



(12) **BREVET DE INVENȚIE**

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată
în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: 94-01048

(61) Perfecționare la brevet:
Nr.

(22) Data de depozit: 17.06.1994

(62) Divizată din cererea:
Nr.

(30) Prioritate: 18.06.1993 FR 93 07663;
21.02.1994 FR 94 02144;

(86) Cerere internațională PCT:
Nr.

(41) Data publicării cererii:

BOPI nr.

(87) Publicare internațională:
Nr.

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
30.11.1998 BOPI nr. 11/1998

(56) Documente din stadiul tehnicii:
EP 551048; 599749; WO 94/1410

(45) Data eliberării și publicării brevetului:
BOPI nr.

(71) Solicitant: RHONE POULENC AGROCHIMIE, LYON CEDEX 09, FR;

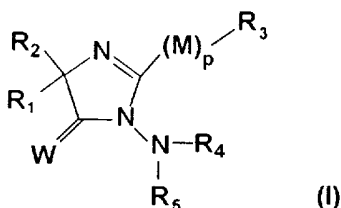
(73) Titular: RHONE POULENC AGROCHIMIE, LYON CEDEX 09, FR;

(72) Inventatori: BASCOU JEAN-PHILIPPE, LYON, FR; GADRAS ALAIN, LYON, FR; LACROIX GUY, LYON, FR; PEREZ JOSEPH, LYON, FR;

(74) Mandatar: ROMINVENT S.A. (AGENȚIE PENTRU BREVETE, DESENE, MĂRCI ȘI TRANSFER
TEHNOLOGIE) BUCUREȘTI

(54) **DERIVAȚI OPTIC ACTIVI DE 2-IMIDAZOLIN-5-ONE ȘI 2-
IMIDAZOLIN 5-TIONE, PROCEDEE PENTRU PREPARAREA
ACESTORA ȘI INTERMEDIARI PENTRU REALIZAREA
PROCEDEELOR**

(57) **Rezumat:** Invenția se referă la derivați optic activi de 2-imidazolin-5-one și 2-imidazolin-5-tione, cu formula generală I:



În care M este O, S sau CH₂, eventual halogenată, W este O, S sau S=O, p este 0 sau 1, R¹, R², R⁴, sunt un radical hidrocarbonat, mai ales aril, eventual substituit cu atomi de halogen, mai ales, R³ este H sau C₁-C₂ alchil eventual halogenat, R⁵ este un radical hidrocarbonat, la procedee de preparare și intermediari de sinteză cu utilizare ca fungicizi agricoli.

Revendicări: 12

RO 113858 B1

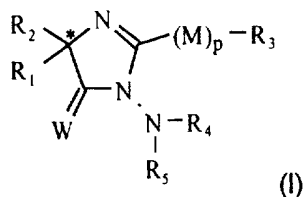


Prezenta invenție se referă la derivați optic activi, de 2-imidazolin-5-one și 2-imidazolin-5-tione cu proprietăți fungicide de uz fitosanitar, la procedeele lor de preparare și la intermediarii pentru realizarea procedeeelor de preparare .

Compușii racemici derivați, de 2-imidazolin-5-one și 2-imidazolin-5-tione, sunt descriși, în cererile EP 551048 și EP 599749 și în cererea de brevet internațional WO 94/01410 .

S-a descoperit în prezent că, unul din izomerii optici ai acestor compuși are o activitate biologică care este superioară față de cea a celui alt izomer și față de cea a amestecului racemic .

Un obiect al invenției îl constituie, derivații optic activi, de 2-imidazolin-5-one sau 2-imidazolin-5-tione, cu formula generală (I) :

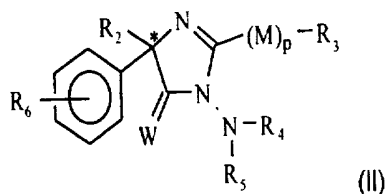


în care: W ,reprezintă un atom de oxigen sau sulf, sau o grupare S=O ; M, reprezintă un atom de oxigen sau sulf ,sau un radical CH2, eventual halogenat; p este un număr întreg egal cu 0 sau 1 ; (*), semnifică faptul că, atomul de carbon asimetric corespunde unei configurații stereospecifice ; R_1 și R_2 sunt diferiți și reprezintă un radical alchil sau haloalchil, cu 1 la 6 atomi de carbon; un radical alcoialchil, alchiltioalchil, alchilsulfonilalchil, monoalchilaminoalchil, alchenil sau alchinil, cu 2 la 6 atomi de carbon ; un radical dialchilaminoalchil sau cicloalchil, cu 3 la 7 atomi de carbon sau un radical fenil, eventual substituit, cu 1 la 3 grupări, alese dintre semnificațiile lui R_6 ; R_1 și R_2 putând să formeze cu carbonul, de care sunt legați, un carbociclu având 5 la 7 atomi de carbon , care poate să fie condensat cu un fenil ; R_3 ,reprezintă un atom de hidrogen sau un radical alchil, cu 1 la 2 atomi de carbon , eventual halogenat, atunci, când $p=0$ sau $(M)_p$ este un CH_2 ; sau un radical alchil ,cu 1 la 2 atomi de carbon,

eventual halogenat, atunci, când $(M)_p$, reprezintă un atom de oxigen sau sulf ; R_4 ,reprezintă un atom de hidrogen , sau o grupare alchil, cu 1 la 6 atomi de carbon, sau o grupare alcoialchil, alchiltioalchil, haloalchil, cianoalchil, tiocianatoalchil, alchenil sau alchinil, cu 2 la 6 atomi de carbon, sau o grupare dialchilaminoalchil,alcoxicarbonilalchil sau N-alchilcarbamoilalchil, cu 3 la 6 atomi de carbon, sau o grupare N,N-dialchilcarbamoilalchil, cu 4 la 8 atomi de carbon, piridil sau fenil, eventual substituiți, cu 1 la 3 grupări, alese dintre semnificațiile lui R_6 ; R_5 ,reprezintă: hidrogen, în afară de cazul când, R_4 este hidrogen , sau un radical alchil, haloalchil, alchilsulfonil, haloalchilsulfonil, cu 1 la 6 atomi de carbon sau un radical alcoialchil, alchiltioalchil, acil alchenil,alchinil, haloacil, alcoxycarbonil,haloalcoxycarbonil, alcoialchilsulfonil, cianoalchilsulfonil, cu 2 la 6 atomi de carbon ; un radical alcoialcoxycarbonil, alchiltioalcoxycarbonil, cianoalcoxycarbonil, cu 3 la 6 atomi de carbon; sau radical formil ; sau radical cicloalchil, alcoxiacil, alchiltioacil, cianoacil, alchenilcarbonil, alchinilcarbonil, cu 3 la 6 atomi de carbon ; sau un radical cicloalchilcarbonil, cu 4 la 8 atomi de carbon, sau un radical fenil , arilalchilcarbonil, mai ales fenilacetil și fenilpropionil, arilcarbonil, mai ales benzoil, eventual substituit, cu 1 la 3 grupări, alese dintre semnificațiile lui R_6 ; tienilcarbonil, furilcarbonil, piridilcarbonil, benziloxycarbonil, furfuriloxycarbonil; tetrahidrofurfuriloxycarbonil; tienilmetoxycarbonil; piridilmetoxi-carbonil; fenoxycarbonil sau feniltiocarbonil, fenilul, fiind la rândul său, eventual substituit, cu 1 la 3 grupări, alese dintre semnificațiile lui R_6 ; alchiltiocarbonil, haloalchiltiocarbonil; alcoxialchiltiocarbonil; cianoalchiltiocarbonil; benziltiocarbonil; furfuriltiocarbonil; tetrahidrofurfuriltiolcarbonil; tienilmetiltiolcarbonil; piridilmetiltiolcarbonil sau arilsulfonil; sau un radical carbamoil, eventual mono- sau disubstituit, cu o grupare alchil sau haloalchil, cu 1 la 6 atomi de carbon ; o grupare cicloalchil, alchenil sau alchinil, cu 3 la 6 atomi de carbon; o grupare alcoialchil, alchiltio

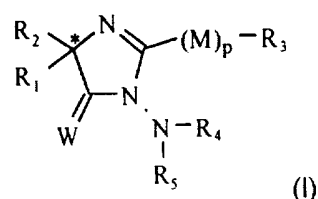
alchil sau cianoalchil, cu 2 la 6 atomi de carbon ; un fenil, eventual substituit, cu 1 la 3 grupări alese din, R_6 , o grupare sulfamoil, eventual mono- sau disubstituită, cu o grupă alchil sau haloalchil, cu 1 la 6 atomi de carbon; o grupă cicloalchil, alchenil sau alchinil, cu 3 la 6 atomi de carbon ; o grupă alcoialchil, alchiltioalchil sau cianoalchil, cu 2 la 6 atomi de carbon ; un fenil, eventual, substituit, cu 1 la 3 grupări, alese, din R_6 ; o grupare alchiltioalchilsulfonil, cu 3 la 8 atomi de carbon sau cicloalchilsulfonil, cu 3 la 7 atomi de carbon ; R_4 și R_5 , luați împreună pot, de asemenea, să formeze cu atomul de azot, la care sunt atașați, o grupare piroldino, piperidino, morfolino sau piperazino, eventual, substituit cu alchil, cu 1 la 3 atomi de carbon ; R_6 , reprezintă un atom de halogen; sau un radical alchil, haloalchil, alcoxi, alchiltio, haloalchiltio sau alchilsulfonil, cu 1 la 6 atomi de carbon; sau un radical cicloalchil, halocicloalchil, alcaniloxi, alchiniloxi, alcaniltio, alchinitio, cu 3 la 6 atomi de carbon; sau gruparea nitro, sau ciano; sau un radical amino, eventual, mono- sau disubstituit, cu un radical alchil sau acil, cu 1 la 6 atomi de carbon sau alcocarbonil, cu 2 la 6 atomi de carbon; sau un radical fenil, fenoxi, sau piridiloxi, acești radicali fiind, eventual, substituiți cu un atom de halogen .

