

FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

269 991

(21) PV 9701-86.Z
(22) Přihlášeno 22 12 86
(30) Právo přednosti od 23 12 85 GB (8531637)

(40) Zveřejněno 12 09 89
(45) Vydáno 19 02 91

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl.⁴
A 01 N 43/54

(72) Autor vynálezu

WHITTLE ALAN JOHN, SALMON ROGER,
McDONALD EDWARD, BRACKNELL
(GB)

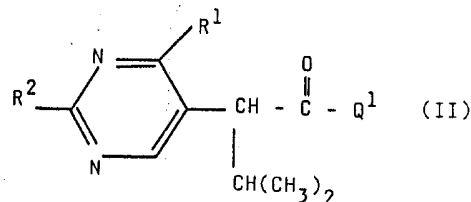
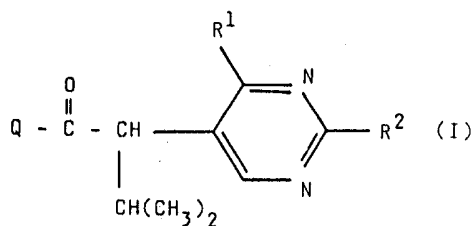
(73) Majitel patentu

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC,
LONDÝN (GB)

(54)

Insekticidní a akaricidní prostředek
a způsob výroby účinných látek

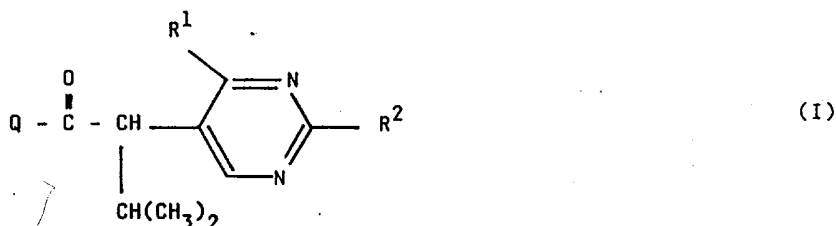
(57) Insekticidní a akaricidní prostředek obsahující jako účinnou látku sloučeninu obecného vzorce I, kde R^1 je vodík nebo halogen, R^2 je v α -poloze rozvětvený C_3 -6-alkyl nebo C_3 -6-cykloalkyl a Q znamená zbytek obecného vzorce B, kde X je kyslík, síra, vinylen nebo zbytek $-CR^3=Y$, kde Y je dusík nebo skupina CR^3 , R^4 znamená vodík, methyl, kyanoskupinu nebo ethinyl, R^5 je vodík, halogen, C_1 -4-alkoxyl nebo C_1 -4-alkyl, popřípadě substituovaný halogenem, n má hodnotu 0, 1 nebo 2 a R⁶ je vodík, halogen, C_1 -4-alkyl, C_1 -4-alkoxyl, C_2 -6-alkenyl, C_2 -6-halogenalkenyl, C_2 -4-alkinyl, alkoxyalkyl s celkem nejvýše 4 atomy uhlíku nebo fenyl, fenoxyl či benzyl, popřípadě substituované halogenem nebo alkylem. Dále se popisuje způsob výroby shora uvedených účinných látek spočívající v esterifikaci kyseliny obecného vzorce II, kde Q¹ znamená hydroxyl, nebo jejich soli s alkalickým kovem či halogenidem této kyseliny, k zavedení zbytku R, nebo v transesterifikaci C_1 -6-alkylesteru kyseliny obecného vzorce II příslušným alkoholem vzorce R-OH.



Vynález se týká nových kyselin a jejich derivátů užitečných jako meziprodukty, insekticidně účinných esterů těchto kyselin a insekticidních a akaricidních prostředků obsahujících tyto sloučeniny jako účinné látky. Dále se vynález týká způsobu výroby výše zmíněných nových kyselin a jejich derivátů, a nových sloučenin používaných při tomto způsobu.

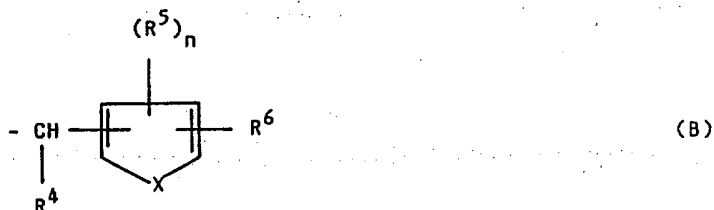
Vlastním předmětem vynálezu pak je insekticidní a akaricidní prostředek obsahující jako účinnou látku sloučeninu níže uvedeného obecného vzorce I, a způsob výroby těchto účinných látek.

V souladu s tím tedy vynález popisuje nové sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém

- R^1 představuje atom vodíku nebo halogenu,
 R^2 znamená v ω -poloze rozvětvenou alkylovou skupinu nebo cykloalkylovou skupinu, které obsahují 3 až 6 atomů uhlíku a
 Q představuje skupinu $-\text{OR}$, kde R znamená zbytek obecného vzorce B



ve kterém

- X znamená kyslík, síru, vinylenovou skupinu nebo zbytek vzorce $-\text{CR}^5=\text{Y}-$, kde Y je dusík nebo skupina CR^5 ,
 R^4 představuje atom vodíku, methylovou skupinu, kyanoskupinu nebo ethylovou skupinu,

jednotlivé symboly R^5 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku, atomy halogenů, alkoxy skupiny obsahující do 4 atomů uhlíku a alkylové skupiny obsahující do 4 atomů uhlíku, popřípadě substituované halogenem,

$\underline{n}$ má hodnotu 0, 1 nebo 2 a

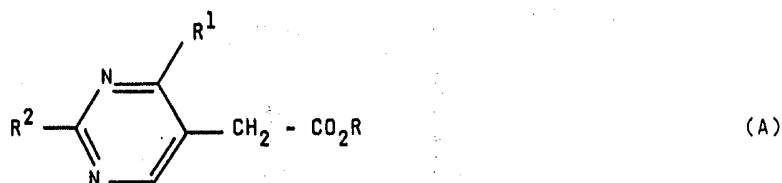
- R^6 znamená atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu obsahující do 4 atomů uhlíku, alkoxy skupinu obsahující do 4 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující do 6 atomů uhlíku, halogenalkenylovou skupinu obsahující do 6 atomů uhlíku, alkinyllovou skupinu obsahující do 4 atomů uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu obsahující celkem nejvýše 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, fenoxyskupinu nebo benzylovou skupinu, nebo fenylovou, fenoxyllovou či benzylovou skupinu substituované halogenem nebo alkylem.

Je zřejmé, že sloučeniny obecného vzorce I mohou existovat v různých isomerních formách a jako směsi isomerů. Tak optickou isomerii zakládá přítomnost jednoho nebo dvou chirálních center jež mají za následek možnost existence stereoisomerů nebo diastereoisomerů. Kromě toho je možná i geometrická isomerie v případě, že zbytek alkoholu obsahuje substituovanou alkenylovou skupinu. Všechny tyto individuální isomerní formy a jejich směsi, včetně racemátů spadájí do rozsahu vynálezu.

Konkrétními sloučeninami obecného vzorce I, použitelnými jako meziprodukty, jsou ty látky, v nichž Q představuje alkokyskupinu obsahující do 6 atomů uhlíku, včetně methylesteru, ethylesteru, propylesteru a butylesteru kyselin obecného vzorce I, v němž R^1 znamená atom vodíku, chloru nebo fluoru a R^2 představuje 2-propylovou, 2-butylovou, 2-pentylovou, 3-pentylovou, 2-methylprop-2-ylou, 2-methylbut-2-ylou, cyklopropylovou, 1-methylcyklopropylovou nebo cyklohexylovou skupinu.

Mezi konkrétní sloučeniny použitelné jako meziprodukty náleží následující látky:
ethyl-RS-2-/2-(prop-2-yl)pyrimidin-5-yl/-3-methylbutyrát,
ethyl-RS-2-/2-(1-methylcykloprop-1-yl)pyrimidin-5-yl/-3-methylbutyrát,
ethyl-RS-2-/2-(2-methylbut-2-yl)pyrimidin-5-yl/-3-methylbutyrát,
ethyl-RS-2-(2-cyklopropylpyrimidin-5-yl)-3-methylbutyrát,
ethyl-RS-2-/4-chlor-2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl/-3-methylbutyrát,
ethyl-RS-2-/4-fluor-2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl/-3-methylbutyrát,
spolu s odpovídajícími karboxylovými kyselinami a od nich odvozenými chloridy kyselin.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená atom vodíku nebo halogenu, R^2 má shora uvedený význam a Q představuje zbytek -OR, kde -OR je alkokyskupina obsahující do 6 atomů uhlíku, lze připravit alkylací odpovídající sloučeniny A.

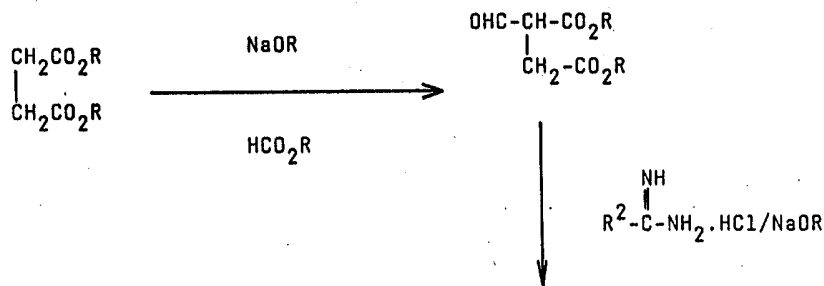


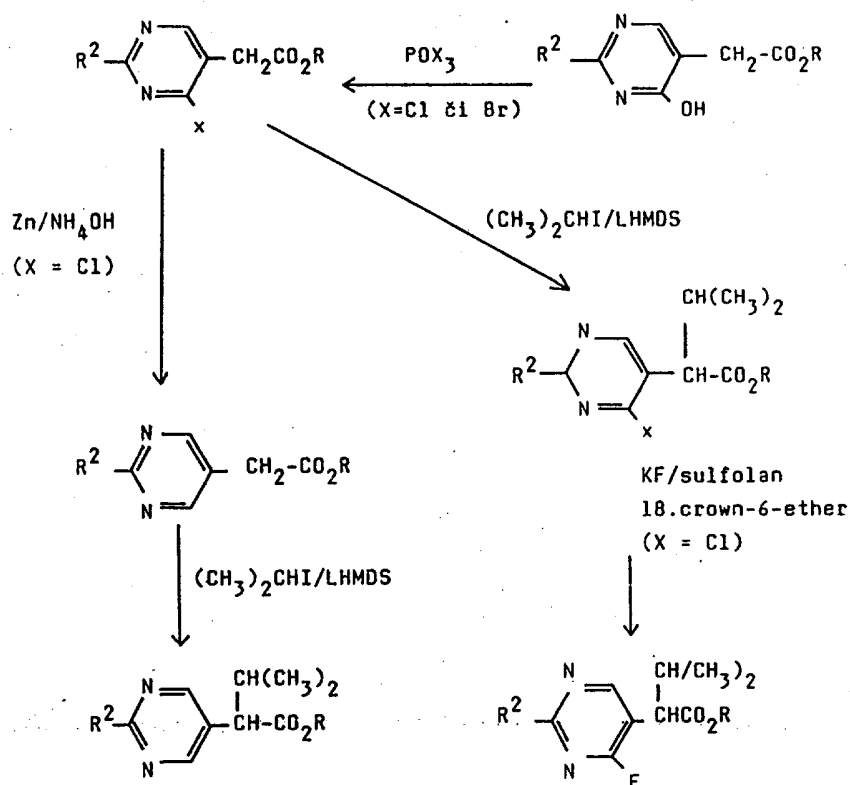
2-halogenpropanem v přítomnosti báze.

Zvláště vhodným 2-halogenpropanem pro tento postup je 2-jodpropan a vhodnou bází je lithium-hexamethyldisilylamid. Sloučeninu vzorce A je možno připravit například reakcí příslušného amidinu s dialkylesterem 1-formyljantarové kyseliny s následující konverzí 4-hydroxyskupiny za vzniku 4-halogen- nebo 4-nesubstituovaného derivátu vzorce A.

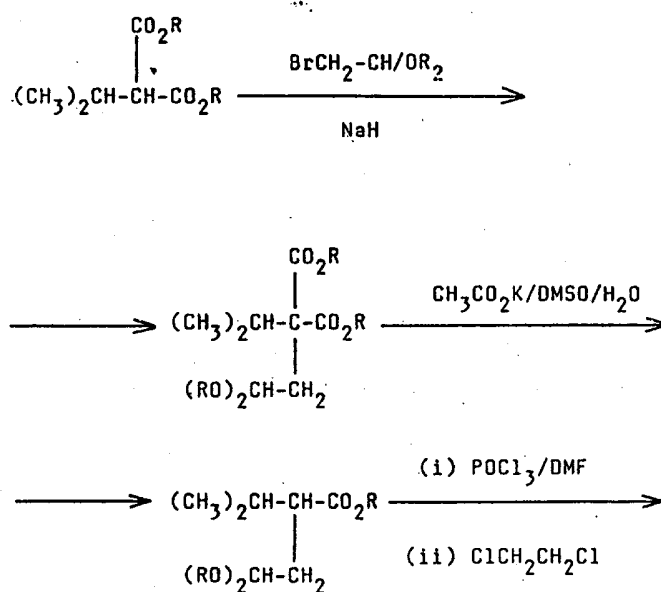
Jako příklad tohoto postupu se uvádí následující reakční schéma popisující přípravu sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená atom vodíku nebo halogenu, R^2 má shora uvedený význam a Q představuje zbytek -OR znamenající alkokyskupinu obsahující do 6 atomů uhlíku.

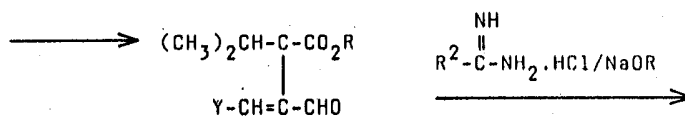
Zkratka LHMDS v tomto schématu představuje lithium-hexamethyldisilylamid.



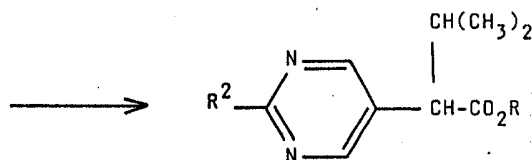


V případě, že R^1 znamená atom vodíku, lze takovéto alkoxyestery alternativně připravit postupem podle následujícího reakčního schématu, v němž DMSO znamená dimethylsulfoxid a DMF znamená dimethylformamid.



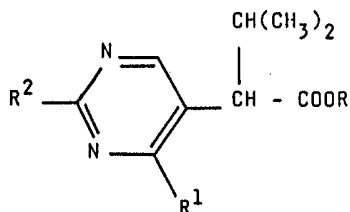


(Y = N(CH₃)₂, OR nebo jejich směs)



Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Q znamená hydroxylovou skupinu, lze získat hydrolýzou výše popsaných alkylesterů, výhodně alkalickou hydrolýzou za použití například vodně alkoholického roztoku hydroxidu sodného nebo směsi hydroxidu lithného, tetrahydrofuranu a vody. Tyto kyseliny lze dále převádět na odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, v němž Q znamená atom halogenu, výhodně chloru, reakcí s vhodným halogenačním činidlem, jako thionylchloridem nebo oxalylchloridem.

