromatografickou elúciou zostatku 5% etylacetát/hexánom sa získalo 3,1 g zlúčeniny 248 ako bielej látky s teplotou topenia 81-84 °C a 1,1 g zlúčeniny 249 ako bezfarebného oleja, n_D^{24} 1.5228.

Príklad 250

N,N-Dietyl-2,4-bis(trimetylsilyl)-2-furánkarboxamid

a) K roztoku diizopropylamínu (10 g, 0,1 mmol) v 90 ml THF sa pridal 2,5 M roztok n-BuLi v hexáne (40 ml, 0,1 mol) pri teplote pod -20 °C v pretlaku dusíka. Miešalo sa 30 min. pod -20 °C, potom sa ochladilo na -70 °C a pridal sa roztok kyseliny 3-furoovej, pričom sa teplota udržiavala pod -70 °C. Po ukončení pridávania sa miešalo ešte 1 hodinu pod -70 °C, a potom sa pridalo po kvapkách 20 ml TMSCl pri -70 °C. Miešalo sa opäť 30 min. pod -70 °C, a potom sa reakčná zmes ohriala na izbovú teplotu. Vliala sa do zmesi ľadovej vody, metylénchloridu a 22 N HCl. Vodná vrstva sa oddelila a extrahovala sa metylénchloridom. Organické vrstvy sa spojili, premyli soľankou, sušili sa a zahustili. Získala sa zmes 2-(trimetylsilyl)-3-furoovej kyseliny a 2,4-bis(trimetylsilyl)-3-furoovej kyseliny.

b) Zmes chloridov 3-furoovej kyseliny, pripravená zo zmesi kyselín (1,4 g) z kroku a, 6 ml tionylchloridu a katalytického množstva DMF podľa spôsobu príkladu 248 a, reagovala so 4 g dietylaminu ako v príklade 248 b. Surová zmes sa čistila chromatograficky elúciou 10% etylacetát/hexánom. Získalo sa 0,1 g titulnej zlúčeniny ako mierne zeleného oleja, n_D^{25} 1.4812.

Príklady 251 a 252

zlúčenina 251: N-etyl-3,5-bis(trimetylsilyl)-2-furánkarboxamid

zlúčenina 252: N-etyl-3-(trimetylsilyl)-2-furánkarboxamid

Podľa spôsobu príkladu 248 a 249 sa 2-furoová kyselina konvertovala na 2,7 g zlúčeniny 251 ako biela látka s teplotou topenia 99-102 °C a 1,1 g zlúčeniny 252 ako biela látka s teplotou topenia 69-72 °C.

Príklad 253

N-Etyl-1-((trimetylsilyl)metyl)-1H-pyrol-2-karboxamid

a) Zmes 1-metyl-2-pyrolkarboxylovej kyseliny (10 g, 80 mmol) a 25 ml oxalylchloridu, obsahujúceho 6 kvapiek DMF sa ohrievala pod spätným chladičom 1 hodinu, potom sa ochladila a prebytok oxalylchloridu sa odstránil za vákua. Surový chlorid kyseliny sa rozpustil v metylénchloride a pridal sa pomaly k 40 ml 70% vodného roztoku etylamínu pri -15°C a -10°C. Vzniknutý roztok sa miešal pri izbovej teplote 1 hodinu. Potom sa vliaval do vody a extrahoval sa metylénchloridom. Organická vrstva sa premyla soľankou, sušila sa a zahustila. Čistením chromatograficky elúciou 25% etylacetát/hexánom sa získalo 9,5 g žiadaného produktu ako bledo žltej látky.

2,5 M roztok n-BuLi v hexáne (12 ml) sa pridal pri asi 30 °C k roztoku etylamidu (1,5 g, 10 mmol) v THF (16 ml), pod -65 °C v pretlaku dusíka. Miešalo sa 1 hodinu pri danej teplote, a potom sa pomaly pridal pri 0°C TMSCl (6 ml). Miešalo sa ešte 1 hodinu pri danej teplote, a potom sa reakčná zmes vliala do vody s ľadom a extrahovalo sa metylénchloridom. Organická vrstva sa premyla vodou, soľankou, sušila sa a zahustila vo vákuu. Chromatografickou elúciou zvyšku 10 % etylacetát/hexánom sa získalo 0,6 g žiadaného produktu ako oranžový olej, n_D^{25} 1.5185.

Príklad 254

5-Chlór-N-etyl-3-(trimetylsilyl)-2-tiofénkarboxamid

Titulná zlúčenina sa pripravila z 5-chlór-2-tiofénkarboxylovej kyseliny podľa spôsobu príkladu 248. Získalo sa 1,5 g bielej látky s teplotou topenia 105-108 °C.

Príklad 255

N,N-Dietyl-3-(trimetylsilyl)-2-tiofénkarboxamid

K roztoku zlúčeniny z príkladu 248 (1,1 g, 5 mmol) v 10 ml THF sa pridal po kvapkách 2,4 ml 2,5 M roztoku n-BuLi v hexáne pri teplote -40 °C v pretlaku dusíka. Miešalo sa 1 hodinu pri -30 °C až -20 °C, potom sa pridal po kvapkách 2,0 g etyljodidu. Vzniknutá reakčná zmes sa ohriala na izbovú teplotu a miešala sa pri nej 18 hodín. Potom sa vliala do metylénchloridu. Organická vrstva sa oddelila, premyla soľankou, sušila

sa a zahustila. Zostatok sa čistil na kolóne silikagélu elúciou 10% etylacetát/hexánom. Získal sa 1 g titulnej zlúčeniny ako bezfarebný olej, n_D^{24} 1.5218.

Príklad 256

N-Etyl-5-metyl-3-(trimetylsilyl)-2-tiofénkarboxamid

Titulná zlúčenina sa pripravila z 5-metyl-2-tiofénkarboxylovej kyseliny podľa spôsobu príkladu 248. Získalo sa 3,6 g bielej látky s teplotou topenia 112-115 °C.

• Príklad 257

N-Etyl-5-jód-3-(trimetylsilyl)-2-tiofénkarboxamid

- Zlúčenina z príkladu 248 reagovala s jódom podľa spôsobu príkladu 248. Získalo sa 0,5 g titulnej zlúčeniny ako bielej látky s teplotou topenia 85-88 °C.

Príklad 258

N-Etyl-5-formyl-3-(trimetylsilyl)-2-tiofénkarboxamid

a) K roztoku diizopropylamínu (12,6 g, 0,125 mmol) v 100 ml THF sa pomaly pridal 2,5 M roztok n-BuLi v hexáne (52 ml, 0,13 mol) pri teplote asi -40 °C. Miešalo sa 30 min. pri -40 °C, potom sa roztok ochladil na -60 °C a pridal sa roztok zlúčeniny z príkladu 248 v 60 ml THF, pričom sa po ukončení pridávania miešalo ešte 1 hodinu pri teplote od -50 °C do -60 °C. Potom sa reakčná zmes vliala do zmesi éter-suchý ľad a extrahovala sa vodou. Vodná vrstva sa okyslila a extrahovala sa metylénchloridom. Organická vrstva sa premyla soľankou, sušila sa a zahustila vo vákuu. Získala sa kyselina 5-(etylaminokarbonyl-4-(trimetylsilyl)-2-tiofénkarboxylová.

b) K roztoku kyseliny z kroku a (3,6 g, 12 mmol) v 30 ml THF sa pridal po kvapkách pri 0°C 1 M roztok dibóranu v THF. Po ukončení pridávania sa miešalo ešte 1 hodinu pri izbovej teplote, a potom sa reakčná zmes vliala opatrne do vody s ľadom a extrahovala sa metylénchloridom. Organická vrstva sa premyla soľankou, sušila sa a zahustila vo vákuu. Surový produkt sa čistil chromatograficky elúciou 30% etylacetát/hexánom. Získalo sa 2,5 g N-etyl-5-(hydroxymetyl)-3-(trimetylsilyl)-2-tiofénkarboxamidu.

c) K roztoku zlúčeniny z kroku b (1,3 g, 5 mmol) v 40 ml

THF obsahujúcom 1,8 g celitu sa pridalo 2,4 g pyridín chlórch-
rómanu a vzniknutá reakčná zmes sa miešala 2 hodiny pri izbo-
vej teplote. Metylénchloridový roztok sa sfiltroval celitom,
premyl vodou, soľankou, sušil sa a zahustil vo vákuu. Zostatok
sa čistil chromatograficky elúciou 10% etylacetát/hexánom.
Získalo sa 1,1 g žiadaného produktu ako žltej látky s teplotou
topenia 62-65 °C.

Príklad 259

N-Etyl-4-(trimetylsilyl)-5-izotiazolkarboxamid

- a) 5-izotiazolkarboxylová kyselina sa pripravila z izotia-
zolu, n-BuLi a suchého ľadu podľa spôsobu kroku a príkladu
• 258.

Táto zlúčenina sa konvertovala na titulnú zlúčeninu
reakciou so 70% vodným roztokom etylamínu, nasledovanou TMSCl,
podľa spôsobu príkladu 248. Získalo sa 0,3 g titulnej
zlúčeniny ako žltý olej, n_D^{24} 1.5275.

Príklad 260

N-Etyl-5-(metylsulfinyl)-3-(trimetylsilyl)-2-tiofénkarboxamid

K roztoku 3,4 g 50:50 zmesi zlúčeniny z príkladu 248
a 5-(metyltio)-3-(trimetylsilyl)-2-tiofénkarboxamidu (pripra-
veného reakciou zlúčeniny z príkladu 248 s metylmetántiosulfó-
nanom podľa spôsobu kroku c príkladu 248) v 30 ml metanolu sa
pridal jodistan sodný (1 g, 4 mmol) a vzniknutá reakčná zmes
sa miešala 18 hodín pri izbovej teplote. Potom sa rozpúšťadlo
odstránilo vo vákuu. Zostatok sa čistil chromatograficky na
silikagélovej kolóne elúciou 10%, 30% a 70%
etylacetát/hexánom. Získalo sa 1,1 g titulnej zlúčeniny ako
bielej látky s teplotou topenia 71-76 °C.

Príklad 261

N-Etyl-5-(metyltio)-3-(trimetylsilyl)-2-tiofénkarboxamid

K roztoku zlúčeniny z príkladu 260 (0,6 g) a NaJ (0,8
g) v 10 ml acetónu sa pomaly pridalo pri 0°C 0,4 ml anhydridu
kyseliny trifluóroctovej a reakčná zmes sa miešala ďalšiu ho-
dinu pri 0°C. Potom sa pridala metylénchlorid a nasýtený roztok
meta-hydrosiričitanu sodného. Organická vrstva sa oddelila.
Premyla sa soľankou, sušila sa a zahustila. Chromatografickým

čistením zostatku elúciou 10% etylacetát/hexánom sa získalo 0,5 g titulnej zlúčeniny ako bielej látky s teplotou topenia 58-61 °C.

Príklad 262

5-Chlór-N-(2-propenyl)-3-(trimetylsilyl)-2-tiofénkarboxamid

Titulná zlúčenina sa pripravila z 5-chlór-2-tiofénkarboxylovej kyseliny a alylamínu následnou reakciou s TMSCl, podľa spôsobu príkladu 248. Získalo sa 0,7 g titulnej zlúčeniny ako bielej látky s teplotou topenia 63-66 °C.

Príklad 263

5-Chlór-N-(hydroxyetyl)-3-(trimetylsilyl)-2-tiofénkarboxamid

Podľa spôsobu kroku c príkladu 248, roztok 5-chlór-2-tiofén-karboxylovej kyseliny (3,3 g, 20 mmol) v THF reagoval s 2,5 M roztokom n-BuLi v hexáne (20 ml). Reakcia sa ukončila 8 ml TMSCl. Získala sa surová 5-chlór-N-(2-hydroxyetyl)-3-(trimetylsilyl)-2-tiofénkarboxylová kyselina.

Táto kyselina s katalytickým množstvom DMF v 10 ml tionylchloridu sa refluxovala počas 2 hodín. Potom sa zmes ochladila na izbovú teplotu a prebytok tionylchloridu sa odstránil vo vákuu. Surový chlorid kyseliny reagoval s 2-etanolamínom podľa postupu kroku b príkladu 248, aby sa získalo 0,9 g titulnej zlúčeniny ako bielej látky s teplotou topenia 110-114 °C

Príklad 264

5-chlór-N-(2-chlóretyl)-3-(trimetylsilyl)-2-tiofénkarboxamid

Roztok zlúčeniny z príkladu 263 (0,4 g) a 1 ml tionylchloridu v 6 ml metylénchloridu sa refluxovali počas 1 hodiny. Potom sa zmes ochladila a viala do ľadovej vody. Pridal sa metylénchlorid. Organická vrstva sa oddelila, premyla sa soľankou, sušila sa a zahustila. Chromatografickým čistením zbytku elúciou 5% etylacetát/hexánom sa získalo 0,4 g žiadaného produktu ako bielej látky s teplotou topenia 68-72 °C.

Príklad 265

5-Chlór-N-(2((metylsulfonyl)oxy)etyl)-3-(trimetylsilyl)- -2-tiofénkarboxamid

K roztoku zlúčeniny z príkladu 263 (0,4 g) a 0,5 ml triethylamínu v 10 ml metylénchloridu sa pri 0°C pridal metánsulfonylchlorid (0,2 ml) a reakčná zmes sa miešala 2 hodiny pri izbovej teplote. Pridala sa voda, dve vrstvy sa oddelili. Organická vrstva sa premyla soľankou, sušila sa a zahustila. Chromatografickým čistením elúciou 30% etylacetát/hexánom sa získalo 0,4 g produktu ako bielej látky s teplotou topenia 82-86 °C.

Príklad 266

5-Bróm-N-etyl-3-(trimetylsilyl)-2-tiofénkarboxamid

Titulná zlúčenina sa pripravila zo zlúčeniny z príkladu 248 a brómu podľa spôsobu príkladu 248. Chromatografickým čistením elúciou s 5% etylacetát/hexánom sa získalo 0,6 g produktu ako bielej látky s teplotou topenia 96-98 °C.

