



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1538894** **A3**

(51) 5 C 07 D 239/38 // A 01 N 43/54

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГНТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

- (21) 4202455/23-04
(22) 27.04.87
(31) 96654/86
(32) 28.04.86
(33) JP
(46) 23.01.90. Бюл. № 3
(71) Мицуи Тоацу Кемикалз,
Инкорпорейтед (JP)
(72) Кацутоси Исигава, Хитоси Си-
мотори, Нобору Иида, Тосиаки Кувацука,
Юнэ Фудзивара, Юдзи Янасе
и Такеси Секино (JP)
(53) 54/353.1.07 (088.8)
(56) Патент Японии № 193970,
кл. А 01 N 43/54, 1985.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 2,5-ДИГАЛОГЕН-
-4-ТИОЦИАНОПИРИМИДИНА

(57) Изобретение касается гетероцик-
лических веществ, в частности полу-
чения 2,5-дигалоген-4-тиоцианопири-
мидина - фунгицидов, используемых
в сельском хозяйстве. Цель - создание
новых более активных веществ указан-
ного класса. Синтез ведут реакцией
2,4,5-тригалогенопирамида с тио-
цианатом щелочного металла или аммо-
ния в среде муравьиной кислоты. Новые
вещества оказывают влияние на раз-
личные типы заболеваний растений -
фитофтороз картофеля, ложную мучни-
стую росу огурцов, серую плесень и
лиственную ржавчину пшеницы при более
длительном действии, чем известные
фунгициды. 6 табл.

Изобретение относится к способу
получения новых производных пири-
мидина, обладающих ценными фунгицидными
свойствами и которые могут найти при-
менение в сельском хозяйстве.

Цель изобретения - получение новых
производных пири-
мидина, обладающих
более высокой фунгицидной активностью.

Пример 1. Синтез 2-хлор-5-
-иод-4-тиоцианопири-
мидина (соедине-
ние 1).

В четырехгорлую колбу объемом
300 мл, снабженную термометром и ме-
шалкой, загружают 35,0 г 2,4-дихлор-
-5-иодпири-
мидина, 15,0 г тиоцианата
калия и 150 мл муравьиной кислоты.
Полученную реакционную смесь переме-
шивают при комнатной температуре
(~20°C) в течение 3 ч. После завер-

шения реакции реакционную смесь пере-
носят в большой объем воды и полу-
ченный осадок отфильтровывают и
сушат. Затем полученные кристаллы пе-
рекристаллизовывают из толуола, полу-
чают 28,5 г (выход 75,4%) 2-хлор-5-
-иод-4-тиоцианопири-
мидина с т.пл. 185-
186,5°C.

ЯМР(CCl₄): δ = 8,34, м.д. (син-
глет). ИК(KBr): 2190 см⁻¹(SCN).

Пример 2. Синтез 2-хлор-5-
-фтор-4-тиоцианопири-
мидина (соеди-
нение 2).

В 50 мл муравьиной кислоты при
комнатной температуре (20°C) в тече-
ние 5 ч аналогично примеру 1, прово-
дят реакцию 10,0 г 2,4-дихлор-5-фтор-
пири-
мидина и 5,8 г тиоцианата калия.
Затем реакционную смесь обрабатывают

(19) **SU** (11) **1538894** **A3**

аналогично примеру 1, в результате получают с выходом 68,0% 2-хлор-5-фтор-4-тиоцианопиримидин с т.пл. 103-104°C.

ЯМР (DMSO-d₆): δ = 8,85 м.д. (синглет), ИК (KBr): 2180 см⁻¹ (SCN).

Пример 3. Синтез 2,5-дихлор-4-тиоцианопиримидина (соединение 3).

В 100 мл муравьиной кислоты при комнатной температуре (20°C) в течение 4 ч аналогично примеру 1 проводят реакцию 17,0 г 2,4,6-трихлорпиримидина и 9,7 г тиоцианата калия.

Затем реакционную смесь обрабатывают аналогично примеру 1, в результате получают с выходом 65% 2,5-дихлор-4-тиоцианопиримидин с т.пл. 160,5-161,5°C.

ЯМР (DMSO-d₆): δ = 8,85 м.д. (синглет). ИК (KBr): 2160 см⁻¹ (SCN).

Пример 4. Синтез 5-бром-2-хлор-4-тиоцианопиримидина (соединение 4).