Deosebit de preferați sunt derivații optic activi, de 2-imidazolin-5-one sau 2-imidazolin-5-tione, cu formula generală (II) :



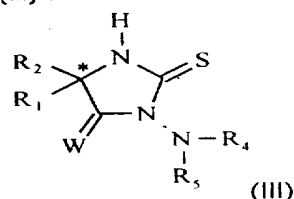
în care: W este un atom de oxigen, R_2 este metil, M este un atom de sulf, p este egal, cu 1, R_3 este metil, R_4 este fenil, R_5 și R_6 , reprezintă un atom de hidrogen.

Derivații optic activi, de 2-imidazolin-5-one sau 2-imidazolin-5-tione, cu formula generală (I) :



se utilizează, sub forma unor compoziții fungicide, în asociație cu unu cu mai multe materiale de suport solide sau lichide, acceptabile în agricultură și/sau agenți tensioactivi, de asemenea, acceptabili în agricultură, pentru tratarea culturilor atinse sau, susceptibili de a fi atinse, de maladiile fungice .

Un alt obiect al invenției îl constituie, un procedeu de preparare a derivaților optic activi, de imidazolin-5-one, cu formula generală (I), în care, $p=1$, $M=S$, $W=O$, prin tratarea unui compus cu formula (III) :



cu compusul, cu formula generală: R_3X , în care, X, reprezintă un atom de clor, brom, iod sau o grupă sulfat, alchilsulfoniloxi, sau arilsulfoniloxi, într-un solvent, în prezența unei baze, la temperatura cuprinsă, între -5°C la $+60^{\circ}\text{C}$.

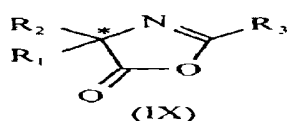
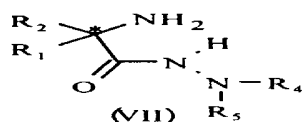
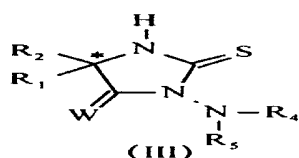
În procedeul de preparare a izomerilor optic activi, cu formula generală (I), solventul este ales dintre eteri, esteri ciclici, esteri de alchilici, acetonitril, alcooli, cu 1 la 3 atomi de carbon și solvenți aromatici, de preferință, tetrahydrofuran sau baza este aleasă dintre un alcoolat, de preferință, *tert*-butilat de potasiu, un hidroxid alcalin sau alcalinopământos, un carbonat alcalin sau o amină terțiară .

Un alt obiect al invenției îl constituie, procedeul de preparare a derivaților optic activi, de imidazolin-5-one, cu formula generală (I), în care, $p=1$, $M=O$, $W=O$, prin tratarea unui compus, cu formula generală (I), în care, $p=1$ și $M=S$, cu un alcool cu formula: $R_3\text{OH}$, într-un solvent, în prezența unei baze tari și la o temperatură cuprinsă, între 50°C și 80°C .

5

În acest procedeu, baza tare este aleasă dintr-un hidrat alcalin, o bază organică tare sau un alcoolat alcalin, cu formula: $R_3O^+Met^+$, în care, Met^+ reprezintă un metal alcalin sau alcalinopământos și reacția este efectuată, în alcool R_3OH , ca solvent și ca bază, alcoolatul de sodiu R_3ONa^+ .

Un alt obiect al invenției îl constituie, un procedeu de preparare a derivaților optic activi, de imidazolin-5-one, cu formula generală (I), în care, R_3 este alchil, cu 1 sau 2 atomi de carbon, eventual halogenat și, în care, $p=0$ sau $p=1$ și $M=CH_2$ prin tratarea unui compus, cu formula (IX):

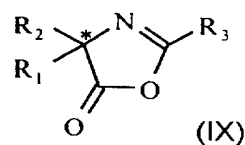


în care: R_1 , R_2 , R_4 și R_5 au semnificațiile de mai sus, R_3 reprezintă un radical alchil, cu 1-3 atomi de carbon și R_6 reprezintă un radical fenil, fenoxi sau piridiloxi, acești radicali fiind, eventual, substituiți, cu 1 la 3 grupări, identice sau diferite.

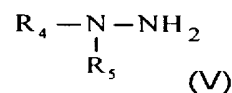
Invenția prezintă avantaje prin aceea că, realizează noi derivați, de 2-imidazolin-5-one și 2-imidazolin-5-tione, care sunt mai activi în doză redusă, în raport cu cea a derivaților racemici.

Pentru o mai bună lămurire a in-

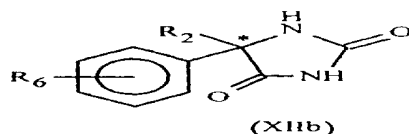
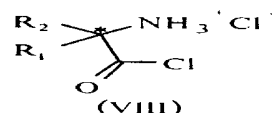
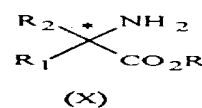
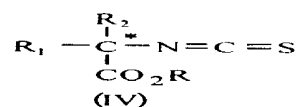
6



cu un compus, cu formula (V):



Alt obiect al invenției îl constituie noi intermediari pentru prepararea derivaților optic activi, de 2-imidazolin-5-one și 2-imidazolin-5-tione, care au formula generală:



venției se arată următoarele. Structurile tuturor derivaților ilustrați, au fost caracterizate, cu ajutorul, cel puțin a uneia, din următoarele tehnici spectrale: spectrometria RMN a protonului, spectrometria RMN a carbonului 13, spectrometria în infraroșu și spectrometria de masă, cât și metodele uzuale de măsurare a puterilor rotatorii. Excesele enantiometrice au fost determinate, fie prin cromatografie lichidă de înaltă performanță pe faza chirală, fie prin RMN.

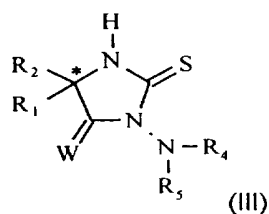
Varianta A : Prima etapă :

Se descrie o primă etapă a acestei variante de preparare a izomerilor optici cu formula (I), plecând de la *alfa*-aminoacizi optic puri sau puternic îmbogățiți în enantiomer. Se înțelege, prin compus optic activ sau puternic îmbogățit în enantiomer determinat, un compus conținând, cel puțin, 80 % , de preferință, 95 % , din enantiomer.

Izomerii optici cu formula (I), sunt preparați prin trei serii de procedee, în funcție de semnificația grupării : $(M)_p-R_3$.

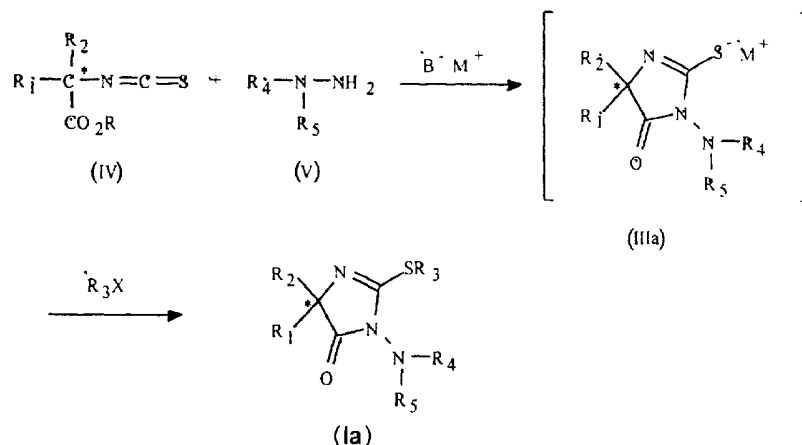
1). Prepararea compuşilor cu formula (I), în care, $p=1$, $M=S$ și $W=O$.

Compuşii cu formula (I), în care, $p=1$, $M=S$ și $W=O$, se prepară prin reacția compusului, cu formula (III) :



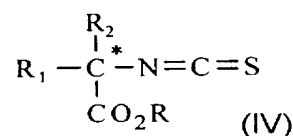
în care: W este un atom de oxigen, cu compusul, cu formula: R_3X , în care, X reprezintă un atom de clor, brom sau

iod, sau gruparea sulfat sau o grupare alchilsulfoniloxi, alchil și aril, fiind definiți, ca în cazul radicalilor R_1 și R_2 . Reacția se efectuează, în solvent, în prezența unei baze. Ca bază se pot utiliza un alcoolat, de exemplu, un *tert*-butilat de potasiu, un hidroxid alcalin sau alcalinopământos, un carbonat alcalin sau o amină terțiară. Ca solvent se pot utiliza eteri ciclici, esteri de alchili, acetonitrili, alcooli, cu 1 la 3 atomi de carbon , solvenți aromatici, de exemplu, tetrahidrofuran , cu temperatură cuprinsă, între -5 și +80 °C. O variantă a metodei descrise precedent, constă în a utiliza procedeul denumit "one-pot" , schema 1, cum este descris, în cererea de Brevet EP 551048 . Această metodă, constă în tratarea directă a unui izotiocianat, cu formula (IV), cu un compus, cu formula (V), într-un solvent și în prezența unei baze, cum este descris mai sus. Intermediarul cu formula (IIIa), sub formă de sare nu este izolat, dar este tratat direct, cu compusul, cu formula: R_3X , în care, X are aceeași semnificație ca mai sus.

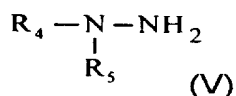


Schema 1

Compusul cu formula (III), în care, W reprezintă un atom de oxigen, poate să fie preparat printr-o reacție de ciclizare, între un izotiocianat cu formula (IV)



în care: R, reprezintă un alchil, cu 1-4 atomi de carbon, și un compus cu formula (V):



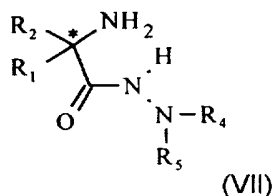
reacția de ciclizare se poate realiza în două moduri:

- termic: în acest caz, se încălzește amestecul de reactivi, la o temperatură cuprinsă, între 110 și 180 °C, într-un solvent aromatic, ca toluen, xilen sau clorbenzen;

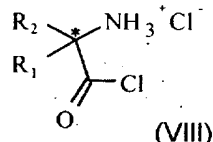
- în mediu bazic: se procedează, în prezența unui echivalent al unei baze, cum este un alcoolat alcalin, un hidroxid alcalin sau o amină terțiară; în aceste condiții ciclizarea se produce, la o temperatură cuprinsă, între -10 și 18 °C; ca solvent, se pot utiliza mai ales, eteri, eteri ciclici, alcooli, esteri, dimetilformamidă, DMSO.