Príklad 267

4-Bróm-N-etyl-2-(trimetylsilyl)-3-tiofénkarboxamid

a) K roztoku 3,4-dibrómtiofénu (15 g, 62 mmol) v 80 ml éteru sa pridalo po kvapkách 75 ml 1,7 M roztoku t-BuLi v pentáne pri teplote pod -73 °C v pretlaku dusíka. Miešalo sa 0,5 hod. pri -78 °C, potom sa reakčná zmes vliala do suchého ľadu a extrahovala sa vodou. Vodná vrstva sa premyla éterom a okysličila koncentrovanou HCl. Zrazenina sa odfiltrovala a sušila na vzduchu. Získalo sa 9 g 4-bróm-3-tiofénkarboxylovej kyseliny, výťažok 70,3 %.

b) 4-bróm-3-tiofénkarboxamid sa pripravil zo 4-bróm-3-tiofénkarboxylovej kyseliny a 70% vodného roztoku etylamínu, podľa kroku a i b príkladu 248 s výťažkom 64,5 %.

c) Roztok tejto zlúčeniny (1,9 g, 8,1 mmol) v THF reagoval s LDA (pripraveným z diizopropylamínu a 2,5 M roztoku n-BuLi v hexáne podľa spôsobu príkladu 250) v hexáne. Reakcia sa ukončila TMSCl podľa kroku c príkladu 248. Získalo sa 1,1 g titulnej zlúčeniny ako bielej látky s teplotou topenia 93-96 °C, výťažok 44,5 %.

Príklad 268

5-Bróm-N-etyl-2-(trimetylsilyl)-3-tiofénkarboxamid

a) K roztoku 3-tiofénkarboxylovej kyseliny (7,7 g, 60 mmol) v 70 ml kyseliny octovej sa pridal pri izbovej teplote roztok 9,6 g brómu v 50 ml kyseliny octovej. Miešalo sa ešte 30 min. pri izbovej teplote, a potom sa reakčná zmes vliala do 600 ml ľadovej vody. Zrazenina sa odfiltrovala, premyla vodou a sušila na vzduchu. Získalo sa 7,99 g 5-bróm-3-tiofénkarboxylovej kyseliny.

b) 5-bróm-N-etyl-3-tiofénkarboxamid sa pripravil z 5-bróm-3-tiofénkarboxylovej kyseliny (2,1 g, 10 mmol) a 70 % vodného roztoku etylamínu podľa kroku a i b príkladu 248 s výťažkom 70 %.

c) Roztok zlúčeniny z kroku b (1,3 g, 5,6 mmol) v THF reagoval s LDA (pripraveným z diizopropylamínu a 2,5 M roztoku n-BuLi v hexáne podľa spôsobu príkladu 250). Reakcia sa ukončila TMSCl podľa kroku c príkladu 248. Získalo sa 70,6 % titulnej zlúčeniny ako bielej látky s teplotou topenia 96-98 °C.

Príklad 269

N-Etyl-2,5-bis(trimetylsilyl)-3-tiofénkarboxamid

K roztoku 5-bróm-3-tiofénkarboxylovej kyseliny v 40 ml THF sa po kvapkách pridalo 9 ml 1,7 M roztoku n-BuLi v hexáne pri teplote pod -70 °C v pretlaku dusíka. Miešalo sa 1 hodinu pri -78 °C, potom sa pridalo 3,6 ml TMSCl pri teplote pod -70 °C a miešalo sa ešte 1 hodinu pri -78 °C. Reakčná zmes sa ohriala na 0 °C a vliala do vody. Tá sa premyla éterom, oddelila, okyslila koncentrovanou HCl a extrahovala sa metylénchloridom. Organický roztok sa sušil nad síranom horečnatým a zahustil. Získala sa zmes kyselín.

Kyseliny sa premenili na zodpovedajúce etylamidy podľa kroku a i b príkladu 248. Chromatografickým čistením zmesi elúciou 10% etylacetát/hexánom sa získalo 0,4 g titulnej zlúčeniny 248 ako bielej látky s teplotou topenia 106-111 °C.

Príklad 270

N-Etyl-2-(trimetylsilyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(B)-tiofén-3-karboxamid

a) K zmesi cyklohexanónu (20 g, 0,22 mmol), etylkyanoacetátu (22,6 g, 0,2 mmol) a síry (6,8 g, 0,22 mmol) v 70 ml absolútneho etanolu sa rýchle pridalo 20 ml dietylamínu. Reakčná zmes sa z času na čas chladila vodným kúpelom, aby sa teplota udržala pod 60 °C, a potom sa miešala ešte 2 hodiny pri 30 °C až 40 °C. Potom sa pridala voda. Zrazenina sa odfiltrovala, sušila na vzduchu a rekryštalizovala z etanolu na 31 g etyl-2-amino-4,5,6,7-(tetrahydrobenzo(B)-3-karboxylátu.

b) K zmesi bromidu meďnatého (14 g) a 90% t-butylnitritu (10 ml) v 40 ml acetonitrilu sa pri 50 °C pridalo po dávkach 11 g amínu z kroku a tak, aby sa teplota udržala pod 65 °C, a potom sa miešalo ešte 0,5 hod. Reakčná zmes sa rozdelila medzi vodu a etylacetát. Etylacetátová vrstva sa premyla vodou, soľankou, sušila sa a zahustila. Surový produkt sa čistil chromatograficky elúciou s 2% etylacetát/hexánom, čím sa získalo 6,5 g zmesi 3:1 etyl-2-bróm-4,5,6,7-tetrahydrobenzo-(B)tiofén-3-karboxylátu a etyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(B)tiofén-3-karboxylátu.

Roztok zmesi etylesterov (5 g) a hydroxidu draselného (3 g) v 20 ml etanolu sa refluxoval počas 2 hodín. Potom sa zmes ochladila a rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu. K tuhému zostatku sa pridala voda a vodný roztok sa okyslil koncentrovanou HCl. Zrazenina sa odfiltrovala, premyla vodou a sušila sa na vzduchu. Získalo sa 3,8 g zmesi kyselín.

Zmes týchto dvoch kyselín (3,3 g) s katalytickým množstvom DMF v 10 ml tionylchloridu sa refluxovala počas 2 hodín. Potom sa zmes ochladila a zahustila vo vákuu. Táto zmes surových chloridov kyselín sa pridala k 20 ml 70% vodného roztoku etylamínu pri teplote pod -20 °C a zmes sa miešala ešte 18 hodín pri izbovej teplote. Organická vrstva sa oddelila, premyla sa vodou, soľankou, sušila sa a zahustila. Chromatografickou elúciou s 15% etylacetát/hexánom sa získalo 3,2 g 2-bróm-N-etyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(B)-tiofén-3-karboxamidu a 0,4 g N-etyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(B)-tiofén-3-karboxamidu.

c) 2-bróm zlúčenina reagovala s TMSCl podľa kroku c príkladu 248. Čistením elúciou kolónovou chromatografiou s 12% etylacetát/hexánom sa získalo 1,1 g titulnej zlúčeniny ako bielej látky s teplotou topenia 107-112 °C.

Príklad 271

4,5-Dimetyl-N-etyl-2-(trimetylsilyl)-3-tiofénkarboxamid

Podľa spôsobu pre syntézu zlúčeniny z príkladu 270 a metyletylketónu ako východzieho materiálu sa titulná zlúčenina získala ako biela látka s teplotou topenia 90-94 °C.

Príklad 272

N-Etyl-N-(metyltio)-3-(trimetylsilyl)-2-tiofénkarboxamid

K roztoku kyseliny z príkladu 248 (1,6 g, 6,5 mmol) v 20 ml THF sa po kvapkách pridali 3 ml 2,5 M roztoku n-BuLi v hexáne pri teplote pod -70 °C v pretlaku dusíka. Miešalo sa 1 hodinu pri -78 °C, potom sa pridala po kvapkách roztok metántiosulfónanu (0,9 g, 7,1 mmol) v THF pri teplote pod -70 °C a miešalo sa ešte 1 hodinu pri -78 °C. Reakčná zmes sa potom ohriala na 0 °C a vliala do vody. Pridal sa metylénchlorid. Vodná vrstva sa oddelila a extrahovala sa metylénchloridom. Spojené organické vrstvy sa premyli vodou, soľankou, sušili sa nad síranom horečnatým a zahustili. Čistením surovej zmesi kolónovou chromatografiou na silikagéle elúciou 10% etylacetát/hexánom sa získalo 1,2 g titulnej zlúčeniny 248 ako bezfarebný olej, n_D^{24} 1.5519.

Príklad 273

5-Chlór-N-(metyltio)-N-2-propenyl-3-(trimetylsilyl)-2-tiofénkarboxamid

Zlúčenina z príkladu 262 (1,1 g) reagovala s 0,52 g metántiosíranu podľa spôsobu popísaného pre syntézu zlúčeniny z príkladu 272. Titulná zlúčenina (0,6 g) sa čistila chromatograficky elúciou 2% etylacetát/hexánom ako bezfarebný olej, n_D^{25} 1.5698.

Príklad 274

N-Etyl-3-(trimetylsilyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(B)-tiofén-2-karboxamid

K 9,4 ml DMF v 30 ml 1,2-dichlóretánu sa pridalo po kvapkách 9,3 ml oxychloridu fosforečného pri teplote pod 10 °C. Reakčná zmes sa potom ohriala na izbovú teplotu a pridalo sa 10,3 ml cyklohexanónu v 10 ml 1,2-dichlóretánu. Potom sa zmes ohrievala 3 hodiny na 60 °C - 65°C, potom sa ochladila na

izbovú teplotu a pridal sa roztok 30 g octanu sodného v 60 ml vody pri teplote pod 20 °C. Organická vrstva sa oddelila a premyla vodou, soľankou a sušila.

K surovému aldehydu v 1,2-dichlóretáne sa pridalo jednu dávkou 9 ml metyltioacetátu, a potom po kvapkách 20 ml trietylamínu. Reakcia bola exotermická a zmes sa miešala pri danej teplote 18 hodín. Organická vrstva sa potom oddelila, premyla 3 N HCl, vodou, soľankou, sušila sa a zahustila.

K tomuto oleju sa pridali 4 ml 20% metoxidu sodného v etanole a 60 ml etanolu. Vzniknutý roztok sa refluxoval počas 2 hodín. Potom sa roztok ochladil a rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu. Pridala sa voda a metylénchlorid. Organická vrstva sa oddelila, premyla soľankou, sušila sa a zahustila. Získalo sa 12,6 g surového metyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(B)-3-tiofénkarboxylátu ako olej.

Zmes 2,2 g tohto metylesteru a 20 ml 70% vodného roztoku etylamínu sa miešala 72 hodín pri izbovej teplote. Organická vrstva sa oddelila, premyla soľankou, sušila sa a zahustila. Získali sa 2 g etylamidu ako slabožltej látky s teplotou topenia 133-135 °C.

Titulná zlúčenina sa pripravila z tohto etylamidu (1,1 g, 5 mmol) a TMSCl podľa spôsobu príkladu 248. Chromatografickým čistením elúciou s 10% etylacetát/hexánom sa získal 1 g produktu ako bielej látky s teplotou topenia 126-128 °C.

2-bróm zlúčenina reagovala s TMSCl podľa kroku c príkladu 248. Čistením elúciou chromatografiou na kolóne s 12% etylacetát/hexánom sa získalo 1,1 g titulnej zlúčeniny ako bielej látky s teplotou topenia 107-112 °C.

Príklad 275

N-Etyl-5-(metylamino)-2-(trimetylsilyl)benzamid

K roztoku zlúčeniny z príkladu 217 (0,29 g, 1,2 mmol) a benztriazolu (0,143 g, 1,2 mmol) v 5 ml absolútneho etanolu sa pridal pri izbovej teplote 37% vodný roztok formaldehydu (0,090 ml, 1,2 mmol). Po ochladení a pridaní malého množstva vody vznikla zrazenina, ktorá sa opäť miešala pri izbovej teplote cez noc, potom sa dala na 6 hodín ochladiť do chladničky. Vzniknutá zmes sa odfiltrovala a sušila sa vo vákuu (P₂O₅), aby sa získal 5-((1H-benztriazol-1-ylmetyl)amino)-N-etyl-2-

(trimetylsilyl)benzamid, ako biela látka s teplotou topenia 207-208 °C, výťažok 0,308 g, 70 %.

Roztok tejto zlúčeniny (0,222 g, 0,6 mmol) a bórohydrid sodný (45 mg, 1,2 mmol) v THF (10 ml) sa refluxovali počas 30 min. Ochladená zmes sa vliala do vody, zalkalizovala sa 2,5 N NaOH a extrahovala sa éterom. Organické vrstvy sa premyli soľankou, sušili sa nad síranom horečnatým a zahustili. Surový produkt sa čistil rekryštalizáciou z hexánu. Získalo sa 0,114 g titulnej zlúčeniny ako bielej látky s teplotou topenia 101 - 102 °C, výťažok 76 %.

Príklad 276

2-Chlór-N-etyl-6-(trimetylsilyl)-3-(trimetylsilyl)etinybenzamid

K suspenzii zlúčeniny z príkladu 239 (0,763 g, 2,0 mmol) a bis(trifenylfosfín)paládium dichloridu (28 mg, 0,04 mmol) a jodidu meďného (15 mg, 0,08 mmol) v bezvodom trietylamíne (10 ml) sa pridal trimetylsilylacetylén (0,236 g, 2,4 mmol). Hnedá suspenzia sa miešala pri izbovej teplote 3,5 hodiny, zahustila sa a rozptýlila sa v éteri, filtrovala sa silikagélom (éter). Surový produkt sa ďalej čistil chromatograficky (etylacetát/hexán) s následnou rekryštalizáciou z hexánu. Získalo sa 0,618 g titulnej zlúčeniny ako biele kryštály s teplotou topenia 131-132 °C, výťažok 88 %.