В 100 мл муравьиной кислоты при комнатной температуре (20°C) в течение 4 ч аналогично примеру 1 проводят реакцию 23,0 г 5-бром-2,4-дихлорпиримидина и 10,0 г тиоцианата калия. Затем реакционную смесь обрабатывают аналогично описанному, получают с выходом 80,0% 5-бром-2-хлор-4-тиоцианопиримидин, т.пл. 165,6-170°C.

ЯМР (DMSO-d₆): δ = 8,85 м.д. (синглет). ИК (KBr): 2150 см⁻¹ (SCN).

Пример 5. Синтез 5-хлор-2-иод-4-тиоцианопиримидина (соединение 5).

В 100 мл муравьиной кислоты при 60°C в течение 1 ч аналогично примеру 1 проводят реакцию 18,4 г 5-хлор-2,4-диодпиримидина и 6,0 г тиоцианата калия. Затем реакционную смесь обрабатывают аналогично примеру 1, в результате получают с выходом 62,5% 5-хлор-2-иод-4-тиоцианопиримидин, т.пл. 183-186°C.

ИК (KBr): 2170 см⁻¹ (SCN).

5-Хлор-2,4-диодпиримидин, используемый в качестве исходного вещества, может быть получен путем добавления 2,4,5-трихлорпиримидина к иодистоводородной кислоте и перемешивания полученной смеси в течение 4 ч при комнатной температуре.

Пример 6. Синтез 5-бром-2-иод-4-тиоцианопиримидина (соединение 6).

В 30 мл муравьиной кислоты при комнатной температуре (20°C) в течение 5 ч аналогично примеру 1 проводят реакцию 4,11 г 5-бром-2,4-диодпиримидина и 1,17 г тиоцианата калия.

Затем реакционную смесь обрабатывают аналогично примеру 1, в результате получают с выходом 82,4% 5-бром-2-иод-4-тиоцианопиримидин, т.пл. 199-202°C.

ИК (KBr): 3180 см⁻¹ (SCN).

Пример 7. Синтез 2,5-диод-4-тиоцианопиримидина (соединение 7).

В 150 мл муравьиной кислоты при комнатной температуре (20°C) в течение 3 ч аналогично примеру 1 проводят реакцию 19,0 г 2,4,5-триодпиримидина и 5,0 г тиоцианата калия.

Затем реакционную смесь обрабатывают аналогично примеру 1, в результате получают с выходом 84,7% 2,5-диод-4-тиоцианопиримидин, т.пл. 183-185°C.

ИК (KBr): 2160 см⁻¹ (SCN).

Соединения, которые используются в качестве активных ингредиентов в фунгицидах изобретения, упоминаются со ссылкой на номер соединения, приведенный в представленных примерах. Все части даны в весовом выражении.

Препаративный пример 1. Смачиваемый порошок.

Смачиваемые порошки 1-5, содержащие А мас.% активного ингредиента общей формулы (I), получают измельчением А частей активного ингредиента, отвечающего общей формуле (I), В частей диатомовой земли, С частей измельченного гипса, D частей бентонита, Е частей каолинита, F частей лигносульфоната натрия, G частей алкилбензолсульфоната натрия и H частей полиоксиэтиленнонилфенилового эфира с образованием смеси указанных компонентов. Количества А-H, соответствующие каждому смачиваемому порошку, указаны в табл.1.

Препаративный пример 2. Дуст 1.

Дуст, содержащий 2% соединения общей формулы (I) в качестве активного ингредиента, получают однородным измельчением и смешиванием 20 ч. соединения общей формулы (I), 5 ч. стеарата кальция, 5 ч. порошкообразного силикагеля, 200 ч. диатомовой земли, 300 ч. измельченного гипса и 470 ч. талька.

Препаративный пример 3. Дуст 2.

Дуст, содержащий 5% соединения общей формулы (I) в качестве активного ингредиента, получают смешением в У-смесителе 5 ч. соединения общей формулы (I), которое размалывают в струйной мельнице, 94,5 ч. гранулированного карбоната кальция (размер гранулы 0,1-0,25 мм) и 0,5 ч. соевого масла.

Препаративный пример 4. Эмульгируемая рецептура.