2). Prepararea izomerilor optici cu formula (I), în care, $p=1$, $M=O$, $W=O$. Compușii cu formula (I), în care, $p=1$, $M=O$, $W=O$, se prepară prin reacția unui compus, cu formula (I), corespunzător, în care, $p=1$, $M=S$, conform cererii de Brevet EP 599749, cu un alcool, cu formula: R_3OH într-un solvent, în prezența unei baze tari, și la o temperatură cuprinsă, între 50 și 80 °C. Ca bază tare se poate utiliza un alcoolat alcalin: R_3OMet^+ , în care, Met^+ , reprezintă un metal alcalin sau alcalino-pământos, un hidroxid alcalin, sau o bază organică tare. Reacția se efectuează, de preferință, folosind, ca solvent, alcoolatul: R_3OH și, folosind alcoolatul de sodiu corespunzător, R_3ONa^+ , ca bază.

3). Prepararea compușilor optici activi, cu formula (I), în care, $p=0$. Compuși cu formula (I), în care, $p=0$ și R_3 este un atom de hidrogen, se obțin din compusul, cu formula (VII):

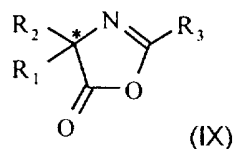


făcându-l să reacționeze cu dimetilacetat de dimetilformamidă. Reacția are loc la o temperatură cuprinsă, între 10 și 100 °C, în prezența dimetilacetatului de dimetilformamidă, în exces. Compusul, cu formula (VII), se prepară din compusul, cu formula (VIII):



prin reacția, acestuia din urmă, cu compusul, cu formula (V), la o temperatură cuprinsă, între -20 și 40 °C, într-un solvent constituit din eter ciclic și ne-ciclic, eventual, în prezența unei baze. Baza este aleasă între bazele organice azotate, ca trietilamina sau piridina. Compușii, cu formula (VII), se pot obține din *alfa*-aminoacizi, cu formula (VI), luând în considerare metoda descrisă de: S. Levin, în, J.Am.Chem. Soc., 1953, vol.76, p. 1392.

Compușii optici activi, cu formula (I), în care, R_3 este un radical alchil, cu 1-2 atomi de carbon, eventual halogenat, și $p=0$ sau $p=1$ și $M=CH_2$, se obțin din compusul, cu formula (IX):



în care: R_3 este un radical alchil, cu 1-2 atomi de carbon, prin reacția acestuia cu compusul, cu formula (V), în condiții reduse, prin analogie, cu metoda expusă în articolul lui: J.P.Branquet și alții, din Bul. Soc. Chim. Franța, 1965, (10), pp. 2942-2954. Același articol, prezintă un mod de operare, în baze, căruia compusul, cu formula (IX), se poate prepara, plecând de la *alfa*-aminoacizi, cu formula (VI).

A doua etapă:

Se precizează în această a doua etapă, modul de acces, la *alfa*-aminoacizi optici puri, sau puternic îmbogățiți, cu formula (VI), utilizați în etapa precedentă. Acești *alfa*-aminoacizi se pot obține

prin una din metodele următoare :

- fie, prin sinteza diastereoselectivă, apoi, suprimarea copulei chirale, cum este descris de: M.Chaari, A.Jenhi, J.P.Lavergne și P.Viallefont, în Tetrahedron 1991, vol. 4, pp. 4619-4630 ;

- fie, prin dizolvarea enzimatică a acidului racemic, metodă pentru care se vor putea consulta referințele următoare:

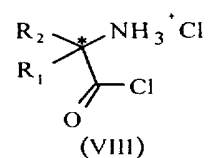
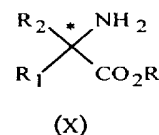
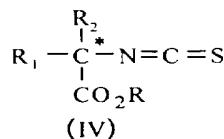
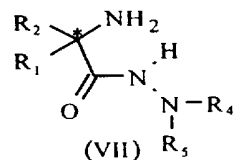
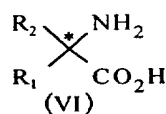
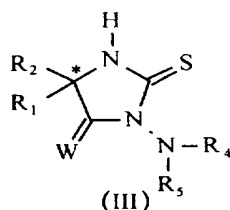
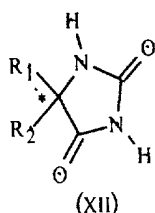
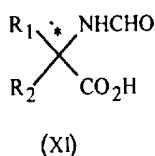
- R.M.Kellog, E.M.Meijer și col.J.Org.Chem. L 988, vol. 53, pp. 1826-28;

- D.Rossi și A.Calcagni, Experimentia 985, vol. 41, pp. 35-37.

- fie, prin hidroliza unui precursor chiral de amino acid, ca de exemplu :

- un formil aminoacid, cu structura (XI), cum este descris de: Mac Kenzie și Clough. J.Chem.Soc. 1912, pp. 390-397, sau de D.J.Cram și col., Am. Chem. Soc., 1961, 88, pp. 2183-89,

- o hidantoină de structură (XII), cum este descrisă, în cererea de Brevet GB publicată nr. 1201169.



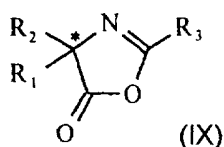
Compușii, cu formulele (XI) și (XII), se pot obține prin dedublarea amestecului racemic corespunzător, cu un compus chiral, cum este descris de: Mac Kenzie și Clough, J.Chem.Soc., 1912, pp. 390-397, sau de D.J.Cram și col., J.Am. Chem.Soc., 1961, 83, pp. 2183-89, pentru compusul (XI) sau, cum este descris, în cererea de Brevet internațional nr. 9208702 publicată, pentru compusul (XII) .

Varianța B :

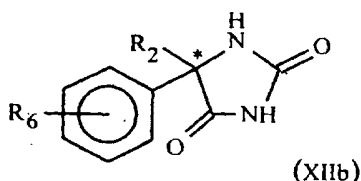
Conform unei a doua variante de procedeu de preparare a izomerilor optici, cu formula (I), aceștia se obțin din compuși racemici corespunzători, prin cromatografie lichidă, de înaltă performanță, pe fază staționară chirală. Este preferată, o fază staționară, de tip Pirkle, cu grefă D, de fenil glicină. Compușii racemici, ce corespund formulei (I), sunt preparați, prin metodele descrise, în cele trei cereri de brevet citate mai sus.

Invenția are, de asemenea, ca obiect, noi compuși optic activi, utili mai ales ca intermediari, în prepararea compuşilor, cu formula (I). Acești intermediari, au ca formule: III , IV , VI , VII , VIII, X :

în care: R_1 și R_5 au aceleași semnificații, ca și în formula (I), a invenției și compusul, cu formula (IX):



în care: R_1 și R_2 au aceleași semnificații, ca mai sus, și R_3 , reprezintă un radical alchil, cu 1-3 atomi de carbon, eventual halogenat, și compusul, cu formula (XIb):



în care: R_1 are aceeași semnificație, ca mai sus, R_6 , reprezintă un radical, fenil, fenoxi, sau piridiloxi, aceiași radicali, fiind eventual substituiți, cu 1 la 3 grupări identice sau diferite alese, între semnificațiile radicalului R_7 , așa cum sunt definite mai înainte.

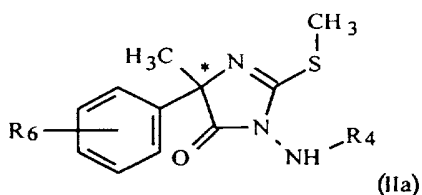
Se dau, în continuare, exemple de realizare a invenției:

Exemplul 1. (+) (4S) 4-metil-2-metiltio-4-fenil-1-fenilamino-2-imidazolin-5-onă [Compusul nr. 1]

Într-un reactor de 20 l, prin care circulă un curent de argon, se introduc 682 g (3,08 mol) (+) (2S) 2-fenil-2-izotio-

cianat propionat de metil, dizolvat în 4 l de tetrahidrofuran anhidru, și se răcește, la 15 °C. Se toarnă 343 g (3,08 mol) fenilhidrazină, se dizolvă, în 2 l de tetrahidrofuran, în 30 min, menținând temperatura, între 15 și 18 °C. Mediul este menținut, sub agitare, timp de 40 min, și apoi răcit, la 0 °C. Agitarea mediului se continuă, timp de 2 h, la 0 °C și se observă formarea unui precipitat roz clar, deschis. Se toarnă 218 ml (3,39 mol) iodură de metil, în 15 min, menținând temperatura, între 0 și 3 °C, apoi, se lasă temperatura să se ridice la cea ambiantă, în decurs de 2 h. Mediul de reacție este turnat în 5 l de apă. După decantare, faza apoasă este extrasă de 3 ori cu 3 l de acetat de etil. Fazele organice reunite sunt spălate cu 5 l apă, uscate pe sulfat de magneziu, apoi concentrate sub presiune redusă. Se obțin 1099 g solid brun, care se recrystalizează în 2 l de toluen. Se obțin după uscare, 555 g de (+) (4S) 4-metil-2-metiltio-4-fenil-1-fenilamino-2-imidazolin-5-onă, sub forma unui solid alb sfărâmat, ce se topește, la 138 °C, randament = 58 %; $[\alpha]_D^{27°C} = +61,1$ °C (+ sau - 2,9 °C) ($c=0,86$, în etanol); procent de exces enantiometric (e.e) > 98 %.