Príklad 277

2-Chlór-3-etenyl-N-etyl-6-(trimetylsilyl)benzamid

K roztoku zlúčeniny z príkladu 239 (0,382 g, 1,0 mmol) a tetrakis(trifenylfosfín)paládium(0) (0,382 g, 1,0 mmol) a 2,6-di-t-butyl-4-metylfenolu (1,5 mg v toluéne (10 ml) sa pridal vinyltributylcín (0,349 g, 1,1 mmol). Bledožltý roztok sa ohrieval pod spätným chladičom 24 hodín, pridal sa ďalší tetrakis(trifenylfosfín)paládium(0) (15 mg) a ohrieval sa pod spätným chladičom ešte ďalších 24 hodín. Studená reakčná zmes sa zriedila éterom, filtrovala sa pomocou celitu a zahustila sa. Produkt sa ďalej čistil rekryštalizáciou z pentánu. Získalo sa 0,060 g titulnej zlúčeniny ako biele ihličky s teplotou topenia 127-128 °C, výťažok 21 %.

Príklad 278

Dietyléster kyseliny (2-chlór-6-(trimetylsilyl)benzoyl)etyl-fosforamidovej

K roztoku dietylchlórfosforečnanu (5,0 g, 29,0 mmol) v 70 ml 1,2-dichlóretánu ochladeného ľadovým kúpelom sa pridal 70% vodný roztok etylamínu (4,1 g, 63,8 mmol). Reakčná zmes sa potom miešala 30 min. pri izbovej teplote a rozdelila sa medzi éter a vodu. Organická vrstva sa premyla soľankou, sušila sa nad síranom horečnatým a filtrovala sa. Filtrát sa odparil vo vákuu a zostatok sa destiloval pomocou guľčkovej kolóny (90 °C, 106,6 Pa). Získalo sa 2,7 g (52 %) dietyl-N-etylfosforamidanu ako bezfarebný olej.

K roztoku tohto fosforamidanu (0,8 g, 4,4 mmol) v 40 ml suchého THF sa pridal 1,8 ml 2,5 M roztoku n-BuLi v hexáne (4,5 mmol) pri teplote pod -70 °C. Miešalo sa 10 min. pri -70 °C, potom sa pridal roztok zlúčeniny z príkladu b (1,0 g, 4,05 mmol) v 10 ml suchého THF. Reakčná zmes sa ohriala na izbovú teplotu a miešala sa ďalších 45 min., potom sa ohrievala pod spätným chladičom 30 min. Ochladila sa na izbovú teplotu a rozdelila sa medzi éter a vodu. Organická vrstva sa premyla soľankou, sušila sa nad síranom horečnatým a filtrovala sa silikagélom. Filtrát sa odparil vo vákuu a zostatok sa čistil chromatograficky HPLC elúciou 35% etylacetát/hexánom. Získal sa 1,0 g (62 %) bezfarebného oleja, n_D^{25} 1.5060.

Príklad 279

2-Chlór-N-etyl-N-((metyltio)metyl)-6-(trimetylsilyl)benzamid

K roztoku zlúčeniny z príkladu 45 (2,0 g, 7,8 mmol) v 30 ml suchého THF sa pridal 7,9 ml bis(trimetylsilyl)amidu sodného (7,9 mmol) (1,0 M v THF). Ku vzniknutej zrazenine sa pridal 1,0 g (10,4 mmol) chlórmetyl metylsulfidu. Miešalo sa 15 min. a pridal sa ďalší chlórmetyl metylsulfid (0,65 g, 6,7 mmol). Miešalo sa ešte 1 hodinu, a potom sa zmes ohrievala pod spätným chladičom 28 hodín. Ochladila sa na izbovú teplotu a rozdelila medzi éter a vodu. Organická vrstva sa premyla soľankou, sušila sa nad síranom horečnatým a filtrovala sa pomocou silikagélu. Filtrát sa odparil vo vákuu a zostatok sa čistil chromatograficky elúciou 8% etylacetát/hexánom. Získalo sa 1,1 g (45 %) bezfarebného oleja, n_D^{24} 1.5526.

Príklad 280

2-((1,1-Dimetyletyl)sulfonyl)-N-etyl-6-fluórbenzamid

Roztok N-etyl-2-fluór-6-(1,1-dimetyletyltio)-benzamidu ochladený na 0°C, uvedeného v príklade 194 (0,15 g, 0,59 mmol) v metanole (100 ml) sa spojil s roztokom OXONE(R) (1,08 g, 1,76 mmol) vo vode (5 ml). Táto zmes sa miešala cez noc, a potom sa vliala do 25% vodného roztoku metahydrosiričitanu sodného (100 ml), ktorý sa extrahoval éterom (3× 100 ml). Spojené organické extrakty sa premyli soľankou, potom vodou. Sušili sa nad síranom horečnatým a zahustili sa. Titulná zlúčenina sa získala ako jasný olej.

Príklad 281

2-Chlór-6-((1,1-dimetyletyl)metylamino)-N,N-dietylbenzamid

Roztok terc-butyl b-laktámu uvedeného v príklade 188 (3,3 g, 18,9 mmol) a dietylamin (4,6 g, 62,4 mmol) v metylénchloride (1000 ml) sa miešal pri izbovej teplote cez noc. Rozpúšťadlo sa odparilo a zostatok sa trel s cyklohexánom. Filtrát sa zahustil ako olej. 500 mg tohto materiálu sa čistilo RC (etylacetát/hexán). Získalo sa 478 mg N,N-dietyl-2-(N-(terc-butylamino)benzamidu ako oranžový olej, výťažok 95 %.

Zmes N,N-dietyl-2-(N-(terc-butylamino)benzamid (4,2 g, 17 mmol), uhličitanu draselného (3,1 g, 22 mmol) a MeJ (3,1 g, 22 mmol) v DMF (75 ml) sa ohrievala cez noc na 40 °C. Reakcia nebola úplná, preto sa pridal ďalší MeJ (3,1 g, 22 mmol) a ohrievanie na 40 °C pokračovalo ešte 24 hodín, potom sa rozdelilo medzi etylacetát a vodu. Etylacetátová vrstva sa sušila nad síranom horečnatým a zahustila. Čistilo sa HPLC (etylacetát/hexán 1:4), aby sa získal N,N-dietyl-2-(N-metyl-terc-butylamino)benzamid ako žltý olej, výťažok 72 %.

1,3 M roztok s-BuLi v cyklohexáne (3,5 ml, 4,6 mmol) sa prikvapkal k roztoku TMEDA (0,7 ml, 4,8 mmol) v THF (10 ml), chladenému suchým ľadom/acetónom. Potom sa pridal po kvapkách roztok N,N-dietyl-2-(N-metyl-terc-butylamino)benzamid (1,0 g, 3,8 mmol) v THF (5 ml). Reakčná zmes sa miešala pri -78 °C 50 min., a potom sa pridal roztok hexachlóretánu (2,7 g, 11,4 mmol) v THF (5 ml). Táto zmes sa miešala pri -78 °C 30 min., ohriala sa na -30 °C, zriedila sa vodou a extrahovala sa

dvakrát etylacetátom. Extrakty sa kombinovali, sušili sa nad síranom horečnatým, zahustili sa a čistili HPLC elúciou etylacetát/hexánom 3:17. Získalo sa 577 mg titulnej zlúčeniny ako žltý olej, výťažok 51 %.

Príklad 282

2-Chlór-N-etyl-5-(trimetylsilyl)-4-tiazolkarboxamid

a) Zmes 90 % etylesteru brómpyrohroznovej kyseliny (54,2 g, 0,25 mol) a tiomočoviny (20 g, 263 mmol) v 500 ml absolutného etanolu sa refluxovala 2 hodiny, a potom sa miešala pri izbovej teplote 2 hodiny. Etanol sa odparil vo vákuu a zostatok sa rozptýlil v ľadovej vode a zalkalizoval tuhým uhličitanom draselným. Tuhá látka sa sfiltrovala, premyla dôkladne vodou a sušila sa na vzduchu, aby sa získalo 42 g etyl-2-amino-4-tiazolkarboxylátu.

b) Ku zmesi chloridu meďnatého (20 g, 0,15 mol) a 90% t-butylnitritu (24 ml, 0,18 mol) v 500 ml acetonitrilu sa pri 60 °C pridalo po kvapkách 21 g (0,12 mmol) etyl-2-amino-4-tiazolkarboxylátu tak, aby sa teplota udržala medzi 60 až 65 °C. Po pridaní sa reakčná zmes ohriala na 80 °C počas 1 hodiny, ochladila sa na izbovú teplotu a vliala do zmesi vody, metylénchloridu a 25 ml koncentrovanej HCl. Vodná vrstva sa oddelila a extrahovala sa metylénchloridom. Spojené organické vrstvy sa premyli vodou, soľankou, sušili sa a zahustili. Získalo sa 21,5 g etyl-2-chlór-4-tiazolkarboxylátu.

c) Zmes hydroxidu sodného (1,9 g, 47,5 mmol) a etyl-2-chlór-4-tiazolkarboxylátu (7,6 g, 40 mmol) v 100 ml absolutného etanolu sa miešala počas 4 hodín pri izbovej teplote. Potom sa etanol odstránil vo vákuu. K tuhému zostatku sa pridala voda a vodný roztok sa premyl éterom, potom sa okyslil koncentrovanou HCl. Zrazenina sa odfiltrovala a sušila na vzduchu. Získali sa 4 g 2-chlór-4-tiazolkarboxylovej kyseliny.

d) Chlorid 2-chlór-4-tiazolkarboxylovej kyseliny (pripravený z 2-chlór-4-tiazolkarboxylovej kyseliny, tionylchloridu a katalytického množstva DMF) reagoval so 70% vodným roztokom etylamínu za vzniku 2-chlór-N-etyl-4-tiazolkarboxamidu. Táto zlúčenina reagovala s TMSCl podľa postupu kroku c príkladu 248. Chromatografickým čistením elúciou s 3%

etylacetát/hexánom sa získalo 2,5 g titulnej zlúčeniny ako bledožltého oleja, výťažok 55,6 %, n_D^{26} 1.5313.

Príklad 283

2-Chlór-N-etyl-3-(trimetylsilyl)-4-tiazolkarboxamid

2-chlórtiazol sa pripravil z 2-aminotiazolu podľa kroku b príkladu 282. Destiláciou sa získala číra kvapalina, s teplotou varu 145-150 °C. Táto zlúčenina reagovala s n-BuLi a suchým ľadom podľa kroku a príkladu 258. Získala sa 2-chlór-5-tiazolkarboxylová kyselina.

Táto zlúčenina reagovala so 70% vodným roztokom etylamínu, následne s TMSCl, podľa spôsobu príkladu 248. Získalo sa 0,9 g titulnej zlúčeniny ako bielej látky s teplotou topenia 101-103 °C, výťažok 54,2 %.

Príklad 284

N-Etyl-5-(trimetylsilyl)-1H-pyrazolkarboxamid

K roztoku pyrazolu (1,7 g, 25 mmol) a 4 ml trietylamínu v 50 ml suchého THF sa pridal pri 0°C etylizokyanatan (2 g, 28 mmol). Roztok sa miešal pri izbovej teplote 18 hodín a pridal sa etylacetát a 2 N HCl. Vodná vrstva sa oddelila a extrahovala sa etylacetátom. Spojené etylacetátové extrakty sa premyli soľankou, sušili a zahustili sa vo vákuu. Získal sa olej, ktorý sa trel s chladným hexánom, aby sa získalo 2,5 g N-etyl-1H-pyrazolkarboxamidu ako bielej látky.

Roztok tejto zlúčeniny v THF reagoval s diizopropylamidom lítnym (pripraveným z diizopropylamínu a 2,5 M roztoku n-BuLi v hexáne podľa spôsobu príkladu 250). Reakcia sa ukončila s TMSCl ako v príklade 248. Získalo sa 0,6 g titulnej zlúčeniny ako oranžový olej, n_D^{26} 1.6627.

Príklad 285

2-Chlór-N-etyl-6-(1,1-dimetyletyl)benzamid

2-t-Butyl-N-etylbenzamid sa pripravil z 2-t-butyl-benzoylchloridu, pripraveného v príklade 186 a 70% vodného roztoku etylamínu podľa postupu kroku b príkladu 248.

K roztoku 2-t-butyl-N-etylbenzamidu (44 g, 215 mmol) a TMEDA (70 ml, 446 mmol) v 500 ml THF pri -70 °C sa pridal rýchlym prúdom pod pretlatok dusíka 1,3 M roztok s-BuLi v

cyklohexáne (520 ml) tak, aby sa teplota udržala pod -60°C . Po ukončení pridávania sa zmes ohriala na -30°C a miešala sa pri teplote -30 až -26°C 50 min. Roztok sa ochladil pod -70°C a pridal sa roztok hexachlóretánu (80 g) v 250 ml THF pri -70 až -65°C . Miešanie pri teplote pod -70°C pokračovalo ešte 0,5 hod. Reakčný roztok sa vliat do vody a pridal sa metylénchlorid a 3 N HCl. Vodná vrstva sa oddelila a extrahovala sa metylénchloridom. Spojené organické extrakty sa premyli vodou, sušili a zahustili sa vo vákuu. Tuhý zostatok sa trel s hexánom a čistil chromatograficky elúciou s 15% etylacetát/hexánom. Žiadaný produkt sa získal ako biela látka s teplotou topenia $121-123^{\circ}\text{C}$.

Príklad 286

4,5-Dimetyl-N-etyl-3-(trimetylsilyl)-2-tiofénkarboxamid

Titulná zlúčenina sa pripravila z metyletylketónu podľa spôsobu príkladu 274. Získala sa ako biela látka s teplotou topenia $77-80^{\circ}\text{C}$.

