

Дана заявка є конвенційною заявкою, заснованою на заявці на патент США № 60/088 398, поданій 5 червня 1998р.

Даний винахід відноситься до деяких нових заміщених гетероциклічних сполук, способів синтезу нових заміщених гетероциклічних сполук, способу боротьби із захворюваннями Take-All рослин, особливо зернових сільськогосподарських культур, за допомогою використання даних сполук, та фунгіцидних композицій для боротьби із захворюваннями Take-All.

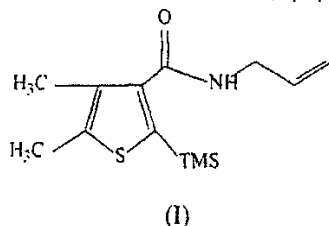
Захворювання Take-All є серйозною проблемою при вирощуванні зернових сільськогосподарських культур, зокрема, пшениці та ячменю. Це захворювання викликає грибок *Gaeumannomyces graminis* (Gg), що живе у ґрунті. Грибок заражає коріння рослини і проростає через тканину кореня, спричиняючи чорну гниль. Зростання грибка у корінні та нижніх стеблинах перешкоджає доступу до рослини достатньої кількості води і/або поживних речовин з ґрунту, і виявляється в ослабленні рослини та, у важких випадках захворювання, в утворенні «білого колоса», який є безплідним або містить декілька висохлих зернин. У результаті має місце втрата урожаю. Вид *Gaeumannomyces* також заражають інші зернові культури, наприклад, рис та овес; і дерен.

У цей час першочерговим засобом запобігання втраті урожаю унаслідок зараження ґрунту Gg є чергування вирощуваної культури з культурою, яка стійка до Gg. Однак, в областях, де першорядними культурами є зернові культури, зміна культур є небажаною практикою і надто бажано мати ефективний агент для боротьби.

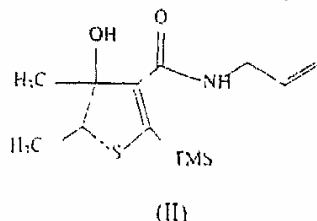
У патенті США. №5486621, повний зміст якого включений сюди для відома, описана унікальна фунгіцидна сполука, 4,5-диметил-N-2-пропеніл-2-(триметилсиліл)-3-тіофенкарбоксамід, який забезпечує чудове та раптове приглушення захворювання Take-All. Метою даного винаходу є надання нових способів синтезу цього унікального фунгіциду. Крім того, у міжнародній заявці №PCT/US92/08633 описаний широкий спектр сполук, ефективних проти захворювання Take-All. Цілями даного винаходу також є надання додаткових нових сполук, які приглушують зростання Gg у ґрунті для зниження втрат урожаю, та нових способів отримання таких сполук. Наступними об'єктами даного винаходу є ефективний спосіб боротьби із захворюванням Take-All рослин та фунгіцидні композиції, які можуть використовуватися для боротьби із захворюванням Take-All як засоби обробки насіння або обробки ґрунту.

Ці та інші цілі та об'єкти винаходу будуть зрозумілі фахівцям у даній області з наступного опису винаходу.

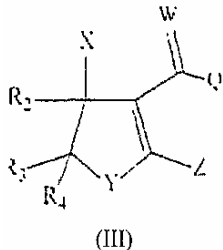
Фунгіцидна сполука 4,5-диметил-N-2-пропеніл-2-(триметилсиліл)-3-тіофенкарбоксамід, яка заявлена у патенті США №5486621, формули (I):



продемонструвала чудовий та несподіваний ефект боротьби із зростанням грибка *Gaeumannomyces graminis* (Gg), який живе у ґрунті. Даний винахід надає новий спосіб синтезу даної фунгіцидної сполуки, у якому використовується сполука аліламід 4-гідрокси-4,5-диметил-2-триметилсиланілдігідротіофен-3-карбонової кислоти. Формула (II):



Крім того, несподівано було виявлено, що сполука формули (II) сама забезпечує боротьбу із захворюванням Take-All. Тому припускається, що сполуки формули (III) також забезпечують таку боротьбу. Сполука формули (III):



або його сільськогосподарські прийнятна сіль, у яких:

Q являє собою -NH, S або O;

W являє собою O або S;  
X являє собою -OH, -OAc, -OR, де R є нижчим алкілом;  
Y являє собою S, O або -NH;  
Z являє собою -Si(R)<sub>3</sub>, -C(R)<sub>3</sub>, іде R є нижчим алкілом;  
R<sub>1</sub> є нижчим алкілом, алілом або пропаргілом;  
R<sub>2</sub> є нижчим алкілом або арилом; та  
R<sub>3</sub> та R<sub>4</sub> незалежно вибрані з водню, нижчого алкілу та арилу;  
необов'язково, R<sub>2</sub> та R<sub>3</sub> разом утворюють 5- або 6-членне кільце.

