



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0023411

(51)⁷ C07D 498/08; A01N 43/86; C07D 498/18; A01P 7/00; A01N 43/50; A01N 43/90 (13) B

(21) 1-2012-01842 (22) 09/12/2010
(86) PCT/CN2010/079591 09/12/2010 (87) WO2011/069456A1 16/06/2011
(30) 200910258534.3 09/12/2009 CN
(45) 27/04/2020 385 (43) 25/02/2013 299A
(73) EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY (CN)
130 Meilong Road, Shanghai 200237, China
(72) QIAN, Xuhong (CN); LI, Zhong (CN); SHAO, Xusheng (CN); XU, Xiaoyong (CN);
XU, Zhiping (CN); SONG, Gonghua (CN)
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT LIÊN QUAN ĐẾN NICOTIN DỊ VÒNG HÓA TRỊ HẠI VÀ CÓ CẦU OXA VÀ PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến chất tương tự nitrometylen của imidacloprit và hợp chất neonicotinoit dị vòng hóa trị hai và có cầu oxa được cấu trúc bởi các dialdehyt, phương pháp điều chế và sử dụng các hợp chất này. Cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (1c,1d) hoặc (2c,2d), hoặc muối nông dụng của chúng. Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm hóa nông chứa hợp chất nêu trên hoặc muối được dụng của nó và phương pháp điều chế hợp chất nêu trên hoặc muối nông dụng của hợp chất này. Các hợp chất và dẫn xuất của chúng có hoạt tính diệt côn trùng mạnh đối với một số động vật gây hại trong nông nghiệp và lâm nghiệp bao gồm động vật gây hại thuộc bộ cánh giống và bộ cánh vảy, như rệp cây, bọ rầy dài, bướm trắng, rầy xanh đuôi đen, bọ trĩ thông thường, sâu xanh ở bông, sâu róm cải bắp, nhện cải bắp, giun lá bông và sâu cắn gié.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất diệt côn trùng liên quan đến nicotin, và phương pháp điều chế và sử dụng nó. Cụ thể, sáng chế đề cập đến các chất tương tự nitrometylen của imidacloprit và các hợp chất liên quan đến nicotin dị vòng hóa trị hai và có cầu oxa (hoặc các hợp chất neonicotinoit) được cấu trúc từ các dialdehyt, và phương pháp điều chế chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các chất diệt động vật gây hại mới liên quan đến nicotin, như imidacloprit, có hoạt tính diệt côn trùng mạnh, phổ diệt côn trùng rộng, và độc tính thấp với người và động vật sống dưới nước, các đặc tính nội hấp có lợi và độ ổn định trên cánh đồng thích hợp cũng như thân thiện với môi trường; do đó, đó là hướng quan trọng để khám phá các chế phẩm hóa nông mới. Sau đó, một loạt các chất diệt côn trùng liên quan đến nicotin, như thiacloprit, clothianidin, thiametoxam, axetamiprit, nitenpyram, và dinotefuran liên tục được tìm ra (xem các patent châu Âu số 247477, 296453, 685477, 235725, 235725, 315826, 192060, 244777, 0386565, 580553, và 1031556, và các patent Nhật Bản số 62292765, 8259568, 8291171, và 7242633).

Tuy nhiên, do việc sử dụng thường xuyên và quá nhiều imidacloprit gây ra nhiều vấn đề nghiêm trọng về sự kháng thuốc và sự tương tự về mặt cấu trúc nicotin đã gây ra sự kháng thuốc chéo trong số chúng, việc sử dụng lớp các hợp chất này đã được hạn chế ở phạm vi nhất định và sự phát triển các hợp chất mới của lớp các hợp chất này gặp phải khó khăn. Trong khi đó, các hợp chất liên quan đến nicotin chủ yếu trừ sâu chống lại côn trùng cánh giống và côn trùng cánh cứng, và phổ diệt côn trùng tương đối hẹp đã hạn chế ứng dụng của nó trong việc phòng trừ vật gây hại.

Do đó, có nhu cầu cấp thiết về mặt biến đổi cấu trúc các hợp chất nitrometylen có hoạt tính mạnh để tạo ra các chất diệt côn trùng mới, hiệu quả hơn nữa, giải quyết vấn đề kháng thuốc của các hợp chất diệt côn trùng liên quan đến nicotin, mở rộng phổ diệt côn trùng, và sử dụng chúng trong các chế phẩm diệt côn trùng.