Príklad 287

5-Chlór-N-hydroxy-N-(metyletyl)-3-(trimetylsilyl)-2-tiofénkarboxamid

Podľa spôsobu kroku a príkladu 248 sa pripravil chlorid kyseliny 5-chlór-3-(trimetylsilyl)-2-tiofénkarboxylovej reakciou 1 g 5-chlór-3-(trimetylsilyl)-2-tiofénkarboxylovej kyseliny (pripravenej ako v príklade 263) a 6 ml tionylchloridu. Tento produkt sa rozpustil pri 0°C v metylénchloride a pridal sa ku zmesi N-izopropylhydroxylamín hydrochloridu (0,55 g, 5 mmol) a 4 g kyslého uhličitanu sodného v 20 ml metylénchloridu a 20 ml vody. Vzniknutý roztok sa miešal pri izbovej teplote ďalšie 3 hodiny a organická vrstva sa oddelila, premyla soľankou, sušila a zahustila sa. Zostatok sa čistil chromatograficky elúciou s 8% etylacetát/hexánom. Získalo sa 80 mg titulnej zlúčeniny ako bielej látky s teplotou topenia $146-150^{\circ}\text{C}$.

Príklad 288

N-Etyl-1-metyl-5-(trimetylsilyl)-1H-pyrazol-4-karboxamid

Roztok (etoxymetylén)kyanoacetátu (68 g, 0,4 mol) a metylhydrazínu (18,5 g 0,4 mol) v 200 ml absolútneho etanolu sa

refluxoval 1,5 hod., a potom sa ochladil na izbovú teplotu a filtroval. Filtrát sa suspendoval v éteri, aby sa získalo 54 g surového etyl 5-amino-1-metyl-1H-pyrazol-4-karboxylátu, výťažok 75,4 %.

K roztoku 90 % t-butylnitritu (50 ml, 0,37 mol) v 200 ml DMF sa pridal po čiastkach etyl 5-amino-1-metyl-1H-pyrazol-4-karboxylát (39 g, 230 mmol) tak, aby sa teplota udržala okolo 30 °C. Po pridaní sa reakčná zmes ohriala na 50 °C počas 1 hodiny a miešala sa pri tejto teplote 0,5 hod. Reakčná zmes sa vliala do 10 ml koncentrovanej HCl a 40 ml vody a extrahovala sa metylénchloridom. Organický roztok sa premyl vodou, soľankou, sušil sa a zahustil. Vákuovou destiláciou zostatku sa získalo 32,4 g etyl 1-metyl-1H-pyrazol-4-karboxylátu ako čírej kvapaliny, teplota varu 65-80 °C pri 13,3 Pa.

Roztok etyl 1-metyl-1H-pyrazol-4-karboxylátu (20,2 g, 131 mmol) a hydroxidu sodného (6,3 g, 158 mmol) v 200 ml etanolu sa refluxoval počas 2 hodín a miešal sa pri izbovej teplote 18 hodín. Potom sa rozpúšťadlo odstránilo vo vákuu. K tuhému zostatku sa pridala voda a vodný roztok sa premyl éterom a okysliť koncentrovanou HCl. Zrazenina sa odfiltrovala, premyla vodou a sušila na vzduchu. Získalo sa 14,2 g 1-metyl-1H-pyrazol-4-karboxylovej kyseliny, výťažok 86 %.

N-etyl-1-metyl-1H-pyrazol-4-karboxamid sa pripravil z 1-metyl-1H-pyrazol-4-karboxylovej kyseliny a 70% vodného roztoku etylamínu podľa spôsobu kroku a i b príkladu 248. Chromatografickým (flash) čistením produktu elúciou s 10% etylacetát/hexánom sa získala biela látka s teplotou topenia 103-106 °C, výťažok 54,7 %.

Táto zlúčenina reagovala s TMSCl podľa príkladu 248. Získalo sa 1,2 g titulnej zlúčeniny ako bielej látky s teplotou topenia 77-81 °C.

Elementárne analýzy	
<u>Por. č.</u>	<u>Prvky (vypočítané/nájdene)</u>
2	C 67,41, 66,98; H 9,29, 9,31; N 5,62, 5,52.
3	C 68,38, 38,36; H 9,56, 9,59; N 5,62, 5,31.
4	C 62,88, 62,95; H 8,29, 8,31; N 5,24, 5,21.
6	C 77,68, 76,22; H 10,19, 10,18; N 5,66, 5,50.
7	C 44,90, 44,91; H 5,92, 5,93.
10	C 66,82, 66,65; H 9,35, 9,37; N 4,33, 4,24.
14	C 70,04, 69,94; H 10,03, 10,04; N 4,80, 4,75.
15	C 59,23, 59,42; H 7,81, 7,97; N 4,93, 4,78.
18	C 60,48, 60,37; H 8,12, 8,12; N 4,70, 4,76.
22	C 57,86, 58,00; H 7,47, 7,52; N 5,19, 5,26.
23	C 60,48, 60,34; H 8,12, 8,08; N 4,70, 4,75.
35	C 65,97, 65,74; H 6,99, 6,94; N 4,05, 3,99.
36	C 61,61, 61,93; H 8,40, 8,17; N 4,49, 4,23.
38	C 55,70, 55,90; H 7,01, 7,07; N 4,64, 4,68.
39	C 59,23, 59,36; H 7,81, 7,85.
41	C 60,98, 60,88; H 7,51, 7,52; N 4,74, 4,73.
43	C 61,16, 61,13; H 7,98, 7,99; N 3,96, 3,94.
44	C 69,26, 69,22; H 9,81, 9,82; N 5,05, 5,03.
46	C 56,07, 55,96; H 7,39, 7,44.
50	C 63,35, 63,41; H 8,73, 8,77.
55	C 60,17, 59,91; H 7,74, 7,80; N 4,68, 4,63.
56	C 58,91, 58,62; H 7,42, 7,35; N 4,91, 4,94.
57	C 64,01, 63,88; H 8,60, 8,65; N 4,98, 4,94.
58	C 68,38, 68,20; H 9,56, 9,62; N 5,32, 5,27.
59	C 60,48, 60,56; H 8,12, 8,14; N 4,70, 4,68.
60	C 69,26, 69,31; H 9,81, 9,83; N 5,05, 5,06.
61	C 56,76, 56,79; H 6,99, 7,02; N 4,41, 4,43.
63	C 68,38, 68,25; H 9,56, 9,47; N 5,32, 5,58.
64	C 68,38, 68,14; H 9,56, 9,46; N 5,32, 5,61.
66	C 62,64, 62,49; H 8,66, 8,56; N 4,30, 4,57.
67	C 65,97, 66,01; H 6,99, 7,00; N 4,05, 4,11.
68	C 65,27, 65,30; H 9,31, 9,17; N 3,81, 3,90.
69	C 52,82, 52,97; H 6,65, 6,61; N 4,40, 4,44.
77	C 52,82, 52,88; H 6,28, 6,27.

78	C 54,42, 54,48; H 6,68, 6,63.
79	C 54,42, 54,35; H 6,68, 6,63.
80	C 55,88, 55,99; H 7,03, 7,05.
81	C 55,88, 55,70; H 7,03, 6,99.
85	C 61,61, 61,63; H 8,40, 8,37; N 4,49, 4,47.
88	C 55,70, 55,80; H 7,01, 7,02; N 4,64, 4,69.
95	C 61,61, 61,50; H 8,40, 8,41; N 4,49, 4,75.
96	C 65,27, 64,62; H 9,31, 9,16.
97	C 60,17, 60,42; H 7,74, 7,80.
98	C 64,01, 63,76; H 8,60, 8,52.
101	C 68,10, 68,21; H 7,79, 7,81; N 3,61, 3,66.
104	C 67,08, 66,83; H 8,04, 7,99.
105	C 67,11, 67,00; H 6,76, 6,78;
~~125~~	~~C 60,79, 60,95; H 6,60, 6,56.~~
127	C 64,47, 64,58; H 9,02, 9,06.
128	C 58,60, 58,31; H 7,99, 7,94.
130	C 58,96, 59,11; H 7,42, 7,40; N 4,30, 4,25.
164	C 59,23, 59,35; H 7,81, 7,78.
166	C 60,48, 60,59; H 8,12, 8,13; N 4,70, 4,71.
169	C 56,06, 56,26; H 7,39, 7,33.
172	C 51,72, 51,98; H 6,68, 6,75.
186	C 74,71, 73,93; H 10,23, 10,08.
189	C 63,70, 63,78; H 8,20, 8,15; N 9,91, 9,86.
195	C 60,17, 57,51; H 7,41, 6,65.
249	C 52,12, 51,45; H 8,41, 8,32; N 4,68, 4,62.
281	C 64,74, 64,65; H 8,49, 8,48; N 9,44, 9,47.

Biologické skúšky

Zlúčeniny pripravené podľa vyššie uvedených príkladov sa ukázali účinné pri ošetrovaní Gg v jednej alebo oboch nasledovných skúšobných metódach. Výsledky sú uvedené v nižšie uvedenej tabuľke.

Skúšky *In vitro*

Testované zlúčeniny (0,25 ml vhodného zásobného roztoku v acetóne) sa zamiešajú do 25 ml minimálnej agarovej živnej pôdy (pripravenej autoklávaním roztoku 17,5 g živnej pôdy Czapek Dox (Difco), 7,5 g čisteného agaru alebo Bacto-agaru (Difco) a 500 ml destilovanej alebo deionizovanej vody, a potom pridaním 50 μ l roztoku tiamín hydrochloridu o koncentrácii 1 mg/ml a 50 μ l biotínu v 5 % etanole o koncentrácii 1 mg/ml) a nanesú na misky.

Každá miska sa inokuluje nanesením troch 4-mm terčikov *Gaeumannomyces graminis tritici* var. (Ggt) trojuholníkového tvaru, pestovaných na vyššie popísanej minimálnej agarovej pôde. Misky sa inkubovali v tme pri teplote 19-20 °C 4 až 5 dní. Rast huby sa meral rastom priemeru mycélia. Výsledky sú vyjadrené ako percento inhibície, ktoré sa vypočíta ako $(1 - ((\text{mm rastu na ošetrenej miske} - 4) / (\text{mm rastu na kontrolnej miske} - 4))) \times 100$.

Skúšky *In vivo*

Zlúčeniny sa testovali pri ošetrovaní Ggt na odrodách pšenice "Bergen" alebo "Anza", pestovaných v trojpalcových štvorcových kvetináčoch obsahujúcich pôdu zamorenú s Ggt. Zamorenie sa urobilo zmiešaním zeminy s očkovacou látkou, ktorá sa pripravila pestovaním Ggt na 1/4 silnom agare zemiakovej dextrózy (4,875 g agaru zemiakovej dextrózy, 5,0 g Bacto agaru a 500 ml destilovanej, deionizovanej vody) na miskách a použitím terčikov z misiek na infikovanie sterilného ovsa (400 ml neporušených zŕn ovsa, 350 ml deionizovanej vody, autoklávané). Po jednomesačnom inkubovaní pri izbovej teplote sa zrná ovsa vysušili a zmiešali so zeminou na pomer 4 % objemové (v/v). Na povrch zeminy v každom kvetináči sa umiestnia štyri

semená pšenice. Testované zlúčeniny sa pripravia ako roztoky acetónu s vodou v pomere 1:9 objemove (v/v), obsahujúce 0,18 % Tweenu 20, aby sa dosiahla liečebná dávka 0,5 mg aktívnej látky na jeden kvetinač, pričom sa použili 3 ml testovacieho roztoku na jeden kvetinač. Pre každú úroveň ošetrovania a na slepý pokus sa použilo päť kvetinačov neošetrovaných, inokulovaných a neinokulovaných. Po jednej hodine sušenia sa semená pokryjú vhodnou zemínou a vrstvou vermikulitu. Kvetinače sa umiestnia do kultivačnej komory a každý deň sa polievajú. Po štyroch týždňoch sa u každého kvetinača vyhodnotia príznaky choroby prehliadkou semenných koreňov každej rastlinky pod disekčným mikroskopom. Používa sa vyhodnocovacia stupnica od 0 do 5, ktorá má nasledovný význam:

0 = nie sú prítomné žiadne hubové vlákna alebo poškodenie

1 = prítomné sú hubové vlákna a niekoľko malých poškodení na menej ako 10 % koreňového systému

2 = prítomné sú hubové vlákna a niekoľko malých poškodení na 10 - 25 % koreňového systému

3 = hubové vlákna a poškodenia sú prítomné na 25 - 50 % koreňového systému

4 = hubové vlákna a mnoho veľkých splývajúcich poškodení na viac ako 50 % koreňového systému

5 = koreňový systém a stebľa (stvol) sú úplne zaplavené poškodeniami a hubovými vláknami

Z každej série piatich opakovaní sa vylúčili najvyššia a najnižšia hodnota a priemerná hodnota série sa vypočítala zo zvyšných troch hodnôt. Táto priemerná hodnota sa potom porovnala s hodnotou neliečenej kontrolnej skupiny a vypočítalo sa percento účinnosti ošetrovania choroby. Tieto výsledky sú uvedené v nižšie uvedenej tabuľke. Ak bol výsledok výpočtu "0" alebo nižšia hodnota v porovnaní s neošetrovanou kontrolnou skupinou, uvádza sa "N", aby sa ukázalo, že sa nedosiahla žiadna ochrana.