Термін «алкіл», який використовується у даному описі, якщо не вказано інше, означає алкільний радикал з прямим або розгалуженим ланцюгом, якщо не вказано інше, який містить від 1 до 10 атомів вуглеводу.

У даному описі термін «арил», якщо не вказано інше, означає феніл, заміщений алкілом, алкокси, галогеном, нітро або ціано.

Даний винахід також надає способи використання та синтезу фунгіцидних сполук формул (I) - (III), способи боротьби з Gg, які включають нанесення фунгіцидних ефективних кількостей сполук формул (I) - (III), та фунгіцидні композиції для використання у боротьбі з Gg.

Боротьба із захворюваннями, які спричиняються Gg, включаючи Take-Ail, з використанням хімічного агента боротьби може виконуватися кількома шляхами. Агент може вноситися безпосередньо у ґрунт, заражений Gg, наприклад, під час посадки разом з насінням. Альтернативно, він може застосовуватися після посадки та проростання. Композиції для застосування до ґрунту включають глиняні гранули, які можуть вноситися у борозни, у вигляді гранул для розкидної сівби або у вигляді гранул, які просочилися добривами. Крім того, агент може вноситися до ґрунту у вигляді спрею до або після проростання та появи сходів.

Однак, є переважним застосування його до насіння у оболонці перед посадкою. Даний прийом широко використовується для багатьох сільськогосподарських культур для надання фунгіцидів для боротьби з різними фітопатологічними грибами.

Композиції даного винаходу можуть включати фунгіцидні ефективні кількості одної або більше сполук, описаних вище, та один або більше ад'ювантів. Активний інгредієнт може бути присутнім у таких композиціях у кількостях від близько 0,01 до близько 95% мас. Інші фунгіциди також можуть бути включені для забезпечення більш широкого спектра фунгіцидної дії або для посилення боротьби із захворюваннями Take-Ail, яка забезпечується сполукою даного винаходу. Вибір фунгіцидів залежить від сільськогосподарської культури та захворювань, які можуть бути загрозою для даної культури у місцевості, яка представляє інтерес.

Фунгіцидні композиції даного винаходу, включаючи концентрати, які вимагають розбавлення перед застосуванням, можуть містити, принаймні, один активний інгредієнт та ад'ювант у рідкій або твердій формі. Композиції можуть бути одержані змішуванням активного інгредієнта з ад'ювантом, який включає розріджувач, екстендери, агрономічно прийнятні носії та кондиціонуючі агенти для отримання композицій у формі твердих речовин у вигляді тонко здрібнених частинок, гранул, кульок, розчинів, дисперсій або емульсій. Таким чином, вважають, що активний інгредієнт може використовуватися з ад'ювантом, таким як тонкоздрібнена тверда речовина, рідина органічного походження, вода, змочувальний агент, диспергуючий агент, емульгуючий агент або будь-яке придатне поєднання цих агентів.

Вважається, що придатні змочувальні агенти включають алкілбензол та алкілнафталін сульфонати, сульфоновані жирні спирти, аміни або амідні кислот, складний ефір кислот з довгим ланцюгом та ізотіоната натрію, складний ефір сульфосукцинату натрію, сульфоновані або сульфоновані складні ефіри жирних кислот, нафтові сульфонати, сульфоновані рослинні масла, дитретичні ацетиленові гліколі, поліоксіетиленові похідні алкілфенолів (особливо ізооктилфенолу та нонілфенолу) та поліоксіетиленові похідні складного ефіру моно-вищих жирних кислот та ангідридів гекситу (наприклад, сорбітан). Переважними диспергуючими агентами є метилцелюлоза, полівініловий спирт, лігнін сульфонати натрію, полімерні алкілнафталінсульфонати, нафталінсульфонатнатрію, поліметилбензонафталінсульфонат та нейтралізовані поліоксіетиленові похідні або алкілфенолфосфати із заміщенням кільцем.

Можуть також використовуватися стабілізатори для отримання стабільних емульсій, такі як алюмосилікат магнію та ксантанова смола.

Інші готові форми композицій можуть включати душові концентрати, які включають від близько 0,1 до близько 60% мас. активного інгредієнта у відповідному екструдері, що необов'язково включають інші ад'юванти для поліпшення властивостей зберігання та поводження з ними, наприклад, графіт. Ці дуети можуть розріджуватися для застосування у концентраціях у інтервалі від близько 0,1 до близько 10% мас.

Концентрати також можуть представляти водні емульсії, які отримують перемішуванням неводного розчину не розчинного у воді активного інгредієнта та емульгуючого агента з водою доти, доки суміш не буде однорідною, і потім гомогенізацією з отриманням стабільної емульсії дуже тонкоздріблених частинок. Або вони можуть являти собою водні суспензії, які отримують подрібненням суміші не розчинного у воді активного інгредієнта та змочувальних агентів з отриманням суспензії, яка характеризується надто дрібним розміром частинок, так, щоб при розбавленні вона була дуже однорідною. Вважають, що відповідні концентрації даних готових форм композицій складають від близько 0,1 до близько 60%, переважно від близько 5 до близько 50% мас. активного інгредієнта.