Konkrétní příklady sloučenin podle vynálezu, které jsou užitečné jako akaricidy a insekticidy, jsou uvedeny v následující tabulce I. Tyto sloučeniny odpovídají obecnému vzorci IA



(IA)

V tabulce I jsou pro každou sloučeninu uvedeny významy symbolů R, R¹ a R², přičemž význam symbolu R je definován pomocí výrazů E-01 až E-31, které mají následující významy:

- E-01 = 3-fenoxybenzyl
- E-02 = 1-kyan-1-(3-fenoxyfenyl)methyl
- E-03 = 2-methyl-3-fenylbenzyl
- E-04 = 4-methyl-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl
- E-05 = 4-allyl-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl
- E-06 = N-3,4,5,6-tetrahydroftalimidomethyl
- E-07 = 1-ethinyl-1-(3-fenoxyfenyl)methyl
- E-08 = 5-benzylfur-3-ylmethyl
- E-09 = 6-fenoxypyrid-2-ylmethyl
- E-10 = 1-kyan-1-(6-fenoxypyrid-2-yl)methyl
- E-11 = 1-/1-(6-fenoxypyrid-2-yl)/ethyl
- E-12 = 4-(prop-2-in-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl
- E-13 = 4-(but-2-in-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl
- E-14 = 4-(3-chlorprop-2-en-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl
- E-15 = 4-methoxymethyl-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl
- E-16 = 2-methoxy-4-methoxymethyl-3,5,6-trifluorbenzyl
- E-17 = 4-benzyl-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl
- E-18 = 3-benzyl-4-fluorbenzyl
- E-19 = 4-(3-trimethylsilylprop-2-in-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl
- E-20 = 4-(2-methylprop-2-en-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl

- E-21 = 4-ethoxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl
 E-22 = 4-trimethylsilyl-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl
 E-23 = 4-(but-2-en-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl
 E-24 = 4-(2-chlorprop-2-en-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl
 E-25 = 4-fluor-3-fenoxybenzyl
 E-26 = 2-chlor-6-fluorbenzyl
 E-27 = 1-kyan-1-(3-benzyl-4-fluorfenyl)methyl
 E-28 = 3-fenylaminobenzyl
 E-29 = 4-(2,3-dichlorprop-2-en-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl
 E-30 = pentafluorbenzyl
 E-31 = 1-kyan-1-(4-fluor-3-fenoxyfenyl)methyl

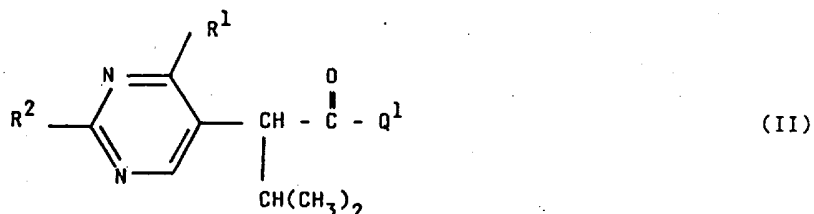
T a b u l k a I

slouče- nina č.	R ²	R ¹	R
I	(CH ₃) ₃ C	H	E-01
II	(CH ₃) ₃ C	H	E-02
III	(CH ₃) ₃ C	H	E-03
IV	(CH ₃) ₃ C	H	E-04
V	(CH ₃) ₃ C	H	E-05
VI	(CH ₃) ₃ C	H	E-06
VII	(CH ₃) ₃ C	H	E-07
VIII	(CH ₃) ₃ C	H	E-08
IX	(CH ₃) ₃ C	H	E-09
X	(CH ₃) ₃ C	H	E-10
XI	(CH ₃) ₃ C	H	E-11
XII	(CH ₃) ₃ C	H	E-12
XIII	(CH ₃) ₃ C	H	E-13
XIV	(CH ₃) ₃ C	H	E-14
XV	(CH ₃) ₃ C	H	E-15
XVI	(CH ₃) ₃ C	H	E-16
XVII	(CH ₃) ₃ C	H	E-17
XVIII	(CH ₃) ₃ C	H	E-18
XIX	(CH ₃) ₃ C	H	E-19
XX	(CH ₃) ₃ C	H	E-20
XXI	(CH ₃) ₃ C	H	E-21
XXII	(CH ₃) ₃ C	H	E-22
XXIII	(CH ₃) ₃ C	H	E-23
XXIV	(CH ₃) ₃ C	H	E-24
XXV	(CH ₃) ₃ C	H	E-25
XXVI	(CH ₃) ₃ C	H	E-26
XXVII	(CH ₃) ₃ C	H	E-27

slouče- nina č.	R ²	R ¹	R
XXVIII	(CH ₃) ₃ C	H	E-28
XXIX	(CH ₃) ₃ C	H	E-29
XXX	(CH ₃) ₃ C	H	E-30
XXXI	(CH ₃) ₃ C	Cl	E-05
XXXII	(CH ₃) ₃ C	Cl	E-12
XXXIII	(CH ₃) ₃ C	Cl	E-02
XXXIV	(CH ₃) ₃ C	Cl	E-10
XXXV	(CH ₃) ₃ C	F	E-05
XXXVI	(CH ₃) ₃ C	F	E-04
XXXVII	(CH ₃) ₃ C	H	E-25
XXXVIII	(CH ₃) ₂ CH	H	E-04
XXXIX	(CH ₃) ₂ CH	H	E-05
XL	(CH ₃) ₂ CH	H	E-30
XLI	(CH ₃) ₂ CH	H	E-12
XLII	C ₂ H ₅ (CH ₃) ₂ C	H	E-05
XLIII	C ₂ H ₅ (CH ₃) ₂ C	H	E-12
XLIV	C ₂ H ₅ (CH ₃) ₂ C	H	E-15
XLV	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{CH-} \\ \text{CH-} \end{array}$	H	E-05
XLVI	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{CH-} \\ \text{CH-} \end{array}$	H	E-12
XLVII	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{CH-} \\ \text{CH-} \end{array}$	H	E-18
XLVIII	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{C} \\ \text{C} \end{array} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	E-05
XLIX	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{C} \\ \text{C} \end{array} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	E-01
L	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{C} \\ \text{C} \end{array} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	E-18
LI	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{C} \\ \text{C} \end{array} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	E-12
LII	(CH ₃) ₃ C	H	E-31

Insekticidně účinnými sloučeninami obecného vzorce IA podle vynálezu jsou estery, které je možno připravovat z výše popsaných alkylesterů, kyselin a chloridů kyselin běžnými esterifikačními postupy, z nichž se jako příklady uvádějí postupy následující:

(a) Kyselinu obecného vzorce II



ve kterém

Q^1 znamená hydroxylovou skupinu a

R^1 a R^2 mají shora uvedený význam,

lze přímo podrobit reakci s alkoholem obecného vzorce III



(III)

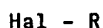
ve kterém

R má shora uvedený význam,

přičemž reakce se s výhodou provádí v přítomnosti kyselého katalyzátoru, například suchého chlorovodíku, nebo dehydratačního činidla, například dicyklohexylkarbodiimidu.

(b) Halogen kyseliny odpovídající shora uvedenému obecnému vzorci II, v němž Q^1 představuje atom halogenu, s výhodou atom chloru a R^1 a R^2 mají shora uvedený význam, je možno podrobit reakci s alkoholem shora uvedeného obecného vzorce III, přičemž reakce se s výhodou provádí v přítomnosti báze, například pyridinu, hydroxidu či uhličitanu alkalického kovu nebo alkoxidu alkalického kovu.

(c) Kyselinu shora uvedeného obecného vzorce II, v němž Q^1 představuje hydroxylovou skupinu, nebo s výhodou její sůl s alkalickým kovem, je možno podrobit reakci s halogenidem obecného vzorce IV



(IV)

ve kterém

Hal znamená atom halogenu, s výhodou chloru a

R má shora uvedený význam,

nebo s kvarterní amonií solí odvozenou od tohoto halogenidu reakcí s terciárními aminy, například s pyridinem, nebo trialkylaminy, jako s triethylaminem.

(d) Nižší alkylester odpovídající obecnému vzorci II, v němž Q^1 představuje nižší alkoxyskupinu obsahující do 6 atomů uhlíku, s výhodou methoxyskupinu nebo ethoxyskupinu, a R^1 a R^2 mají shora uvedený význam, se zahřívá s alkoholem shora uvedeného obecného vzorce III k proběhnutí transesterifikační reakce. Tato reakce se s výhodou provádí v přítomnosti vhodného katalyzátoru, například alkoxidu alkalického kovu, jako methoxidu sodného, nebo alkylovaného derivátu titanu, jako tetramethyltitanátu nebo tetraethyltitanátu.

Všechny tyto obvyklé způsoby přípravy esterů je možno provádět za použití rozpouštědel a fedidel pro různé reakční složky (tam kde je to vhodné) a lze ji urychlit nebo lze dosáhnout vyšších výtěžků produktů prací při zvýšené teplotě nebo v přítomnosti příslušných katalyzátorů, například katalyzátorů fázového přenosu.

Individuální isomery je možno připravit stejným postupem jako výše, ale za použití odpovídajících individuálních isomerů sloučenin obecného vzorce II jako výchozích látek.

Tyto individuální isomery je možno získat běžnými dělicími technikami z příslušných směsí isomerů. Tak různé opticky aktivní látky lze získat frakční krystalizací solí kyselin s opticky aktivními aminy, například s (-)-*N*-methylbenzylaminem, následovanou regenerací opticky čisté kyseliny. Opticky čistou isomerní formu kyseliny (nebo jí ekvivalentního chloridu či anhydridu kyseliny) je pak možno podrobit reakci s příslušným alkoholem za vzniku sloučeniny obecného vzorce IA ve formě individuálního čistého isomeru.

Pokud sloučeniny obecného vzorce IA rezultují ve formě směsí 4 diastereomerů, lze dva racemické isomerní páry oddělit například pomocí kapalinové chromatografie s vysokou rozlišovací schopností nebo, pokud jsou k tomu vhodné fyzikální vlastnosti výsledných sloučenin, selektivní krystalizací.

Další detaily postupů, jež je možno používat k přípravě sloučenin obecného vzorce IA, jsou uvedeny v níže uvedených příkladech provedení.

Četné z alkoholů obecného vzorce R-OH, které je možno používat k výrobě sloučenin obecného vzorce IA, byly již dříve popsány. Konkrétně alkoholy, v nichž R znamená substituovaný tetrafluorbenzylový zbytek, jsou popsány v amerických patentových spisech č. 4 405 640 a 4 370 346 a ve zveřejněné evropské patentové přihlášce č. 0196156A1. Některé z těchto alkoholů jsou nové a nebyly dosud popsány v literatuře. Příprava takovýchto nových látek je popsána v příkladech provedení.

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

K aplikaci na místa výskytu škůdců se sloučeniny podle vynálezu obvykle upravují na prostředky, které kromě insekticidně účinné látky nebo látek obecného vzorce IA obsahují vhodná inertní ředidla nebo nosiče, nebo/a povrchově aktivní činidla. Tyto prostředky mohou rovněž obsahovat jednu nebo několik dalších účinných látek, jako insekticidů, synergistů insekticidů, herbicidů, fungicidů nebo regulátorů růstu rostlin, tak jak je to pro ten který případ vhodné.

Vhodnými dalšími účinnými složkami používanými ve směsi se sloučeninami podle vynálezu mohou být látky, které rozšiřují spektrum účinku sloučenin podle vynálezu nebo zvyšují její trvanlivost na místě výskytu škůdců. Tyto přísady mohou synergicky zvyšovat aktivitu sloučenin podle vynálezu nebo jejich aktivitu doplňovat, například zvýšením rychlosti nástupu účinku, zlepšením "knockdown-efektu" nebo tím, že zastírají repelentní účinek sloučenin podle vynálezu. Kromě toho mohou vícesložkové směsi tohoto typu pomoci překonávat nebo úplně zabránit vývoji rezistence na individuální komponenty.

Charakter konkrétního insekticidu, herbicidu nebo fungicidu používaného ve směsích popsaných výše závisí na zamýšleném použití a na požadovaném typu komplementárního působení. Jako příklady vhodných insekticidů se uvádějí:

(a) pyrethroidy, jako permethrin, esfenvalerat, deltamethrin, cyhalothrin, biphenthrin, fenpropathrin, cyfluthrin, tefluthrin, pyrethroidy bezpečné pro ryby, například ethofenprox, přírodní pyrethrin, tetramethrin, s-bioallethrin, fenfluthrin, prallethrin a 5-benzyl-3-furylmethyl-(E)-(1R,3S)-2,2-dimethyl-3-(2-oxothiolan-3-ylidnamethyl)cyklopropan-karbonylát,

(b) organofosfáty, jako profenofos, sulprofos, methylparathion, azinphos-methyl, demeton-s-methyl, heptenophos, thiometon, fenamiphos, monocrotophos, profenophos, triazophos, methamidophos, dimethoate, fosfamidon, malathion, chlorpyrifos, fosalone, fensulfothion, fonofos, phorate, phoxim, pyrimiphos-methyl, fenitrothion nebo diazinon,

- (c) karbamáty (včetně aryl-karbamátů), jako pirimicarb, cloethocarb, carbofuran, athiofencarb, aldicarb, thiofurox, carbosulfan, bendiocarb, fenobucard, propxur nebo oxamyl,
- (d) benzoylmočoviny, jako triflumuron nebo chlorofluazuron,
- (e) organické sloučeniny síny, jako cyhexatin, fenbutatin oxid, azocyclotin,
- (f) makrolidy, jako avermectiny nebo milbemyciny, například abamectin, avermectin a milbemycin,
- (g) hormony, jako juvenilní hormon, juvabion nebo ecdysony,
- (h) feromony,
- (i) organické chlorderiváty, jako hexachlorbenzen, DDT, chlordan nebo dieldrin.

Kromě většiny chemických skupin insekticidů uvedených výše je možno v příslušných směsích pro docílení žádaného účinku používat i jiné insekticidy s konkrétní cílenou účinností. Tak například je možno používat insekticidy selektivní pro určité plodiny, jako například specifické insekticidy proti zavíječi v kulturách rýže, jako jsou cartap nebo buprofezin. V těchto prostředcích mohou být alternativně obsaženy insekticidy specifické pro příslušný druh škůdce nebo pro příslušné vývojové stádium škůdce, jako jsou například ovolarvicidy, jako clofentazine, flubenzimine, hexythiazox a tetradifon, motilicidy, jako dicofof nebo propargite, akaricidy, jako bromopropylate, chlorobenzilate, nebo regulátory růstu hmyzu, jako hydramethylon, cyromazin, methoprene, chlorofluazuron a diflubenzuron.

Jako příklady vhodných insekticidních synergistů použitelných v popisovaných směsích lze uvést piperonylbutoxid, sesamex a dodecylimidazol.

Vhodnost herbicidů, fungicidů a regulátorů růstu rostlin pokud jde o jejich přidávání do popisovaných prostředků závisí na požadovaném záměru a na požadovaném účinku. Jako příklad použitelného herbicidu selektivního pro rýži lze uvést propanil, jako příklad regulátoru růstu pro použití v kulturách bavlníku lze uvést preparát "Pix" a jako příklady fungicidů pro použití v rýži lze uvést blastocidy, jako blastocidin-S. Volba jiných složek pro použití do směsí s účinnými látkami často závisí na obvyklých znalostech toho, kdo příslušné směsi připravuje, přičemž tyto další složky se volí ze známých látek tak, aby se dosáhlo žádaného účinku.

Poměr sloučeniny podle vynálezu k libovolné jiné účinné látce obsažené v prostředku závisí na řadě faktorů, včetně typu potíraného hmyzího škůdce a účinku, který je od směsi požadován, obecně se však případná další účinná látka aplikuje zhruba v množství, ve kterém se používá individuálně, nebo v nižším množství v případě, že mezi účinnými látkami dochází k synergismu.

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

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

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

Vhodná činidla neionogenního typu zahrnují například kondenzační produkty ethylenoxidu s mastnými alkoholy, jako je oleylalkohol nebo cetylalkohol, nebo s alkylfenoly, jako je oktylfenol, nonylfenol a oktylkresol. Dalšími neionogenními činidly jsou parciální estery odvozené od mastných kyselin s dlouhými řetězci a anhydridů hexitolu, kondenzační produkty zmíněných parciálních esterů s ethylenoxidem a lecithiny.

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

Jako další vhodná organická rozpouštědla je možno uvést dimethylformamid, ethylendichlorid, isopropylalkohol, propylenglykol a další glykoly, diacetonalkohol, toluen, kerosen, parafinový olej, methylnaftalen, xyleny a trichlorethylen, N-methyl-2-pyrrolidon a tetrahydrofurfurylalkohol.

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

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

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

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

Myzus persicae (mšice broskvoňová)
Aphis fabae (mšice maková)
Megoura viciae (kyjatka vřkavá)
Aedes aegypti (komár)
Dysdercus fasciatus
Musca domestica (moucha domácí)
Pieris brassicae (bílásek zelný, larvy)
Plutella maculipennis (předivka polní, larvy)
Phaedon cochleariae (mandelinka řepičnicová)
Tetranychus cinnabarinus
Tetranychus urticae (svíluška snovací)
Aonidiella spp.
Trialeurodes spp. (molice)
Blattella germanica (rus domácí)
Spodoptera littoralis
Heliothis virescens (šedavka)
Chortiocetes terminifera
Diabrotica spp.
Panonychus ulmi
Nilaparvata lugens
Agrotis spp. (osenice)
Chilo partellus.