Výsledky testov

In vitro (ppm)

In vivo

Pokus číslo

10

1

0,1

1	74	53	6	91
2	72	36	14	74
3	75	58	19	100
4	57	N	N	54
5	29	N	N	24
6	47	2	7	37
7	100	77	42	93
8	100	97	19	85
9	71	N	3	
10	50	N	N	
11	24	N	N	
12	100	83	29	95
13	64	17	7	13
14	79	40	7	92
15	44	N	N	
16	76	27	11	3
17	64	64	59	N
18	100	N	N	97
19	29	7	N	38
20	61	14	7	36
21	100	100	100	100
22	46	N	13	91
23	71	N	N	
24	100	N	N	
25	89	15	19	56
26	97	95	95	99
27	64	13	15	33
28	100	100	60	86
29	100	100	100	97
30	80	60	N	
31	96	4	N	
32	100	100	75	85
33	100	44	N	12
34	100	100	97	100
35	93	7	3	46
36	100	69	26	88
37	87	63	17	83

Výsledky testov Pokus číslo	In vitro (ppm)			In vivo
	10	1	0,1	
38	100	79	53	95
39	92	82	49	99
40	53	N	N	
41	52	21	24	
42	30	N	N	
43	63	N	N	
44	39	N	N	
45	100	100	100	97
46	44	11	15	
47	70	N	N	
48	100	100	74	97
49	100	100	100	97
50	20	10	3	
51	100	19	N	77
52	98	81	53	96
53	95	19	9	65
54	43	2	N	52
55	100	81	49	100
56	74	31	10	91
57	90	N	10	
58	55	6	13	
59	26	N	6	
60	19	N	N	
61	49	29	9	1
62	69	3	8	9
63	69	40	N	
64	31	14	20	
65	100	56	39	95
66	58	N	N	3
67	100	19	N	N
68	41	N	8	N
69	100	81	51	67
70	44	15	N	
71	N	8	14	50
72	69	59	N	
73	83	60	13	

Výsledky testov Pokus číslo	In vitro (ppm)			In vivo
	10	1	0.1	
74	93	31	7	47
75	31	26	5	
76	79	45	N	
77	100	47	13	N
78	62	12	12	
79	65	12	12	
80	46	4	N	
81	46	N	N	
82	57	N	30	58
83	100	100	100	99
84	100	66	N	
85	59	7	7	
86	72	24	N	
87	100	100	93	96
88	73	N	N	
89	100	85	19	96
90	89	34	6	
93	26	N	N	
94	86	63	9	
95	100	62	N	63
96	48	15	7	
97	100	70	7	
98	100	81	22	97
99	95	72	5	59
101	62	21	10	
102	28	52	28	
103	92	55	N	26
104	71	26	N	
105	84	37	3	
106	97	95	95	100
107	24	N	N	
108	97	86	90	
109	83	10	10	
110	45	17	7	
111	100	66	14	48
112	100	96	81	

Výsledky testov Pokus číslo	In vitro (ppm)			In vivo
	10	1	0,1	
113	96	26	N	
114	100	85	38	
115	97	97	97	
116	33	N	N	
117	97	94	36	
118	38	N	N	
119	100	88	40	
120	100	26	N	
121	31	8	4	
122	67	N	N	
123	89	78	11	
124	x62	N	N	
125	89	N	N	
126	93	4	15	
127	74	21	N	
128	50	8	4	
129	26	35	9	
130	39	13	16	1
131	3	6	N	
132	46	15	54	N
133	18	3	13	N
134	39	3	N	N
135	39	17	22	
136	100	26	3	
137	100	61	17	
138	97	36	14	
139	100	53	11	
140	81	19	19	
141	100	64	19	
142	59	N	N	
143	74	13	5	
144	59	11	N	
145	27	N	N	
146	84	65	14	
147	58	N	N	
148	53	N	N	

Výsledky testov Pokus číslo	In vitro (ppm)			In vivo
	10	1	0,1	
149	80	N	N	
150	83	74	34	96
151	57	71	N	97
152	86	71	N	54
153	91	88	N	29
154	69	N	N	
155	90	64	N	93
156	72	33	9	
157	91	23	7	0
158	44	33	2	
159	100	55	12	0
160	88	63	17	5
161	61	17	22	
162	57	N	3	
163	100	85	24	
164	70	3	3	
165	100	76	N	63
166	73	N	4	15
167	96	86	46	93
168	100	96	57	
169	100	31	N	
170	63	9	12	
171	97	88	48	87
172	100	100	94	99
173	92	12	4	
174	100	65	12	0
175	60	48	35	
176	97	97	83	
177	100	19	11	
178	54	15	N	
179	91	88	85	97
180	90	82	85	96
181	58	33	12	
182	73	58	30	
183	56	35	24	
184	83	11	N	

Výsledky testov Pokus číslo	In vitro (ppm)			In vivo
	10	1	0,1	
185	72	56	48	
186	67	N	N	
187	97	27	13	24
188	100	71	29	15
189	65	13	4	
190	80	76	24	
191	88	88	60	88
192	95	95	86	99
193	57	30	35	
194	100	100	82	
195	56	29	35	
196	100	56	3	
197	87	23	3	
198	75	32	7	
199	74	29	9	
200	100	100	92	65
201	100	50	31	65
202	88	58	33	3
203	91	84	79	
204	74	N	N	43
205	81	47	5	
206	100	97	87	
207	97	90	31	
208	97	83	N	
209	100	90	28	
210	94	88	85	74
211	90	82	N	96
212	90	54	77	96
213	79	82	9	87
214	77	6	3	
215	100	96	46	57
216	92	54	25	68
217	100	68	16	0
218	100	94	18	99
219	100	94	54	97
220	100	100	75	97

Výsledky testov Pokus číslo	In vitro (ppm)			In vivo
	10	1	0,1	
221	85	46	15	
222	96	N	N	
223	96	93	48	82
224	93	27	N	21
225	95	64	18	
226	100	91	32	
227	100	68	36	34
228	96	87	N	84
229	88	28	N	
230	96	96	88	
231	96	76	N	
232	95	97	92	78
233	76	24	28	
234	81	32	N	
235	70	N	3	
236	86	68	N	
237	96	93	44	
238	72	N	N	
239	87	57	22	
240	65	22	26	
241	100	87	13	
242	67	N	27	
243	83	10	23	
244	53	20	10	
245	100	100	50	
246	61	2	N	
247	59	16	N	
248	100	10	10	
249	100	48	17	60
250	41	N	N	
251	97	36	3	
252	100	28	5	
253	62	14	N	
254	100	97	97	40
255	73	N	N	
256	100	N	N	

Výsledky testov Pokus číslo	In vitro (ppm)			In vivo
	10	1	0,1	
257	100	23	3	
258	42	19	19	
259	×80	11	19	
260	77	N	N	
261	78	25	14	
262	100	70	13	
• 263	50	N	7	
264	100	88	2	
• 265	100	14	5	
266	100	61	21	4
267	61	64	18	
268	100	N	N	
269	100	91	N	4
270	100	100	96	87
271	100	100	95	97
272	100	23	14	0
273	100	48	35	
274	67	10	N	
275	94	81	22	
276	84	63	N	
277	94	81	69	
278	75	50	N	
279	47	N	N	
• 280	38	21	24	
• 281	43	N	4	
282	78	15	3	
283	42	3	N	
284	×91	35	23	
285	75	50	N	
286	100	93	76	
287	78	71	64	
288	53	N	N	

× Testované pri koncentrácii 50 ppm.

Polné pokusy

Zlúčeniny z príkladov 1-90, 93-99 a 101-288 sa kombinovali s rozličnými adjuvans, nosičmi a inými aditívami a zmiešali so semenami pšenice a jačmeňa v dávkach od 0,01 do 50 g aktívnej zložky na kg semena, čím sa zníži rozsah pôsobenia Gg na poliach, ktoré boli zamorené, v porovnaní s poliami, ktoré boli osiate neošetreným osivom.

Príklady zmesí

Suspenzný koncentrát

% hmotnostné

• Zlúčenina číslo 45	48,90
Blokový kopolymér polypropylénoxid-	
• polyetylénoxid	2,55
Sodná soľ sulfonovaného lignínu	2,04
10 % emulzia dimetylpolysiloxánu	1,02
1 % roztok xantánovej živice	0,99
Voda	43,25

Emulgovateľný koncentrát

Zlúčenina číslo 26	13,5
Etoxylovaný sorbitol (20EO)	5,0
C9 aromáty	81,5

Znáčateľný prášok

Zlúčenina číslo 12	75,0
Sodná soľ sulfonovaného lignínu	3,0
Sodná soľ N-metyl-N-oleyltaurátu	1,0
• Kaolínová hlinka	11,0

Granule

Zlúčenina číslo 138	1,0
Propylénglykol	5,0
Montmorillonit (24/48 mesh)	94,0

Prach

Zlúčenina číslo 48	50,0
Grafit	10,0
Kaolínová hlinka	40,0

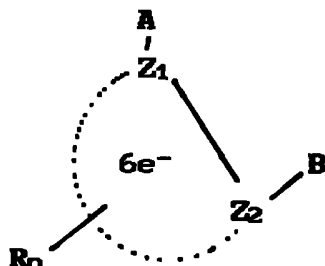
Z vyššie uvedeného je zrejmé, že tento vynález je dobre prepracovaný na to, aby sa splnili všetky vyššie uvedené ciele a úlohy, spojené so zrejmyými výhodami, ktoré sú tomuto vynálezu vlastné.

Je pochopiteľné, že určité použiteľné hlavné črty a subkombinácie sa môžu použiť bez odkazu na ďalšie hlavné črty a subkombinácie. Tieto skutočnosti sa predpokladajú a sú zahrnuté do rozsahu patentových nárokov.

Pretože tento vynález umožňuje množstvo uskutočnení bez toho aby sa odchýlil od jeho rámca, je zrejmé, že všetky tu opísané, alebo na sprievodných výkresoch znázornené záležitosti, sa považujú za ilustratívne a vôbec neobmedzujú rozsah tohto vynálezu.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Spôsob ošetrovania choroby rastlín spôsobej *Gaeumannomyces* sp., vyznačujúci sa tým, že sa na lokalitu rastliny aplikuje fungicídne účinné množstvo fungicídu vzorca



- kde Z_1 a Z_2 sú C alebo N, a sú časťou aromatického kruhu benzénu, pyridínu, thiofénu, furánu, pyrolu, pyrazolu, tiazolu alebo izotiazolu,

A je $-C(X)-amín$, $-C(O)-SR_3$, $-NH-C(X)R_4$, alebo $-C(=NR_3)-XR_7$,

B je $-W_m-Q(R_2)_3$ alebo o-tolyl, 1-naftyl, 2-naftyl alebo 9-fenantryl, všetky prípadne substituované halogénom alebo R_4 ,

Q je C, Si, Ge, alebo Sn,

W je $-C(R_3)_pH(2-p)-$, alebo keď Q je C, W je $-C(R_3)_pH(2-p)-$, $-N(R_3)_mH(1-m)-$, $-S(O)_p-$, alebo $-O-$,

X je O alebo S,

n je 0, 1, 2 alebo 3

m je 0 alebo 1,

p je 0, 1 alebo 2

každé R je nezávisle vybrané zo skupín

- a) halogén, formyl, kyano, amino, nitro, tiokyanáto, izotiókyanáto, trimetylsilyl a hydroxy,
- b) $C_1 - C_4$ alkyl, alkenyl, alkynyl, $C_3 - C_6$ cykloalkyl alebo cykloalkenyl, všetky prípadne substituované halogénom, hydroxy, tio, amino, nitro, kyano, formyl, fenyl, $C_1 - C_4$ alkoxy, alkylkarbonyl, alkyltio, alkylamino, dialkylamino, alkoxykarbonyl, (alkyltio)karbonyl, alkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, alkylsulfinyl alebo alkylsulfonyl skupinami,
- c) fenyl, furyl, tienyl, pyrolyl, každý prípadne substituovaný halogénom, formyl, kyano, amino, nitro, $C_1 - C_4$ alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkyltio, alkylamino, dialkylamino, halogénalkyl alebo halogénalkenyl skupinami,

d) C1 - C4 alkoxy, alkénoxy, alkínoxy, C3 - C6 cykloalkyloxy, cykloalkenyloxy, alkyltio, alkylsulfynyl, alkylsulfonyl, alkylamino, dialkylamino, alkylkarbonylamino, aminokarbonyl, alkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, alkylkarbonyl, alkylkarbonyloxy, alkoxykarbonyl, (alkyltio)karbonyl, fenylkarbonylamino, fenylamino, prípadne každý substituovaný halogénom,

kde dve R skupiny môžu vytvoriť spojený kruh,

každé R₂ je nezávisle zvolené zo skupín alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, alebo fenyl, pričom každá skupina môže byť substituovaná substituentom R₄ alebo halogénom, a kde, ak Q je C, R₂ môže byť halogén alebo alkoxy, alkyltio, alkylamino alebo dialkylamino skupina,

kde dve R₂ skupiny môžu vytvoriť s Q cyklickú štruktúru

R₃ je C1 - C4 alkyl,

R₄ je C1 - C4 alkyl, halogénalkyl, alkoxy, alkyltio, alkylamino alebo dialkylamino,

R₇ je C1 - C4 alkyl, halogénalkyl alebo fenyl, prípadne substituovaný halogénom, nitro skupinou alebo R₄, alebo ich agronomická soľ.

2. Spôsob podľa nároku 1, kde Z₁ a Z₂ sú časťou benzénového kruhu.

3. Spôsob podľa nároku 2, kde A je -C(O)-amín, pričom amínový radikál je substituovaný jednou alebo dvomi skupinami, ktoré sú zvolené spomedzi hydroxy, alkyl, alkenyl a alkynyl skupín, ktoré môžu byť lineárne alebo rozvetvené, alebo cyklické, alkoxyalkyl, halogénalkyl, hydroxyalkyl, alkyltio, alkyltioalkyl, alkylkarbonyl, alkoxykarbonyl, aminokarbonyl, alkylaminokarbonyl, kyanoalkyl, mono- alebo dialkylamino, fenyl, fenylalkyl, alebo fenylalkenyl skupiny, každá prípadne substituovaná jednou alebo viacerými C1-C4 alkyl, alkoxy, halogénalkyl, C3-C6 cykloalkyl, alebo nitro skupinami alebo halogénom, C1-C4 alkyl alebo alkenyl skupiny substituované pyridylovou, tienylovou alebo furylovou skupinou a kde amínový radikál môže byť cez dusík viazaný heterocyklus zo skupiny morfolínu, piperazínu, piperidínu, pyrolu, pyrolidínu, imidazolu a triazolu, z ktorých každý môže byť prípadne substituovaný C1-C6 alkyl skupinami.

4. Spôsob podľa nároku 3, kde vo -W_m- je m rovné 0.

5. Spôsob podľa nároku 4, kde Q je Si.

6. Spôsob podľa nároku 5, kde každé R_2 je nezávisle vybrané zo skupín alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, halogénalkyl a fenyl.