Концентрати можуть представляти розчини активного інгредієнта у відповідних розчинниках разом з поверхово-активними речовинами. Відповідні розчинники для активних інгредієнтів даного винаходу, для використання при обробці насіння, включають пропіленгліколь, фуфуріловий спирт, інші спирти або гліколі,

та інші розчинники, які практично не впливають на проростання насіння. Якщо активний інгредієнт призначений для внесення у ґрунт, тоді корисними є такі розчинники, як N,N-диметилформамід, диметилсульфоксид, N-метилпіролідон, вуглеводні та прості ефіри, які не змішуються з водою, складні ефіри або кетон.

Композиції концентрату звичайно містять від близько 1,0 до близько 95 частин (переважно приблизно 5-60 частин) активного інгредієнта, від близько 0,25 до близько 50 частин (переважно біля 1-25 частин) поверхово-активної речовини і, якщо потрібно, від близько 4 до близько 94 частин розчинника, причому, всі частини с ваговими з розрахунку на загальну вагу концентрату.

Для застосування до ґрунту під час посадки може використовуватися готова форма у вигляді гранул. Гранули являють собою фізично стабільну композицію у вигляді частинок, яка включає, принаймні, один активний інгредієнт, приєднаний до матриці або поширений по основній матриці з інертного екстендера у вигляді тонкоздріблених частинок. Для того, щоб сприяти виділенню активного інгредієнта з частинок у композиції може бути присутня поверхово-активна речовина, така як вищезазначені, або, наприклад, пропіленгліколь. Природні глини, пірофіліти, іліт та вермикуліт є прикладами відповідних класів мінеральних екстендерів у вигляді частинок. Переважними екстендерами є пористі, абсорбційні, попередньо сформовані частинки, такі як заздалегідь сформовані та просіяні частинки атапульгіта або розширені теплом частинки вермикуліту, та тонкоздріблені глини, такі як каолінові глини, гідратований атапульгіт або бентонітові глини. Ці екстендери розприскуються або змішуються з активним інгредієнтом з отриманням фунгіцидних гранул.

Композиції даного винаходу у вигляді гранул можуть містити від близько 0,1 до близько 30 частин мас. активного інгредієнта на 100 частин мас. глини, і від 0 до близько 5 частин мас. поверхово-активної речовини на 100 частин мас. глини у вигляді частинок.

Спосіб використання фунгіцидної сполуки даного винаходу можна здійснювати змішуванням композиції, яка включає активний інгредієнт, з насінням до посадки, у кількості від близько 0,01 до близько 50 г на кілограм насіння, переважно від близько 0,1 до близько 5г на кілограм, і більш переважно, від близько 0,2 до близько 2г на кілограм. Якщо бажано застосування до ґрунту, сполуки можна застосовувати у кількості від близько 10 до близько 1000г на гектар, переважно від близько 50 до близько 500г на гектар. Більш високі норми витрати необхідні для випадків легких ґрунтів або випадання великої кількості опадів, або і того та іншого.

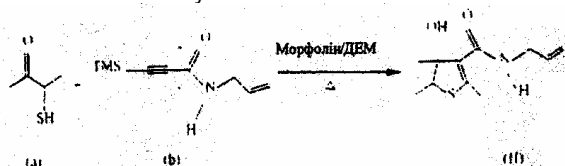
Сполука 4,5-диметил-N-2-пропеніл-2-(триметилсиліл)-3-тіофенкарбоксамід (формула I) може бути ефективно синтезована дегідратацією аліламідів 4-гідрокси-4,5-диметил-2-триметилсиланілдігідротіофен-3-карбоною кислотою (формула II). Дегідратація може проводитися з використанням слабкої кислоти, такої як щавлева кислота, або м'якого дегідратуючого агента, такого як оцтовий ангідрид, у розчинниках, таких як диметоксетан або толуол, або простим нагріванням сполуки формули (II) в інертному високо киплячому розчиннику, такому як ксилол. Сполука формули (III) може бути отримана взаємодією  $\alpha$ -меркапто-,  $\alpha$ -гідрокси- та  $\alpha$ -амінокетонів (які можуть бути отримані за описаними у літературі способами або фахівцями у даній області) з відповідними ацетиленовими амідами або складним ефіром у присутності основи. Переважні основи включають аліфатичні повторні або третинні аміни або алкоксиди лужних металів. Переважні розчинники включають ефірні розчинники, такі як діетоксиметан або третбутилметиловий ефір, або ароматичні розчинники, такі як толуол.

Ацетиленові аміді та складний ефір, у свою чергу, можуть бути отримані за допомогою декількох різних методів. Наприклад, взаємодією відповідних та легко доступних ацетиленів з сильними основами, такими як н-бутиллітій або діізопропіламід літію, які дають ацетилід літію, який піддають взаємодії з відповідними ізоціанатами з отриманням амідів. Альтернативно, силілацетилені можуть зазнавати взаємодії з ізоціанатами у присутності кислотних каталізаторів, таких як хлорид алюмінію або метансульфокислота, даючи амід. Заміщення ізоціанатів відповідними хлорформіатами дає відповідний складний ефір.