În același mod s-au obținut compuși analogici, cu formula (IIa), ce urmează:



Compus nr.	R_4	R_6	$[\alpha]_D$ (C) Solvent	Punct de fierbere, °C	Randament, %
1	Ph	H	+61° (0,8) EtOH	138	58
11	Ph	4-F	+53° (0,7) EtOH	114	60
12	Ph	4-F	(-)	114	66

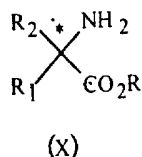
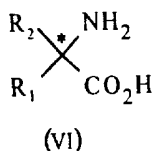
Tabel (continuare)

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

Exemplul 2 . (+) (4-S) 4-metil-4-fenil-1-fenilamino-2-tiohidantoină (Compusul nr. 7)

Într-un balon cu trei gâturi, de 100 ml, sub atmosferă de azot uscat, se introduc 0,7 g (3,16 mmol) de (+) (2-S) 2-izotiocianato-2-fenil propionat de metil diluat în 15 ml de tetrahidrofuran uscat. Se toarnă, la 20 °C, dintr-o dată, 0,32 ml (3,16 mmol) fenilhidrazină diluată, în 5 ml de tetrahidrofuran. Temperatura se ridică, cu 2 °C. Mediul se menține, 30 min, sub agitare magnetică. Apare un precipitat bej-închis. Mediul este neutralizat, cu 0,4 ml acid acetic, apoi tratat cu 20 ml apă. După decantare, faza apoasă este extrasă, de trei ori, cu 30 ml apă, uscare pe sulfat de magneziu, apoi, concentrare sub presiune redusă. Reziduul solid este cromatografiat pe coloană de silice, utilizând un amestec eluat compus din heptan și acetat de etil, în proporție, de 50/50. Se colectează 0,55 g (+) (4-S) 4-metil-4-fenil-1-fenilamino-2-tiohidantoină, sub forma unui solid bej, punct de topire 167 °C. Randament = 58 %; $[\alpha]_D^{27} = +86^\circ \text{C}$ (+ sau - 3,2 °C) (c= 0,8, în metanol).

Izocianatii, cu formula (IV), se pot prepara conform unuia din procedeele citate în, Sulfur Reports vol. 8 (5) pp. 327-375 (1989), plecând de la, α -amino-acidul, cu formula (VI) și esterul, cu formula (X):

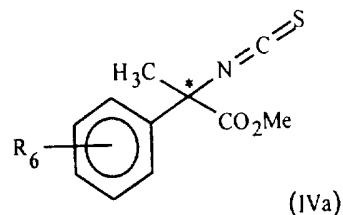


într-un mod cunoscut de specialist.

Exemplul 3 . (+) (2-S) 2-izocianato-2-fenilpropionat de metil (Compusul nr. 8)

Într-un reactor de 20 l, se introduc 780 g (3,61 mol) de (+) clorhidrat de (2-S) 2-amino-2-fenil propionat de metil, apoi, 3,4 l apă. Temperatura se aduce la 20 °C. Se adaugă 3,4 l toluen, apoi se adăunează în fracțiuni 911 g (10,8 mol) de carbonat acid de sodiu, timp de 1 h. Temperatură coboară, cu 8-9 °C. Se toarnă 276 ml (3,61 mol) tiofosfogen, timp de 2 h. Reacția este însoțită de degajare gazoasă și de creșterea temperaturii, care atinge 24 °C, la sfârșitul turnării. Mediul este menținut sub agitare, încă 2 h. După decantare, faza apoasă este extrasă, cu 2 l de toluen. Fazele toluenice reunite sunt spălate cu 4 l apă, apoi uscate pe sulfat de magneziu. Soluția este concentrată sub presiune redusă. Se obțin 682 g de (+) (2-S) 2-izocianato-2-fenil propionat de metil, sub forma unui ulei ușor colorat. Randament = 85 %; $[\alpha]_D^{29} = 16^\circ \text{C}$ (+ sau - 6,4 °C) (c=0,78, în cloroform).

În același mod s-au obținut compușii analogi următori, cu formula (IVa):



(IVa)

Compus nr.	R ₆	[alfa] _D (°C)	Solvent	Stare fizică	Randament, (%)
8	H	+16°C (0,78)	CHCl ₃	ulei	85
17	4-F	(+)		ulei	72
18	4-F	(-)		ulei	80
19	4-(4-FPh)O	(+)		ulei	61
20	4-(4-FPh)O	-11 °C (0,7)	EtOH	ulei	70

Aminoesterii, cu structura X, pot să fie obținuți, în mod cunoscut, fie prin
- aminare distereoselectivă a unui compus prochiral, urmată de o deprotecție a copulei chirale, cum este descris de, R.S. Atkinson ș.a., Tetrahedron, 1992, 48, pp. 7713-30 ;

- dedublarea racemicului corespunzător, cu un compus chiral, cum este descris de, Y. Sugi și S. Mitsui în Bull. Chem. Soc. Japan, 1969, 42, pp. 2984-89;

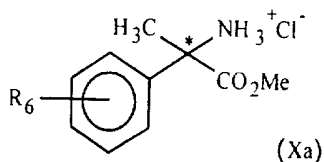
- esterificarea unui aminoacid chiral, cum este descris de, D.J. Cram ș.a., în J. Am. Chem. Soc., 1961, 83, pp. 2183-89.

Exemplul 4. (+) clorhidrat de (2-S) 2-amino-2-fenil propionat de metil (Compusul nr. 9)

Într-un reactor de 10 l, se încarcă

611 g (3,7 mol) acid (+) 2-amino-2-fenil propionic, căruia i se adaugă 5 l metanol. Se toarnă pe suspensie albă formată, 819 ml (11,22 mol) clorură de tionil, timp de 2 h. Temperatura atinge 58 °C la sfârșitul turnării. Se observă o degajare gazoasă importantă, care este captată de o soluție de sodă diluată. Mediul este încălzit, la 65 °C, timp de 14 h. Soluția este, apoi concentrată, sub presiune redusă. Solidul ce se obține este tratat cu 1 l toluen, filtrat și apoi, uscat sub vid. Se obțin 762 g de (+) clorhidrat de (2-S) 2-amino-2-fenil propionat de metil, sub forma unei pudre albe, ce se topește la 162 °C. Randament= 62 % ; /α/D^{29 °C} = +53,3 °C (+ sau - 3,3 °C) (c= 0,75, în apă).

În același mod, se obțin compuși analogi de mai jos, cu formula (Xa) :



Compus nr.	R ₆	[alfa] _D (°C)	Solvent	Stare fizică	Punct topire °C	Randament %
9	H	+54 °C (0,91)	CHCl ₃	cristale albe	162	62
21	4-F	+ 61 °C (0,90)	EtOH	solid alb	50-60	93
22	4-F	(-)		solid alb	-	95
23	4-(4-FPh)O	(+)		solid alb	-	87
24	4-(4-FPh)O	(-)		solid alb	-	95

(+)(2-S) 2-amino-2-fenil propionatul de metil, se obține prin tratarea clorhidratului, preparat precedent, cu un echivalent de carbonat acid de sodiu, apoi extracția, cu diclormetan. Compusul se prezintă sub forma unui ulei incolor, ușor vâscos, /α/D^{29 °C} = +54,8 °C (+sau-

2,7 °C) (c=0,9, în cloroform), e.e>95 %.

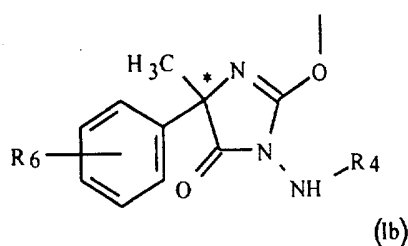
Exemplul 5. (+) (4-S) 4-metil-2-metoxi-4-fenil-1-fenilamino-2-imidazolin-5-onă (Compusul nr. 3)

Într-un balon de 250 ml, sub atmosferă de azot uscat, se introduc 80 ml de metanol, apoi 0,74 g

(0,032 mol) de sodiu, tăiat în bucăți fine. Se adaugă, apoi 5 g (0,016 mol) de : (+) [4-S]4-metil-2-metiltio-4-fenil-1-fenilamino-2-imidazolin-5-onă. Amestecul este menținut la reflux, timp de 20 h. Se răcește la temperatura ambiantă, și apoi se acidulează, cu 0,5 ml acid acetic. Metanolul este eliminat prin distilare, sub presiune redusă, apoi, reziduul obținut este reluat cu 50 ml eter etilic, spălat de trei ori, cu 40 ml apă, uscat pe sulfat de magneziu, apoi soluția este concentrată sub presiune redusă. Se obține o miere

roșiatică, care este purificată, prin cromatografie, pe coloană de silice, folosind ca eluent, un amestec de heptan/acetat de etil, 70/30. Se obțin 2 g de (+) [4-S] 4-metil-2-metoxi-4-fenil-1-fenilamino-2-imidazolin-5-onă, sub forma unei pudre roz- deschis, ce se topește la 132 °C. Randament= 42 % ; $[\alpha]_D^{25\text{ }^\circ\text{C}} = +53,1\text{ }^\circ\text{C}$ (+ sau - 2,4°C) (c= 1, în metanol), e.e>98 %.

În același mod, se obțin compuși analogi, cu formula (Ib), ce urmează :



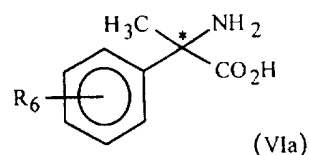
Compus nr.	R ⁴	R ⁶	$[\alpha]_D\text{ }^\circ\text{C}$ Solvent	Punct topire [°C]	Randament [%]
3	Ph	H	+53° (,0) MeOH	132	42
25	Ph	4-F	+34° (0,5)	129	66
26	Ph	4-F	-33°(0,5)EtOH	129	66
27	3-FPh	4-F	+29°(0,5)EtOH	130	43
28	Ph	4-F	(-)	-	-
29	Ph	4-(4-FPh)O	(+)	sticlă	25
30	Ph	4-(4-FPh)O	-12°(0,4) EtOH	sticlă	44

Exemplul 6 . Acidul (+) [2-S] 2-amino-2-fenilpropionic (Compusul nr. 10).