7. Spôsob podľa nároku 6, kde každé R_2 je C1-C4 alkyl alebo halogénalkyl.

8. Spôsob podľa nároku 7, kde každé R_2 je metyl.

9. Spôsob podľa nároku 8, kde A je alkylaminokarbonyl alebo dialkylaminokarbonyl.

10. Spôsob podľa nároku 9, kde A je etylaminokarbonyl.

11. Spôsob podľa nároku 10, kde v R_n je n rovné 1 a R je metyl alebo halogén.

12. Spôsob podľa nároku 3, kde V_m je -O- a Q je C.

13. Spôsob podľa nároku 12, kde R_2 je C1-C4 alkyl alebo halogénalkyl.

14. Spôsob podľa nároku 13, kde A je alkylaminokarbonyl alebo dialkylaminokarbonyl.

15. Spôsob podľa nároku 14, kde A je etylaminokarbonyl.

16. Spôsob podľa nároku 15, kde v R_n je n rovné 1 a R je metyl alebo halogén.

17. Spôsob podľa nároku 3, kde V_m je -NH- alebo -N(CH₃)- a Q je C.

18. Spôsob podľa nároku 17, kde R_2 je C1-C4 alkyl alebo halogénalkyl.

19. Spôsob podľa nároku 18, kde A je alkylaminokarbonyl alebo dialkylaminokarbonyl.

20. Spôsob podľa nároku 19, kde A je etylaminokarbonyl.

21. Spôsob podľa nároku 20, kde v R_n je n rovné 1 a R je metyl alebo halogén.

22. Spôsob podľa nároku 3, kde B je 1-naftyl alebo 2-naftyl.

23. Spôsob podľa nároku 3, kde B je 9-fenantryl.

24. Spôsob podľa nároku 3, kde B je o-tolyl.

25. Spôsob podľa nároku 24, kde B je o-tolyl substituovaný halogénom alebo s R_4 .

26. Spôsob podľa nároku 24, kde A je alkylaminokarbonyl alebo dialkylaminokarbonyl.

27. Spôsob podľa nároku 26, kde A je etylaminokarbonyl.

28. Spôsob podľa nároku 27, kde v R_n je n rovné 1 a R je metyl alebo halogén.

29. Spôsob podľa nároku 3, kde vo V_m je m rovné 0 a Q je C

30. Spôsob podľa nároku 29, kde R_2 je C1-C4 alkyl alebo halogénalkyl.

31. Spôsob podľa nároku 30, kde každé R_2 je metyl.

32. Spôsob podľa nároku 31, kde A je alkylaminokarbonyl alebo dialkylaminokarbonyl.

33. Spôsob podľa nároku 32, kde A je etylaminokarbonyl.

34. Spôsob podľa nároku 34, kde v R_n je n rovné 1 a R je metyl alebo halogén.

35. Spôsob podľa nároku 1, kde Z_1 a Z_2 sú súčasťou tiofénového kruhu.

36. Spôsob podľa nároku 35, kde A je -C(O)-amín, pričom amínový radikál je substituovaný jednou alebo dvomi skupinami, ktoré sú zvolené spomedzi hydroxy, alkyl, alkenyl a alkinyl skupín, ktoré môžu byť lineárne alebo rozvetvené, alebo cyklické, alkoxyalkyl, halogénalkyl, hydroxyalkyl, alkyltio, alkyltioalkyl, alkylkarbonyl, alkoxykarbonyl, aminokarbonyl, alkylaminokarbonyl, kyanoalkyl, mono- alebo dialkylamino, fenyl, fenylalkyl, alebo fenylalkenyl skupiny, každá prípadne substituovaná jednou alebo viacerými C1-C4 alkyl, alkoxy, halogénalkyl, C3-C6 cykloalkyl, alebo nitro skupinami alebo halogénom, C1-C4 alkyl alebo alkenyl skupiny substituované pyridylovou, tienylovou alebo furylovou skupinou a kde amínový radikál môže byť cez dusík viazaný heterocyklus zo skupiny morfolínu, piperazínu, piperidínu, pyrolu, pyrrolidínu, imidazolu a triazolu, z ktorých každý môže byť prípadne substituovaný C1-C6 alkyl skupinami.

37. Spôsob podľa nároku 36, kde vo $-V_m-$ je m rovné 0.

38. Spôsob podľa nároku 37, kde Q je Si.

39. Spôsob podľa nároku 38, kde každé R_2 je nezávisle vybraté z alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, halogénalkyl alebo fenyl skupín.

40. Spôsob podľa nároku 39, kde každé R_2 je C1-C4 alkyl alebo halogénalkyl.

41. Spôsob podľa nároku 40, kde každé R_2 je metyl.

42. Spôsob podľa nároku 41, kde A je alkylaminokarbonyl alebo dialkylaminokarbonyl.

43. Spôsob podľa nároku 42, kde A je etylaminokarbonyl.

44. Spôsob podľa nároku 43, kde v R_n je n rovné 1 a R je metyl alebo halogén.

45. Spôsob podľa nároku 36, kde V_m je -O- a Q je C.

46. Spôsob podľa nároku 45, kde R_2 je C1-C4 alkyl alebo halogénalkyl.

47. Spôsob podľa nároku 46, kde A je alkylaminokarbonyl alebo dialkylaminokarbonyl.

48. Spôsob podľa nároku 47, kde A je etylaminokarbonyl.

49. Spôsob podľa nároku 48, kde v R_n je n rovné 1 a R je metyl alebo halogén.

50. Spôsob podľa nároku 36, kde V_m je -NH- alebo -N(CH₃)- a Q je C.

51. Spôsob podľa nároku 50, kde R_2 je C1-C4 alkyl alebo halogénalkyl.

52. Spôsob podľa nároku 51, kde A je alkylaminokarbonyl alebo dialkylaminokarbonyl.

53. Spôsob podľa nároku 52, kde A je etylaminokarbonyl.

54. Spôsob podľa nároku 53, kde v R_n je n rovné 1 a R je metyl alebo halogén.

55. Spôsob podľa nároku 1, kde Z_1 a Z_2 sú súčasťou furánového kruhu.

56. Spôsob podľa nároku 55, kde A je -C(O)-amín, pričom amínový radikál je substituovaný jednou alebo dvomi skupinami, ktoré sú zvolené spomedzi hydroxy, alkyl, alkenyl a alkynyl skupín, ktoré môžu byť lineárne alebo rozvetvené, alebo cyklické, alkoxyalkyl, halogénalkyl, hydroxyalkyl, alkyltio, alkyltioalkyl, alkylkarbonyl, alkoxykarbonyl, aminokarbonyl, alkylaminokarbonyl, kyanoalkyl, mono- alebo dialkylamino, fenyl, fenylalkyl, alebo fenylalkenyl skupiny, každá prípadne substituovaná jednou alebo viacerými C1-C4 alkyl, alkoxy, halogénalkyl, C3-C6 cykloalkyl, alebo nitro skupinami alebo halogénom, C1-C4 alkyl alebo alkenyl skupiny substituované pyridylovou, tienylovou alebo furylovou skupinou a kde amínový radikál môže byť cez dusík viazaný heterocyklus zo skupiny morfolínu, piperazínu, piperidínu, pyrolu, pyrrolidínu, imidazolu a triazolu, z ktorých každý môže byť prípadne substituovaný C1-C6 alkyl skupinami.

57. Spôsob podľa nároku 56, kde vo - V_m - je m rovné 0.

58. Spôsob podľa nároku 57, kde Q je Si.

59. Spôsob podľa nároku 58, kde každé R_2 je nezávisle vybrané z alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, halogénalkyl alebo fenylovej skupiny.

60. Spôsob podľa nároku 59, kde každé R_2 je C1-C4 alkyl alebo halogénalkyl.

61. Spôsob podľa nároku 60, kde každé R_2 je metyl.

62. Spôsob podľa nároku 61, kde A je alkylaminokarbonyl alebo dialkylaminokarbonyl.

63. Spôsob podľa nároku 62, kde A je etylaminokarbonyl.

64. Spôsob podľa nároku 63, kde v R_n je n rovné 1 a R je metyl alebo halogén.

65. Spôsob podľa nároku 56, kde W_m je -O- a Q je C.

66. Spôsob podľa nároku 65, kde R_2 je C1-C4 alkyl alebo halogénalkyl.

67. Spôsob podľa nároku 66, kde A je alkylaminokarbonyl alebo dialkylaminokarbonyl.

68. Spôsob podľa nároku 67, kde A je etylaminokarbonyl.

69. Spôsob podľa nároku 68, kde v R_n je n rovné 1 a R je metyl alebo halogén.

70. Spôsob podľa nároku 56, W_m je -NH- alebo -N(CH₃)- a Q je C.

71. Spôsob podľa nároku 70, kde R_2 je C1-C4 alkyl alebo halogénalkyl.

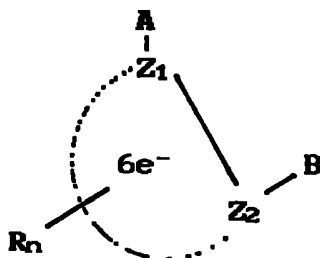
72. Spôsob podľa nároku 71, kde A je alkylaminokarbonyl alebo dialkylaminokarbonyl.

73. Spôsob podľa nároku 72, kde A je etylaminokarbonyl.

74. Spôsob podľa nároku 73, kde v R_n je n rovné 1 a R je metyl alebo halogén.

75. Fungicídna zmes pre použitie spôsobom podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 74, ktorá pozostáva z adjuvans a takého množstva zlúčeniny opísanej v týchto nárokoch, ktoré je účinné pri ošetrovaní stebľolamu.

76. Zlúčenina vzorca



kde Z_1 a Z_2 sú časťou benzénového kruhu

A je $-C(X)-\text{amín}$, $-C(O)-SR_3$, $-NH-C(X)R_4$, alebo $-C(=NR_3)-XR_7$.

B je $-V_m-Q(R_2)_3$ alebo o-tolyl, 1-naftyl, 2-naftyl a 9-fenantryl, všetky prípadne substituované halogénom alebo R_4 .

Q je C, Si, Ge, alebo Sn.

W je $-C(R_3)_pH(2-p)-$, alebo keď Q je C, W je $-C(R_3)_pH(2-p)-$, $-N(R_3)_mH(1-m)-$, $-S(O)_p-$, alebo $-O-$.

X je O alebo S.

n je 0, 1, 2 alebo 3

• m je 0 alebo 1.

p je 0, 1 alebo 2

• každé R je nezávisle vybrané zo skupín

a) halogén, formyl, kyano, nitro, amino, tiokyanato, izotioxyanato, trimetylsilyl a hydroxy,

b) C1 - C4 alkyl, alkenyl, alkinyl, C3 - C6 cykloalkyl alebo cykloalkenyl, všetky prípadne substituované halogénom, hydroxy, tio, amino, nitro, kyano, formyl, fenyl, C1 - C4 alkoxy, alkylkarbonyl, alkyltio, alkylamino, dialkylamino, alkoxykarbonyl, (alkyltio)karbonyl, alkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, alkylsulfinyl alebo alkylsulfonyl skupinami,

c) fenyl, furyl, tienyl, pyrolyl, každý prípadne substituovaný halogénom, formyl, kyano, amino, nitro, C1 - C4 alkyl, alkenyl, alkinyl, alkoxy, alkyltio, alkylamino, dialkylamino, halogénalkyl alebo halogénalkenyl skupinami,

d) C1 - C4 alkoxy, alkenoxy, alkinoxy, C3 - C6 cykloalkyloxy, cykloalkenyloxy, alkyltio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylamino, dialkylamino, alkylkarbonylamino, aminokarbonyl, alkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, alkylkarbonyl, alkylkarbonyloxy, alkoxykarbonyl, (alkyltio)karbonyl, fenylkarbonylamino, fenylamino, prípadne každý substituovaný halogénom,

kde dve R skupiny môžu vytvoriť spojený kruh.

každé R_2 je nezávisle zvolené zo skupín alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, alebo fenyl, pričom každá skupina môže byť substituovaná substituentom R_4 alebo halogénom, a kde, ak Q je C, R_2 môže byť halogén alebo alkoxy, alkyltio, alkylamino alebo dialkylamino skupiny.

kde dve R_2 skupiny môžu vytvoriť s Q cyklickú štruktúru

R_3 je C1 - C4 alkyl,

R_4 je C1 - C4 alkyl, halogénalkyl, alkoxy, alkyltio, alkylamino alebo dialkylamino,

R_7 je C1 - C4 alkyl, halogénalkyl alebo fenyl, prípadne substituovaný halogénom, nitro skupinou alebo R_4 ,

alebo ich agronomické soli, za predpokladu, že n nie je rovné 0 keď B je trimetylsilyl a A je N,N-dietylaminokarbonyl, N,N-bis(1-metyletyl)aminokarbonyl, N-metylaminotiokarbonyl, N-etylaminokarbonyl, 1-piperidinylnokarbonyl, alebo

N-fenylaminokarbonyl, alebo keď B je orto-tolyl a A je N,N-dietylaminokarbonyl, N,N-bis(1-metyletyl)aminokarbonyl,

N-metylaminokarbonyl alebo O-metylnokarbonyl, alebo keď B je 1,1-dimetyletyl a A je N,N-dimetylaminotiokarbonyl alebo

N-fenylaminokarbonyl, alebo keď B je trimetylstanyl a A je N,N-dietylaminokarbonyl alebo O-(1,1-dimetyletyl)karnonyl,

a ďalej keď B je 2-trimetylsilyl a A je N,N-dietylaminokarbonyl, R_n nie je 3-fluór-6-formyl, 3-fluór-6-metyl, 3-chlór-6-formyl, 3-fluór, 3-chlór, 3-chlór-6-metyl, 6-trimetylsilyl alebo 6-metyl, a ďalej keď A je O-(1,1-dimetyletyl)karnonyl a B je 2-trimetylsilyl, R_n nie je 5-trifluórmetyl, ďalej, keď A je -C(O)-amín a W_m je -O-, R nie je izotiokyanato, a nakoniec, keď A je N-fenylaminokarbonyl a B je 2,2-dimetylpropyl, R_n nie je 3-metyl.