Інші сполуки винаходу (тобто  $W=S$ ;  $X=OAc$  або  $OR$ ) можуть бути отримані з продукту циклізації за методами, відомими фахівцям у даній області.

Прикладами способів, за допомогою яких може бути синтезована фунгіцидна сполука формули (II), аліламід 4-гідрокси-4,5-диметил-2-триметилсиланілдігідротіофен-3-карбоною кислоти, є наступні способи:

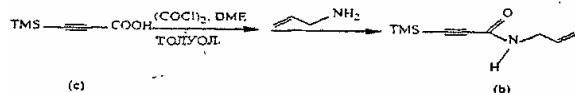
Спосіб синтезу 1



де морфолін є основою і ДЕМ (діетоксиметан) є розчинником. Розчин 3-меркапто-2-бутанона (a) та основи нагрівають до температури кипіння із зворотним холодильником та обробляють N-аліл-3-триметилсилілпропіоловим амідом (b). Прикладами основ, які можуть бути використані, є гідрид натрію, аліфатичний, циклічний або ароматичний амін або алкоксид лужного металу. Прикладами аліфатичних змінних основ є триетиламін, 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан (ДАБЦО) або 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (ДБУ); прикладами циклічних вторинних амінів є піролідін та морфолін; та прикладом ароматичного аміну є піридин. Переважні розчинники включають протонні розчинники, такі як вода та метанол; ароматичні розчинники, такі як толуол та хлорбензол; аліфатичні, такі як гептан; та прості ефірні, такі як тетрагідрофуран, діетоксиметан, трет-бутилметиловий ефір; і диметилсульфоксид (ДМСО). Найбільш переважним розчинником є діетоксиметан. Суміш нагрівають при температурі від близько 60 до близько 100°C в атмосфері азоту. Додають додаткові порції 3-меркапто-2-бутанона і нагрівання продовжують доти,

доки не витрачається пропіоловий амід. Суміш охолоджують та випаровують при зниженому тиску. Залишок екстрагують у гарячий гептан, фільтрують і отриманий розчин залишають охолоджуватися (баня лід/сіль). Отриманий твердий осад збирають фільтруванням і сушать з отриманням аліаміду 4-гідрокси-4,5-диметил-2-триметилсиланілдігідротіофен-3-карбонової кислоти. Приклади алкоксидів лужних металів включають метоксид натрію, трет-бутоксид натрію та трет-амілат натрію. Переважною основою є трет-амілат натрію; найбільш переважним є морфолін.

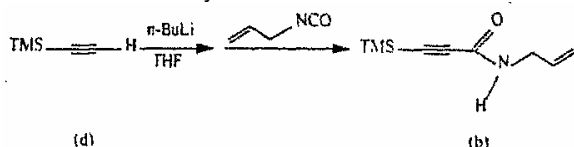
Сполука (b), N-аліл-3-триметилсилілпропіоловий амід, один з вихідних матеріалів, який використовуються для синтезу фунгіцидної сполуки формули (II) даного винаходу, може бути синтезовано різними способами. Приклади способів, за якими можуть синтезуватися сполуки (b), представлені нижче.



де TMS означає триметилсиліл, хлоруючим реагентом є  $(\text{COCl})_2$  (оксалілхлорид), каталізатором є ДМФ або DMF (диметилформамід) і розчинником є толуол.

Реакцію проводять доданням каталітичної кількості диметилформаміду до розчину 3-триметилсилілпропіолової кислоти у толуолі. Доки отриману суміш перемішують і витримують при температурі від близько 2 до близько  $7^\circ\text{C}$ , переважно, при близько  $5^\circ\text{C}$ , до неї по краплях додають оксалілхлорид протягом 90 хвилин з отриманням проміжного хлорангідриду кислоти. Приклади реагентів, які можуть бути використані для отримання проміжного хлорангідриду кислоти, включають хлоруючі реагенти: оксалілхлорид, оксихлорид фосфору та тіонілхлорид, каталізатор ДМФ та необов'язкові розчинники тетрагідрофуран та толуол. Після завершення додання реакційну суміш залишають підігріватися до кімнатної температури та перемішують до завершення утворення проміжного хлорангідриду кислоти. Надлишок оксалілхлориду видаляють перегонкою і по краплях додають аліамін протягом близько 10 хвилин. Температуру реакції підтримують між близько  $10^\circ\text{C}$  та близько  $30^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш потім екстрагують водою та органічний шар випаровують, отримуючи продукт, N-аліл-3-триметилсилілпропіоловий амід.