Эмульгируемую рецептуру, содержащую 40% соединения общей формулы (I) в качестве активного ингредиента, получают путем тонкого размалывания в мельнице 40 ч. соединения общей формулы (I), 15 ч. этиленгликоля, 0,1 ч. Deltor[®] (иодорганическое соединение), 3 ч. Demol-N[®] (специальный нафталиновый конденсат), 0,2 ч. поливинилпирилоидона и 41,7 ч. воды.

Эффективность соединений, полученных в соответствии с предлагаемым способом, в качестве сельскохозяйственных и садоводческих фунгицидов иллюстрируется с помощью следующих тестов.

В этих тестах в качестве контрольных веществ использованы обозначенные соединения:

А - 2-хлор-6-метил-4-тиоцианопиримидин; В - тетрахлоризофталонитрил (Даконил); С - 1-(бутилкарбомоил)-2-бензимидазолкарбаминовая кислота, метиловый эфир (Бенлат), D - 2,4-дихлор-5-метилтио-6-тиоцианопиримидин.

Контрольное соединение А представляет собой описанное соединение. В - выпускаемый промышленностью фунгицид для борьбы с фитофторозом картофеля, ложной мучнистой росой огурцов и т.п. С - выпускаемый промышленностью фунгицид, используемый для борьбы с серой плесенью и т.п., а D также является описанным соединением.

Испытание 1 (контрольный тест на фитофтороз помидор, вызываемый *Phytophthora infestans*).

Растения помидор (Sekaiichi, высота около 25 см), которые культивируют в сосудах в теплице, опрыскивают с нормой расхода 50 мл на сосуд химической рецептурой, имеющей концентрацию 200 ч./млн (каждое соедине-

ние готовят в виде смачиваемого порошка или эмульсии в воде в соответствии с препаративным примером 1 или 4 и затем разбавляют водой до концентрации 200 ч./млн), с использованием распылительной насадки. Затем растения сушат на воздухе, либо применяют в количестве 1,1 кг/га дуст, полученный согласно методике препаративного примера 2 или 3. Зооспоровую суспензию готовят из *Phytophthora infestans*, которую культивируют в течение 7 дн. на кусочках картофеля. Растения помидор, которые были обработаны химической рецептурой, опрыскивают и инокулируют зооспоровой суспензией. Испытуемые растения инкубируют в течение 6 дн. при температуре 17-19°C и влажности 95% или выше. После этого оценивают степень развития повреждения.

На каждом листе визуально оценивают площадь пятна инфицирования и индекс повреждения определяют на основании следующих критериев.

Индекс повреждения	Относительная площадь пятна инфицирования, %:
0	0
1	1-5
2	6-25
3	26-50
4	51 или более

Используя полученные таким образом индексы поражения, степень повреждения каждой испытуемой группы рассчитывают согласно следующему уравнению:

$$40 \quad \text{Степень повреждения} = 4 n_4 + 3 n_3 + 2 n_2 + 1 n_1 - 0 n_0$$

где n_0 - число листьев с индексом повреждения

45	n_1	- " -	0,
	n_2	- " -	1,
	n_3	- " -	2,
	n_4	- " -	3,
			4,

$$N = n_0 + n_1 + n_2 + n_3 + n_4$$

50 В ходе проведения указанного испытания в целях сравнения используют контрольные соединения А и В. Полученные результаты представлены в табл. 2.

55 Количество активного ингредиента. Смачиваемый порошок и эмульгируемая рецептура: опрыскивание 50 мл на 3 сосуда с концентрацией 200 ч./млн.

Дуст: применяют активный ингредиент с нормой применения 1,1 кг/га. Ни в одном из случаев не наблюдали признаков фитотоксичности.

Испытание 2 (контрольный тест на ложную мучнистую росу огурцов, вызываемую *Pseudoperonospora cubensis*).

Огуречные растения (*Sagami hanjigo*) выращивают в теплице до достижения стадии двух листьев. Затем с использованием распылителя (давление 1,0 кг/см²) суспензию каждого из испытуемых соединений, имеющую заранее определенную концентрацию (которую получали из смачиваемого порошка 1, полученного согласно препаративному примеру 1 путем его разбавления водой до заранее определенной концентрации) распыливают в количестве 30 мл на 3 сосуда и сушат на воздухе. После выдерживания сосудов в теплице в течение 5 дн. готовят спорую суспензию путем сбора патогенных грибов ложной мучнистой росы с пятнистых участков листьев огурцов, зараженных ложной мучнистой росой и суспендируют их в обессоленной воде и затем такой суспензией опрыскивают огуречные растения. Сразу после этого инокулированные растения выдерживают в течение 24 ч при 18–20°C и относительной влажности 95% или выше и затем помещают их в теплицу (при температуре 18–27°C). Через 7 дн. исследуют степень образования пятен. Полученные результаты представлены в табл. 3.