Sloučeniny obecného vzorce IA a prostředky, které je obsahují, se ukázaly jako zvlášť užitečné při hubení roztočovitých škůdců rostlin, jako jsou svilušky, mj. sviluška snováci, jakož i při hubení škůdců bavlníku z řádu Lepidoptera, jako jsou například *Spodoptera* spp. a *Heliothis* spp. Mezi roztoče škodící rostlinám náleží například rody *Tetranychus* a *Panonychus*. Sloučeniny obecného vzorce IA působí jak proti motilním stadiím (dospělci a nymfy) tak proti vajíčkům. Tato kombinace moticidní a ovicidní aktivity v jedné sloučenině je velmi žádoucí a odstraňuje nutnost používání směsí sloučenin k dosažení obou těchto účinků, což je častým případem u dosud používaných produktů. Další předností popisovaných sloučenin je, že při jejich aplikaci v dávkách používaných k potírání roztočovitých škůdců lze často současně dosáhnout i účinného vyhubení hmyzích škůdců přítomných na tomtéž místě, například larválních stadií motýlů (Lepidoptera) a brouků (Coleoptera), jakož i škůdců z řádu Hemiptera, jako mšic.

Popisované sloučeniny lze rovněž používat k hubení půdních škůdců, například *Diabrotica* spp. Sloučeniny a prostředky podle vynálezu jsou rovněž použitelné k potírání hmyzích a roztočovitých škůdců napadajících domácí zvířata, jako jsou bzučivka (*Lucilia sericata*) a klíšťatovití, například *Boophilus* spp. (klíšť), *Ixodes* spp. (klíště), *Amblyomma* spp. (piják), *Rhipicephalus* spp. (piják) a *Dermaceutor* spp. (piják). Popisované látky a prostředky jsou účinné při potírání jak citlivých tak rezistentních kmenů těchto škůdců ve stadiu dospělců, larev nebo v intermediálních stadiích vývoje, přičemž je lze infikovanému hostitelskému zvířeti podávat místně, orálně nebo parenterálně.

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

Retenční časy při plynulé chromatografii byly stanovovány na přístroji Hewlett Packard 5890 Gas Chromatograph, za použití kolony Chromopak, C. P. Sil 5 C. B. o délce 12,5 m a vnitřním průměrem 0,2 mm. Pokud není uvedeno jinak provádí se nástřik při teplotě 100 °C a používá se teplotního gradientu 15 °C/min až do maximální teploty 280 °C udržované po dobu 4 minuty. Jako nosný plyn se používá helium a tlak v koloně se udržuje na 77 kPa. Tam kde to přichází v úvahu jsou v příkladech uvedeny alternativní teploty nástřiku a maximální teploty.

Pokud není uvedeno jinak provádí se ¹H-NMR spektroskopie při frekvenci 270 MHz na spektrometru Jeol FX 270. ¹H-NMR spektrometrie při frekvencích 90 MHz a 60 MHz se provádí na spektrometrech Jeol FX 90 A, resp. Jeol PMX60.

¹⁹F-NMR spektrometrie se provádí na spektrometru Jeol FX90Q při frekvenci 84,26 MHz. Všechny posuny v NMR spektrech se udávají v hodnotách ppm vzhledem k standardu, jímž je tetramethylsilan nebo fluortrichlormethan.

Signály pro molekulární ionty (M⁺) se stanovují na některém z následujících hmotových spektrometrů: Jeol DX303, Kratos MS80 a Hewlett Packard HP 5992.

P ř í k l a d 1

Tento příklad ilustruje přípravu 2,2-dimethylpropionamidin-hydrochloridu.

Do roztoku 86 g 2-kyan-2-methylpropanu v 60 ml ethanolu se při teplotě 0 °C uvede cca 59 g suchého plynného chlorovodíku. Výsledný roztok se nechá 60 hodin stát při teplotě místnosti (cca 20 °C), pak se zředí 1000 ml diethyletheru, vysrážený 1-ethoxy-1-imino-2,2-dimethylpropan-hydrochlorid se odfiltruje, promyje se na filtru diethyletherem, vysuší se, suspenduje se ve 150 ml ethanolu a do suspenze se při teplotě místnosti uvádí plynný amoniak až do úplného rozpuštění všech pevných podílů.

Výsledná směs se nechá 40 hodin stát při teplotě místnosti, pak se zředí 500 ml diethyletheru, vysrážený pevný materiál se odfiltruje a vysuší se. Získá se 25,75 g 2,2-di-

methylpropionamidin-hydrochloridu o teplotě tání 192 až 194 °C. Druhý podíl produktu o hmotnosti 50,29 g se získá odpařením filtrátu.

IČ (kapalný parafin): 3300, 3100, 1680, 1520, 1230, 995, 980 cm⁻¹.

P ř í k l a d 2

Tento příklad ilustruje přípravu diethyl-(RS)-formylsukcinátu.

K suspenzi 10,0 g jemně rozmělněného sodíku ve 100 ml suchého toluenu se po částech přidá 20 ml ethanolu. Po skončení přidávání se směs 3,5 hodiny zahřívá na 80 °C, vzniklá žlutá suspenze se ochladí na 20 °C a za udržování teploty mezi 20 a 30 °C se k ní během jedné hodiny přikape směs 70,0 g diethyl-sukcinátu a 35,0 g ethyl-formiátu. Reakční směs se nechá 16 hodin stát při teplotě místnosti, načež se k ní opatrně přidá 100 ml vody.

Vodná vrstva se oddělí, neutralizuje se 50 % vodnou kyselinou sírovou a extrahuje se diethyletherem. Etherické extrakty se promyjí vodou, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a zahustí se odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku. Kapalný zbytek o hmotnosti 66 g se podrobí frakční destilaci za sníženého tlaku, při níž se získá 46,0 g žádaného diethyl-(RS)-formylsukcinátu vroucího v rozmezí od 82 do 86 °C/71 Pa.

NMR spektroskopie svědčí o tom, že produkt rezultuje ve směsi zhruba stejných dílů keto-formy a enol-formy.

¹H-NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ): 1,10 - 1,40 (m, 3H), 2,90 (d, J = 7 Hz, 1H), 3,05 (s, 1H), 3,75 (t, J = 7 Hz, 0,5H), 4,00 - 4,40 (m, 4H), 7,10 (d, J = 11 Hz, 0,5H), 9,92 (s, 0,5H), 11,5 (d, J = 11 Hz, 0,5H).

IČ (kapalný film): 3300, 2980, 1735, 1665, 1175, 1030 cm⁻¹.

Ve shora uvedeném i v následujících NMR-spektrech se tvary signálů označují následujícími obvyklými zkratkami:

s = singlet
d = dublet
t = triplet
q = kvartet
m = multiplet
š = široký signál

P ř í k l a d 3

Tento příklad ilustruje přípravu 5-ethoxykarbonylmethyl-4-hydroxy-2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidinu.

K míchané suspenzi 41,0 g 2,2-dimethylpropionamidin-hydrochloridu ve 150 ml ethanolu se po částech přidá roztok ethoxidu sodného, připravený rozpuštěním 6,9 g sodíku ve 120 ml ethanolu. Vysrážený chlorid sodný se odfiltruje a k filtrátu se za míchání při teplotě místnosti přikape 60 g diethyl-(RS)-formylsukcinátu. Směs se nechá 16 hodin reagovat při teplotě místnosti, pak se jednu hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Pevný zbytek poskytne po promytí petroletherem (teplota varu 60 až 80 °C) 40 g 5-ethoxykarbonylmethyl-4-hydroxy-2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidinu o teplotě tání 98 až 102 °C. Další podíl produktu o hmotnosti 15 g se získá tak, že se petrolether z promývání odpaří a zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi stejných objemů ethylacetátu a petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) jako elučního činidla.

¹H-NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ): 1,27 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,39 (s, 9H), 3,44 (s, 2H), 4,13 (q, J = 7 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 12,5 (šs, 1H).

IČ (kapalný parafin): 3400, 1735, 1660, 1570, 1460, 1375, 1335, 1275, 1155, 1030, 980 cm⁻¹.

P ř í k l a d 4

Tento příklad ilustruje přípravu 4-chlor-5-ethoxykarbonylmethyl-2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidinu.

K 15,0 g 5-ethoxykarbonylmethyl-4-hydroxy-2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidinu se po částech přidá 300 ml oxychloridu fosforečného. Dojde k exotermní reakci a reakční směs se vylíje na led. Po neutralizaci uhličitánem sodným se směs extrahuje ethylacetátem, extrakty se promyjí vodou a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Po odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku se získá 11,35 g olejovitého 4-chlor-5-ethoxykarbonylmethyl-2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidinu, který stáním ztuhne a taje při 42 až 44 °C.

¹H-NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ): 1,29 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,40 (s, 9H), 3,71 (s, 2H), 4,20 (q, J = 7 Hz, 2H), 8,51 (s, 1H).

IČ (kapalný film): 2960, 1735, 1580, 1520, 1420, 1250, 1180, 1025, 880 cm⁻¹.

P ř í k l a d 5

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

Směs 18 g 4-chlor-5-ethoxykarbonylmethyl-2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidinu, 180 ml toluenu, 36 g zinkového prachu a 180 ml 3M roztoku hydroxidu amonného nasyceného chloridem sodným se 120 hodin zahřívá na 100 °C. Po ochlazení a odfiltrování pevného podílu se organická fáze oddělí, vodná fáze se promyje ethylacetátem a promývací kapaliny se spojí s organickou fází. Organický podíl se promyje vodou, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a olejovitý zbytek o hmotnosti 16 g se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití dichlormethanu jako elučního činidla. Získá se 12 g 5-ethoxykarbonylmethyl-2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidinu ve formě žlutého oleje.

¹H-NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ): 1,25 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,40 (s, 9H), 3,55 (s, 2H), 4,2 (q, J = 7 Hz, 2H), 8,6 (s, 2H).

IČ (kapalný film): 2960, 1735, 1480, 1430, 1260, 1180, 1025 cm⁻¹.

P ř í k l a d 6

Tento příklad ilustruje přípravu ethyl-(RS)-2-/2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl/-3-methylbutyrátu.

K roztoku 1,2 g 5-ethoxykarbonylmethyl-2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidinu ve 30 ml suchého tetrahydrofuranu, chlazeného na teplotu -78 °C, se přikape 10,8 ml 1M roztoku lithium-bis(trimethylsilyl)amidu v suchém tetrahydrofuranu. Výsledný roztok se 90 minut míchá při teplotě -78 °C, pak se k němu přikape 2,7 ml 2-jodpropanu a směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. Reakční směs se vylíje do vody, extrahuje se ethylacetátem, extrakty se spojí, promyjí se vodou, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a zahustí se odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku. Olejovitý zbytek o hmotnosti 1,48 g se podrobí destilaci za sníženého tlaku. Získá se 0,9 g ethyl-(RS)-2-/2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl/-3-methylbutyrátu ve formě bezbarvého oleje o teplotě varu 130 °C/10,6 Pa.

¹H-NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ): 0,8, 1,05 (2d, J = 7 Hz, 6H), 1,25 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,4 (s, 9H), 2,2 - 2,5 (m, 1H), 3,1 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,2 (q, J = 7 Hz, 2H), 8,6 (s, 2H).

IČ (kapalný film): 2960, 1725, 1585, 1430, 1180, 1150, 1020 cm⁻¹.

P ř í k l a d 7

Tento příklad ilustruje přípravu ethyl-(RS)-2-/2-(2-methylprop-2-yl)-4-chlorpyrimidin-5-yl/-3-methylbutyrátu.

4-chlor-5-ethoxykarbonylmethyl-2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin se postupem podle příkladu 6 nechá reagovat s 2-jodopropanem v přítomnosti lithium-bis(trimethylsilyl)amidu,

za vzniku ethyl-(RS)-2-/2-(2-methylprop-2-yl)-4-chlorpyrimidin-5-yl/-3-methylbutyrátu.

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ): 0,8, 1,1, (2d, 6H), 1,25 (t, 3H), 1,4 (s, 9H), 2,4 (m, 1H), 3,8 (d, 1H), 4,2 (q, 2H), 8,8 (s, 1H).

IČ (kapalný film): 2980, 1740, 1425 a 1190 cm^{-1} .

Plynová chromatografie: retenční čas 4,58 minut.

P ř í k l a d 8

Tento příklad ilustruje přípravu ethyl-(RS)-2-/2-(2-methylprop-2-yl)-4-fluorpyrimidin-5-yl/-3-methylbutyrátu.

Míchaná suspenze 1,41 g suchého fluoridu draselného a 1,88 g ethyl-(RS)-2-/2-(2-methylprop-2-yl)-4-chlorpyrimidin-5-yl/-3-methylbutyrátu ve 14 ml suchého sulfolanu se v přítomnosti 0,38 g 18-crown-6-etheru 24 hodiny zahřívá v atmosféře suchého dusíku na 150 $^{\circ}\text{C}$. Po ochlazení na teplotu místnosti (cca 22 $^{\circ}\text{C}$) se reakční směs vylije do vody a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Hnědý kapalný zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití dichlormethanu jako elučního činidla. Získá se 0,8 g ethyl-(RS)-2-/2-(2-methylprop-2-yl)-4-fluorpyrimidin-5-yl/-3-methylbutyrátu ve formě oranžově zbarvené kapaliny.

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ): 0,8, 1,05 (2d, 6H), 1,3 (t, 3H), 1,4 (s, 9H), 2,4 (m, 1H), 3,55 (d, 1H), 4,2 (q, 2H), 8,8 (d, 1H).

Plynová chromatografie: retenční čas 3,82 minuty.

P ř í k l a d 9

Analogickým postupem jako v příkladu 1 se z příslušných výchozích nitrilů připraví níže uvedené sloučeniny. Pokud nejsou výchozí materiály běžně dostupné, je jejich příprava popsána v příkladech 16 a 17. Ve všech dále zmíněných případech jsou uvedeny reakční doby při reakci s chlorovodíkem (při výrobě intermediárního iminoetheru) a při následující reakci s amoniakem (výroba amidinu), ale pouze tehdy, liší-li se od odpovídajících reakčních časů uvedených v příkladu 1.

- (i) 2-methylpropionamidin-hydrochlorid z 2-methylpropionitrilu

Reakční doba při reakci s chlorovodíkem: 18 hodin (k nastartování reakce je třeba záhřevu na 30 $^{\circ}\text{C}$).

Reakční doba při reakci s amoniakem: 48 hodin.

IČ (kapalný parafin): 3300, 3100, 1680, 1520 cm^{-1} .

- (ii) Cyklopropankarboxamidin-hydrochlorid z cyklopropankarbonitrilu

Reakční doba při reakci s chlorovodíkem: 6 dnů.

Reakční doba při reakci s amoniakem: 16 hodin.

Teplota tání: 55 až 58 $^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ): 0,85 (m), 1,2 (m), 1,7 (m).

IČ (kapalný parafin): 3400, 3200, 1650, 1460, 1380, 1310, 1150, 1040, 940 cm^{-1} .

- (iii) 2,2-dimethylbutyramidin-hydrochlorid z 2,2-dimethylbutyronitrilu

Teplota tání: 128 až 129 $^{\circ}\text{C}$.

IČ (kapalný parafin): 3350-2630, 1670, 1510, 1460, 1380, 1300, 1210, 1085 cm^{-1} .

- (iv) 1-methylcyklopropankarboxamidin-hydrochlorid z 1-methylcyklopropankarbonitrilu

Reakční doba při reakci s chlorovodíkem: 1 hodina.

Reakční doba při reakci s amoniakem: 48 hodin.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ): 0,84 (m, 2H), 1,16 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 8,40 - 9,00 (š, 3H).

IČ (kapalný parafin): 3200 (š), 1670, 1530, 1085, 960, 890 cm^{-1} .

Příklad 10

Tento příklad ilustruje jednotlivé reakční stupně vedoucí k přípravě ethyl-(RS)-4-dimethylamino-3-formyl-2-(1-methylethyl)-3-butenóátu, ethyl-(RS)-4-ethoxy-3-formyl-2-(1-methylethyl)-3-butenóátu a jejich směsí.

(i) Příprava diethyl-2-1-(1-methylethyl)-2-(2,2-diethoxyethyl)malonátu (viz Bull. Soc. Chim. France, 1965, st. 1761).

4,8 g 50 % disperze natriumhydridu v oleji se zbaví oleje promytím petroletherem o teplotě varu v rozmezí 40 až 60 $^{\circ}\text{C}$, natriumhydrid se suspenduje v suchém dimethylformamidu, suspenze se ochladí na 0 $^{\circ}\text{C}$ a po částech se k ní přidá roztok 21,2 g diethyl-2-(1-methylethyl)malonátu ve 25 ml suchého dimethylformamidu, načež se reakční směs 15 minut míchá při teplotě 10 $^{\circ}\text{C}$. Po této době se již nevyvíjí další vodík. K směsi se přidá roztok 19,7 g komerčního bromacetaldehyd-diethylacetalu ve 25 ml dimethylformamidu, čímž vznikne červenohnědý roztok, který se pak 20 hodin zahřívá za míchání na 120 až 130 $^{\circ}\text{C}$. Po ochlazení na 0 $^{\circ}\text{C}$ se k reakční směsi opatrně přidá 1000 ml směsi vody s ledem. Produkt se extrahuje třikrát vždy 250 ml diethyletheru, spojené organické vrstvy se promyjí dvakrát vždy 300 ml vody, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Kapalný zbytek poskytne frakční destilací přes krátkou Vigreuxovu kolonu 10,5 g diethyl-2-(1-methylethyl)-2-(2,2-diethoxyethyl)malonátu vroucího při 94 až 98 $^{\circ}\text{C}$ /13,3 Pa.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ): 1,0 (d, 6H), 1,2 (t, 6H), 1,3 (t, 6H), 2,25 (d, 2H), 2,3 (m, 1H), 3,4 - 3,75 (m, 4H), 4,2 (m, 4H), 4,65 (m, 1H).