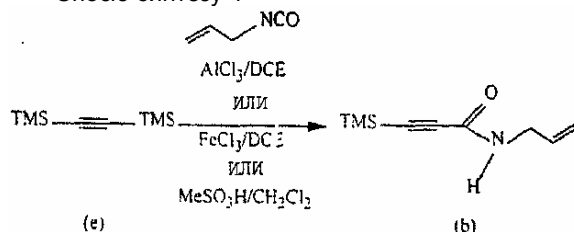
Спосіб синтезу 3



де TMS є триметилсилілом, основою є n-BuLi (н-бутиллітій) і розчинником є ТГФ або THF (тетрагідрофуран).

Реакцію проводять розчиненням триметилсилілацетилену у розчиннику. Переважні розчинники включають ефірні, такі як ТГФ, діетоксиметан та трет-бутилметиловий ефір. При температурі близько  $0^\circ\text{C}$  по краплях додають сильну основу протягом близько 15 хвилин. Прикладами сильних основ є н-бутиллітій та літійдіізопропіламід. При підтримці температури близької до  $0^\circ\text{C}$ , по краплях додають розчин алілізоціанату у розчиннику протягом приблизно 15 хвилин. Потім по краплях додають триметилсилілхлорид. Після витримання реакційної суміші при температурі близько  $0-10^\circ\text{C}$  протягом близько 3 годин, реакційну суміш гасять водним хлоридом амонію та екстрагують дихлорметаном. Розчинник випаровують, отримуючи продукт, N-аліл-3-триметилсилілпропіоловий амід.

Спосіб синтезу 4

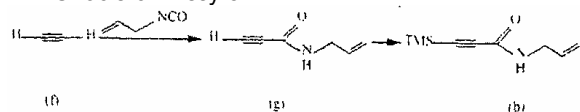


де TMS є триметилсилілом, розчинниками є метиленхлорид або DCE (ДХЕ, 1,2-дихлоретан) і кислотними каталізаторами є хлорид алюмінію ( $\text{AlCl}_3$ ), хлорид заліза ( $\text{FeCl}_3$ ) або метансульфоокислота ( $\text{MeSO}_3$ ).

Розчин біс(триметилсиліл)ацетилену та алілізоціанату у сухому розчиннику обробляють надлишком (принаймні, 2 молярних еквівалента) кислотного каталізатора. Переважними каталізаторами є хлорид алюмінію, хлорид заліза та метансульфоокислота; найбільш переважним кислотним каталізатором є метансульфоокислота. Кислотні каталізатори, які, як було виявлено, не працюють у даній реакції, включають: тетрахлорид титана, хлорид цинку (у діетиловому ефірі), іонообмінні смоли Amberlyst 15 і Dowex 50 та газоподібна соляна кислота у діоксані. 1,2-дихлоретан та о-дихлорбензол є переважними розчинниками, найбільш переважним розчинником є дихлорметан. Концентрація біс(триметилсиліл)ацетилену у вказаній вище реакції переважно є 1 молярною або меншою. Реакцію контролюють за допомогою газової хроматографії, і коли утворення продукту завершується, суміш виливають у воду або насичений бікарбонат натрію та екстрагують етилацетатом. Органічну фазу промивають водою та насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і випаровують з

отриманням масла. Коли метансульфокислоту використовують як каталізатор, масло може бути використано без подальшого очищення. Якщо як каталізатор використовують хлорид алюмінію, масло переганяють у вакуумі в апараті Кюгельрора (від близько 100 до близько 130°C, під тиском від близько 0,5 до близько 1,0 Torr) з отриманням N-аліл-3-триметилсилілпропіолового аміду.

#### Спосіб синтезу 5



де TMS є триметилсилілом.

N-аліл-3-триметилсилілпропіоловий амід (b) також може бути одержаний обробкою ацетилену сильною основою, такою як н-бутиллітій або діізопропіламід літію, у апротонному розчиннику, такому як тетрагідрофуран або діетоксиметан. Отриманий ацетилід літію обробляють алілізоціанатом in situ з отриманням N-алілпропіолового аміду. Нарешті, обробка N-алілпропіолового аміду триметилсилілхлоридом у присутності основи дає N-аліл-3-триметилсилілпропіоловий амід.

Наступні приклади ілюструють деякі з цих способів синтезу сполуки формули (II). Ці приклади ніяким чином не призначені для обмеження даного винаходу.

Тонкошарову хроматографію використовують для контролю проходження реакції і її проводять за допомогою елювання з вартованими концентраціями суміші етилацетат/гексани. Всі реагенти закуповувалися у Aldrich або Lancaster та використовувалися без очищення.