Критерий оценки и метод выражения тяжести повреждения были такими же, как в испытании 1.

Испытание 3 (контрольный тест на серую плесень огурцов, вызываемую *Botrytis cinerea*).

Огуречные растения (*Sagami-hanjigo*) выращивают в теплице в сосудах до достижения котиледоновой стадии. Затем с помощью распылителя (1,0 кг/см²) суспензию каждого испытуемого соединения, имеющую заранее определенную концентрацию (которую получали путем приготовления смачиваемого порошка 1 согласно методике препаративного примера 1 и разбавления его водой до заранее определенной концентрации), распыливают в количестве 20 мл на 3 сосуда и сушат на воздухе. После этого сосуды выдерживали в теплице в течение 5 дн..

Готовят спорую суспензию из патогенных грибов серой плесени, которую предварительно культивируют в среде РДА и затем распыливают на огуречные растения. Немедленно после этого инокулированные растения выдерживают в течение 5 дн. при температуре 22–24°C и относительной влажности 95% или выше. После этого исследуют степень образования инфицированных пятен на котиледонах. Полученные результаты представлены в таблице 4.

Критерии для оценки были следующие:

Индекс повреждения:	Относительная площадь инфицированного пятна, %:
0	0
1	1–10
2	11–25
3	26–50
4	51 или выше

Для всех котиледонов индекс повреждения определяли, основываясь на указанном критерии, а степень повреждения в каждой испытуемой группе затем рассчитывали тем же способом, что в испытании 1.

Результаты контрольного испытания на серую плесень огурцов приведены в табл. 4.

Испытание 4 (контрольный тест на фитофтороз помидор, вызываемый *Phytophthora infestans*).

Растения помидор (*Sekaiiche*) выращивают в сосудах, находящихся в теплице, до достижения высоты примерно 25 см. Затем используя распылитель (1,0 кг/см²), суспензию каждого соединения, имеющую заранее определенную концентрацию (которую получают из смачиваемого порошка, приготовленного согласно методике препаративного примера 1 и разбавленного водой до определенной концентрации) распыливают в количестве 50 мл на 3 сосуда и сушат на воздухе. Суспензию заоспор готовят из патогенных грибов фитофтороза помидор, которые предварительно культивируют на срезах помидор в течение 7 дн. и затем распыливают на растения помидор, обработанные соответствующими испытуемыми соединениями.

После выдерживания инокулированных растений в течение 6 дн. при

температуре 17-19°С и относительной влажности 95% или выше изучают степень образования пятен.

Критерий для оценки и способ выражения тяжести повреждения были такими же, что описаны в испытании 1. Полученные результаты представлены в табл.5.

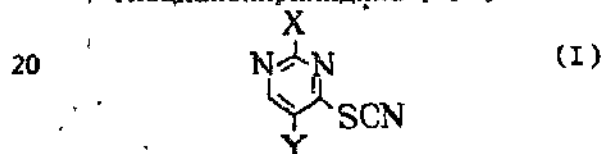
Испытание 5 (контрольный тест на листовую ржавчину пшеницы, вызываемую *Russinia recondita*).

Пшеницу (Norin № 61) выращивают в сосудах, находящихся в теплице до достижения стадии пяти или шести листьев. Затем, используя распылитель (1:0 кг/мм²), суспензию каждого из испытуемых соединений, имеющую определенную концентрацию (которую получают из смачиваемого порошка 1, полученного согласно методике препаративного примера 1 и разбавленного водой до определенной концентрации), распыскивают (30 мл на 3 сосуда) и сушат на воздухе. Затем пшеничные растения инокулируют спорами патогенных грибов листовой ржавчины пшеницы. После инокулирования растения выдерживают в течение 10 дн. в теплице и исследуют степень образования пятен. Для каждого из растений относительную площадь пятна оценивают визуально и определяют индекс повреждения. Затем рассчитывают степень повреждения каждой испытуемой группы согласно способу, описанному в испытании 1. Полученные результаты представлены в табл.6.