77. Zlúčenina podľa nároku 76, kde A je -C(O)-amín a kde amínový radikál je substituovaný jednou alebo dvomi skupinami, ktoré sú zvolené spomedzi hydroxy, alkyl, alkenyl a alkinyl skupín, ktoré môžu byť lineárne alebo rozvetvené, alebo cyklické, alkoxyalkyl, halogénalkyl, hydroxyalkyl, alkyltio, alkyltioalkyl, alkylkarbonyl, alkoxykarbonyl, aminokarbonyl, alkylaminokarbonyl, kyanoalkyl, mono- alebo dialkylamino, fenyl, fenylalkyl, alebo fenylalkenyl skupiny, každá prípadne substituovaná jednou alebo viacerými C1-C4 alkyl, alkoxy, halogénalkyl, C3-C6 cykloalkyl, alebo nitro skupinami alebo halogénom, C1-C4 alkyl alebo alkenyl skupiny substituované pyridylovou, tienylovou alebo furylovou skupinou a kde amínový radikál môže byť cez dusík viazaný heterocyklus zo skupiny morfolínu, piperazínu, piperidínu, pyrolu, pyrrolidínu, imidazolu a triazolu, z ktorých každý môže byť prípadne substituovaný C1-C6 alkyl skupinami.

78. Zlúčenina podľa nároku 77, kde vo $-W_m-$ je m rovné 0.

79. Zlúčenina podľa nároku 78, kde Q je Si.

80. Zlúčenina podľa nároku 79, kde každé R_2 je nezávisle vybraté z alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, halogénalkyl alebo fenylovej skupiny.

81. Zlúčenina podľa nároku 80, kde každé R_2 je C1-C4 alkyl alebo halogénalkyl.

82. Zlúčenina podľa nároku 81, kde každé R_2 je metyl.

83. Zlúčenina podľa nároku 82, kde A je alkylaminokarbonyl alebo dialkylaminokarbonyl.

84. Zlúčenina podľa nároku 83, kde A je etylaminokarbonyl.

85. Zlúčenina podľa nároku 84, kde v R_n je n rovné 1 a R je metyl alebo halogén.

86. Zlúčenina podľa nároku 77, kde W_m je $-O-$ a Q je C.

87. Zlúčenina podľa nároku 86, kde R_2 je C1-C4 alkyl alebo halogénalkyl.

88. Zlúčenina podľa nároku 87, kde A je alkylaminokarbonyl alebo dialkylaminokarbonyl.

89. Zlúčenina podľa nároku 88, kde A je etylaminokarbonyl.

90. Zlúčenina podľa nároku 89, kde v R_n je n rovné 1 a R je metyl alebo halogén.

91. Zlúčenina podľa nároku 77, kde W_m je $-NH-$ alebo $-N(CH_3)-$ a Q je C.

92. Zlúčenina podľa nároku 91, kde R_2 je C1-C4 alkyl alebo halogénalkyl.

93. Zlúčenina podľa nároku 92, kde A je alkylaminokarbonyl alebo dialkylaminokarbonyl.

94. Zlúčenina podľa nároku 93, kde A je etylaminokarbonyl.

95. Zlúčenina podľa nároku 94, kde v R_n je n rovné 1 a R je metyl alebo halogén.

96. Zlúčenina podľa nároku 77, kde B je 1-naftyl alebo 2-naftyl.

97. Zlúčenina podľa nároku 77, kde B je 9-fenantryl.

98. Zlúčenina podľa nároku 77, kde B je o-tolyl.

99. Zlúčenina podľa nároku 98, kde B je o-tolyl, ktorý je substituovaný s halogénom alebo s R_4 .

100. Zlúčenina podľa nároku 98, kde A je

alkylaminokarbonyl alebo dialkylaminokarbonyl.

101. Zlúčenina podľa nároku 100, kde A je etylaminokarbonyl.

102. Zlúčenina podľa nároku 101, kde v R_n je n rovné 1 a R je metyl alebo halogén.

103. Zlúčenina podľa nároku 77, kde vo W_m je m rovné 0 a Q je C.

104. Zlúčenina podľa nároku 103, kde R je C1-C4 alkyl alebo halogénalkyl.

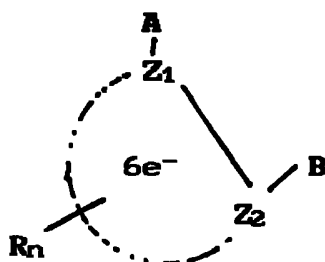
105. Zlúčenina podľa nároku 104, kde každé R je metyl.

106. Zlúčenina podľa nároku 105, kde A je alkylaminokarbonyl alebo dialkylaminokarbonyl.

107. Zlúčenina podľa nároku 106, kde A je etylaminokarbonyl.

~~108. Zlúčenina podľa nároku 107, kde v R je n rovné 1 a R je metyl alebo halogén.~~

109. Zlúčenina vzorca



kde Z_1 a Z_2 sú uhlíky tiofénového kruhu

A je $-C(X)-$ amín, $-C(O)-SR_3$, $-NH-C(X)R_4$, alebo $-C(=NR_3)-XR_7$,

B je $-W_m-Q(R_2)_3$ alebo o-tolyl, 1-naftyl, 2-naftyl alebo 9-fenantryl, všetky prípadne substituované halogénom alebo R_4 .

Q je C, Si, Ge, alebo Sn.

W je $-C(R_3)_pH(2-p)-$, alebo keď Q je C, W je $-C(R_3)_pH(2-p)-$, $-N(R_3)_mH(1-m)-$, $-S(O)_p-$, alebo $-O-$,

X je O alebo S,

n je 0, 1, alebo 2,

m je 0 alebo 1,

p je 0, 1 alebo 2

každé R je nezávisle vybrané zo skupín

a) halogén, formyl, kyano, nitro, amino, tiokyanato, izotioskyanato, trimetylsilyl a hydroxy.

b) C1 - C4 alkyl, alkenyl, alkynyl, C3 - C6 cykloalkyl alebo cykloalkenyl, všetky prípadne substituované halogénom, hydroxy, tio, amino, nitro, kyano, formyl, fenyl, C1 - C4 alkoxy, alkylkarbonyl, alkyltio, alkylamino, dialkylamino, alkoxykarbonyl, (alkyltio)karbonyl, alkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, alkylsulfinyl alebo alkylsulfonyl skupinami,

c) fenyl, furyl, tienyl, pyrolyl, každý prípadne substituovaný halogénom, formyl, kyano, amino, nitro, C1 - C4 alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkyltio, alkylamino, dialkylamino, halogénalkyl alebo halogénalkenyl skupinami,

d) C1 - C4 alkoxy, alkenoxy, alkínoxy, C3 - C6 cykloalkyloxy, cykloalkenyloxy, alkyltio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylamino, dialkylamino, alkylkarbonylamino,

aminokarbonyl, alkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, alkylkarbonyl, alkylkarbonyloxy, alkoxykarbonyl, (alkyltio)karbonyl, fenylkarbonylamino, fenylamino, prípadne každý substituovaný halogénom,

kde dve R skupiny môžu vytvoriť spojený kruh,

každé R₂ je nezávisle zvolené zo skupín alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, alebo fenyl, pričom každá skupina môže byť substituovaná substituentom R₄ alebo halogénom, a kde, ak Q je C, R₂ môže byť halogén alebo alkoxy, alkyltio, alkylamino alebo dialkylamino skupiny,

kde dve R₂ skupiny môžu vytvoriť s Q cyklickú štruktúru

R₃ je C1 - C4 alkyl,

R₄ je C1 - C4 alkyl, halogénalkyl, alkoxy, alkyltio, alkylamino alebo dialkylamino,

R₇ je C1 - C4 alkyl, halogénalkyl alebo fenyl, prípadne substituovaný halogénom, nitro skupinou alebo R₄,

alebo ich agronomické soli, za predpokladu, že B nie je trimetylsilyl keď A je (dietylamino)karbonyl.

110. Zlúčenina podľa nároku 109, kde A je -C(O)-amín, a kde amínový radikál je substituovaný jednou alebo dvomi skupinami, ktoré sú zvolené spomedzi hydroxy, alkyl, alkenyl a alkynyl skupín, ktoré môžu byť lineárne alebo rozvetvené, alebo cyklické, alkoxyalkyl, halogénalkyl, hydroxyalkyl, alkyltio, alkyltioalkyl, alkylkarbonyl, alkoxykarbonyl, aminokarbonyl, alkylaminokarbonyl, kyanoalkyl, mono- alebo

dialkylamino, fenyl, fenylalkyl, alebo fenylalkenyl skupiny, každá prípadne substituovaná jednou alebo viacerými C1-C4 alkyl, alkoxy, halogénalkyl, C3-C6 cykloalkyl, alebo nitro skupinami alebo halogénom, C1-C4 alkyl alebo alkenyl skupiny substituované pyridylovou, tienylovou alebo furylovou skupinou a kde amínový radikál môže byť cez dusík viazaný heterocyklus zo skupiny morfolínu, piperazínu, piperidínu, pyrolu, pyrolidínu, imidazolu a triazolu, z ktorých každý môže byť prípadne substituovaný C1-C6 alkyl skupinami.

111. Zlúčenina podľa nároku 110, kde vo $-V_m-$ je m rovné 0.

112. Zlúčenina podľa nároku 111, kde Q je Si.

113. Zlúčenina podľa nároku 112, kde každé R_2 je nezávisle vybraté z alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, halogénalkyl alebo fenylovej skupiny.

114. Zlúčenina podľa nároku 113, kde každé R_2 je C1-C4 alkyl alebo halogénalkyl.

115. Zlúčenina podľa nároku 114, kde každé R_2 je metyl.

116. Zlúčenina podľa nároku 115, kde A je alkylaminokarbonyl alebo dialkylaminokarbonyl.

117. Zlúčenina podľa nároku 116, kde A je etylaminokarbonyl.

118. Zlúčenina podľa nároku 117, kde v R_n je n rovné 1 a R je metyl alebo halogén.

119. Zlúčenina podľa nároku 110, kde V_m je $-O-$ a Q je C.

120. Zlúčenina podľa nároku 119, kde R_2 je C1-C4 alkyl alebo halogénalkyl.

121. Zlúčenina podľa nároku 120, kde A je alkylaminokarbonyl alebo dialkylaminokarbonyl.

122. Zlúčenina podľa nároku 121, kde A je etylaminokarbonyl.

123. Zlúčenina podľa nároku 122, kde v R_n je n rovné 1 a R je metyl alebo halogén.

124. Zlúčenina podľa nároku 110, kde V_m je $-NH-$ alebo $-N(CH_3)-$ a Q je C.

125. Zlúčenina podľa nároku 124, kde R_2 je C1-C4 alkyl alebo halogénalkyl.

126. Zlúčenina podľa nároku 125, kde A je alkylaminokarbonyl alebo dialkylaminokarbonyl.

127. Zlúčenina podľa nároku 126, kde A je etylaminokarbonyl.

128. Zlúčenina podľa nároku 127, kde v R_n je n rovné 1 a R je metyl alebo halogén.

129. Zlúčenina podľa nároku 110, kde B je 1-naftyl alebo 2-naftyl.

130. Zlúčenina podľa nároku 110, kde B je 9-fenantryl.

131. Zlúčenina podľa nároku 110, kde B je o-tolyl.

132. Zlúčenina podľa nároku 131, kde B je o-tolyl, substituovaný s halogénom alebo s R_4 .

133. Zlúčenina podľa nároku 131, kde A je alkylaminokarbonyl alebo dialkylaminokarbonyl.

134. Zlúčenina podľa nároku 133, kde A je etylaminokarbonyl.

135. Zlúčenina podľa nároku 134, kde v R_n je n rovné 1 a R je metyl alebo halogén.

136. Zlúčenina podľa nároku 110, kde vo V_m je m rovné 0 a Q je C.

137. Zlúčenina podľa nároku 136, kde R_2 je C1-C4 alkyl alebo halogénalkyl.

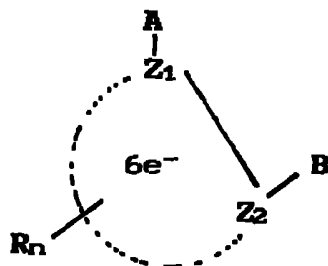
138. Zlúčenina podľa nároku 137, kde každé R_2 je metyl.

139. Zlúčenina podľa nároku 138, kde A je alkylaminokarbonyl alebo dialkylaminokarbonyl.

140. Zlúčenina podľa nároku 139, kde A je etylaminokarbonyl.

141. Zlúčenina podľa nároku 140, kde v R_n je n rovné 1 a R je metyl alebo halogén.

142. Zlúčenina vzorca



kde Z_1 a Z_2 sú uhľiky furánového kruhu

A je $-C(X)-\text{amín}$, $-C(O)-SR_3$, $-NH-C(X)R_4$, alebo $-C(=NR_3)-XR_7$,

B je $-V_m-Q(R_2)_3$ alebo o-tolyl, 1-naftyl, 2-naftyl alebo 9-fenantryl, všetky prípadne substituované halogénom alebo R_4 .