IČ (kapalný film): 2990, 1730, 1230, 1120, 1070 cm^{-1} .

(ii) Příprava ethyl-(RS)-4,4-diethoxy-2-(1-methylethyl)butyrátu

K 450 ml dimethylsulfoxidu obsahujícího 37 g octanu draselného a 6,8 ml vody se přidá 60 g diethyl-2-(1-methylethyl)-2-(2,2-diethoxyethyl)malonátu. Směs se za míchání pod dusíkem 18 hodin zahřívá na 130 až 140 $^{\circ}\text{C}$. Po této době svědčí analýza vzorku reakční směsi plynovou chromatografií o tom, že reakce proběhla ze 40 %. Reakční teplota se zvýší na 160 až 170 $^{\circ}\text{C}$ a v zahřívání se pokračuje ještě dalších 18 hodin.

Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a zředí se 3000 ml vody. Produkt se extrahuje třikrát vždy 800 ml diethyletheru, spojené organické vrstvy se promyjí třikrát vždy 800 ml vody a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a hnědý kapalný zbytek se podrobí frakční destilaci. Získá se 31,8 g ethyl-(RS)-4,4-diethoxy-2-(1-methylethyl)butyrátu ve formě světle žluté kapaliny o teplotě varu 68 až 70 $^{\circ}\text{C}$ /26,7 Pa.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ): 0,9 (d, 6H), 1,0 (m, 9H), 1,75 (m, 1H), 1,8 - 2,05 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 3,4 - 3,7 (m, 4H), 4,05 - 4,2 (m, 2H), 4,45 (m, 1H).

IČ (kapalný film): 2990, 1730, 1375, 1180, 1120, 1060 cm^{-1} .

Tuto sloučeninu lze rovněž připravit postupy popsány v Chemical Abstracts, 59, 5012g (1963) a 51, 12086c (1957).

(iii) Příprava ethyl-(RS)-4-dimethylamino-3-formyl-2-(1-methylethyl)-3-butenóátu, ethyl-(RS)-4-ethoxy-3-formyl-2-(1-methylethyl)-3-butenóátu a jejich směsí.

K 4,64 ml suchého dimethylformamidu se při teplotě 5 °C přikape 5,50 ml oxychloridu fosforečného, přičemž nejprve vznikne viskózní roztok, který pak ztuhne. Po přidání 10 ml 1,2-dichlorethanu se výsledná směs 45 minut míchá při teplotě 60 °C, čímž se získá Vils-mayer-Haackovo činidlo.

K shora připravené reakční směsi se přikape roztok 5 g ethyl-(RS)-4,4-diethoxy-2-(1-methylethyl)butyrátu v 10 ml 1,2-dichlorethanu a směs se ještě 1 hodinu míchá při teplotě 60 °C.

Z reakční směsi se odebere vzorek, který se přidá k pevnému uhličitanu draselnému, směs se zředí vodou a 5 minut se zahřívá na 50 až 60 °C, načež se extrahuje ethylacetátem. Podle analýzy tohoto extraktu plynovou chromatografií proběhla reakce ze 30 %.

Reakční směs se další 1 hodinu zahřívá na 70 °C, pak se nechá zchladnout na teplotu místnosti, načež se ještě další 1 hodinu zahřívá na 70 °C. Výsledná směs se ochladí na 0 °C a opatrně se přidá k nadbytku pevného uhličitanu draselného. Vzniklá suspenze se opatrně zředí vodou s ledem a směs se 10 minut zahřívá na parní lázni, načež se ochladí na teplotu místnosti a přidá se k ní nasycený roztok chloridu sodného. Produkt se extrahuje dvakrát vždy 750 ml ethylacetátu, extrakt se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří ze sníženého tlaku. Zbývá hnědá kapalina se evakuuje na 67 až 133 Pa a k odstranění těkavých nečistot se zahřívá na 50 °C.

Získá se 3,4 g produktu ve formě hnědé kapaliny, která se používá bez dalšího čištění.

Z analýzy tohoto produktu kombinací plynové chromatografie a hmotové spektroskopie vyplývá, že produkt obsahuje 68 % ethyl-(RS)-4-dimethylamino-3-formyl-2-(1-methylethyl)-3-butenóátu (I), 12 % ethyl-(RS)-4-ethoxy-3-formyl-2-(1-methylethyl)-3-butenóátu (II) a jako nečistotu 17,5 % 3-(1-methylethyl)-5-hydroxytetrahydrofuran-2-onu (III). Poměr sloučeniny I k sloučenině II je možno měnit změnou reakčních podmínek a izolačních postupů, bylo však zjištěno, že všechny získané směsi vyhovují pro další reakce, jimiž se připravují žádané deriváty, jak je popsáno ve zbývajících příkladech.

Molekulární iont (produkt I): 227.

Molekulární iont (produkt II): 228.

Molekulární iont (produkt III): 144.

P ř í k l a d 11

Tento příklad ilustruje přípravu ethyl-(RS)-2-/2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl/-3-methylbutyrátu.

K roztoku 0,2 g směsi ethyl-(RS)-4-dimethylamino-3-formyl-2-(1-methylethyl)-3-butenóátu a ethyl-(RS)-4-ethoxy-3-formyl-2-(1-methylethyl)-3-butenóátu v poměru 4 : 3, připravené postupem podle příkladu 10, ve 2 ml ethanolu se přidá 0,14 g 2,2-dimethylpropionamidin-hydrochloridu připraveného postupem podle příkladu 1. K směsi se za míchání přidá roztok 0,06 g methoxidu sodného v 1 ml ethanolu, výsledná směs se 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a ethanol se odpaří ze sníženého tlaku. Olejovitý zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu (Merck 7729) za použití nejprve dichlormethanu a pak dichlormethanu obsahujícího 2 % obj. ethylacetátu jako elučních činidel. Získá se 0,068 g ethyl-(RS)-2-/2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl/-3-methylbutyrátu ve formě světle žlutého oleje.

NMR a IČ spektra tohoto produktu jsou identická se spektry produktu z příkladu 6.

P ř í k l a d 12

Analogickým postupem jako v příkladu 11 se z příslušných amidin-hydrochloridů připraví následující sloučeniny. Příprava amidin-hydrochloridů je popsána v příkladech 1 a 9.

- (i) Ethyl-(RS)-2-/2-(1-methylethyl)pyrimidin-5-yl/-3-methylbutyrát z 2-methylpropionamidin-hydrochloridu

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ): 0,76 (d, 3H), 1,06 (d, 3H), 1,28 (t, 3H), 1,36 (d, 6H), 2,34 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 4,16 (q, 2H), 8,68 (s, 2H).

Molekulární iont: 250.

(ii) Ethyl-(RS)-2-(2-cyklopropylpyrimidin-5-yl)-3-methylbutyrát z cyklopropankarboxamidin-hydrochloridu

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ): 0,76 (d, 3H), 1,16 (m, 10H), 2,24 (m, 2H), 3,10 (d, 1H), 4,12 (q, 2H), 8,56 (s, 2H).

Molekulární iont: 248.

(iii) Ethyl-(RS)-2-[2-(1-methylcyklopropyl)pyrimidin-5-yl]-3-methylbutyrát z 1-methylcyklopropankarboxamidin-hydrochloridu

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ): 1,04 (m, 13H), 1,60 (s, 3H), 2,36 (m, 1H), 3,21 (d, 1H), 4,12 (q, 2H), 8,58 (s, 2H).

Molekulární iont: 262.

(iv) Ethyl-(RS)-2-[2-(1,1-dimethylprop-1-yl)pyrimidin-5-yl]-3-methylbutyrát z 2,2-dimethylbutyramidin-hydrochloridu

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ): 1,00 (m, 18H), 1,80 (q, 2H), 2,34 (m, 1H), 3,16 (d, 1H), 4,16 (q, 2H), 8,68 (s, 2H).

Molekulární iont: 278.

P ř í k l a d 13

Tento příklad ilustruje dvě alternativní cesty vedoucí k esterům podle vynálezu, a to metodu A a metodu B.

Metoda A

(i) Příprava (RS)-2-[2-(2-methylprop-1-yl)pyrimidin-5-yl]-3-methylmásečné kyseliny

Směs 5,4 g ethyl-(RS)-2-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3-methylbutyrátu, 2,16 g monohydrátu hydroxidu lithného, 108 ml tetrahydrofuranu a 108 ml vody se 8 hodin zahřívá na 80 °C. Reakční směs se ochladí, vylije se do zředěné kyseliny chlorovodíkové a výsledná směs se extrahuje ethylacetátem. Extrakty se spojí, promyjí se vodou, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku.

Olejovitý zbytek poskytne po tritraci s petroletherem (teplota varu 40 až 60 °C) 2,6 g (RS)-2-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3-methylmásečné kyseliny ve formě bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ): 0,8, 11, (2d, $J = 7$ Hz, 6H), 1,4 (s, 9H), 2,0 - 2,5 (m, 1H), 3,2 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8,6 (s, 2H), 9,5 (s, 1H).

IČ (kapalný parafin): 2600, 1710, 1550, 1470, 1375, 1305, 720, 650 cm^{-1} .

(ii) Příprava (RS)-1-ethinyl-1-(3-fenoxyfenyl)-methyl-(RS)-2-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3-methylbutyrátu (sloučenina VII)

K směsi 0,26 g (RS)-2-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3-methylmásečné kyseliny, 0,224 g (RS)- ω -ethinyl-3-fenoxybenzylalkoholu, 0,02 g 4-dimethylaminopyridinu a 5 ml suchého dichlormethanu se za míchání přidá roztok 0,2 g N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu v 5 ml dichlormethanu a výsledná směs se 2 hodiny míchá. Vyloučená sraženina se odfiltruje a z filtrátu se za sníženého tlaku odpaří rozpouštědlo. Olejovitý zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi stejných objemových dílů ethylacetátu a petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) jako elučního činidla. Získá se 0,4 g (RS)-1-ethinyl-1-

-(3-fenoxyfenyl)methyl-(RS)-2-/2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl/-3-methylbutyrátu ve formě směsi diastereomerů.

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ): 0,70, 0,75, 0,95, 1,00 (4d, $J = 7$ Hz, 6H), 1,41 (s, 9H), 2,30 (m, 1H), 2,60, 2,55 (2d, $J = 2$ Hz, 1H), 3,19 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,39, 6,35 (2d, $J = 2$ Hz, 1H), 6,80 - 7,50 (m, 9H), 8,60 (s, 2H).

IČ (kapalný film): 3280, 2960, 2920, 2890, 2120, 1740, 1585, 1540, 1480, 1430, 1245, 1210, 1140, 690 cm^{-1} .

Metoda B

Příprava 3-fenoxybenzyl-(RS)-2-/2-(1-methylcyklopropyl)pyrimidin-5-yl/-3-methylbutyrátu (sloučenina XLIX)

K roztoku 0,2 g ethyl-(RS)-2-/2-(1-methylcykloprop-1-yl)pyrimidin-5-yl/-3-methylbutyrátu a 0,305 g 3-fenoxybenzylalkoholu v 6 ml suchého toluenu se přidá katalytické množství ethoxidu titaničitého a reakční směs se 18 hodin míchá za varu pod zpětným chladičem. Průběh reakce se sleduje tak, že se z reakční nádoby odebírají vzorky, které se rozštěpou mezi ethylacetát a vodu a organická fáze se analyzuje plynovou chromatografií. V případech, kdy reakce ani po 18 hodinách neproběhla úplně, bylo zjištěno, že je účelné ochladit reakční směs, rozpouštědlo a ethanol vznikající při reakci odpařit za sníženého tlaku, zbytek rozpustit v toluenu, k roztoku přidat další katalytické množství ethoxidu titaničitého, reakční směs znovu zahřát k varu pod zpětným chladičem a reakci provádět až k dokončení.

Po ukončení reakce se těkavé složky odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozštěpe mezi ethylacetát a vodu. Organické vrstvy se spojí, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Olejovitý zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití dichlormethanu obsahujícího 2 % objemová ethylacetátu jako elučního činidla. Získá se 3-fenoxybenzyl-(RS)-2-/2-(1-methylcyklopropyl)pyrimidin-5-yl/-3-methylbutyrát.

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ): 0,75 (d, 3H), 0,92 (m, 2H), 0,98 (d, 3H), 1,36 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 2,34 (m, 1H), 3,18 (d, 1H), 5,08 (q, 2H), 7,16 (m, 9H), 8,54 (s, 2H).

IČ (kapalný film): 2970, 1735, 1590, 1545, 1445, 1370, 1260, 1020 cm^{-1} .

P ř í k l a d 14

Z příslušných výchozích látek se buď metodou A nebo metodou B z příkladu 13 připraví níže uvedené sloučeniny. Fyzikální charakteristiky intermediárních kyselin vznikajících při práci podle metody A, pokud nebyly v těchto příkladech dosud popsány, jsou uvedeny v příkladu 15. Příprava intermediárních alkoholů, které nejsou běžně dostupné, je popsána v příkladech 18 až 25.

(i) 3-fenoxybenzyl-(RS)-2-/2-(2-methylprop-2-yl)-pyrimidin-5-yl/-3-methylbutyrát (sloučenina I) metodou A

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ): 0,75, 1,00 (d, $J = 7$ Hz, 6H), 1,41 (s, 9H), 2,30 (m, 1H), 3,15 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,80 - 7,40 (m, 9H), 8,64 (s, 2H).

IČ (kapalný film): 2960, 1735, 1580, 1480, 1425, 1250, 1210, 1140 cm^{-1} .

(ii) (RS)-kyan-1-(3-fenoxyfenyl)methyl-(RS)-2-/2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl/-3-methylbutyrát (sloučenina II) metodou A

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ): 0,95 - 1,20 (4d, $J = 7$ Hz, 6H), 1,33 (s, 9H), 2,30 (m, 1H), 3,30 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 6,35, 6,40 (2s, 1H), 7,00 - 7,60 (m, 9H), 8,55, 8,57 (2s, 2H).

IČ (kapalný film): 2960, 1740, 1580, 1480, 1430, 1240, 685 cm^{-1} .

(iii) 2-methyl-3-fenylbenzyl-(RS)-2-/2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl/-3-methylbutyrát (sloučenina III) metodou A

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ): 0,75, 1,00 (2d, $J = 7 \text{ Hz}$, 6H), 1,41 (s, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 3,20 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 1H), 5,19 (s, 2H), 7,20 - 7,45 (m, 8H), 8,67 (s, 2H).

IČ (kapalný film): 2960, 1735, 1660, 1585, 1480, 1430, 1175, 1145, 760, 700 cm^{-1} .

(iv) 2,3,5,6-tetrafluor-4-methylbenzyl-(RS)-2-/2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl/-3-methylbutyrát (sloučenina IV) metodou A

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ): 0,75, 1,00 (2d, $J = 7 \text{ Hz}$, 6H), 1,41 (s, 9H), 2,25 (m, 1H), 2,28 (t, $J = 2 \text{ Hz}$, 3H), 3,18 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 1H), 5,20 (šs, 2H), 8,67 (s, 2H).

IČ (kapalný film): 1740, 1490, 1430, 1285 cm^{-1} .

(v) 4-(prop-2-en-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl-(RS)-2-/2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl/-3-methylbutyrát (sloučenina V) metodou A

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ): 0,78, 1,05 (2d, $J = 7 \text{ Hz}$, 6H), 1,41 (s, 9H), 2,30 (m, 1H), 3,18 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 1H), 3,45 (šd, $J = 6,5 \text{ Hz}$, 2H), 4,80 - 5,25 (m, 4H), 5,60 - 6,10 (m, 1H), 8,65 (s, 2H).

IČ (kapalný film): 2960, 1740, 1490, 1430 cm^{-1} .

(vi) N-(3,4,5,6-tetrahydroftalimido)methyl-(RS)-2-/2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl/-3-methylbutyrát (sloučenina VI) metodou A

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ): 0,75, 1,00 (2d, 6H), 1,41 (s, 9H), 1,78 (m, 4H), 2,35 (m, 5H), 3,10 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 1H), 5,50 (d, $J = 14 \text{ Hz}$, 1H), 5,58 (d, $J = 14 \text{ Hz}$, 1H), 8,62 (s, 2H).