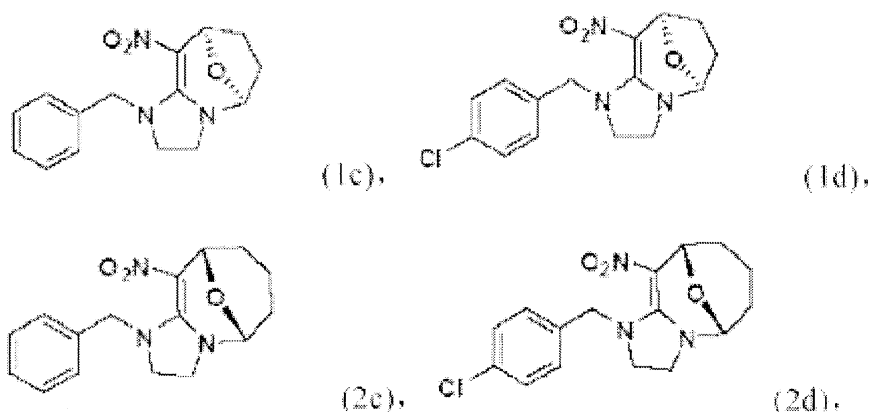
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất mới có tác dụng diệt côn trùng hiệu quả hơn, nhờ đó giải quyết được vấn đề kháng thuốc của các chất diệt côn trùng liên quan đến nicotin, mở rộng phổ diệt côn trùng, và giải quyết được các vấn đề còn tồn tại trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Một mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có hiệu quả cao trong việc phòng trừ động vật gây hại, và phương pháp điều chế hợp chất này.

Một mục đích khác của sáng chế là bảo vệ mùa màng trong giai đoạn gieo trồng và thu hoạch tránh khỏi sự tấn công và xâm lược của côn trùng gây hại.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất liên quan đến nicotin dị vòng có cầu oxa được chọn từ nhóm có các công thức sau yêu cầu bảo hộ theo điểm 1:



Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm hóa nông, trong đó chế phẩm này chứa:

(a) hợp chất liên quan đến nicotin dị vòng có cầu oxa nêu trên với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 99,99 % trọng lượng, muối nông dụng của chúng, hoặc dạng kết hợp của chúng; và

(b) chất mang và/hoặc tá dược nông dụng.

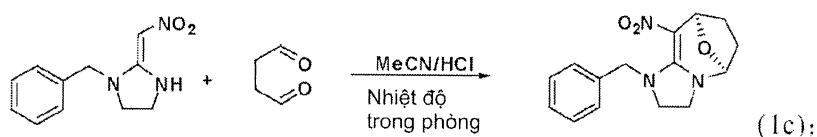
Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng chế phẩm hóa nông này trong việc diệt trừ hoặc ngăn ngừa động vật gây hại trong nông nghiệp, sinh vật gây hại vệ sinh môi trường, và động vật gây hại cho sức khỏe động vật; hoặc dùng làm chế phẩm diệt côn trùng để tiêu diệt hoặc ngăn ngừa động vật gây hại trong nông nghiệp, sinh vật gây hại vệ sinh môi trường, và động vật gây hại cho sức khỏe động vật.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp diệt trừ và/hoặc ngăn ngừa động vật gây hại, phương pháp này bao gồm bước ứng dụng chế phẩm hóa nông lên trên thực vật bị nhiễm hoặc có khả năng bị nhiễm động vật gây hại, và ứng dụng cho đất hoặc môi trường xung quanh chúng.

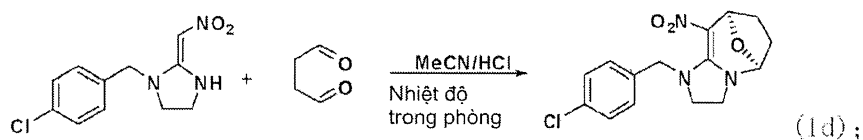
Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, muối nông dụng của hợp chất này, hoặc dạng kết hợp của chúng được sử dụng để điều chế chế phẩm diệt côn trùng.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất nêu trên, hoặc muối nông dụng của hợp chất này, phương pháp này bao gồm các bước sau đây:

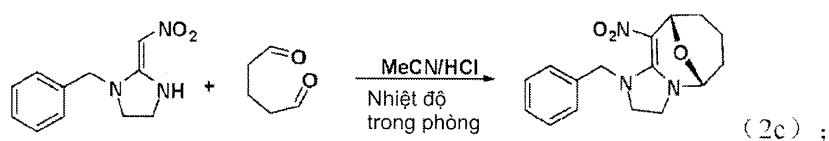
thu được hợp chất có công thức (1c) bằng cách thực hiện phản ứng sau đây trong khoảng thời gian từ 2 đến 24 giờ trong axetonitril ở nhiệt độ trong phòng, với sự có mặt của chất xúc tác axit;



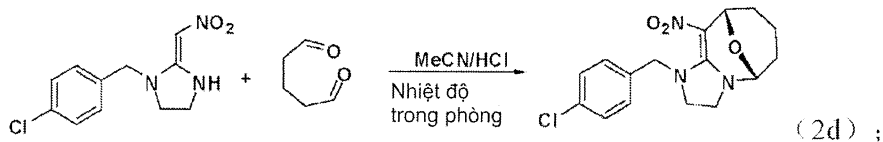
thu được hợp chất có công thức (1d) bằng cách thực hiện phản ứng sau đây trong khoảng thời gian từ 2 đến 24 giờ trong axetonitril ở nhiệt độ trong phòng, với sự có mặt của chất xúc tác axit;



thu được hợp chất có công thức (2c) bằng cách thực hiện phản ứng sau đây trong khoảng thời gian từ 2 đến 24 giờ trong axetonitril ở nhiệt độ trong phòng, với sự có mặt của chất xúc tác axit;



thu được hợp chất có công thức (2d) bằng cách thực hiện phản ứng sau đây trong khoảng thời gian từ 2 đến 24 giờ trong axetonitril ở nhiệt độ trong phòng, với sự có mặt của chất xúc tác axit;



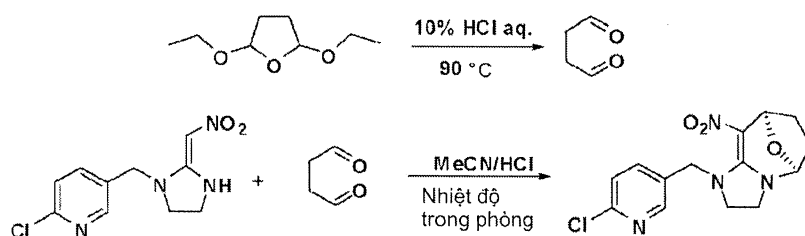
Mô tả chi tiết sáng chế

Nhờ nghiên cứu mở rộng và chuyên sâu, trên cơ sở cấu trúc imidacloprit nitrometylen của các hợp chất diệt côn trùng liên quan đến imidacloprit nitrometylen nicotin hiện có, các tác giả sáng chế đã tổng hợp được các hợp chất liên quan đến nicotin mới bằng phản ứng của đialdehyt với hợp chất imidacloprit nitrometylen, hợp chất theo sáng chế có hoạt tính diệt côn trùng gây hại được cải thiện một cách đáng kể và có phổ diệt côn trùng gây hại rộng hơn. Các tác giả sáng chế đã hoàn thành sáng chế.

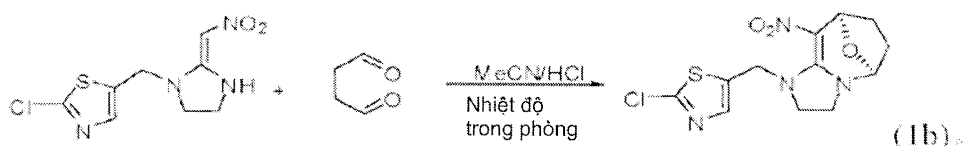
Phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế

Hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp theo các bước phản ứng như được mô tả trên đây.

Theo một ví dụ tham khảo, phương pháp tổng hợp hợp chất có công thức (1a) là như sau:



Theo một ví dụ tham khảo, phương pháp tổng hợp hợp chất có công thức (1b) là như sau:



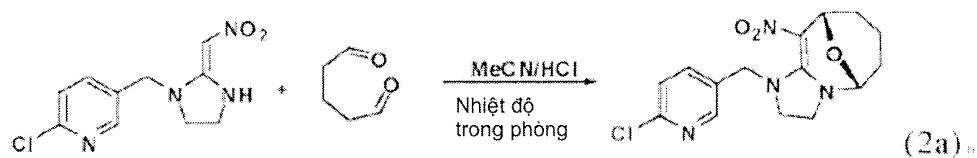
Theo một phương án cụ thể của sáng chế, phương pháp tổng hợp hợp chất có công thức (1c) là như sau:



Theo một phương án cụ thể của sáng chế, phương pháp tổng hợp hợp chất có công thức (1d) là như sau:



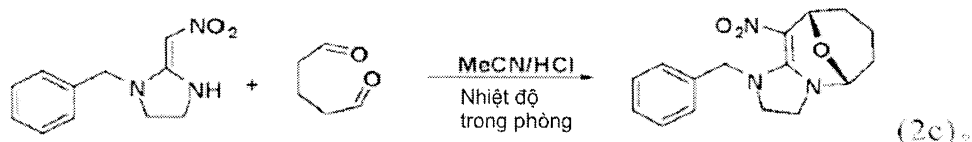
Theo một ví dụ tham khảo, phương pháp tổng hợp hợp chất có công thức (2a) là như sau:



Theo một phương án cụ thể của sáng chế, phương pháp tổng hợp hợp chất có công thức (2b) là như sau:



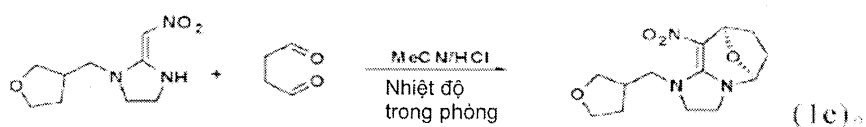
Theo một phương án cụ thể của sáng chế, phương pháp tổng hợp hợp chất có công thức (2c) là như sau:



Theo một phương án cụ thể của sáng chế, phương pháp tổng hợp hợp chất có công thức (2d) là như sau:



Theo một ví dụ tham khảo, phương pháp tổng hợp hợp chất có công thức (1e) là như sau:



Theo một ví dụ tham khảo, phương pháp tổng hợp hợp chất có công thức (2e) là như sau:



Theo một phương án của sáng chế, các hợp chất có các công thức (1a) đến (1e) có thể được điều chế bằng các phản ứng sau:

Dung dịch hỗn hợp chứa 2,5-diethoxy tetrahydrofuran (2g, 12,5mmol) và axit clohydric trong nước (0,1M, 10mL) được đun nóng đến nhiệt độ 90°C và được phản ứng trong thời gian 1 giờ, và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Axetonitril (40mL) và chất tương tự nitrometylen của imidacloprit (10mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hệ phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được theo dõi bằng TLC, và sau khi phản ứng hoàn thành, phản ứng được trung hòa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Hỗn hợp phản ứng được chiết, dung môi được tách dưới điều kiện áp suất giảm, và bước tách sắc ký cột được tiến hành (dung môi rửa giải: diclometan / axeton = 3/1 (thể tích/thể tích)) để thu được sản phẩm dưới dạng bột màu vàng nhạt.

Các hợp chất có các công thức từ (2a) đến (2e) có thể được điều chế bằng các phản ứng sau:

Chất tương tự nitrometylen của imidacloprit (5mmol), 30mL axetonitril khan, 3mL dung dịch nước glutaraldehyt 25%, và chất xúc tác HCl được đặt vào trong bình cầu đáy tròn dung tích 50ml, ở nhiệt độ trong phòng, phản ứng được khuấy, và được theo dõi bằng TLC. Sau khi phản ứng hoàn thành, dung dịch phản ứng được trung hòa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và được chiết. Dung môi được tách dưới điều kiện áp suất giảm, và bước tách sắc ký cột được tiến hành (dung môi rửa giải: diclometan / axeton = 3/1 (thể tích/thể tích)) để thu được sản phẩm ở dạng bột màu vàng nhạt.

Hoạt tính diệt côn trùng gây hại của hoạt chất theo sáng chế

Thuật ngữ “hoạt chất theo sáng chế” hoặc “hợp chất có hoạt tính theo sáng chế” đề cập đến hợp chất theo sáng chế, hoặc muối nông dụng của chúng có hoạt tính diệt côn trùng gây hại được tăng cường đáng kể và phổ diệt côn trùng gây hại rộng hơn.

Thuật ngữ “muối nông dụng” có nghĩa là anion của muối mà tạo ra muối nông dụng của các chất diệt côn trùng gây hại đã biết hoặc chấp nhận được. Tốt hơn là muối này hoà tan trong nước. Các muối cộng axit thích hợp tạo ra từ các

hợp chất có các công thức (1c,1d) và (2c,2d) bao gồm muối được tạo thành từ axit vô cơ, như hydroclorua, photphat, sulfat, và nitrat; và muối tạo thành từ axit hữu cơ, như axetat hoặc benzoat.