#### Приклад 1

Отримання аліламіду 4-гідрокси-4,5-диметил-2-триметил-силанілдігідротіофен-3-карбонової кислоти (формула (II)) з N-аліл-3-триметилсилілпропіолового аміду (сполука (b))

Таблиця 1

Сполука	Мол. маса	Заг. маса	Заг. об'єм	Заг. моль
3-меркапто-2-бутанон	104	3,5г	3,2мл	0,034
Морфолін	87	1,5г	1,5мл	0,017
Діетоксиметан	104	16,8г	20мл	0,16
N-аліл-3-триметилсиліл пропіоловий амід (b)	181	3,04г	--	0,017

-- не вимірювався

Розчин 3-меркапто-2-бутанону (2,1г, 0,020 моль) та морфоліну (1,5г, 0,017 моль) у діетоксиметані (20мл) нагрівають до температури кипіння із зворотним холодильником та обробляють N-аліл-3-триметилсилілпропіоловим амідом (3,04г, 0,017 моль). Суміш нагрівають при температурі кипіння із зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом ночі. Додають додаткову порцію 3-меркапто-2-бутанону (0,7г, 0,0067 моль) і нагрівання продовжують протягом ще 4 годин. Додають кінцеву порцію 3-меркапто-3-бутанону (0,7г, 0,0067 моль), нагрівання продовжують протягом 4 годин при температурі кипіння із зворотним холодильником, потім суміш охолоджують та випаровують при зниженому тиску. Залишок екстрагують двома 40мл порціями гарячого гептану, фільтрують та залишають охолоджуватися (баня лід/сіль). Отриманий твердий осад збирають фільтруванням і сушать, отримуючи 4,0г аліламіду 4-гідрокси-4,5-диметил-2-триметилсиланілдігідротіофен-3-карбонової кислоти (вихід 84%).

#### Приклад 2

Отримання N-аліл-3-триметилсилілпропіолового аміду (сполука (b)) з 3-триметилсилілпропіолової кислоти (сполука (c))

Таблиця 2

Сполука	Мол. маса	Маса	Об'єм	Моль
3-триметилсилілпропіолова кислота (c)	142	28,4г	(твердий)	0,2
Толуол	92	173г	200мл	1,88
N,N-диметилформамід	73	0,2г	0,2мл	0,0027
Оксалілхлорид	127	28,4г	19,5мл	0,22
Аліламін	57	25,7г	33,8мл	0,45

Диметилформамід (200мг, каталітичний) додають до розчину 28,4г (0,2 моль) 3-триметилсилілпропіолової кислоти у толуолі (200мл). Доки отриману суміш перемішують та витримують при температурі від близько 2 до близько 7°C, до неї по краплях додають 28,4г (0,22 моль) оксалілхлориду протягом 90 хвилин для утворення проміжного хлорангідриду кислоти. Після завершення додання реакційну суміш залишають підігріватися до кімнатної температури та перемішують протягом приблизно 6 годин, на цей момент аналіз газової хроматографії показав завершення утворення проміжного хлорангідриду кислоти. Надлишок оксалілхлориду видаляють перегонкою та по краплях додають аліламін (25,7г, 0,45 моль) протягом 10 хвилин. Температуру реакції підтримують між 10°C та 30°C. Реакційну суміш

потім екстрагують водою (200мл) і органічний шар випаровують, отримуючи 28г (77%) жовто-оранжевого масла, яке ідентифікують по даним <sup>1</sup>H ЯМР та ГХ/МС (аналіз за допомогою газової хроматографії/мас спектрографії) як N-аліл-3-триметилсилілпропіоловий амід.

Приклад 3

Отримання N-аліл-3-триметилсилілпропіолового аміду (сполука (b)) з триметилсилілацетилену (сполука (d))

Таблиця 3

Сполука	Мол. маса	Маса	Об'єм	Моль
Триметилсилілацетилен (d)	98	2,45г	3,5мл	0,025
Тетрагідрофуран	72	35,6г	40мл	0,49
н-бутиллітій (1,6М)	64	--	17мл	0,027
Алілізоціанат	83	2,1г	2,2мл	0,025
Тетрагідрофуран	72	8,9г	10мл	0,123
Триметилсилілхлорид	108,5	2,7г	3,2мл	0,025
Розчин хлориду амонію	53,5	--	75мл	--
Дихлорметан	85	265г	200мл	3,1

-- не вимірювалися

Триметилсилілацетилен (2,45г (0,025 моль)) розчиняють у 40мл тетрагідрофурані. При 0°C по краплях додають н-бутиллітій (17мл, 1,6М у гексані, 0,025 моль) протягом 15 хвилин. При підтримці температури близької до 0°C, по краплях додають розчин 2,1г (0,025 моль) алілізоціанату у тетрагідрофурані (10мл) протягом 15 хвилин. Потім по краплях додають 2,7г (0,025 моль) триметилсилілхлориду (TMSCl). Після витримання реакційної суміші приблизно при 0-10°C протягом близько 3 годин, реакційну суміш гасять 75мл водного хлориду амонію та двічі екстрагують 100мл дихлорметану. Дихлорметан випаровують, отримуючи 3,8г масла, яке очищають за допомогою хроматографії, отримуючи 2,3г (51%) N-аліл-3-триметилсилілпропіолового аміду, ідентифікованого заданими <sup>1</sup>HЯМР.