IČ (kapalný film): 2960, 1730, 1590, 1550, 1480, 1430, 1140 cm^{-1} .

(vii) 5-benzylfur-3-ylmethyl-(RS)-2-/2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl/-3-methylbutyrát (sloučenina VIII) metodou A

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ): 0,75, 1,00 (2d, $J = 7 \text{ Hz}$, 6H), 1,41 (s, 9H), 2,30 (m, 1H), 3,17 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 1H), 4,92 (šs, 2H), 6,00 (šs, 1H), 7,20 - 7,38 (m, 6H), 8,65 (s, 2H).

IČ (kapalný film): 2960, 1735, 1590, 1550, 1430, 1175, 1150, 950 cm^{-1} .

(viii) 6-fenoxypyrid-2-ylmethyl-(RS)-2-/2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl/-3-methylbutyrát (sloučenina IX) metodou A

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ): 0,75, 1,00 (2d, $J = 7 \text{ Hz}$, 6H), 1,41 (s, 9H), 2,30 (m, 1H), 3,25 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,70 - 7,70 (m, 8H), 8,66 (s, 2H).

IČ (kapalný film): 2960, 1735, 1590, 1570, 1490, 1480, 1450, 1430, 1150, 690 cm^{-1} .

(ix) (RS)-1-kyan-1-(6-fenoxypyrid-2-yl)methyl-(RS)-2-/2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl/-3-methylbutyrát (sloučenina X) metodou A

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ): 0,75 - 1,00 (4d, $J = 7 \text{ Hz}$, 6H), 1,41 (s, 9H), 2,30 (m, 1H), 3,28, 3,30 (2d, $J = 7 \text{ Hz}$, 1H), 6,32, 6,34 (2s, 1H), 6,80 - 7,80 (m, 8H), 8,63 (s, 2H).

IČ (kapalný film): 2960, 1735, 1590, 1490, 1440 cm^{-1} .

(x) (RS)-1-[1-(6-fenoxypyrid-2-yl)]ethyl-(RS)-2-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3-methylbutyrát (sloučenina XI) metodou A

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ): 0,75 - 1,15 (4d, $J = 7$ Hz, 6H), 1,41 (s, 9H), 1,45, 1,55 (2d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 2,30 (m, 1H), 3,23 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 5,78, 5,80 (2q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 6,60 - 7,80 (m, 8H), 8,63 (s, 2H).

IČ (kapalný film): 2960, 1735, 1590, 1570, 1440, 1255 cm^{-1} .

(xi) 4-(prop-2-in-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl-(RS)-2-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3-methylbutyrát (sloučenina XII) metodou A

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ): 0,95, 1,05 (2d, 6H), 1,4 (s, 9H), 2,1 (t, 1H), 2,2 - 2,5 (m, 1H), 3,25 (d, 1H), 3,65 (d, 2H), 5,25 (s, 2H), 8,6 (s, 2H).

IČ (kapalný film): 3320, 2965, 1745, 1490, 1435, 1280, 1150, 1050, 860 cm^{-1} .

(xii) 4-(but-2-in-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl-(RS)-2-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3-methylbutyrát (sloučenina XIII) metodou A

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ): 0,8, 1,05 (2d, 6H), 1,4 (s, 9H), 1,8 (t, 3H), 2,35 (m, 1H), 3,2 (d, 1H), 3,6 (šs, 2H), 5,2 (ABq, 2H), 8,6 (s, 2H).

IČ (kapalný film): 1750, 1495, 1440, 1285, 1150, 1050 cm^{-1} .

Plynová chromatografie: retenční čas 9,25 minuty.

(xiii) Z-4-(3-chlorprop-2-en-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl-(RS)-2-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3-methylbutyrát (sloučenina XIV) metodou A

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ): 0,8, 1,05 (2d, 6H), 1,4 (s, 9H), 2,35 (m, 1H), 3,2 (d, 1H), 3,65 (d, 2H), 5,2 (ABq, 2H), 5,8 (dt, 1H), 6,2 (d, 1H), 8,6 (s, 2H).

IČ (kapalný film): 1750, 1490, 1440, 1300, 1150, 1055 cm^{-1} .

Plynová chromatografie: retenční čas 9,63 minuty.

(xiv) 4-(methoxymethyl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl-(RS)-2-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3-methylbutyrát (sloučenina XV) metodou A

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ): 0,75, 1,05 (2d, 6H), 1,4 (s, 9H), 2,3 (m, 1H), 3,2 (d, 1H), 3,4 (s, 3H), 4,6 (šs, 2H), 5,25 (s, 2H), 8,6 (s, 2H).

IČ (kapalný film): 1745, 1495, 1290, 1150, 1115, 1060 cm^{-1} .

$^{19}\text{F-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ vzhledem k CFC_3): -143,516.

Plynová chromatografie: retenční čas 8,7 minuty.

(xv) 2-methoxy-4-(methoxymethyl)-3,5,6-trifluorbenzyl-(RS)-2-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3-methylbutyrát (sloučenina XVI) metodou A

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ): 0,75, 1,05 (2d, 6H), 1,4 (s, 9H), 2,2 - 2,4 (m, 1H), 3,2 (d, 1H), 3,4 (s, 3H), 3,8 (d, 3H), 4,55 (t, 2H), 5,2 (šs, 2H), 8,6 (s, 2H).

$^{19}\text{F-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ vzhledem k CFC_3): -137,193 (d), -144,247 (m), 145,462 (d).

IČ (kapalný film): 1745, 1490, 1440, 1285, 1155, 1115, 1070, 990 cm^{-1} .

Plynová chromatografie: retenční čas 9,42 minuty.

(xvi) 4-benzyl-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl-(RS)-2- β -(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3-methylbutyrát (sloučenina XVII) metodou A

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ): 0,8, 1,05 (2d, 6H), 1,4 (s, 9H), 2,35 (m, 1H), 3,2 (d, 1H), 4,05 (s, 2H), 5,2 (ABq, 2H), 7,2 - 7,3 (m, 5H), 8,6 (s, 2H).

IČ (kapalný film): 1745, 1490, 1440, 1280, 1150, 1050, 980, 705 cm^{-1} .

Plynová chromatografie: retenční čas 11,27 minuty.

(xvii) 3-benzyl-4-fluorbenzyl-(RS)-2- β -(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3-methylbutyrát (sloučenina XVIII) metodou A

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ): 0,8, 1,0 (2d, 6H), 1,4 (s, 9H), 2,2 - 2,4 (m, 1H), 3,2 (d, 1H), 4,0 (d, 2H), 5,05 (ABq, 2H), 7,0 - 7,4 (m, 8H), 8,65 (s, 2H).

$^{19}\text{F-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ vzhledem k CFCl_3): -118,517 (s).

IČ (kapalný film): 1740, 1505, 1440, 1250, 1180, 1155, 1115, 820, 730, 700 cm^{-1} .

Plynová chromatografie: retenční čas 11,26 minuty.

(xviii) 4-(3-trimethylsilyl-prop-2-en-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl-(RS)-2- β -(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3-methylbutyrát (sloučenina XIX) metodou A

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ): 0,2 (s, 9H), 0,8, 1,05 (2d, 6H), 1,4 (s, 9H), 2,3 (m, 1H), 3,2 (d, 1H), 3,65 (šs, 2H), 0,2 (ABq, 2H), 8,6 (s, 2H).

$^{19}\text{F-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ vzhledem k CFCl_3): -143,466 (s).

IČ (kapalný film): 1745, 1495, 1440, 1255, 1240, 1150, 1050, 850 cm^{-1} .

Plynová chromatografie: retenční čas 9,79 minuty.

(xix) 4-(2-methylprop-2-en-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl-(RS)-2- β -(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3-methylbutyrát (sloučenina XX) metodou A

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ): 0,8, 1,05 (2d, 6H), 1,4 (s, 9H), 1,8 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 3,2 (d, 1H), 3,4 (s, 2H), 4,6 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 5,2 (ABq, 2H), 8,6 (s, 2H).

IČ (kapalný film): 1745, 1490, 1430, 1285, 1145, 1050 cm^{-1} .

Plynová chromatografie: retenční čas 8,84 minuty.

(xx) 4-ethoxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl-(RS)-2- β -(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3-methylbutyrát (sloučenina XXI) metodou A

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ): 0,8, 1,05 (2d, 6H), 1,4 (s, 9H), 1,4 (t, 3H), 2,35 (m, 1H), 3,2 (d, 1H), 4,3 (q, 2H), 5,2 (ABq, 2H), 8,6 (s, 2H).

IČ (kapalný film): 1740, 1590, 1500, 1435, 1390, 1145, 940 cm^{-1} .

Plynová chromatografie: retenční čas 8,42 minuty.

(xxi) 4-(trimethylsilyl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl-(RS)-2- β -(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3-methylbutyrát (sloučenina XXII) metodou A

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ): 0,4 (s, 9H), 0,8, 1,05 (2d, 6H), 1,4 (s, 9H), 2,35 (m, 1H), 3,2 (d, 1H), 5,2 (ABq, 2H), 8,6 (s, 2H).

IČ (kapalný film): 1745, 1450, 1270, 1145, 865, 850 cm^{-1} .

Plynová chromatografie: retenční čas 8,80 minuty.

(xxii) E,Z-4-(but-2-en-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl-(RS)-2-/2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3-methylbutyrát (sloučenina XXIII) metodou A

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ): 0,8, 1,05 (2d, 6H), 1,4 (s, 9H), 1,65 (d, 3H), 2,4 (m, 1H), 3,2 (d, 1H), 3,4 (d, 2H), 5,2 (ABq, 2H), 5,5 (m, 2H), 8,6 (s, 2H).

IČ (kapalný film): 1745, 1490, 1435, 1290, 1145, 1170, 1040, 960 cm^{-1} .

(xxiii) 4-(2-chlorprop-2-en-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl-(RS)-2-/2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3-methylbutyrát (sloučenina XXIV) metodou A

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ): 0,8, 1,05 (2d, 6H), 1,4 (s, 9H), 2,3 - 2,4 (m, 1H), 3,2 (d, 1H), 3,75 (s, 2H), 5,2 (ABq, 2H), 5,2 (s, 1H), 5,3 (s, 1H), 8,6 (s, 2H).

IČ (kapalný film): 1740, 1490, 1430, 1280, 1145, 1115, 1050 cm^{-1} .

Plynová chromatografie: retenční čas 9,30 minuty.

(xxiv) 4-fluor-3-fenylbenzyl-(RS)-2-/2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3-methylbutyrát (sloučenina XXV) metodou A

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ): 0,8, 1,05 (2d, 6H), 1,4 (s, 9H), 2,3 (m, 1H), 3,2 (d, 1H), 5,0 (ABq, 2H), 6,9 - 7,4 (m, 8H), 8,65 (s, 2H).

$^{19}\text{F-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ vzhledem k CFCl_3): -131,4 (m).

IČ (kapalný film): 1740, 1590, 1515, 1490, 1430, 1280, 1210, 1150, 1115, 815 cm^{-1} .

(xxv) 2-chlor-6-fluorbenzyl-(RS)-2-/2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3-methylbutyrát (sloučenina XXVI) metodou A

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ): 0,8, 1,05 (2d, 6H), 1,4 (s, 9H), 2,35 (m, 1H), 3,2 (d, 1H), 5,25 (ABq, 2H), 7,0 (t, 1H), 7,2 - 7,3 (m, 2H), 8,6 (s, 2H).

IČ (kapalný film): 1740, 1610, 1585, 1486, 1455, 1430, 1250, 1180, 1160, 990, 780 cm^{-1} .

(xxvi) (RS)-1-kyan-1-(3-benzyl-4-fluorfenyl)methyl-(RS)-2-/2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3-methylbutyrát (sloučenina XXVII) metodou A

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ): 0,75 - 1,05 (4d, 6H), 1,4 (s, 9H), 2,35 (m, 1H), 3,2 (2d, 1H), 4,0 (šs, 2H), 6,3, 6,35 (2s, 1H), 7,0 - 7,4 (m, 8H), 8,6 (2s, 2H).

$^{19}\text{F-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ vzhledem k CFCl_3): -114,289 (s).

IČ (kapalný film): 1750, 1590, 1550, 1500, 1435, 1245, 1135, 1105, 820, 730, 700 cm^{-1} .

(xxvii) 3-(fenylamino)benzyl-(RS)-2-/2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3-methylbutyrát (sloučenina XXVIII) metodou A

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ): 0,8, 1,05 (2d, 6H), 1,4 (s, 9H), 2,35 (m, 1H), 3,2 (d, 1H), 5,1 (ABq, 2H), 5,7 (šs, 1H), 6,8 - 7,4 (m, 8H), 8,6 (s, 2H).

IČ (kapalný film): 3400, 1735, 1595, 1500, 1435, 1180, 1150, 745, 680 cm^{-1} .

Plynová chromatografie: retenční čas 13,24 minuty.

(xxviii) E-4-(2,3-dichlorprop-2-en-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl-(RS)-2-/2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3-methylbutyrát (sloučenina XXIX) metodou A

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ): 0,8, 1,05 (2d, 6H), 1,4 (s, 9H), 2,35 (m, 1H), 3,2 (d, 1H), 3,95 (s, 2H), 5,2 (ABq, 2H), 6,35 (s, 1H), 8,6 (s, 2H).

Plynová chromatografie: retenční čas 10,26 minuty.

(xxix) Pentafluorbenzyl-(RS)-2-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3-methylbutyrát (sloučenina XXX) metodou A

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ): 0,8, 1,05 (2d, 6H), 1,4 (s, 9H), 2,35 (m, 1H), 3,2 (d, 1H), 5,2 (ABq, 2H), 8,6 (s, 2H).

IČ (kapalný film): 1750, 1530, 1515, 1440, 1140, 950 cm^{-1} .

(xxx) 5-(prop-2-en-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl-(RS)-2-[4-chlor-2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3-methylbutyrát (sloučenina XXXI) metodou A

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ): 0,85, 1,1 (2d, 6H), 1,4 (s, 9H), 2,3 (m, 1H), 3,5 (d, 2H), 3,8 (d, 1H), 5,2 (d, 2H), 5,0 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,9 (m, 1H), 8,75 (s, 1H).

IČ (kapalný film): 1750, 1580, 1490, 1425, 1155 cm^{-1} .

(xxxi) 4-(prop-2-in-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl-(RS)-2-[4-chlor-2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3-methylbutyrát (sloučenina XXXII) metodou A

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ): 0,8, 1,1 (2d, 6H), 1,4 (s, 9H), 2,05 (t, 1H), 2,35 (m, 1H), 3,6 (d, 2H), 3,8 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 8,8 (s, 1H).

IČ (kapalný film): 1750, 1580, 1495, 1425, 1155, 1050 cm^{-1} .

(xxxii) (RS)-1-kyan-1-(3-fenoxyfenyl)methyl-(RS)-2-[4-chlor-2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3-methylbutyrát (sloučenina XXXIII) metodou A

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ): 0,8, 0,85, 1,0, 1,1 (4d, 6H), 1,4 (s, 9H), 2,4 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 6,35 (2s, 1H), 7,0 - 7,4 (m, 9H), 8,75 (s, 1H).

IČ (kapalný film): 1760, 1710, 1590, 1490, 1425, 1250, 700 cm^{-1} .

(xxxiii) (RS)-1-kyan-(6-fenoxypyrid-2-yl)methyl-(RS)-2-[4-chlor-2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3-methylbutyrát (sloučenina XXXIV) metodou A

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ): 0,8, 0,85, 1,0, 1,15 (4d, 6H), 1,4 (s, 9H), 2,4 (m, 1H), 3,9 (2d, 1H), 6,3 (2s, 1H), 6,95 (t), 7,2 (m), 7,75 (m), 8,75 (s, 1H).

IČ (kapalný film): 1745, 1600, 1580, 1450, 1430, 1250 cm^{-1} .

(xxxiv) 4-(prop-2-en-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl-(RS)-2-[4-fluor-2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3-methylbutyrát (sloučenina XXXV) metodou B

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ): 0,8, 1,05 (2d, 6H), 1,4 (s, 9H), 2,4 (m, 1H), 3,45 (d, 2H), 3,6 (d, 1H), 5,2 (ABq, 2H), 5,05 (d, 1H), 5,1 (d, 1H), 5,9 (m, 1H), 8,8 (d, 1H).

IČ (kapalný film): 1745, 1610, 1490, 1440 cm^{-1} .

(xxxv) 4-methyl-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl-(RS)-2-[4-fluor-2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3-methylbutyrát (sloučenina XXXVI) metodou B

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ): 0,8, 1,05 (2d, 6H), 1,4 (s, 9H), 2,3 (m, 1H), 2,3 (t, 3H), 3,6 (d, 1H), 5,2 (d, 2H), 8,8 (d, 1H).