Într-o autoclavă de 1 l se introduc, succesiv, 22 g (0,115 mol) de (+) (5-S) 5-metil-5-fenil-hidantoină, 100 ml apă și 100 ml amoniac 28 % concentrație. Mediul este încălzit, la 160 °C, timp de 15 h. După răcire, la temperatura ambiantă, soluția este concentrată sub presiune redusă. Solidul alb obținut este tratat, cu 100 ml acetat de etil, timp de 2 h, apoi, filtrat și uscat sub vid, la 80 °C. Se colectează 10,5 g acid (+) [2-S]

2-amino-2-fenilpropionic, sub forma unei pudre albe, care prezintă, temperatură de descompunere 266 °C. Randament = 55 % ; $[\alpha]_D^{27\text{ }^\circ\text{C}} = +71,9\text{ }^\circ\text{C}$ (+ sau - 3,1°C) (c=0,8, în acid clorhidric, 1 N).

În același mod se obțin următorii compuși, cu formula (VIa) :



Compus nr.	R ₆ (α) _D (C)	Solvent	Punct topire, °C	Randomen (%)
10	H	+72°C	(0,8)HCl 1N	266
31	4-F		(+)	55
32	4-F		(-)	44
33	4-(4-FPh)O		(+)	92
34	4-(4-FPh)O		(-)	87
				76

Exemplul 9, ilustrează prepararea 10 compuşilor, cu formula (XII).

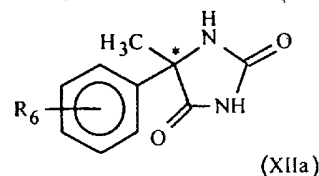
Exemplul 9. 5-S(+)-5-metil-5-fenil hidantoină (Compusul nr. 35).

Într-o suspensie agitată, de 70 g (0,368 mol) de (5-R,S) 5-metil-5-fenil hidantoină, în 2000 ml de apă, se adaugă 5,6 g (0,139 mol) hidroxid de sodiu. Soluția obținută se aduce, la 40 °C, apoi, se adaugă 44,6 g (0,368 mol) de R (+) *alfa*-metilbenzil-amină. Soluția obținută este menținută, la 50 °C, timp de 0,75 h, un precipitat alb apare după 3 min. La terminarea încălzirii se lasă să cristalizeze, mediul de reacție, timp de 24 h, apoi cristalele sunt filtrate, spălate, cu 70 ml apă, esorate sub curent de aer, timp de 2 h, se recuperează 45 g solid alb, care se introduce, în 220 ml acid clorhidric, 1N, la 10 °C. Suspensia obținută este agitată, timp de 2 h, apoi 30

cristalele sunt filtrate, spălate cu 100 ml apă, esorate, apoi uscate sub presiune redusă, la 50 °C, timp de 15 h. Se recuperează, astfel, 23 g (0,121 mol) de 5-S(+)-5-metil-5-fenil hidantoină, sub forma unui solid alb, sfărâmat, ce se topește, la 242 °C, randament = 66 %; $[\alpha]_D^{29} = +113^\circ$ (c = 1,0, în etanol).

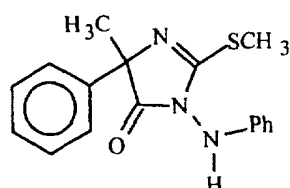
În același mod, dar utilizând S (-) *alfa*-metilbenzilamină, se recuperează 5-R (-) 5-metil-5-fenil hidantoina, sub forma unui solid alb, sfărâmat, ce se topește, la 248 °C. Randament = 66 %; $[\alpha]_D^{29} = +113^\circ$ (c = 1,0, în etanol).

În același mod, s-au obținut compușii de mai jos, cu formula (XIIa):



Compus nr.	R ₆	(α) _D (C)	Solvent	Punct topire, °C	Randoment, %
35	H	+113 ° (1,0)	EtOH	242	66
36	H	-120 ° (1,0)	EtOH	248	56
37	4-F	+111 ° (0,8)	EtOH	230	44
38	4-F	-114 ° (0,8)	EtOH	230	31
39	4-(4-FPh)	0 + 54 ° (0,5)	EtOH	190	-
40	4-(4-FPh)O	-57 ° (0,6)	EtOH	189	40

Exemplul 7. Separarea enantiomerilor (+) și (-) a compusului cu formula de mai jos (Compușii nr. 1 și 2)



Compusul racemic corespunzător

se prepară, printr-un mod de lucru, analog, celui descris în exemplul 1, al cererii de Brevet EP 551048. Acest compus racemic, este dizolvat într-un amestec eluat, compus din *n*-heptan, izopropanol și diclormetan, în proporție ponderată, respectiv, de 93,5 și 2 %. Se injectează 2,3 ml amestec, astfel obținut, în coloană chirală cromatografică, de înaltă performanță, cu următoarele

caracteristici :

- coloană de tip PIRKLE, cu diametrul de 100 metodă și lungimea de 250 mm;
- suport : silice 5 μm 100Å , cu grefaj D fenil glicină ionică.

Debitul ales este de 10 ml/min și detectorul utilizat este un detector UV de 250 nm . Compușii enantiometric puri, sunt recuperați prin fracționare și concentrarea fracțiilor pure.

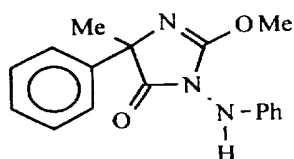
5

10

În tabelul ce urmează, sunt adunate caracteristicile fizice ale enantiomerilor obținuți, punct de topire (P.t., °C), puterea rotatorie $[\alpha]_D^{20}$, măsurată în grade, pentru compusul dizolvat în etanol, în concentrație, de 0,5 g, pentru 100 ml și timpul de retenție T_R , în minute:

Compusul nr.	Punct topire, °C	$[\alpha]_D^{20}$	T_R , minute
1	138	+ 60,7 + sau - 1,3	5,73
2	138	- 59,6 + sau - 0,9	6,55

Exemplu 8 . Separarea enantiomerilor (+) și (-) a compusului cu formula de mai jos , (Compușii nr. 3 și 4) .

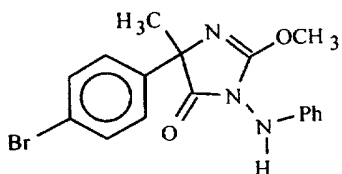


Compusul racemic corespunzător, se prepară printr-un mod de lucru analog celui descris în exemplul 1, al

cererii de Brevet EP 599749, la care s-a făcut referire și mai înainte. Enantiomerii (+) și (-) corespunzători, respectiv, compușii nr. 3 și 4 se obțin procedând în același mod, ca precedent. Volumul injectat, în coloana chirală, este de 1,5 ml. Puterea rotatorie, este măsurată după dizolvare, în metanol, și ea figurează, împreună cu celelalte caracteristici, identice, celor determinate precedent, în tabelul de mai jos :

Compusul nr.	Punct topire, °C	$[\alpha]_D^{20}$	T_R , minute
3	132	+ 51,3 + sau - 1,2	9,89
4	132	- 53,2 + sau - 1,3	11,17

Exemplul 10 . Separarea enantiomerilor (+) și (-) a compusului cu formula de mai jos (Compușii nr. 5 și 6) :



Compusul racemic corespunzător se prepară, printr-un mod de lucru analog celui descris în exemplul 1, al cererii de Brevet EP 599749, citată și în exemplul precedent. Enantiomerii (+) și (-) corespunzători , respectiv, compușii nr. 5 și 6 , se obțin în același mod, ca în exemplul precedent. Rezultatele obținute sunt cumulate în tabelul de mai jos:

Compusul nr.	Punct topire, °C	$[\alpha]_D^{20}$ (C)	Solvent	Configurație absolută
5	202	+ 32,3	°C(C=0,5)MeOH	S
6	202	- 32,2	°C(C=0,5)MeOH	R

Configurația absolută, a compușilor nr. 1 și 4, s-a determinat prin corelarea chimică cu configurația absolută, a *alfa*-amino-acizilor, corespunzători, descriși în literatură. Configurația absolută, a compușilor nr. 5 și 6, a fost determinată prin raze X.

În continuare, se ilustrează proprietățile fungice ale compușilor, cu formula (I) nr. 1 la 6, 11-14, 25 la 28. În aceste exemple, amestecul racemic corespunzând compușilor enantiomeri, 1

- materie activă.....60 g;
- agent tensioactiv Tween 80 (oleat al derivatului polioxietilenat de sorbitan, diluat la 10 %, în apă0,3 ml;
- se completează cu apă la60 ml.

Materia activă de testat, este, fie unul din cei doi enantiomeri, conform invenției, fie amestecul racemic corespunzător. Această suspensie apoasă este diluată cu apă pentru obținerea concentrației dorite în materie activă.

Grâu de varietate Talent, în cupe, semănat pe un substrat turbă/pământ pouzzolane 50/50, este tratat, în stadiul, de 10 cm, înălțime, prin pulverizarea suspensiei apoase, de mai sus. După 24 h, o suspensie apoasă de spori, 100000 spori/cm³, este pulverizat pe grâu; această suspensie se obține

și 2, este notat, cu 1 + 2. În același mod, amestecul racemic corespunzând compușilor, 3 și 4, este notat, cu 3 + 4. În general, amestecul racemic corespunzător, compușilor enantiomeri *n* și *n*+1 este notat *n* și (*n*+1).