Q je C, Si, Ge, alebo Sn,

V je $-C(R_3)_pH(2-p)-$, alebo keď Q je C, V je $-C(R_3)_pH(2-p)-$,
 $-N(R_3)_mH(1-m)-$, $-S(O)_p-$, alebo $-O-$,

X je O alebo S,

n je 0, 1, alebo 2,

m je 0 alebo 1,

p je 0, 1 alebo 2

každé R je nezávisle vybrané zo skupín

a) halogén, formyl, kyano, nitro, amino, tiokyanato, izotio-
kyanato, trimetylsilyl a hydroxy,

b) C1 - C4 alkyl, alkenyl, alkynyl, C3 - C6 cykloalkyl alebo
cykloalkenyl, všetky prípadne substituované halogénom,
hydroxy, tio, amino, nitro, kyano, formyl, fenyl, C1
- C4 alkoxy, alkylkarbonyl, alkyltio, alkylamino,
~~dialkylamino, alkoxykarbonyl, (alkyltio)karbonyl,~~
alkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, alkylsulfinyl
alebo alkylsulfonyl skupinami,

c) fenyl, furyl, tienyl, pyrolyl, každý prípadne substituovaný
halogénom, formyl, kyano, amino, nitro, C1 - C4 alkyl,
alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkyltio, alkylamino,
dialkylamino, halogénalkyl alebo halogénalkenyl skupinami,

d) C1 - C4 alkoxy, alkenoxy, alkínoxy, C3 - C6 cykloalkyloxy,
cykloalkenyloxy, alkyltio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl,
alkylamino, dialkylamino, alkylkarbonylamino,
aminokarbonyl, alkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl,
alkylkarbonyl, alkylkarbonyloxy, alkoxykarbonyl,
(alkyltio)karbonyl, fenylkarbonylamino, fenylamino,
prípadne každý substituovaný halogénom,

kde dve R skupiny môžu vytvoriť spojený kruh,

každé R₂ je nezávisle zvolené zo skupín alkyl, alkenyl,
alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, alebo fenyl, pričom
každá skupina môže byť substituovaná substituentom R₄
alebo halogénom, a kde, ak Q je C, R₂ môže byť halogén
alebo alkoxy, alkyltio, alkylamino a dialkylamino
skupiny,

kde dve R₂ skupiny môžu vytvoriť s Q cyklickú štruktúru

R₃ je C1 - C4 alkyl,

R₄ je C1 - C4 alkyl, halogénalkyl, alkoxy, alkyltio,
alkylamino alebo dialkylamino,

R₇ je C1 - C4 alkyl, halogénalkyl alebo fenyl, prípadne

substituovaný halogénom, nitro skupinou alebo R_4 , alebo ich agronomické soli, za predpokladu, že B nie je trimetylsilyl keď A je (dietylamino)karbonyl.

143. Zlúčenina podľa nároku 142, kde A je $-C(O)-$ amín, a kde amínový radikál je substituovaný jednou alebo dvomi skupinami, ktoré sú zvolené spomedzi hydroxy, alkyl, alkenyl a alkynyl skupín, ktoré môžu byť lineárne alebo rozvetvené, alebo cyklické, alkoxyalkyl, halogénalkyl, hydroxyalkyl, alkyltio, alkyltioalkyl, alkylkarbonyl, alkoxykarbonyl, aminokarbonyl, alkylaminokarbonyl, kyanoalkyl, mono- alebo dialkylamino, fenyl, fenylalkyl, alebo fenylalkenyl skupiny, každá prípadne substituovaná jednou alebo viacerými C1-C4 alkyl, alkoxy, halogénalkyl, C3-C6 cykloalkyl, alebo nitro skupinami alebo halogénom, C1-C4 alkyl alebo alkenyl skupiny substituované pyridylovou, tienylovou alebo furylovou skupinou a kde amínový radikál môže byť cez dusík viazaný heterocyklus zo skupiny morfolínu, piperazínu, piperidínu, pyrolu, pyrolidínu, imidazolu a triazolu, z ktorých každý môže byť prípadne substituovaný C1-C6 alkyl skupinami.

144. Zlúčenina podľa nároku 143, kde vo $-V_m-$ je m rovné 0.

145. Zlúčenina podľa nároku 144, kde Q je S1.

146. Zlúčenina podľa nároku 145, kde každé R_2 je nezávisle vybraté z alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, halogénalkyl alebo fenyl skupín.

147. Zlúčenina podľa nároku 146, kde každé R_2 je C1-C4 alkyl alebo halogénalkyl.

148. Zlúčenina podľa nároku 147, kde každá R_2 je metyl.

149. Zlúčenina podľa nároku 148, kde A je alkylaminokarbonyl alebo dialkylaminokarbonyl.

150. Zlúčenina podľa nároku 149, kde A je etylaminokarbonyl.

151. Zlúčenina podľa nároku 150, kde v R_n je n rovné 1 a R je metyl alebo halogén.

152. Zlúčenina podľa nároku 151, kde R_2 je metyl.

153. Zlúčenina podľa nároku 143, kde V_m je $-O-$ a Q je C.

154. Zlúčenina podľa nároku 153, kde R_2 je C1-C4 alkyl alebo halogénalkyl.

155. Zlúčenina podľa nároku 154, kde R_2 je metyl.

156. Zlúčenina podľa nároku 155, kde A je

alkylaminokarbonyl alebo dialkylaminokarbonyl.

157. Zlúčenina podľa nároku 156, kde A je etylaminokarbonyl.

158. Zlúčenina podľa nároku 157, kde v R_n je n rovné 1 a R je metyl alebo halogén.

159. Zlúčenina podľa nároku 143, kde V_m je -NH- alebo -N(CH₃)- a Q je C.

160. Zlúčenina podľa nároku 159, kde R_2 je C1-C4 alkyl alebo halogénalkyl.

161. Zlúčenina podľa nároku 160, kde A je alkylaminokarbonyl alebo dialkylaminokarbonyl.

162. Zlúčenina podľa nároku 161, kde A je etylaminokarbonyl.

163. Zlúčenina podľa nároku 162, kde v R_n je n rovné 1 a R je metyl alebo halogén.

164. Zlúčenina podľa nároku 143, kde B je 1-naftyl alebo 2-naftyl.

165. Zlúčenina podľa nároku 143, kde B je 9-fenantryl.

166. Zlúčenina podľa nároku 143, kde B je o-tolyl.

167. Zlúčenina podľa nároku 166, kde B je o-tolyl substituovaný s halogénom alebo s R_4 .

168. Zlúčenina podľa nároku 166, kde A je alkylaminokarbonyl alebo dialkylaminokarbonyl.

169. Zlúčenina podľa príkladu 168, kde A je etylaminokarbonyl.

170. Zlúčenina podľa príkladu 169, kde v R_n je n rovné 1 a R je metyl alebo halogén.

171. Zlúčenina podľa príkladu 143, kde vo V_m je m rovné 0 a Q je C.

172. Zlúčenina podľa príkladu 171, kde R_2 je C1-C4 alkyl alebo halogénalkyl.

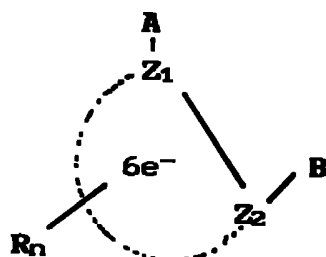
173. Zlúčenina podľa príkladu 172, kde každé R_2 je metyl.

174. Zlúčenina podľa príkladu 173, kde A je alkylaminokarbonyl alebo dialkylaminokarbonyl.

175. Zlúčenina podľa príkladu 174, kde A je etylaminokarbonyl.

176. Zlúčenina podľa príkladu 175, kde v R_n je n rovné 1 a R je metyl alebo halogén.

177. Zlúčenina vzorca



- kde Z_1 a Z_2 sú uhlíkové alebo dusíkové atómy tiazolového, izotiazolového, pyrolového, pyridínového alebo pyrazolového kruhu,

A je $-C(X)-amín$, $-C(O)-SR_3$, $-NH-C(X)R_4$, alebo $-C(=NR_3)-XR_7$.

B je $-V_m-Q(R_2)_3$ alebo o -tolyl, 1-naftyl, 2-naftyl alebo 9-fenantryl, všetky prípadne substituované s halogénom alebo s R_4 ,

Q je C, Si, Ge, alebo Sn,

V je $-C(R_3)_pH(2-p)-$, alebo keď Q je C, V je $-C(R_3)_pH(2-p)-$, $-N(R_3)_mH(1-m)-$, $-S(O)_p-$, alebo $-O-$,

X je O alebo S,

n je 0, 1, 2 alebo 3,

m je 0 alebo 1,

p je 0, 1 alebo 2

každé R je nezávisle vybrané zo skupín

a) halogén, formyl, kyano, nitro, amino, tiokyanato, izotio-
kya-
nato, trimetylsilyl a hydroxy,

b) $C_1 - C_4$ alkyl, alkenyl, alkynyl, $C_3 - C_6$ cykloalkyl alebo
cykloalkenyl, všetky prípadne substituované halogénom,
hydroxy, tio, amino, nitro, kyano, formyl, fenyl, C_1
- C_4 alkoxy, alkylkarbonyl, alkyltio, alkylamino,
dialkylamino, alkoxykarbonyl, (alkyltio)karbonyl,
alkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, alkylsulfinyl
alebo alkylsulfonyl skupinami,

c) fenyl, furyl, tienyl, pyrolyl, každý prípadne substituovaný
halogénom, formyl, kyano, amino, nitro, $C_1 - C_4$ alkyl,
alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkyltio, alkylamino,
dialkylamino, halogénalkyl alebo halogénalkenyl
skupinami,

d) C1 - C4 alkoxy, alkenoxy, alkínoxy, C3 - C6 cykloalkyloxy, cykloalkenyloxy, alkyltio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylamino, dialkylamino, alkylkarbonylamino, aminokarbonyl, alkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, alkylkarbonyl, alkylkarbonyloxy, alkoxykarbonyl, (alkyltio)karbonyl, fenylkarbonylamino, fenylamino, prípadne každý substituovaný halogénom,

kde dve R skupiny môžu vytvoriť spojený kruh,

každé R₂ je nezávisle zvolené zo skupín alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, alebo fenyl, pričom každá skupina môže byť substituovaná substituentom R₄ alebo halogénom, a kde, ak Q je C, R₂ môže byť halogén alebo alkoxy, alkyltio, alkylamino alebo dialkylamino skupiny,

kde dve R₂ skupiny môžu vytvoriť s Q cyklickú štruktúru,

R₃ je C1 - C4 alkyl,

R₄ je C1 - C4 alkyl, halogénalkyl, alkoxy, alkyltio, alkylamino alebo dialkylamino,

R₇ je C1 - C4 alkyl, halogénalkyl alebo fenyl, prípadne substituovaný halogénom, nitro skupinou alebo R₄, alebo ich agronomické soli, za predpokladu, že B nie je trimetylsilyl keď A je (dietylamino)karbonyl.

178. Zlúčenina podľa nároku 177, kde A je -C(O)-amín, a kde amínový radikál je substituovaný jednou alebo dvomi skupinami, ktoré sú zvolené spomedzi hydroxy, alkyl, alkenyl a alkynyl skupín, ktoré môžu byť lineárne alebo rozvetvené, alebo cyklické, alkoxyalkyl, halogénalkyl, hydroxyalkyl, alkyltio, alkyltioalkyl, alkylkarbonyl, alkoxykarbonyl, aminokarbonyl, alkylaminokarbonyl, kyanoalkyl, mono- alebo dialkylamino, fenyl, fenylalkyl, alebo fenylalkenyl skupiny, každá prípadne substituovaná jednou alebo viacerými C1-C4 alkyl, alkoxy, halogénalkyl, C3-C6 cykloalkyl, alebo nitro skupinami alebo halogénom, C1-C4 alkyl alebo alkenyl skupiny substituované pyridylovou, tienylovou alebo furylovou skupinou a kde amínový radikál môže byť cez dusík viazaný heterocyklus zo skupiny morfolínu, piperazínu, piperidínu, pyrolu, pyrrolidínu, imidazolu a triazolu, z ktorých každý môže byť prípadne substituovaný C1-C6 alkyl skupinami.

179. Zlúčenina podľa nároku 178, kde vo -V_m- je m rovné 0.

180. Zlúčenina podľa nároku 179, kde Q je Si.

181. Zlúčenina podľa nároku 180, kde každé R_2 je nezávisle vybraté z alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, halogénalkyl alebo fenyl skupín.

182. Zlúčenina podľa nároku 181, kde každé R_2 je C1-C4 alkyl alebo halogénalkyl.

183. Zlúčenina podľa nároku 182, kde každá R_2 je metyl.

184. Zlúčenina podľa nároku 183, kde A je alkylaminokarbonyl alebo dialkylaminokarbonyl.

185. Zlúčenina podľa nároku 184, kde A je etylaminokarbonyl.

186. Zlúčenina podľa nároku 185, kde v R_n je n rovné 1 a R je metyl alebo halogén.

187. Zlúčenina podľa nároku 186, kde R_2 je metyl.

~~188. Zlúčenina podľa nároku 178, kde V_m je -O- a Q je C.~~

189. Zlúčenina podľa nároku 188, kde R_2 je C1-C4 alkyl alebo halogénalkyl.

190. Zlúčenina podľa nároku 189, kde R_2 je metyl.

191. Zlúčenina podľa nároku 190, kde A je alkylaminokarbonyl alebo dialkylaminokarbonyl.

192. Zlúčenina podľa nároku 191, kde A je etylaminokarbonyl.

193. Zlúčenina podľa nároku 192, kde v R_n je n rovné 1 a R je metyl alebo halogén.

194. Zlúčenina podľa nároku 178, kde V_m je -NH- alebo -N(CH₃)- a Q je C.

195. Zlúčenina podľa nároku 194, kde R_2 je C1-C4 alkyl alebo halogénalkyl.

196. Zlúčenina podľa nároku 195, kde A je alkylaminokarbonyl alebo dialkylaminokarbonyl.

197. Zlúčenina podľa nároku 196, kde A je etylaminokarbonyl.

198. Zlúčenina podľa nároku 197, kde v R_n je n rovné 1 a R je metyl alebo halogén.

199. Zlúčenina podľa *nároku* 178, kde vo V_m je m rovné 0 a Q je C.

200. Zlúčenina podľa *nároku* 199, kde R_2 je C1-C4 alkyl alebo halogénalkyl.

201. Zlúčenina podľa *nároku* 200, kde každé R_2 je metyl.

202. Zlúčenina podľa *nároku* 201, kde A je alkylaminokarbonyl alebo dialkylaminokarbonyl.

203. Zlúčenina podľa *nároku* 202, kde A je etylaminokarbonyl.

204. Zlúčenina podľa *nároku* 203, kde v R_n je n rovné 1 a R je metyl alebo halogén.