IČ (kapalný film): 1745, 1610, 1490, 1440, 1290, 1075, 940 cm^{-1} .

$^{19}\text{F-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ vzhledem k CFCl_3): -66,3 (d), -143,6 (m), -145,2 (m).

(xxxvi) 4-fluor-3-fenoxybenzyl-(RS)-2- β -4-fluor-2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl)-3-methylbutyrát (sloučenina XXXVII) metodou B

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ): 0,8, 1,05 (2d, 6H), 1,4 (s, 9H), 2,2 - 2,4 (m, 1H), 3,6 (d, 1H), 5,2 (2d, 2H), 6,9 - 7,4 (m, 8H), 8,6 (d, 1H).

IČ (kapalný film): 1735, 1610, 1590, 1510, 1490, 1430, 1280, 1210 cm^{-1} .

(xxxvii) 4-methyl-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl-(RS)-2-/2-(1-methylethyl)pyrimidin-5-yl/-3-methylbutyrát (sloučenina XXXVIII) metodou B

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ): 0,76 (d, 3H), 1,04 (d, 3H), 1,36 (d, 6H), 2,52 (m, 4H), 3,20 (m, 2H), 5,22 (q, 2H), 8,62 (s, 2H).

IČ (kapalný film): 2980, 2880, 1745, 1590, 1550, 1490, 1440, 1290, 1150, 1075 cm^{-1} .

Molekulární iont: 398.

(xxxviii) 4-(prop-2-en-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl-(RS)-2-/2-(1-methylethyl)pyrimidin-5-yl/-3-methylbutyrát (sloučenina XXXIX) metodou B

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ): 0,76 (d, 3H), 1,04 (d, 3H), 1,36 (d, 6H), 2,34 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,48 (d, 2H), 5,18 (m, 4H), 5,90 (m, 1H), 8,62 (s, 2H).

IČ (kapalný film): 2975, 2880, 1740, 1590, 1550, 1490, 1440, 1150, 1115 cm^{-1} .

Molekulární iont: 424.

(xxxix) Pentafluorbenzyl-(RS)-2-/2-(1-methylethyl)pyrimidin-5-yl/-3-methylbutyrát (sloučenina XL) metodou A

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ): 0,76 (d, 3H), 1,01 (d, 3H), 1,36 (d, 6H), 2,30 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 5,16 (š, 2H), 8,62 (s, 2H).

IČ (kapalný film): 2970, 1745, 1520, 1510, 1440, 1310, 1130, 1160, 940 cm^{-1} .

Molekulární iont: 402.

(xI) 4-(pro-2-in-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl-(RS)-2-/2-(1-methylethyl)pyrimidin-5-yl/-3-methylbutyrát (sloučenina XLI) metodou A

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ): 0,76 (d, 3H), 1,02 (d, 3H), 1,36 (d, 6H), 2,08 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,04 (š, 2H), 5,23 (q, 2H), 8,60 (s, 2H).

IČ (kapalný film): 3320, 2980, 2880, 1745, 1590, 1550, 1490, 1440, 1285, 1150, 1050, 860 cm^{-1} .

Molekulární iont: 422.

(xlii) 4-(prop-2-en-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl-(RS)-2-/2-(1,1-dimethylprop-1-yl)pyrimidin-5-yl/-3-methylbutyrát (sloučenina XLII) metodou B

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ): 0,69 (t, 3H), 0,76 (d, 3H), 1,03 (d, 3H), 1,36 (s, 6H), 1,80 (q, 2H), 2,34 (m, 1H), 3,18 (d, 1H), 3,48 (m, 2H), 5,18 (m, 4H), 5,90 (m, 1H), 8,64 (s, 2H).

IČ (kapalný film): 2970, 1745, 1640, 1590, 1545, 1485, 1430, 1280, 1140 cm^{-1} .

Molekulární iont: 452.

(xlii) 4-(prop-2-in-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl-(RS)-2-/2-(1,1-dimethylprop-1-yl)pyrimidin-5-yl/-3-methylbutyrát (sloučenina XLIII) metodou A

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ): 0,68 (t, 3H), 0,75 (d, 3H), 1,02 (d, 3H), 1,36 (s, 6H), 1,80 (q, 2H), 2,06 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 3,18 (d, 1H), 3,62 (s, 2H), 5,22 (q, 2H), 8,60 (s, 2H).

IČ (kapalný film): 3320, 2970, 1745, 1590, 1550, 1495, 1430, 1280, 1150, 1050 cm^{-1} .

Molekulární iont: 450.

(xliii) 4-(methoxymethyl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl-(RS)-2-/2-(1,1-dimethylprop-1-yl)pyrimidin-5-yl/-3-methylbutyrát (sloučenina XLIV) metodou A

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ): 0,68 (t, 3H), 0,76 (d, 3H), 1,00 (d, 3H), 1,34 (s, 6H), 1,80 (q, 2H), 2,32 (m, 1H), 3,18 (d, 1H), 3,38 (s, 3H), 4,58 (s, 2H), 5,24 (q, 2H), 8,64 (s, 2H).

IČ (kapalný film): 2970, 1745, 1590, 1550, 1495, 1440, 1290, 1150, 1120, 1060 cm^{-1} .

Molekulární iont: 456.

(xliv) 4-(prop-2-en-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl-(RS)-2-/2-(2-cyklopropylpyrimidin-5-yl/-3-methylbutyrát (sloučenina XLV) metodou B

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ): 0,76 (d, 3H), 1,06 (m, 7H), 2,28 (m, 2H), 3,14 (d, 1H), 3,48 (m, 2H), 5,16 (m, 4H), 5,88 (m, 1H), 8,50 (s, 2H).

IČ (kapalný film): 2970, 1740, 1590, 1545, 1485, 1450, 1290, 1150 cm^{-1} .

Molekulární iont: 422.

(xlv) 4-(prop-2-in-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl-(RS)-2-/2-(2-cyklopropylpyrimidin-5-yl/-3-methylbutyrát (sloučenina XLVI) metodou B

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ): 0,78 (d, 3H), 1,04 (m, 7H), 2,06 (m, 1H), 2,24 (m, 2H), 3,16 (d, 1H), 3,66 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 8,52 (s, 2H).

IČ (kapalný film): 3320, 2970, 1745, 1590, 1550, 1495, 1455, 1280, 1150, 1050 cm^{-1} .

Molekulární iont: 420.

(xlvi) 4-fluor-3-benzylbenzyl-(RS)-2-/2-(2-cyklopropylpyrimidin-5-yl/-3-methylbutyrát (sloučenina XLVII) metodou A

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ): 0,72 (d, 3H), 0,92 (d, 3H), 1,08 (m, 4H), 2,24 (m, 2H), 3,12 (d, 1H), 3,96 (s, 2H), 5,02 (q, 2H), 7,16 (m, 8H), 8,48 (s, 2H).

IČ (kapalný film): 2970, 1740, 1590, 1550, 1500, 1455, 1250, 1180, 1110 cm^{-1} .

Molekulární iont: 418.

(xlvii) 4-(prop-2-en-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl-(RS)-2-/2-(1-methylcykloprop-1-yl)pyrimidin-5-yl/-3-methylbutyrát (sloučenina XLVIII) metodou B

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ): 0,76 (d, 3H), 0,92 (m, 2H), 1,02 (d, 3H), 1,36 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 2,34 (m, 1H), 3,16 (d, 1H), 3,48 (m, 2H), 5,16 (m, 4H), 5,90 (m, 1H), 8,52 (s, 2H).

IČ (kapalný film): 2970, 1740, 1590, 1545, 1490, 1470, 1440, 1300, 1280, 1150 cm^{-1} .

Molekulární iont: 436.

(xlviii) 4-fluor-3-benzylbenzyl-(RS)-2-/2-(1-methylcykloprop-1-yl)pyrimidin-5-yl/-3-methylbutyrát (sloučenina L) metodou A

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ): 0,72 (d, 3H), 0,92 (m, 5H), 1,36 (m, 2H), 1,66 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 3,14 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 5,00 (q, 2H), 7,15 (m, 8H), 8,52 (s, 2H).

IČ (kapalný film): 2970, 1735, 1590, 1550, 1500, 1470, 1440, 1250, 1150, 1100 cm^{-1}

Molekulární iont: 432.

(xlix) 4-(prop-2-yl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzyl-(RS)-2-[2-(1-methylcykloprop-1-yl)pyrimidin-5-yl]-3-methylbutyrát (sloučenina LI) metodou A

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ): 0,76 (d, 3H), 0,86 (m, 5H), 1,36 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 2,08 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 3,16 (d, 1H), 3,64 (š, 2H), 5,20 (š, 2H), 8,56 (s, 2H).

IČ (kapalný film): 3320, 2970, 1745, 1590, 1550, 1495, 1470, 1440, 1150 cm^{-1} .

Molekulární iont: 434.

(l) (RS)-1-kyan-1-(4-fluor-3-fenoxifenyl)methyl-(RS)-2-[2-(2-methylprop-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3-methylbutyrát (sloučenina LII) metodou A

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ): 0,7 - 11,1 (4d, 6H), 1,4 (s, 9H), 2,35 (m, 1H), 3,25 (d, 1H), 6,25, 6,30 (2s, 1H), 6,9 - 7,4 (m, 8H), 8,6 (2s, 1H).

IČ (kapalný film): 2980, 1755, 1595, 1435, 1230, 740 cm^{-1} .

P ř í k l a d 15

V tomto příkladě jsou uvedeny fyzikální charakteristiky intermediárních kyselin vznikajících při postupu podle metody A z příkladu 14 (viz rovněž příklad 13).

(i) (RS)-2-[2-(2-methylprop-2-yl)-4-chlorpyrimidin-5-yl]-3-methylmásečná kyselina

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ): 0,85, 1,15 (2d, 6H), 1,4 (s, 9H), 2,4 (m, 1H), 3,85 (d, 1H), 9,0 (s, 1H).

Plynová chromatografie: retenční čas 5,21 minuty.

(ii) (RS)-2-[2-(1-methylethyl)pyrimidin-5-yl]-3-methylmásečná kyselina

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ): 0,80 (d, 3H), 1,12 (d, 3H), 1,33 (d, 6H), 2,33 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 8,20 (šs, 1H), 8,77 (s, 2H).

IČ (suspenze v parafinu): 2970, 1720, 1595, 1555, 1475, 1440, 1190, 910 cm^{-1} .

(iii) (RS)-2-[2-cyklopropylpyrimidin-5-yl]-3-methylmásečná kyselina

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ): 0,76 (d, 3H), 1,07 (m, 7H), 2,20 (m, 2H), 3,13 (d, 1H), 8,53 (s, 2H), 9,47 (š, 1H).

IČ (kapalný film): 2970, 1720, 1595, 1550, 1460, 1190, 910 cm^{-1} .

(iv) (RS)-2-[2-(1-methylcyklopropyl)pyrimidin-5-yl]-3-methylmásečná kyselina

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ): 1,05 (m, 10H), 1,53 (s, 3H), 2,36 (m, 1H), 3,18 (d, 1H), 8,60 (s, 2H), 8,93 (šs, 1H).

IČ (kapalný film): 2980, 2570, 1720, 1595, 1550, 1470, 1440, 1160, 735 cm^{-1} .

(v) (RS)-2-[2-(1,1-dimethylprop-1-yl)pyrimidin-5-yl]-3-methylmásečná kyselina

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ): 0,70 (t, 3H), 0,78 (d, 3H), 1,10 (d, 3H), 1,37 (s, 6H), 1,87 (m, 2H), 2,34 (m, 1H), 3,23 (d, 1H), 7,30 (š, 1H), 8,73 (s, 2H).

IČ (kapalný film): 2970, 1715, 1595, 1550, 1465, 1435, 1190 cm^{-1} .

P ř í k l a d 16

Tento příklad ilustruje přípravu 2,2-dimethylbutyronitrilu.

Roztok 5 g n-butyronitrilu v 50 ml suchého tetrahydrofuranu se ochladí na -78°C a za udržování teploty zhruba na -70°C se k němu postupně přidá 220 ml 1M roztoku lithium-hexamethylsilylazidu v tetrahydrofuranu. Výsledný roztok se 1,25 hodiny míchá při teplotě -70°C , načež se k němu postupně přidá 31 g methyljodidu. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti (cca 20°C), nechá se 18 hodin stát, pak se opatrně vnese do vody a produkt se extrahuje diethyletherem. Spojené organické vrstvy se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Olejovitý zbytek se vyčistí frakční destilací za atmosférického tlaku. Získá se 1,1 g 2,2-dimethylbutyronitrilu o teplotě varu $128 \text{ až } 129^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ): 0,98 (t, 3H), 1,24 (s, 6H), 1,47 (q, 2H).

IČ (kapalný film): 2990, 2950, 2790, 2240, 1470, 1390, 1370, 1015 cm^{-1} .

P ř í k l a d 17

Tento příklad ilustruje jednotlivé reakční stupně při přípravě 1-methylcyklopropankarbonitrilu.

(i) Příprava chloridu 1-methylcyklopropankarboxylové kyseliny

K míchanému roztoku 40 g komerční 1-methylcyklopropankarboxylové kyseliny (Aldrich Chemical Company Ltd.) ve 300 ml chloroformu se po částech přidá 59,7 g oxalylchloridu. Reakční směs se 3 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se těkavé složky oddestilují za atmosférického tlaku. Zbude 49 g světle žluté kapaliny, která podle plynové chromatografie obsahuje malé množství nezreagovaného oxalylchloridu. Tento produkt se používá bez dalšího čištění.

IČ (kapalný film): 2980, 1850, 1780, 1430, 1300, 1285, 1055, 1080, 930 cm^{-1} .

(ii) Příprava 1-methylcyklopropankarboxamidu

K 300 ml koncentrovaného vodného roztoku amoniaku, předem ochlazeného na 0°C , se postupně přidá roztok 49 g chloridu 1-methylcyklopropankarboxylové kyseliny ve 300 ml chloroformu. Reakční směs se samovolně zahřeje na 20°C a vyloučí se z ní bílá pevná sraženina, která se přidáním dalšího chloroformu znovu rozpustí. Organická vrstva se oddělí, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Pevný zbytek poskytne po překrystalování ze směsi chloroformu a n-hexanu 17,6 g 1-methylcyklopropankarboxamidu ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 148°C .

IČ (suspenze v parafinu): 3390, 3200, 1660, 1616, 1405, 1245, 1110, 880 cm^{-1} .

(iii) Příprava 1-methylcyklopropankarbonitrilu

Směs 7,0 g 1-methylcyklopropankarboxamidu a nadbytku oxidu fosforečného se zahřívá na 200°C , přičemž se z ní kontinuálně oddestilovává 1-methylcyklopropankarbonitril, který se v chladiči zkondenzuje a shromažďuje se v předloze. Získá se 2,3 g žádaného produktu o teplotě varu 126°C .

IČ (kapalný film): 2980, 2950, 2250, 1465, 1430, 1035, 955, 895 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ): 0,76 (m, 2H), 1,24 (m, 2H), 1,40 (s, 3H).

P ř í k l a d 18

Tento příklad ilustruje přípravu 4-(prop-2-i-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzylalkoholu, který je meziproduktem pro přípravu sloučeniny XII.

a) Směs 17,7 g pentafluorbenzaldehydu, 8,9 g bezvodého bromidu lithného a 50 ml N-methylpyrrolidonu se za míchání 2 hodiny zahřívá v dusíkové atmosféře na 160°C , načež se ochladí a vylije se do vody. Vyloučená pevná sraženina se odfiltruje, na filtru se promyje vodou

a vysuší se v exsikátoru nad oxidem fosforečným. Po tritraci s diethyletherem se získá 8,4 g pevného 4-brompentafluorbenzaldehydu tajícího při 105 až 108 °C.

IČ (suspenze v parafinu): 1700 cm^{-1} .

(b) K míchanému roztoku 8,2 g 4-brom-2,3,5,6-tetrafluorbenzaldehydu v 80 ml methanolu se za udržování teploty od -5 °C do +5 °C po částech přidá během 30 minut 1,0 g natriumborohydridu. Výsledná směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti (cca 18 °C), pak se vylije do vody, vysrážený bílý pevný produkt se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se na vzduchu. Získá se 7,5 g 4-brom-2,3,5,6-tetrafluorbenzylalkoholu o teplotě tání 60 až 62 °C.

IČ (suspenze v parafinu): 3400 (š), 1500 (š) cm^{-1} .

(c) K míchanému roztoku 8,4 g 4-brom-2,3,5,6-tetrahydrobenzylalkoholu v 50 ml suchého diethyletheru se postupně přidá 3,0 g dihydropyranu a 0,3 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové, směs se ještě dalších 15 minut míchá, načež se těkavější složky odpaří za sníženého tlaku. Olejovitý zbytek o hmotnosti 9,5 g je podle spektroskopické analýzy tvořen 2-(4-brom-2,3,5,6-tetrafluorbenzyloxy)tetrahydropyranem o čistotě cca 95 %.