Exemplul A. Test *in vivo* pe *Puccinia recondita*, rugina grâului

Se prepară, prin sfărâmare fină, o suspensie apoasă a materiei active de testat, având următoarea compoziție :

din răsaduri contaminate. Se introduce apoi, grâul, pentru 24 h, în celula de incubare, la aproximativ 20 °C și 100 % umiditate relativă, apoi, pentru 7 la 14 zile, la 60 % umiditate relativă. Controlul stării răsadurilor se face între a 8-a și a 15-a zi, după contaminare, prin comparația cu un martor netratat. Se determină, apoi concentrația, în materie activă testată Cl₇₅, exprimată în ppm, pentru care se observă o inhibare, de 75 % a bolii. Rezultatele sunt cumulate în tabelul ce urmează:

Compus nr.	Cl75 (ppm)
1+2	330
1	37
2	> 1000
3+4	330
3	110
4	1000
5+6	330
5	110-330
6	> 1000
11+12	37-100
11	12-37
12	-
13+14	37
13	12
14	-
25-26	12
25	-
26	> 1000
27-28	37
27	4
28	-

Exemplul B. *Test in vivo pe Phytophthora infestans, mana tomatelor*
Se prepară , prin sfărâmare fină,

o suspensie apoasă de materie activă de testat, având următoarea compoziție :

- materie activă.....60 mg;
- agent tensioactiv Tween 80, oleat al derivatului polioxietilenat de sorbitan, diluat la 10 %, în apă.....0,3 ml;
- se completează cu apă la.....60 ml.

Materia activă de testat este a-
leasă, dintre aceiași compuși, ca în e-
xemplul precedent . Această suspensie
apoasă este apoi, diluată cu apă, pentru
obținerea concentrației dorite, în materie
activă. Răsadurile de tomate , varietatea
Marmande, se cultivă în cupe . Atunci
când răsadurile sunt de o lună, stadiul 5
la 6 frunze, înălțime 12 la 15 cm, sunt
tratate prin pulverizare, cu suspensia
apoasă de mai sus și cu diverse concen-
trații ale compusului de testat . După
24 h, se contaminează fiecare răsad,
prin pulverizare, cu ajutorul unei sus-
pensii apoase de spori, 30000 spori

/cm³ , de *Pytophthora infestans*. După
această contaminare, răsadurile de to-
mate sunt puse în incubatie, timp de 7
zile, la 20 °C aproximativ , în atmosferă
saturată de umiditate . După 7 zile de la
contaminare, se compară rezultatele
obținute, în cazul răsadurilor tratate cu
materie activă , cu cele obținute în cazul
răsadurilor utilizate ca martor . Se de-
termină apoi, concentrația în materie
activă testată Cl₇₅ , exprimată în ppm,
pentru care se observă o inhibare, de
75 %, a bolii. Rezultatele sunt cumulate,
în tabel:

Compus nr.	Cl ₇₅ (ppm)
1+2	110
1	37
2	> 1000
3+4	330
3	110
4	> 1000
5+6	> 1000
5	37
6	> 1000
11+12	110
11	12-37
12	-
13+14	110
13	37
14	-
25-26	110
25	37
26	> 1000
27+28	37
27	4-12
28	-

Se prezintă, de asemenea, compoziții pentru protecția plantelor împotriva bolilor fungice, cuprinzând, în asociație cu unul sau mai multe materiale de suport solide sau lichide acceptabile în agricultură și/sau cu agenți tensioactivi, de asemenea, acceptabili în agricultură, una sau câteva materii active, care este un compus, cu formula (I). Pentru folosirea practică, compușii conform invenției, sunt rareori utilizați singuri. Cel mai frecvent, aceste produse fac parte din compoziții. Aceste compoziții, utilizabile ca agenți fungici, conțin ca materie activă, un compus, conform invenției, cum este descris mai sus, în amestecul cu materiale de suport solide sau lichide, acceptabile în agricultură și agenți tensioactivi, de asemenea, acceptabili în agricultură. În special, sunt utilizabile materialele de suport inerte uzuale și agenți tensioactivi uzuali. Respectiv compoziții pot să conțină, de asemenea, tot felul de alte ingrediente, ca de exemplu, coloizi protectori, adezivi, agenți de îngroșare, agenți tixotropici, agenți de penetrare, stabilizanți, secheștranti, etc. Mai general, compușii utilizați în cadrul invenției, pot să fie combinați, cu orice fel de aditivi solizi sau lichizi, corespunzători metodelor de formare obișnuite. În mod general, compozițiile, conform invenției, conțin, de regulă 0,05 la 95 % aproximativ, în greutate, un compus conform invenției, denumit în continuare materie activă, unu sau câteva suporturi solide sau lichide și, eventual, unu sau câțiva agenți tensioactivi.

Prin termenul "suport", în prezența expunere, se desemnează o materie organică sau minerală, naturală sau sintetică, cu care compusul este combinat pentru a facilita aplicarea la plante, pe grăunțe sau pe sol. Acest suport este deci, în general, inert și el trebuie să fie acceptabil, în agricultură și mai ales, pe planta tratată. Suportul poate să fie solid, argile, silicați naturali sau sintetici, silice, rășini, ceruri, îngrășăminte solide, etc., sau lichide, apă, alcool, în special, butanol, etc.

Agentul tensioactiv poate să fie un agent emulsionant, dispersant sau muiant de tip ionic sau neionic sau un amestec, de asemenea, agenți tensioactivi. Se pot cita, de exemplu, sărurile acizilor poliacrilici, sărurile acizilor lignosulfonici, sărurile acizilor fenolsulfonici sau naftalensulfonici, policondensatele oxidului de etilenă pe alcoli grași, pe acizi grași sau pe marne grase, fenoli substituți, în special, alchilfenoli și arilfenoli, sărurile esterilor acizilor sulfosuccinidici, derivații de taurină, mai ales, alchiltaurina, esterii fosforici ai alcoholor sau fenolor polioxetilați, esterii acizilor grași și polioli, derivații cu funcția de sulfați, sulfonați, și fosfați ai compușilor precedenți. Prezența, cel puțin a unui agent tensioactiv, este, în general indispensabilă, atunci când, compusul și/sau suportul inert, nu sunt solubile în apă și când agentul vector de aplicare este apa. Astfel, deci compozițiile de uz agricol, conform invenției, pot să conțină materiile prime, conform invenției, în limite foarte largi, mergând între 0,05 și 95 %, în greutate. Conținutul, în agent tensioactiv, este în mod avantajos cuprins, între 5 și 40 %, în greutate. Aceste compoziții, la rândul lor, se prezintă sub diverse forme solide sau lichide.

Ca forme de compoziții solide, se pot cita pudre pentru pudrare, cu conținut de compus ce poate atinge 100 %, și granulate, mai ales, cele obținute prin extrudare, prin compactare, prin impregnarea unui suport granulat, prin granulara unei pudre, conținutul, în compus, în aceste granulate, fiind cuprinse, între 0,5 și 80 %, în ultimele cazuri, comprimate sau tablete efervescente.

Compușii, cu formula (I) se pot utiliza, de asemenea, sub formă de pudre de pudrare; se pot utiliza, de asemenea, o compoziție cuprinzând 50 g, materie activă și 950 g, talc; se poate utiliza, de asemenea, o compoziție cuprinzând 20 g, materie activă, 10 g silice fin divizată și 970 g, talc; se amestecă, se concasează constituenții și se aplică amestecul prin pudrare.

Ca forme de compoziții lichide, sau destinate a constitui compoziții lichide, la aplicare, se pot cita soluțiile, în special, concentratele solubile în apă, concentratele emulsionabile, emulsiile , 5 suspensiile concentrate, aerosolii, pudre muabile, sau pudrele depulverizabile, paste și gelurile .

Concentratele emulsionabile sau solubile, cuprind, cel mai frecvent 10 la 80 %, materie activă , în timp ce emulsiile sau soluțiile gata de aplicare, conțin 0,001 la 20 % ,materie activă . Pe lângă solvent, concentratele emulsionabile, pot să conțină, când este necesar, 2 la 20 %, aditivii adecvați, ca 15

- materie activă..... 400 g/l;
- dodecilbenzen sulfonat alcalin.....24 g/l;
- nonilfenil oxietilat, cu 10 molecule de oxid de etilenă.....16 g/l;
- ciclohexanonă..... 200 g/l;
- solvent aromatic , completare până la..... 1 l.

Conform unei alte formule de concentrat emulsionabil se amestecă :

- materie activă..... 250 g;
- ulei vegetal epoxidat..... 25 g;
- amestec de sulfonat de alcool aril și de eter de poliglicol și de alcooli grași..... 100 g;
- dimetilformamidă..... 50 g;
- xilen..... 575 g.

Suspensiile concentrate , de asemenea, aplicabile prin pulverizare sunt preparate în modul de a obține un produs fluid stabil, care nu se depun și ele conțin, de obicei 10 la 75 % ,materie activă , 0,5 la 15 % ,agenți tensioactivi, 0,1 la 10 %, agenți tixotropi, 0 la 10 %, aditivi adecvați , ca antispumanti, inhibitori de coroziune , stabilizatori, agenți de penetrare și adezivi și ca suport, apă sau un lichid organic, în care 40

stabilizați, agenți tensioactivi , agenți de penetrare, inhibitori de coroziune, coloranți sau aditivi, citați mai sus. Din aceste concentrate, se poate obține prin diluare cu apă, emulsii de orice concentrație dorită, care convin, în special, pentru aplicare pe culturi . Cu titlu, de exemplu , se prezintă compoziția câtorva concentrate emulsionabile .

Se indică, în continuare, câteva moduri de compoziții :

Concentrat emulsionabil 1. Pentru obținerea unui concentrat emulsionabil se amestecă :

materia organică este puțin solubilă sau nu este deloc solubilă; anumite materii organice sau săruri minerale pot să fie dizolvate în suport, pentru a ajuta la prevenirea sedimentării sau ca, antigeli pentru apă .

Suspensii concentrate. Pentru obținerea unei suspensii concentrate se amestecă :

- materie activă..... 500 g;
- fosfat de tristirilfenol polietoxilat..... 50 g;
- alchilfenol polietoxilat..... 50 g;
- policarboxilat de sodiu 20 g;
- etilenglicol..... 50 g;
- ulei organopolisiloxanic , antispumant..... 1 g;
- polizaharidă..... 1,5 g;
- apă.....316,5 g.