Приклад 4

Отримання N-аліл-3-триметилсилілпропіолового аміду (сполука (b)) з біс(триметилсиліл)ацетилену (сполука (e))

Таблиця 4

Сполука	Мол. маса	Маса	Об'єм	Моль
Біс(триметилсиліл)ацетилен (e)	170	7,52г	10,0мл	0,044
Алілізоціанат	83	3,76г	4,0мл	0,045
Дихлорметан	85	94г	50мл	0,78
Метансульфокислота	96	9,29г	6,3мл	0,097
Етилацетат	88	--	--	--
Бікарбонат натрію	84	--	--	--
Сульфат натрію	142	--	--	--

-- не вимірювалися

Розчин біс(триметилсиліл)ацетилену (10,0мл, 0,044 моль) та алілізоціанату (4,0мл, 0,045 моль) у сухому дихлорметані обробляють надлишком (принаймні, 2 молярних еквівалента) метансульфокислоти як кислотним каталізатором. Концентрація біс(триметилсиліл)ацетилену є менше, ніж 1 молярною. Реакцію контролюють за допомогою газової хроматографії, та коли утворення продукту завершено, суміш виливають у воду або насичений бікарбонат натрію та двічі екстрагують етилацетатом. Органічну фазу промивають водою та насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію, фільтрують та випаровують з отриманням масла.

Приклад 5

Отримання 4,5-диметил-N-2-пропеніл-2-(триметилсиліл)-3-тіофенкарбоксаміду (формула (I)) та аліламіду 4-гидроксиди-4,5-диметил-2-триметилсиланілдігідротіофен-3-карбонової кислоти (формула (II)).

Сполуку формули (II) синтезують за методикою Прикладу 1. Потім одержують сполуку формули (I) дегідратуванням сполуки формули (II) розчиненням неочищеного продукту формули (II) (1,06г) у толуолі й обробкою розчину оцтовим ангідридом (0,37 мол). Суміш нагрівають при 100°C протягом 2 годин, потім охолоджують, виливають у насичений бікарбонат натрію та екстрагують етилацетатом. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію, фільтрують та випаровують. Залишок очищають хроматографією на колонці із силікагелем (2:1 гексан: етилацетат), одержуючи 0,64м жовтої твердої речовини.

Приклади 6 та 7

Біологічні дослідження

Сполука формули (II), аліламід 4-гідрокси-4,5-диметил-2-триметилсиланілдігідротіофен-3-карбонової кислоти, випробовувалася на фунгіцидну ефективність, і вона продемонструвала здатність приглушувати

Gg, як показано у наступних прикладах.

#### Приклад 6

##### Дослідження in vitro

Тестовані сполуки (0,25мл відповідного вихідного розчину у ацетоні) вводять у 25мл мінімального середовища агару [отриманого обробкою у автоклаві розчину 17,5г бульйону Czapek Dox (Difco), 7,5г очищеного агару Бакто-агару (Difco) та 500мл дистильованої/деіонізованої води і потім додаванням 50мкл 1мг/мл гідрохлориду тіоаміну та 50мкл 1мг/мл біотину у 5% етанолі] та готують планшета.

Сполуку формули (II) випробували на різних ізолятах *Gaeumannomyces graminis* (Gg), позначених як Ізоляти А-Е. Кожен планшет інокулювали розташуванням на нього трьох 4мм пробок *Gaeumannomyces graminis* (Gg) трикутної форми, вирощених на мінімальному середовищі агару, яке описано вище. Планшети інкубувалися у темряві при температурі від 19 до 20°C протягом від 4 до 5 днів. Зростання грибків вимірювали по діаметрі росту міцелію. Результати виражені у відсотках інгібування, розрахованих за формулою  $[1 - ((\text{мм росту на обробленому планшеті} - 4) / (\text{мм росту на контрольному планшеті} - 4))] \times 100$ .

Таблиця 5

Кількість сполуки формули (II) (част/млн)	Інгібування <i>Gaeumannomyces graminis</i> (%)								
	Ізолят А			Ізолят В			Ізолят С		
	Тест №			Тест №			Тест №		
	1	о	3	1	2	3	1	2	3
0,01	86	78	70	20	0	-23	27	29	14
0,1	100	100	100	20	-30	-8	100	100	96
1,0	100	100	100	20	10	39	100	100	100
10,0	100	100	100	10	10	0	100	100	100
100,	100	100	100	20	0	0	100	100	100
0,01	97	95	95	33	26	28	26	5	0
0,1	97	97	95	7	11	14	5	5	9
1,0	97	97	95	44	39	28	5	5	9
10,0	100	97	97	37	29	31	21	20	9
100,	100	97	97	44	46	48	11	5	9

#### Приклад 7

##### Дослідження in vivo обробки насіння протягом 4 тижнів

Сполука формули (II), аліламід 4-гідрокси-4,5-диметил-2-триметилсилаїлдігідротіофен-3-карбонової кислоти, матеріал технічної чистоти, прийнятої майже як 100% чистота, відважують у невеликі скляні пробірки у кількостях 12,5, 25, 50 та 100мг. Кожну порцію технічного матеріалу розчиняють у 2мл ацетону та наносять на 100г озимої пшениці «Ritmo». У неопрацьовану контрольну партію 100г «Ritmo» також додають 2мл ацетону. Насіння обробляють у такий спосіб; засипають 100г у чашку для обробки пристрою для обробки насіння HEGE 11, закривають кришку та включають пристрій, який починає швидко обертати насіння. Розчини технічного матеріалу у ацетоні повільно піпеткою додають на обертовий диск, який направляє матеріал на насіння. Обробленому насінню дають обертатися протягом, принаймні, 15 секунд перед тим, як їх збирають, та поміщають у паперовий пакет та залишають сушитися на повітрі протягом 24 годин перед сівбою.