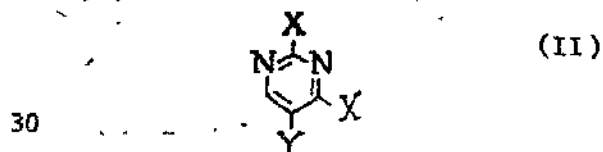
Из результатов, полученных в тестах 1-5, следует, что соединения, полученные согласно предлагаемому способу, обладают значительно более высоким контролирующим эффектом на различные типы заболеваний растений, включая фитофтороз картофеля, ложную мучнистую росу огурцов, серую плесень и листовую ржавчину пшеницы, и более длительным действием, чем известные фунгициды. Соединения малотоксичны для теплокровных животных.

15 Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения 2,5-дигалоген-4-тиоцианопиримидина формулы



25 где X и Y - галоген, отличающийся тем, что, 2,4,5-тригалогенопиримидин формулы



35 где X и Y - галоген, подвергают взаимодействию с тиоцианатом формулы



где M - щелочной металл или аммоний, в муравьиной кислоте.

Т а б л и ц а 1

Соединение примера	Носитель				присадка			
	А	В	С	Д	Е	Г	Г	Н
Смачиваемый порошок								
1	300	440	200	0	0	25	15	20
2	500	250	200	0	0	20	0	30
3	800	20	150	0	0	15	0	15
4	500	0	200	250	0	20	0	30
5	500	0	200	0	250	20	0	30

Т а б л и ц а 2

Испытуемое соединение	Индекс повреждения							
	Смачиваемый порошок					Дуст		Эмульсия в воде
	1	2	3	4	5	1	2	
1	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0,12	0,18	0,24	0,32	0,28	0,24	0,24	0,20
3	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0	0	0
Контрольные соединение								
А	3,83	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	3,90	3,75
В	1,60	1,83	1,83	2,15	1,96	2,15	2,36	1,54
Необрабо- танное	-	-	-	-	4,00	-	-	-

Т а б л и ц а 3

Испытуемое соединение	Концентрация актив- ного ингредиента, ч./млн	Степень повреждения	Фитотоксичность
1	200	0	Нет
2	200	0,41	- " -
3	200	0	- " -
4	200	0	- " -
5	200	0,13	- " -
6	200	0	- " -
7	200	0,18	- " -
Контрольное соединение			
А	200	3,65	- " -
В	200	1,68	- " -
В	200	0,93	- " -
Без обработки	-	3,45	-

Т а б л и ц а 4

Испытуемое соединение	Концентрация активного компо- нента, ч./млн	Индекс поврежде- ния	Фитотоксичность
1	2	3	4
1	500	0	Нет
2	500	0	- " -
3	500	0,34	- " -
4	500	0,15	- " -
5	500	0,26	- " -

Продолжение табл. 4

1	2	3	4
6	500	0,15	- " -
7	500	0,38	- " -
Контрольное соединение			
A	500	3,10	- " -
B	500	1,41	- " -
D	500	1,00	- " -
Без обработки	-	4,00	-

Т а б л и ц а 5 .

Испытуемое соединение	Концентрация активного ингредиента, ч./млн	Степень повреж- дения	Фитотоксич- ность
1	100	0	Нет
2	100	0	- " -
3	100	0	- " -
4	100	0	- " -
5	100	0	- " -
6	100	0	- " -
7	100	0	- " -
Контрольное сое- динение			
B	100	1,6	- " -
D	100	0,5	- " -
Без обработки	-	2,6	-

Т а б л и ц а 6

Испытуемое сое- динение	Концентрация ак- тивного ингредиен- та, ч./млн	Степень повреждения	Фитотоксичность
1	200	0	Нет
2	200	0,93	- " -
3	200	0	- " -
4	200	0	- " -
5	200	0,50	- " -
6	200	0	- " -
7	200	0,37	- " -
Контрольное сое- динение			
A	200	3,00	- " -
D	200	1,53	- " -
Без обработки	-	3,20	-

1538894

Редактор С. Полякова Составитель Волкова
Техред Л. Сердюкова Корректор О. Ципле

Заказ 176 Тираж 324 Подписное
ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101