Pudrele umectabile sau pudrele de pulverizare, sunt, de obicei, preparate, astfel, încât ele să conțină 20 la 95 %, materie activă și ele conțin, în mod obișnuit, în plus, suport solid, 0 la 30 %, agent de înmuiere, 3 la 20 %, agent dispersant, și când este necesar, 0,1 la 10 %, unu sau câțiva stabilizanți și/sau alți aditivi, ca agenți de penetrare, adezivi, agenți antiaglomeranți, coloranți, etc. Pentru obținerea pudrelor muiabile sau de pulverizat, se amestecă intim, materiile active în amestecătoare adecvate, cu substanțele adiționale și amestecul se sfărâmă, în mori sau în concasoare adecvate. Se obțin

astfel, pudre de pulverizat a căror capacitate de înmuiere și introducere în suspensie, sunt avantajoase ; ele pot să fie introduse în suspensie, cu apă, la orice concentrație dorită și aceste suspensii sunt utilizabile, foarte avantajos, în special, pentru aplicare pe frunzele vegetalelor. În locul pudrelor muiabile se pot realiza paste. Condițiile și modalitățile de realizare și de utilizare a acestor paste sunt asemănătoare celor pentru pudrele muiabile sau pudrele de pulverizat :

Pulberile umectabile 1. Pentru obținerea unei pulberi umectabile, se amestecă :

- materie activă..... 50 % ;
- alcool gras etoxilat, agent de înmuiere..... 2,5 % ;
- feniletilfenol etoxilat, agent dispersant..... 5 % ;
- cretă, suport inert..... 42,5 % .

Pulberile umectabile 2. Pentru obținerea unei pulberi umectabile se amestecă :

- materie activă..... 10% ;
- alcool sintetic oxo, de tip ramificat, în Cl_3 , etoxilat cu 8 la 10 oxid de etilenă, agent de înmuiere..... 0,75 % ;
- lignosulfonat de calciu neutru, agent dispersant..... 12 % ;
- carbonat de calciu, șarje inertă.....q.s.p. 100 % .

Pulberile umectabile 3 . Această pudră muiabilă conține, aceleași ingrediente, ca în exemplul precedent, dar în proporțiile de mai jos :

- materie activă..... 75 % ;
- agent muiant..... 1,5 % ;
- agent dispersant..... 8 % ;
- carbonat de calciu, șarjă inertă....q.s.p. 100 % .

Pulberile umectabile 4 . Pentru obținerea unei pulberi umectabile se amestecă :

- materie activă..... 90 % ;
- alcool gras etoxilat, agent muiant..... 4 % ;
- feniletilfenil etoxilat, agent dispersant..... 6 % .

Pulberile umectabile 5 . Pentru obținerea unei pulberi umectabile se amestecă :

- materie activă.....50 % ;
- amestec de tensioactivi anionici și neionici, agent muiant.....2,5 % ;
- lignosulfonat de sodiu, agent dispersant..... 5 % ;
- argilă caolinică, suport inert.....42,5 % .

Dispersiile și emulsiile apoase, de exemplu, compozițiile obținute diluând cu ajutorul apei o pudră umectabilă, sau un concentrat emulsionabil, conform invenției, sunt cuprinse în cadrul general al prezentei invenții. Emulsiile pot să fie de tipul apă-în-ulei sau ulei-în-apă, și ele pot să aibă o consistență deasă, ca cea a unei "maioneze". Compușii, conform invenției, pot să fie introduși în granule dispersabile în apă, de asemenea, descrise în cadrul invenției. Aceste granule dispersabile, cu densitate aparentă, în general, cuprinsă între, aproximativ 0,3 și 0,6 au o dimensiune a particulelor, în general, cuprinsă între, aproximativ 150 și 2000 μ , de preferință, între 300 și 1500 μ . Conținutul, în materie activă a acestor granule, este, în general, cuprins între, aproximativ 1 și 90 %, și, de preferință, între 25 și 90 %. Restul granulatului este, în esență, compus dintr-o șarjă solidă și, eventual, din adjuvanți tensioactivi, care conferă granulatului, proprietăți de dispersabilitate în apă. Aceste granule, pot să fie, în esență, de două tipuri distincte, în funcție, de faptul dacă, șarja lor este solubilă sau nu, în apă. Când șarja este hidrosolubilă, ea poate să fie minerală sau, de preferință, organică. S-au obținut rezultate excelente cu ureea. În cazul unei șarje insolubile, aceasta, de preferință este minerală, ca de exemplu, caolina sau bentonita. Ea este atunci însoțită avantajos, de agenți tensioactivi, în proporție, de 2 la 20 %, din greutate granulatului, din care, mai mult de jumătate

Granulate dispersabile 2.

Într-un amestecător, se amestecă următorii constituenți :

- materie activă..... 75 % ;
- alchilnaftalen sulfonat de sodiu, agent muiant..... 2 % ;
- polinaftalen sulfonat de sodiu, agent dispersant..... 8 % ;
- caolină, șarje inertă insolubilă în apă..... 15 % .

Acest amestec este granulat în pat fluidizat, în prezență de apă, apoi uscat, concasat și sitat pentru a se obține granule, de dimensiuni cuprinse, între 0,15 și 0,80 mm. Aceste granule se pot utiliza singure, în soluție sau

este, de exemplu, constituită, cel puțin dintr-un agent dispersant, în esență anionic, ca, un polinaftalensulfonat alcalin sau alcalino-pământos, restul, fiind constituit, din agenți de înmuiere neionici sau anionici, cum este un alcool naftalensulfonat alcalin sau alcalino-pământos. De altfel, cu toate că acest lucru nu este necesar, se pot adăuga și alți adjuvanți, cum sunt agenții antispumanti.

Granulatul, se poate prepara, prin amestecarea ingredientelor necesare, apoi, granularea prin mai multe metode în sine cunoscute, granulator, pat fluidizant, atomizor, extruziune, etc. Se termină, în general, prin concasare, urmată de sitare la dimensiunea de particule dorite, în limitele menționate mai sus. Se pot utiliza, de asemenea, granulatele obținute, ca precedent, apoi, impregnat cu compoziție conținând materie activă. De preferință, granulatul se obține prin extruziune, operând așa cum se indică, în exemplele ce urmează.

Granulate dispersabile 1.

Într-un amestecător, se amestecă 90 %, în greutate, materie activă și 10 %, uree în perle. Amestecul este apoi concasat, într-un concasor cu bile. Se obține o pudră, care este umidificată cu, aproximativ 8 %, în greutate apă. Pudra umedă este extrudată într-un extruder cu rulo perforat. Se obține un granulat care este uscat, apoi concasat, sitat, pentru reținerea granulelor, cu dimensiunea cuprinsă, între 150 și 2000 μ .

dispersie în apă, pentru a se obține doza căutată. Ele se pot, de asemenea, utiliza pentru prepararea asociierilor cu alte materii active, în special fungicide, acestea din urmă, fiind sub formă de pudre umectabile, de granule sau de

suspensii apoase.

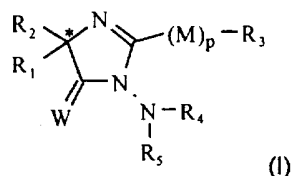
În ceea ce privesc, compozițiile adaptate pentru stocare și pentru transport, ele conțin, mai avantajos 0,5 la 95 %, în greutate, materie activă .

Se prezintă și un procedeu de tratare a culturilor atinse sau succesibile, să fie atinse de maladiile fungice, prin aplicarea, în mod preventiv sau curativ a unei cantități suficiente de compus optic activ, cu formula (I) .

Compușii, cu formula (I), sunt aplicați avantajos în doze, de 0,005 la 5 kg/ha și mai specific, între 0,01 la 1 kg/ha .

Revendicări

1. Derivați optic activi, de 2-imidazolin-5-one sau 2-imidazolin-5-tione , cu, formula generală (I) :

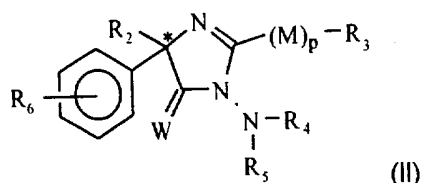


caracterizați prin aceea că W , reprezintă un atom de oxigen sau sulf sau o grupare S=O ; M, reprezintă un atom de oxigen sau sulf sau un radical CH₂, eventual, halogenat ; p este un număr întreg, egal cu 0 sau 1 ; (*) semnifică faptul că atomul de carbon asimetric corespunde unei configurații stereospecifice; R₁ și R₂ sunt diferiți și reprezintă un radical alchil sau haloalchil, cu 1 la 6 atomi de carbon; un radical alcoxialchil, alchiltioalchil, alchilsulfonilalchil, monoalchilaminoalchil, alchenil sau alchinil, cu 2 la 6 atomi de carbon ; un radical dialchilaminoalchil sau cicloalchil, cu 3 la 7 atomi de carbon sau un radical fenil, eventual substituit , cu 1 la 3 grupări, alese dintre specificațiile lui R₆ ; R₁ și R₂ putând să formeze cu carbonul, de care sunt legați, un carbociclu având 5 la 7 atomi de carbon, care poate să fie condensat cu un fenil ; R₃, reprezintă un atom de hidrogen sau un radical alchil, cu 1 la 2 atomi de carbon , eventual