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ): 4,6 (m, 3H), 3,9 (m, 2H), 1,6 (m, 6H).

(d) K roztoku 1,7 g 2-(4-brom-2,3,5,6-tetrafluorbenzyloxy)tetrahydropyranu v 50 ml suchého tetrahydrofuranu se za udržování teploty na -70 °C přikape v dusíkové atmosféře 2,3 ml 2,5M roztoku n-butyllithia v n-hexanu. Směs se ještě 2 hodiny míchá, pak se k ní přidá 1,1 g komplexu bromidu měďného a dimethylsulfidu, směs se další 2 hodiny míchá, přičemž přejde na čirý hnědavě žlutý roztok, k němuž se přikape 0,4 g propargylchloridu. Reakční směs se 1 hodinu chladí na -70 °C, pak se nechá během 4 hodin ohřát na teplotu místnosti a roztřepe se mezi diethylether a nasycený vodný roztok chloridu amonného. Etherická fáze se oddělí, promyje se vodou a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Po odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku se získá 1,4 g olejovitého zbytku sestávajícího z cca 60 % žádaného produktu ve směsi s cca 20 % 2-(2,3,5,6-tetrafluorbenzyloxy)tetrahydrofuranu a cca 20 % jiných neidentifikovaných materiálů. Tento produkt poskytne po vyčištění a separaci vysokou účinnou kapalinovou chromatografií na koloně se silikagelem, za použití směsi 9 objemových dílů n-hexanu a 1 objemového dílu diethyletheru jako elučního činidla, 0,8 g čistého 2-/4-(prop-2-in-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzyloxy/tetrahydropyranu.

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ): 4,6 (m, 3H), 3,9 (m, 2H), 3,6 (d, 2H), 2,0 (t, 1H), 1,6 (m, 6H).

IČ (kapalný film): 3300, 2700 cm^{-1} .

(e) Směs 0,8 g 2-/4-(prop-2-in-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzyloxy/tetrahydropyranu, 5 ml 2N kyseliny chlorovodíkové a 30 ml methanolu se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, načež se těkavější podíl odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se extrahuje diethyletherem, extrakty se spojí a po promytí vodou se vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Po odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku se získá olejovitý zbytek, který stáním zkrystaluje a poskytne 0,5 g 4-(prop-2-in-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzylalkoholu tajícího po překrystalování z petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) při 51 až 52 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ): 4,8 (s, 2H), 3,6 (m, 2H), 2,3 (šs, 1H), 1,0 (t, 1H).

IČ (suspenze v parafinu): 3400 cm^{-1} .

P ř í k l a d 19

Tento příklad ilustruje jednotlivé reakční stupně přípravy 3-benzyl-4-fluorbenzylalkoholu, který je meziproduktem při výrobě sloučenin XVIII, XLVII a L.

Stupeň 1: Příprava 3-brom-4-fluorbenzaldehydu

K suspenzi 90,4 g práškového chloridu hlinitého ve 100 ml suchého dichlormethanu, ochlazené na 0 °C, se přidá roztok 49,6 g 4-fluorbenzaldehydu ve 20 ml suchého dichlormethanu. Po přidání 70,4 g bromu se směs 16 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí, opatrně se vylije na led a extrahuje se dichlormethanem. Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným roztokem pyrosiřičitanu sodného, vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Tmavě červený olejovitý zbytek se vyčistí destilací za sníženého tlaku za použití Vigreuxovy kolony o výšce 10 cm. Získá se 45,7 g olejovitého 3-brom-4-fluorbenzaldehydu o teplotě varu 85 až 108 °C/1067 Pa.

Stupeň 2: Příprava 2-(3-brom-4-fluorfenyl)-1,3-dioxolanu

Směs 45,7 g 3-brom-4-fluorbenzaldehydu, 27,39 g ethylenglykolu, 0,225 g p-toluensulfonové kyseliny a 110 ml suchého toluenu se zahřívá k varu pod zpětným chladičem opatřeným Dean-Starkovou jímkou. Po 4,5 hodiny se v jímce shromáždí zhruba 12 ml vody a analýza vzorku reakční směsi plynovou chromatografií svědčí o tom, že již není přítomen žádný výchozí aldehyd. Reakční směs se promyje roztokem hydrogenuhlitanu sodného, roztokem chloridu sodného a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Po odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku se získá žlutý olejovitý zbytek, který po vyčištění destilací za sníženého tlaku poskytne 43,56 g 2-(3-brom-4-fluorfenyl)-1,3-dioxolanu o teplotě varu 68 až 106 °C/5 Pa.

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ): 4,1 (m, 4H), 5,8 (s, 1H), 7,0 - 7,7 (m, 3H).

Stupeň 3: Příprava 2-(3-benzyl-4-fluorfenyl)-1,3-dioxolanu

Tato sloučenina se připraví metodou analogickou postupu, který popsali Minato a spol. v Tetrahedron Letters, 21, 845, 1980.

K suspenzi 2,1 g aktivovaného zinkového prachu ve 20 ml suchého tetrahydrofuranu se v dusíkové atmosféře v jediné dávce přidá 2,77 g benzylbromidu. Reakční směs se za míchání ultrazvukem nechá 2 hodiny reagovat, pak se nechá 30 minut stát, načež se opatrně zfiltruje v dusíkové atmosféře. Zfiltrovaný roztok se pak v dusíkové atmosféře přidá k směsi 1 g 2-(3-brom-4-fluorfenyl)-1,3-dioxolanu a 0,05 g tetrakis-trifenylfosfínaladia (0) v 10 ml suchého tetrahydrofuranu. Směs se za míchání 48 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po této době svědčí analýza vzorku reakční směsi plynovou chromatografií o úplné nepřítomnosti výchozího materiálu. Reakční směs se ochladí, vylije se do diethyletheru, organická vrstva se oddělí, promyje se roztokem chloridu amonného, vodou a roztokem chloridu sodného, načež se vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Po odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku se získá žlutý olejovitý zbytek, který se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití petroletheru (teplota varu 40 až 60 °C) obsahujícího progresivně stoupající množství diethyletheru (od 10 do 20 % objemových) jako elučního činidla. Získá se 0,7 g 2-(3-benzyl-4-fluorfenyl)-1,3-dioxolanu, který se používá bez dalšího čištění.

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ): 4,0 (m, 6H), 5,7 (s, 1H), 6,8 - 7,5 (m, 8H).

Stupeň 4: Příprava 3-benzyl-4-fluorbenzaldehydu

Směs 0,7 g 2-(3-benzyl-4-fluorfenyl)-1,3-dioxolanu, 10 ml acetonu, 1 ml vody a 5 kapek koncentrované kyseliny sírové se 16 hodin míchá. Reakční směs se vylije do diethyletheru, organická vrstva se promyje roztokem hydrogenuhlitanu sodného, vodou a roztokem chloridu sodného, a vysuší se síranem hořečnatým. Po odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku se získá 0,59 g 3-benzyl-4-fluorbenzaldehydu, který se používá bez dalšího čištění.

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ): 4,10 (s, 2H), 7,20 (m, 6H), 7,75 (m, 2H), 9,90 (s, 1H).

IČ (kapalný film): 1700 cm^{-1} (C=O).

Stupeň 5: Příprava 3-benzyl-4-fluorbenzylalkoholu

Roztok 5 g 3-benzyl-4-fluorbenzaldehydu v 75 ml methanolu se ochladí na 0 °C, po částech se k němu přidá 1,34 g natriumborohydridu a směs se 1 hodinu míchá. Reakční směs se opatrně vylíje do směsi vody a diethyletheru, organická vrstva se oddělí, promyje se vodou a roztokem chloridu sodného a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Po odpaření rozpouštědel za sníženého tlaku se získá světle žlutý olejovitý zbytek, který po vyčištění v kuličkové destilační aparatuře poskytne 4,0 g 3-benzyl-4-fluorbenzylalkoholu o teplotě varu 120 °C/2,7 Pa.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ): 1,7 (šs, 1H), 4,0 (s, 2H), 4,6 (s, 2H), 7,0 - 7,3 (m, 8H).

IČ (kapalný film): 3600 - 3100 cm^{-1} (OH).

P ř í k l a d 20

Tento příklad ilustruje přípravu methyl-2-methoxy-4-methoxymethyl-3,5,6-trifluorbenzoátu jako vedlejšího produktu při výrobě methyl-4-methoxymethyl-2,3,5,6-tetrafluorbenzoátu a jeho konverzi na 2-methoxy-4-methoxymethyl-3,5,6-trifluorbenzylalkoholu, který je meziproduktem při výrobě sloučeniny XVI.

(i) 10 g methyl-4-brommethyl-2,3,5,6-tetrachlorbenzoátu (přípraven postupem popsaným v americkém patentovém spisu č. 4370346) se rozpustí v 10 ml suchého methanolu a roztok se při teplotě místnosti (cca 22 °C) přikape k roztoku methoxidu sodného v suchém methanolu, získanému rozpouštěním 1,5 g kovového sodíku ve 20 ml suchého methanolu. Po skončení přidává se nadbytek methanolu odpaří za sníženého tlaku, k zbytku se přidá voda, směs se okyslí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se ethylacetátem. Po vysušení extraktů bezvodým síranem hořečnatým a po odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku se částečně ztuhlý zbytek trituruje s petroletherem (teplota varu 40 až 60 °C). Vyloučený pevný materiál se odfiltruje. Tento pevný produkt rezultující ve výtěžku 4,0 g je podle NMR a IČ spektroskopie tvořen 4-methoxymethyl-2,3,5,6-tetrafluorbenzoovou kyselinou tající po překrytlování ze směsi petroletheru a chloroformu při 92 až 95 °C.

Filtrát se promyje zředěným roztokem hydroxidu sodného a vodou, oddělí se, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek o hmotnosti 1,4 g se vyčistí kapalinovou chromatografií s vysokou rozlišovací schopností (Gilson) za použití kolony se silikagelem a směsí tří objemových dílů petroletheru (teplota varu 40 až 60 °C) a jednoho objemového dílu diethyletheru jako elučního činidla. Získá se 600 mg pomaleji postupujícího produktu a 650 mg rychleji postupujícího produktu. Těmito produkty jsou podle NMR spektroskopie methyl-4-methoxymethyl-2,3,5,6-tetrafluorbenzoát, resp. methyl-2-methoxy-4-methoxymethyl-3,5,6-trifluorbenzoát.

(ii) Směs 600 mg methyl-2-methoxy-4-methoxymethyl-3,5,6-trifluorbenzoátu, 50 mg lithiumborohydridu a 20 ml suchého diethyletheru se 2 hodiny míchá, pak se nechá dalších 16 hodin stát při teplotě místnosti, načež se postupem popsaným v příkladu 4 izoluje žádaný produkt. Získá se 370 mg 2-methoxy-4-methoxymethyl-3,5,6-trifluorbenzylalkoholu identifikovaného NMR a IČ spektroskopii.

P ř í k l a d 21

Tento příklad ilustruje syntézu (RS)- ω -kyan-3-benzyl-4-fluorbenzylalkoholu, který je meziproduktem při výrobě sloučeniny XXVII.

K suspenzi 0,5 g 3-benzyl-4-fluorbenzaldehydu v 10 ml ledové kyseliny octové se za udržování teploty na 0 °C po částech přidá roztok 0,26 g kyanidu draselného ve 2 ml vody. Po 30 minutách se reakční směs nechá ohřát na teplotu místnosti (cca 25 °C), nechá se 16 hodin stát, načež se k ní přidá dalších 5 ml ledové kyseliny octové a v míchání při teplotě místnosti se pokračuje ještě 8 hodin. Výsledná směs se nechá 16 hodin stát, pak se

k ní přidá dalších 0,26 g kyanidu draselného v 1 ml vody, reakční směs se nechá 7 dnů stát, načež se zředí vodou a extrahuje se diethyletherem. Etherická vrstva se postupně promyje vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a roztokem chloridu sodného, vysuší se a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se podrobí chromatografii na sloupci silikagelu za použití hexanu obsahujícího 40 % objemových diethyletheru jako elučního činidla. Nejprve se izoluje 0,2 g 3-benzyl-4-fluorbenzaldehydu a potom 0,24 g ω -kyan-3-benzyl-4-fluorbenzylalkoholu ve formě bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, deuteriochloroform, hodnoty δ): 4,05 (2s, 2H), 5,45 (s, 1H), 7,1 - 7,4 (m, 7H), 7,9 - 8,0 (m, 1H).

Příklad 22

Tento příklad ilustruje jednotlivé reakční stupně přípravy Z-4-(3-chlorprop-2-en-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzylalkoholu, který je meziproduktem při výrobě sloučeniny XIV.

(i) Příprava Z-1-chlor-3-jodprop-1-enu

Roztok 4,05 g Z-1,3-dichlorpropenu a 6,0 g jodidu draselného v 75 ml suchého acetonu se 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení na teplotu místnosti (cca 25 °C) se reakční směs vylije do vodného roztoku thiosíranu sodného a extrahuje se diethyletherem. Organická fáze se promyje vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získá se 2,4 g Z-1-chlor-3-jodprop-1-enu ve formě oranžového oleje. Tento materiál se ihned používá v následujícím reakčním stupni.

Plynová chromatografie: retenční čas 1,04 minuty.

(ii) Příprava 2-[Z-4-(3-chlorprop-2-en-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzyloxy]tetrahydropyranu

K roztoku 1,7 g 2-[4-brom-2,3,5,6-tetrafluorbenzyloxy]tetrahydropyranu v 10 ml suchého tetrahydrofuranu se v atmosféře suchého dusíku za udržování teploty na -70 °C po částech přidá 2,5M roztok n-butyllithia v hexanu (3 ml). Po 30 minutách se v jediné dávce přidá 1,54 g komplexu bromidu mědného s dimethylsulfidem a reakční směs se nechá 15 minut reagovat při 0 °C. Po ochlazení na -70 °C se po částech přidá roztok 2,03 g Z-1-chlor-3-jodprop-1-enu ve 3 ml suchého tetrahydrofuranu, výsledná směs se další hodinu míchá při teplotě -70 °C, pak se ohřeje na teplotu místnosti (cca 25 °C), přidá se k ní vodný roztok chloridu amonného a směs se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se vysuší a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Oranžově zbarvený olejovitý zbytek se podrobí středotlaké chromatografii na sloupci silikagelu (aparatura Gilson), za použití petroletheru (teplota varu 40 až 60 °C) obsahujícího 5 % objemových diethyletheru jako elučního činidla. Získá se 2-[Z-4-(3-chlorprop-2-en-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzyloxy]tetrahydropyran ve formě směsi sestávající převážně z Z-isomeru.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ): 1,5 - 1,8 (m, 6H), 3,5 (m, 1H), 3,65 (d, 2H), 3,90 (m, 1H), 4,60 (d, 1H), 4,8 (m, 2H), 5,8 (q, 1H), 6,15 (m, 1H).

Plynová chromatografie: retenční čas 5,98 minuty.

(iii) Příprava Z-4-(3-chlorprop-2-en-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzylalkoholu

Tetrahydropyranylether připravený ve stupni (ii) se rozpustí ve 30 ml methanolu a k roztoku se za míchání přidá katalytické množství koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Po 2 hodinovém míchání se reakční směs zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje, vysuší se a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získá se 0,6 g Z-4-(3-chlorprop-2-en-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzylalkoholu ve formě bezbarvého oleje, který stáním tuhne.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, hodnoty δ): 3,65 (d, 2H), 4,8 (s, 2H), 5,85 (q, 1H), 6,2 (m, 1H).

IČ (kapalný film): 3640, 1490, 1300, 1250, 1040 cm^{-1} .

Plynová chromatografie: retenční čas 3,08 minuty.

P ř í k l a d 23

Tento příklad ilustruje jednotlivé reakční stupně přípravy 4-(2-chlorprop-2-en-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzylalkoholu, který je meziproduktem při výrobě sloučeniny XXIV.