Горщики «контейнери» ємністю приблизно 120мл наповнюють знизу доверху 20мл вологого вермикуліту, 50мл інфікованого Gg ґрунту, 3 зернини та 15мл інфікованого Gg ґрунту. Тонкий шар вермикуліту та етикетку, у якій надана інформація з обробки, додають у кожен горщик.

Проводилося сім довільних повторень для кожної обробки. Інфікований Gg ґрунт одержували змішуванням висушеного інокулята вівса у кількості 4% за об'ємом з пастеризованим ґрунтом. Висушений інокулят вівса отримують додаванням грибка до двічі стерилізованих зернин вівса та інкубуванням протягом приблизно 30 днів. Інфікований овес потім сушать на повітрі та зберігають у паперових мішках при кімнатній температурі до використання. Після додавання 50мл інфікованого ґрунту у горщики, ґрунт у всіх горщиках зволожують. Потім у кожен горщик додають по три зернини сорту "Ritmo", причому рукавички змінюють після кожної стадії обробки. Насіння накривають додатковими 15мл інфікованого ґрунту та тонким шаром вермикуліту. Горщики довільно перемішують та поміщають у кімнату для вирощування з денною температурою 18°C та нічною -15°C, з періодами освітлення та темряви 12 годин/12 годин, з освітленням 16000 люкс та 85% вологістю. Горщики обробляють три рази у тиждень 10мл у кожен горщик. Оцінку схожості та сили сходів проводять через тиждень після сівби.

Через три тижні фіксують у кожному горщику кількість рослин, важкість кореневої гнилі, чисельність склеротичних уражень і чисельність чорних стеблин. Оцінку ступеня захворювання проводять у такий спосіб:

Захворювання	Оцінка
Коренева гниль	Візуальна оцінка відсотка площі заражених коренів (%)
Склеротичні ушкодження	Чисельність (%) почорнілих рослин, зростання грибка на

	поверхні нижньої частини стебла
Чорне стебло	Чисельність (%) рослин, які мають повне знебарвлення (зростання грибка усередині) стебла

Результати даних тестів представлені нижче:

Таблиця 6

#### Коренева гниль

Активний інгредієнт	Кількість активного інгредієнта (г/100кг насіння)	Приглушення ураження <i>Gaeumannomyces graminis</i> (%)			
		Ізолят В		Ізолят А	
		Тест 1	Тест 2	Тест 1	Тест 2
Контроль	0	0	0	0	0
Формула (II)	100	58	27	98	96
Формула (II)	50	20	15	87	97
Формула (II)	25	-3	17	87	87
Формула (II)	12,5	-4	15	76	84

Таблиця 7

#### Склеротичні ураження

Активний інгредієнт	Кількість активного інгредієнта (г/100кг насіння)	Приглушення ураження <i>Gaeumannomyces graminis</i> (%)			
		Ізолят В		Ізолят А	
		Тест 1	Тест 2	Тест 1	Тест 2
Контроль	0	0	0	0	0
Формула (II)	100	0	0	100	83
Формула (II)	50	0	0	100	83
Формула (II)	25	5	0	100	83
Формула (II)	12,5	0	0	100	75

Таблиця 7

#### Чорне стебло

Активний інгредієнт	Кількість активного інгредієнта (г/100кг насіння)	Приглушення ураження <i>Gaeumannomyces graminis</i> (%)			
		Ізолят В		Ізолят А	
		Тест 1	Тест 2	Тест 1	Тест 2
Контроль	0	0	0	0	0
Формула (II)	100	0-12	42	100	100
Формула (II)	50	-45	13	100	100
Формула (II)	25	0	13	100	100
Формула (II)	12,5	0	13	100	100

З представлених вище таблиць видно, що даний винахід, як виявилось, непередбачене здатен приглушувати Gg, добре пристосований для досягнення всіх цілей, описаних вище, та має переваги, які очевидні і які притаманні даному винаходу.

Слід розуміти, що деякі характеристики та підкомбінації є корисними і можуть застосовуватися без звернення до інших характеристик та підкомбінацій. Усе це охоплюється обсягом формули винаходу.

Оскільки даний винахід може бути реалізований у багатьох втіленнях, не виходячи за його рамки, слід розуміти, що все описане тут вважається ілюстративним і не обмежує суть даного винаходу.