halogenat, atunci când p=0 sau (M)_p este un CH₂ ; sau un radical alchil, cu 1 la 2 atomi de carbon, eventual halogenat, atunci când (M)_p reprezintă un atom de oxigen sau sulf ; R₄ ,reprezintă un atom de hidrogen , sau o grupare alchil, cu 1 la 6 atomi de carbon , sau o grupare alcoxialchil, alchiltioalchil, haloalchil, cianoalchil, tiocianatoalchil, alchenil sau alchinil, cu 2 la 6 atomi de carbon, sau o grupare dialchilaminoalchil, alcoxycarbonilalchil, sau N-alchilcarbamoilalchil, cu 3 la 6 atomi de carbon, sau o grupare N,N-dialchilcarbamoilalchil, cu 4 la 8 atomi de carbon, piridil sau fenil, eventual substituiți, cu 1 la 3 grupări, alese dintre semnificațiile lui R₆; R₅, reprezintă hidrogen, în afară de cazul când R₄ este hidrogen , sau un radical alchil, haloalchil, alchilsulfonil, haloalchilsulfonil, cu 1 la 6 atomi de carbon sau un radical alcoxialchil, alchiltioalchil, acil, alchenil, alchinil,haloacil, alcoxycarbonil, haloalcoxycarbonil, alcoxialchilsulfonil, cianoalchilsulfonil, cu 2 la 6 atomi de carbon ; un radical alcoxialcoxycarbonil, alchiltioalcoxycarbonil, cianoalcoxycarbonil, cu 3 la 6 atomi de carbon; sau radical formil ; sau radical cicloalchil, alcoxiacil, alchiltioacil, cianoacil, alchenilcarbonil, alchinilcarbonil, cu 3 la 6 atomi de carbon ; sau un radical cicloalchilcarbonil, cu 4 la 8 atomi de carbon, sau un radical fenil , arilalchilcarbonil, mai ales, fenilacetil și fenilpropionil, arilcarbonil, mai ales, benzoil, eventual substituit, cu 1 la 3 grupări, alese dintre semnificațiile lui R₆ ; tienilcarbonil, furilcarbonil, piridilcarbonil, benziloxycarbonil, furfuriloxycarbonil ; tetrahidrofurfuriloxycarbonil; tienilmetoxycarbonil; piridilmetoxycarbonil; fenoxycarbonil sau feniltiocarbonil, fenilul, fiind la rândul său, eventual substituit, cu 1 la 3 grupări, alese dintre semnificațiile lui R₆; alchiltiocarbonil, haloalchiltiocarbonil; alcoxialchiltiocarbonil; cianoalchiltiocarbonil; benziltiolcarbonil; furfuriltiocarbonil; tetrahidrofurfuriltiolcarbonil; tienilmetiltiocarbonil; piridilmetiltiocarbonil sau arilsulfoni ; sau un radical carbamoil, even-

tual mono- sau disubstituit, cu o grupare alchil sau haloalchil, cu 1 la 6 atomi de carbon; o grupare cicloalchil, alchenil sau alchinil, cu 3 la 6 atomi de carbon ; o grupare alcoxialchil, alchiltioalchil sau cianoalchil, cu 2 la 6 atomi de carbon ; un fenil, eventual substituit, cu 1 la 3 grupări, alese din R_6 , o grupare sulfamoi, eventual mono- sau disubstituită, cu o grupă alchil sau haloalchil, cu 1 la 6 atomi de carbon ; o grupă cicloalchil, alchenil sau alchinil, cu 3 la 6 atomi de carbon; o grupă alcoxialchil, alchiltioalchil sau cianoalchil, cu 2 la 6 atomi de carbon ; un fenil, eventual substituit, cu 1 la 3 grupări, alese din R_6 ; o grupare alchiltioalchilsulfonil, cu 3 la 8 atomi de carbon sau cicloalchilsulfonil, cu 3 la 7 atomi de carbon ; R_4 și R_5 luați împreună, pot, de asemenea, să formeze cu atomul de azot, la care sunt atașați o grupare, piperidino, piperidino, morfolino sau piperazino, eventual substituit cu alchil, cu 1 la 3 atomi de carbon ; R_6 , reprezintă un atom de halogen; sau un radical alchil , haloalchil, alcoxi, alchiltio, haloalchiltio sau alchilsulfonil, cu 1 la 6 atomi de carbon; sau un radical cicloalchil, halocicloalchil, alcaniloxi, alchiniloxi, alcaniltio, alchinitio, cu 3 la 6 atomi de carbon; sau grupare nitro, sau ciano; sau un radical amino, eventual mono- sau disubstituit printr-un radical alchil sau acil, cu 1 la 6 atomi de carbon sau alcocarbonil, cu 2 la 6 atomi de carbon; sau un radical fenil, fenoxi, sau piridiloxi, acești radicali fiind, eventual substituiți, cu un atom de halogen .

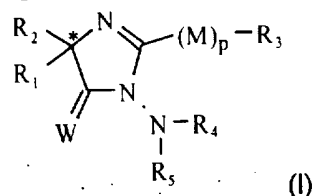
2. Derivați optic activi, de 2-imidazolin-5-one sau 2-imidazolin-5-tione, conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că** prezintă, formula generală (II) :



în care: W este un atom de oxigen, R_2 este metil , M este un atom de sulf, p

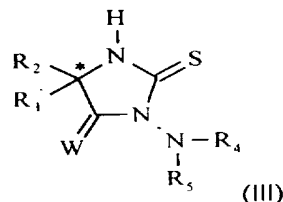
este egal cu 1 , R_3 este metil , R_4 este fenil , R_5 și R_6 , reprezintă un atom de hidrogen.

3. Derivați optic activi, de 2-imidazolin-5-one sau 2-imidazolin-5-tione, cu formula generală (I) :



conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că** se utilizează sub forma unor compoziții fungicide cuprinzând derivați, cu formula generală (I), în asociație cu unu cu mai multe suporturi solide sau lichide, acceptabile în agricultură și/sau agenți tensioactivi, de asemenea, acceptabili în agricultură , pentru tratarea culturilor atinse sau susceptibile de a fi atinse de maladiile fungice .

4. Procedeu de preparare a derivaților optic activi, de imidazolin-5-one cu formula generală (I), în care, $p=1$, $M=S$, $W=O$, **caracterizat prin aceea că** se tratează un compus, cu formula (III) :



cu compusul, cu formula generală: R_3X , în care, X , reprezintă un atom de clor, brom, iod sau o grupă sulfat, alchilsulfoniloxi, sau arilsulfoniloxi, într-un solvent , în prezența unei baze, la temperatura cuprinsă, între -5 la $+60$ °C .

5. Procedeu de preparare a izomerilor optic activi, cu formula generală (I), conform revendicării 4, **caracterizat prin aceea că** solventul este ales dintre eteri, eteri ciclici , esteri de alchii , acetonitril, alcooli, cu 1 la 3 atomi de carbon și solvenți aromatici, de preferință, tetrahidrofuran .

6. Procedeu de preparare a izomerilor optic activi, cu formula generală (I), conform revendicării 4, **caracterizat prin aceea că** baza este aleasă dintre

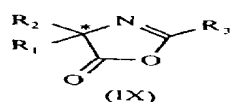
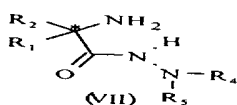
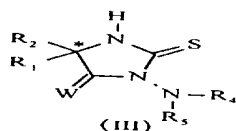
un alcoolat, de preferință *tert*-butilat de potasiu, un hidroxid alcalin sau alcalino-pământos, un carbonat alcalin sau o amină terțiară.

7. Procedeu de preparare a derivaților optic activi, de imidazolin-5-one, cu formula generală (I), în care, $p=1$, $M=O$, $W=O$, **caracterizat prin aceea că** se tratează un compus, cu formula generală (I), în care, $p=1$ și $M=S$, cu un alcool, cu formula: R_3OH , într-un solvent, în prezența unei baze tari și la o temperatură cuprinsă, între 50 și 80 °C.

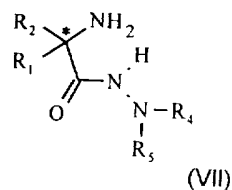
8. Procedeu de preparare a derivaților optic activi, de imidazolin-5-one, cu formula generală (I), conform revendicării 7, **caracterizat prin aceea că** baza tare este aleasă dintr-un hidrat alcalin, o bază organică tare, sau un alcoolat alcalin, cu formula: R_3OMet^+ , în care, Met^+ , reprezintă un metal alcalin sau alcalino-pământos.

9. Procedeu de preparare a derivaților optic activi, de imidazolin-5-one, cu formula generală (I), conform revendicării 7, **caracterizat prin aceea că** reacția este efectuată, în alcool R_3OH , ca solvent și ca bază, alcoolatul de sodiu R_3ONa^+ .

10. Procedeu de preparare a derivaților optic activi, de imidazolin-5-one și imidazolin-5-tione, cu formula generală (I), în care, $p=0$ și R_3 este un atom de hidrogen, **caracterizat prin**

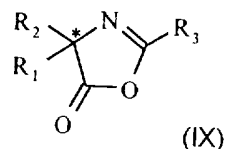


aceea că se obțin din compusul, cu formula (VII) :

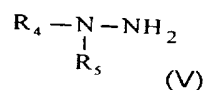


cu un exces de dimetilacetal de dimetilformamidă, la o temperatură cuprinsă, între 10 și 100 °C.

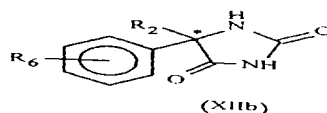
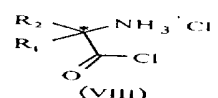
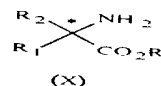
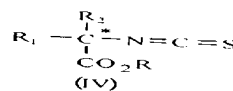
11. Procedeu de preparare a derivaților optic activi, de imidazolin-5-one, cu formula generală (I), în care, R_3 este alchil, cu 1 sau 2 atomi de carbon, eventual halogenat și, în care, $p=0$ sau $p=1$ și $M=CH_2$, **caracterizat prin aceea că** se tratează un compus, cu formula (IX) :



cu un compus, cu formula (V) :



12. Intermediari pentru prepararea derivaților optic activi, de 2-imidazolin-5-one și 2-imidazolin-5-tione, **caracterizați prin aceea că** au formula generală :



în care: R_1 , R_2 , R_4 și R_5 au semnificațiile de mai sus, R_3 reprezintă un radical alchil, cu 1-3 atomi de carbon și R_6 reprezintă un radical fenil, fenoxi sau

piridiloxi, acești radicali, fiind eventual substituiți, cu 1 la 3 grupări, identice sau diferite.

Președintele comisiei de examinare: **chim Hăulică Mariela**

Examinator: **ing.Orășeanu Cornelia**