(i) Příprava 2-/4-(2-chlorprop-2-en-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzyloxy/tetrahydropyranu

K roztoku 1,7 g 2-/4-brom-2,3,5,6-tetrafluorbenzyloxy/tetrahydropyranu v 10 ml suchého tetrahydrofuranu se v atmosféře suchého dusíku za udržování reakční teploty mezi -30 a -20 $^{\circ}\text{C}$ po částech přidá 2,3 ml 2,5M n-butyllithia v hexanu. Po 15 minutách se v jediné dávce přidá 1,2 g komplexu bromidu měďného s dimethylsulfidem, reakční teplota se 1 hodinu udržuje na -10 $^{\circ}\text{C}$, pak se přidá 1 ml 1,2-dichlorprop-2-enu a reakční směs se nechá ohřát na $+15$ $^{\circ}\text{C}$. Po 3 hodinách se k reakční směsi přidá nejprve voda a pak nasycený vodný roztok chloridu amonného a výsledná směs se extrahuje diethyletherem. Organická vrstva se promyje vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se podrobí středotlaké chromatografii na sloupci silikagelu (aparatura Gilson) za použití petroletheru (teplota varu 30 až 40 $^{\circ}\text{C}$) obsahujícího 10 % objemových diethyletheru jako elučního činidla. Získá se 1,5 g 2-/4-(2-chlorprop-2-en-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzyloxy/tetrahydropyranu.

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ): 1,4 - 1,9 (m, 6H), 3,4 - 4,0 (m, 2H), 3,8 (s, 2H), 4,45 - 5,0 (m, 3H), 5,2 (m, 2H).

IČ (kapalný film): 2950, 1630, 1470, 1260, 1050 cm^{-1} .

Plynová chromatografie: retenční čas 6,26 minuty.

(ii) Příprava 4-(2-chlorprop-2-en-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzylalkoholu

0,2 g tetrahydropyrandetheru připraveného ve stupni (i) se rozpustí v 6 ml methanolu a k roztoku se za míchání přidá několik kapek koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Výsledná směs se 6 hodin míchá, pak se nechá 14 hodin stát, načež se vylije do vody a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získá se 0,15 g 4-(2-chlorprop-2-en-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzylalkoholu ve formě oranžového oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ): 3,8 (šs, 2H), 4,8 (šs, 2H), 5,2, 5,25, (2s, 2H).

Plynová chromatografie: retenční čas 2,45 minuty.

P ř í k l a d 24

Tento příklad ilustruje jednotlivé reakční stupně přípravy 4-trimethylsilyl-2,3,5,6-tetrafluorbenzylalkoholu, který je meziproduktem při výrobě sloučeniny XXII.

(i) Příprava 2-/4-trimethylsilyl-2,3,5,6-tetrafluorbenzyloxy/tetrahydropyranu

K roztoku 1,5 g 2-/4-brom-2,3,5,6-tetrafluorbenzyloxy/tetrahydropyranu ve 43 ml suchého tetrahydrofuranu se v atmosféře suchého dusíku a za udržování teploty na -70 $^{\circ}\text{C}$ po částech přidá 2,9 ml 1,5M roztoku n-butyllithia v hexanu. Po přidání posledního podílu báze se reakční směs intenzívně purpurově zbarví. Po částech se přidá 1,6 ml chlortrimethylsilanu vysušeného nad oxidem hlinitým, což má za následek okamžité odbarvení směsi. Reakční směs se vylije do vody a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získá se 2-/4-trimethylsilyl-2,3,5,6-tetrafluorbenzyloxy/tetrahydropyran. Tento surový materiál, jehož čistota podle plynové chromatografie činí 94 %, se bez dalšího čištění ihned používá v následujícím reakčním stupni.

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ): 0,5 (s, 9H), 1,4 - 2,1 (m, 6H), 3,4 - 4,4 (m, 2H), 4,5 - 5,2 (m, 3H).

Plynová chromatografie: retenční čas 5,07 minuty.

(ii) Příprava 4-trimethylsilyl-2,3,5,6-tetrafluorbenzylalkoholu

Surový tetrahydropyranylether připravený ve stupni (i) se rozpustí ve 20 ml methanolu a k roztoku se za míchání přidají 3 kapky koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti (cca 25 °C), pak se vylíje do ethylacetátu, promyje se vodou a roztokem chloridu sodného a vysuší se. Po odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku se získá žlutý olejovitý zbytek, který se podrobí chromatografii na sloupci silikagelu, za použití petroletheru (teplota varu 40 až 60 °C) obsahujícího stoupající množství diethyletheru (od 10 % do 40 % objemových) jako elučního činidla. Získá se 0,79 g 4-trimethylsilyl-2,3,5,6-tetrafluorbenzylalkoholu.

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ): 0,4 (s, 9H), 1,9 (t, 1H), 4,8 (m, 2H).

$^{19}\text{F-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ vzhledem k CFCl_3): -128,75 (dd), -145,90 (dd).

IČ (kapalný film): 3640, 1450, 1275, 850 cm^{-1} .

Plynová chromatografie: retenční čas 2,24 minuty.

P ř í k l a d 25

Tento příklad ilustruje přípravu Z-4-(2,3-dichlorprop-2-en-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzylalkoholu, který je meziproduktem při výrobě sloučeniny XXIX.

Roztok 0,1 g 4-(prop-2-in-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzylalkoholu, 1,3 g chloridu měďnatého a 0,62 g chloridu lithného ve 23 ml suchého acetonitrilu se 40 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Výsledný tmavě zbarvený roztok se vylíje do zředěné kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se ethylacetátem. Organická fáze se promyje další zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, vysuší se a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získá se 0,1 g Z-4-(2,3-dichlorprop-2-en-1-yl)-2,3,5,6-tetrafluorbenzylalkoholu ve formě oranžově zbarveného oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ): 1,95 (šs, 1H), 3,95 (s, 2H), 4,8 (s, 2H), 6,35 (s, 1H).

IČ (kapalný film): 3400, 1490, 1285, 1055, 820 cm^{-1} .

Plynová chromatografie: retenční čas 3,82 minuty.

P ř í k l a d 27

Tento příklad ilustruje insekticidní vlastnosti produktů podle vynálezu.

Účinnost sloučenin podle vynálezu se zkoumá na řadě hmyzích škůdců. Testované látky se používají ve formě kapalných preparátů obsahujících 500, 250 nebo 100 ppm testované látky. Tyto preparáty se připravují tak, že se účinná látka rozpustí v acetonu a roztok se zředí vodou obsahující 0,01 % hmot. směčedla "LISSAPOL" NX (kondenzační produkt 1 mol nonylfenolu s 8 mol ethylenoxidu) na žádanou koncentraci účinné látky.

Provedení testu u jednotlivých škůdců je v zásadě stejné a spočívá v tom, že se pokusní škůdci položí na prostředí, jímž je obvykle hostitelská rostlina nebo potravina či krmivo, na nichž se škůdci živí a buď škůdci nebo prostředí, nebo škůdci i prostředí se ošetří připravenými preparáty. V době, která se obvykle pohybuje od 1 do 3 dnů po ošetření se pak zjistí mortalita škůdců.

V případě mouchy domácí (*Musca domestica*) se provádějí ještě dodatečné testy k stanovení ochromujícího účinku (knockdown effect) testovaných látek. Jednotlivé detaily jsou uvedeny v tabulce III.

Výsledky testů pro jednotlivé testované látky jsou uvedeny v tabulce IV, kde jsou ve druhém sloupci uvedeny dávky v ppm a pak pro jednotlivé škůdce mortality označované písmeny A, B nebo C, kde A znamená 80 až 100 % mortalitu nebo ochromující účinek, B představuje 50 až 79 % mortalitu nebo ochromující účinek a C znamená nižší než 50 % mortalitu nebo ochromující účinek.

V tabulce IV jsou jednotliví škůdci označováni kódovými označeními, přičemž druhy škůdců, nosné prostředí nebo krmivo a typ a trvání testu jsou uvedeny v tabulce III.

V tabulce III ve sloupci nadepsaném "typ testu" znamená výraz "kontaktní", že bylo ošetřeno jak prostředí, tak i škůdci, zatímco výraz "residuální" znamená, že nosné prostředí bylo ošetřeno před zamořením škůdci.

T a b u l k a III

kódové označení (tabulka IV)	druh škůdce	nosné prostředí/krmivo	typ testu	trvání testu (dny)
TUa	<i>Tetranychus urticae</i> (sviluška snovací - dospělci)	list fazolu	kontaktní	3
TUe	<i>Tetranychus urticae</i> (sviluška snovací - vajíčka)	list fazolu	kontaktní	3
MP	<i>Myzus persicae</i> (mšice broskvoňová)	list čínské zeli	kontaktní	3
NL	<i>Nilaparvata lugens</i> - nymfy	rostlina rýže	kontaktní	3
HV	<i>Heliothis virescens</i> (šedavka - larvy)	list bavlníku	residuální	3
DB	<i>Diabrotica balteata</i> - larvy	filtrační papír/ semeno kukuřice	residuální	3
BG	<i>Blattella germanica</i> (rus domácí - nymfy)	hrnek z plastické hmoty	residuální	3
MD	<i>Musca domestica</i> (moucha domácí - dospělci)	vata/cukr	kontaktní	1
MD/KD	<i>Musca domestica</i> (moucha domácí - dospělci)	vata/cukr	knockdown	4 hodiny
SP	<i>Spodoptera exigua</i> - larvy	list bavlníku	residuální	3

T a b u l k a IV

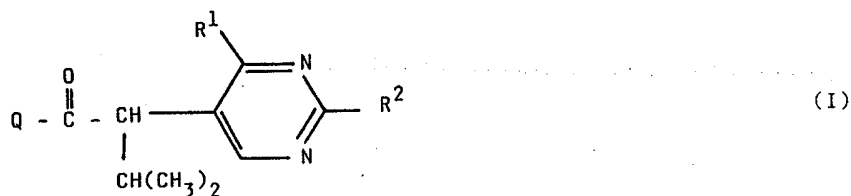
sloučenina	dávka (ppm)	TUa	TUe	MP	NL	MD/KD	MD	BG	HV	SP	DB
I	500	A	C	A	C	-	B	A	A	-	C
II	500	A	C	A	C	-	A	C	A	-	B
III	500	A	A	A	C	A	A	C	A	-	C
IV	500	A	A	A	C	A	A	C	A	-	C

slouče- nina	dávka (pmp)	TUa	TUe	MP	NL	MD/KD	MD	BG	HV	SP	DB
V	500	A	A	A	C	A	A	B	A	-	C
VI	500	A	A	B	C	C	C	C	C	-	C
VII	500	A	A	A	B	A	A	B	B	-	C
VIII	500	A	C	B	C	B	C	C	B	-	C
IX	500	A	A	A	C	A	B	C	A	-	C
X	500	A	A	A	C	A	A	C	A	-	C
XI	500	A	A	A	C	A	A	B	A	-	A
XII	500	A	A	A	C	A	A	B	A	-	A
XIII	500	A	A	A	B	A	A	B	-	-	A
XIV	500	A	A	A	B	A	B	C	-	-	B
XV	500	A	A	A	A	A	A	C	A	A	C
XVI	500	A	A	A	A	A	A	C	A	A	A
XVII	500	A	A	C	C	C	C	C	C	C	C
XVIII	500	A	A	A	B	A	A	C	A	A	C
XIX	500	A	A	C	C	A	A	C	C	A	C
XX	500	A	A	A	A	C	C	C	A	A	C
XXI	500	A	A	A	C	B	A	C	A	A	A
XXII	500	A	A	B	C	A	A	C	A	A	A
XXIII	500	A	C	A	A	C	C	C	A	C	A
XXIV	500	A	A	A	C	A	C	C	C	C	C
XXV	500	A	A	A	C	C	C	C	A	A	A
XXVI	500	A	A	C	C	C	C	B	B	A	A
XXVII	500	A	C	A	B	A	A	C	A	B	C
XXVIII	500	A	C	C	A	A	C	C	C	C	C
XXIX	500	A	A	A	C	A	A	C	C	B	B
XXX	500	A	A	A	C	A	A	-	A	A	A
XXXI	500	A	A	A	C	A	C	C	B	A	C
XXXII	500	A	A	A	A	A	A	C	B	A	A
XXXIII	500	A	C	A	C	A	A	C	C	A	B
XXXIV	500	B	C	C	C	A	C	C	C	C	C
XXXV	500	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A
XXXVI	500	A	C	C	C	B	B	C	C	A	C
XXXVII	250	C	A	A	B	C	C	C	A	A	C
XXXVIII	500	A	C	A	C	A	A	A	A	A	A
XXXIX	500	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A
XL	500	A	C	A	B	A	A	A	A	A	A
XLI	500	A	B	A	A	A	A	A	B	A	A

slouče- nina	dávka (pmp)	TUa	TUe	MP	NL	MD/KD	MD	BG	HV	SP	DB
XLII	500	A	A	A	A	A	A	C	B	A	C
XLIII	500	A	A	A	A	A	A	C	B	A	A
XLIV	500	A	A	A	C	A	B	C	A	B	C
XLV	500	A	A	A	A	A	A	B	C	A	B
XLVI	100	A	C	A	C	C	A	B	C	A	A
XLVII	500	C	C	A	C	C	A	C	A	A	C
XLVIII	500	A	A	A	A	A	A	A	C	A	A
XLIX	500	B	B	A	C	A	A	C	A	A	A
L	500	C	A	B	C	C	A	C	A	A	C
LI	100	A	A	A	C	C	A	C	B	A	A
LII	500	A	A	A	A	A	A	C	A	A	A

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Insekticidní a akaricidní prostředek, vyznačující se tím, že jako účinnou složku obsahuje insekticidně nebo akaricidně účinné množství sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém

R^1 představuje atom vodíku nebo halogenu,

R^2 znamená v α -poloze rozvětvenou alkylovou skupinu nebo cykloalkylovou skupinu, které obsahují 3 až 6 atomů uhlíku a

Q představuje skupinu -OR, kde R znamená zbytek obecného vzorce B



ve kterém

X znamená kyslík, síru, vinylenovou skupinu nebo zbytek vzorce $-CR^5=Y-$, kde Y je dusík nebo skupina CR^5 ,

R^4 představuje atom vodíku, methylovou skupinu, kyanoskupinu nebo ethynylovou skupinu,

jednotlivé symboly R^5 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku, atomy halogenů, alkoxy skupiny obsahující do 4 atomů uhlíku a alkylové skupiny obsahující do 4 atomů uhlíku, popřípadě substituované halogenem,

n má hodnotu 0, 1 nebo 2 a

R^6 znamená atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu obsahující do 4 atomů uhlíku, alkoxy skupinu obsahující do 4 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující do 6 atomů uhlíku, halogenalkenylovou skupinu obsahující do 6 atomů uhlíku, alkinylovou skupinu obsahující do 4 atomů uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu obsahující celkem nejvýše 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, fenoxyskupinu nebo benzylovou skupinu, fenoxyskupinu nebo benzylovou skupinu, nebo fenylovou, fenoxyllovou či benzylovou skupinu substituované halogenem nebo alkylem.

2. Prostředek podle bodu 1, vyznačující se tím, že jako účinnou látku obsahuje sloučeninu shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém

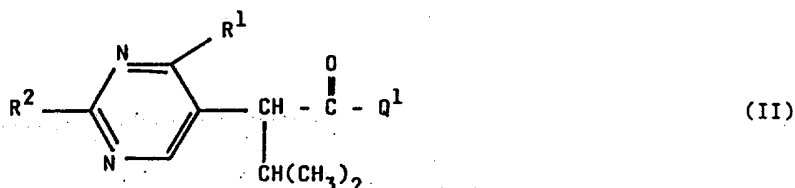
R^1 znamená atom vodíku,

R^2 představuje v Δ -poloze rozvětvenou alkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku a

Q má význam jako v bodu 1.

3. Způsob výroby účinných látek obecného vzorce I podle bodu 1, vyznačující se tím, že se

(a) kyselina obecného vzorce II



ve kterém

Q^1 znamená hydroxylovou skupinu a

R^1 a R^2 mají význam jako v bodu 1,

nechá reagovat s alkoholem obecného vzorce III



(III)

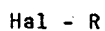
ve kterém

R má význam jako v bodu 1,

v přítomnosti kyselého katalyzátoru nebo dehydratačního činidla, nebo že se

(b) halogenid kyseliny odpovídající shora uvedenému obecnému vzorci II, v němž Q^1 představuje atom halogenu a R^1 a R^2 mají význam jako v bodu 1, nechá reagovat s alkoholem shora uvedeného obecného vzorce III, kde R má význam jako v bodu 1, v přítomnosti báze, nebo že se

(c) kyselina shora uvedeného obecného vzorce II, v němž Q^1 představuje hydroxylovou skupinu, nebo její sůl s alkalickým kovem, nechá reagovat s halogenidem obecného vzorce IV



(IV)

ve kterém

Hal znamená atom halogenu a

R má význam jako v bodu 1,

nebo s jeho kvarterní amoniovou solí

nebo že se

(d) alkylester odpovídající obecnému vzorci II, v němž Q^1 představuje alkoxykupinu obsahující do 6 atomů uhlíku a R^1 a R^2 mají shora uvedený význam, nechá reagovat s alkoholem shora uvedeného obecného vzorce III k proběhnutí transesterifikační reakce.