Hoạt chất theo sáng chế có thể được sử dụng để phòng trừ và tiêu diệt nhiều loại động vật gây hại cho cây trồng nông nghiệp và lâm nghiệp, động vật gây hại cho ngũ cốc bảo quản, động vật gây hại cho sức khỏe cộng đồng, động vật gây hại cho sức khỏe động vật, và các loại động vật gây hại khác. Trong bản mô tả này, “hợp chất diệt động vật gây hại” đề cập đến hợp chất bất kỳ có tác dụng phòng ngừa hoặc kiểm soát tất cả động vật gây hại được đề cập trên đây. Các ví dụ về động vật gây hại bao gồm nhưng không giới hạn ở, côn trùng thuộc bộ cánh cứng: mọt ngô (*Sitophilus zeamais*), mọt bột đỏ (*Tribolium castaneum*), bọ rùa khoai tây (*Henosepilachna vigintioctomaculata*), bọ rùa 28 chấm (*Henosepilachna sparsa*), sâu ăn lá ngực nhỏ (*Agriotes fuscicollis*), rầy nháy (*Anomala cupripes*), bọ cánh cứng (*Popillia quadriguttata*), bọ cánh cứng ăn lá (*Monolepta hieroglyphica*), xén tóc (*Monochamus alternatus*), bọ vòi voi (*Echinocnemus squameus*), bọ cánh cứng ăn lá họ ánh kim (*Basiprionota bisignata*), bọ cánh cứng họ xén tóc (*Anoplophora chinensis*), côn trùng họ xén tóc (*Apriona germari*), mọt đục lỗ (*Scolytus schevy*), hoặc sâu ăn lá ngược nhỏ (*Agriotes fuscicollis*); côn trùng cánh vảy: sâu róm sồi (*Lymantria dispar*); sâu bướm hại cây dâu (*Malacosoma neustria testacea*), bướm đêm thuộc bộ cánh vảy (*Diaphania perspectalis*), ve sâu bướm (*Clania variegata*), bọ net (*Cnidocampa flavescens*), sâu róm thông (*Dendrolimus punctatus*), sâu róm (*Orgyia gonostigma*), bướm đêm cánh trong (*Paranthrene tabaniformis*), bướm đêm (*Spodoptera litura*), sâu đục thân 5 vạch đầu nâu (*Chilo suppressalis*), sâu đục thân châu Âu (*Ostrinia nubilalis*), ngài bột diêm (*Ephestia cautella*), sâu bướm hại hoa quả mùa hè (*Adoxophyes orana*), bướm đêm (*Laspeyresia splendana*), bướm đêm (*Agrotis fucosa*), sâu bướm (*Galleria mellonella*), sâu tơ (*Plutella xylostella*), sâu ăn lá cam quýt (*Phyllocnistis citrella*), sâu cắn gié Phương Đông (*Mythimna separata*); côn trùng cánh giống: rầy xanh (*Nephotettix cincticeps*), rầy nâu (*Nilaparvata lugens*), rầy bông (*Pseudococcus*

comstocki), rệp sáp Phương Đông (*Unaspis yanonensis*), rệp đào (*Myzus persicae*), rầy mềm (*Aphis gossypii*), rệp cải dầu (*Lipaphis erysimi pseduobrassicae*), rệp (*Stephanitis nashi*), hoặc bọ phấn trắng hại thuốc lá (*Bemisia tabaci*); côn trùng cánh thẳng: gián Đức (*Blattella germanica*), gián Mỹ (*Periplaneta americana*), dế trũi (*Gryllotalpa africana*), hoặc châu chấu di cư (*Locus migratoria*); hoặc côn trùng cánh đều: kiến lửa đỏ (*Solenopsis invicta*), hoặc mối đất Đài Loan (*Coptotermes formasanus*); côn trùng hai cánh: ruồi nhà (*Musca domestica*), muỗi vằn (*Aedes aegypti*), ruồi (*Delia platura*), muỗi *Culex* (*Culex sp.*), hoặc muỗi Anophen (*Anopheles sinensis*). Động vật gây hại cho sức khỏe động vật bao gồm ve bò (*Boophilus microplus*), ve cứng (*Haemaphysalis longicornis*), ve (*Hyalomma anatolicum*), ruồi nhặng hại gia súc (*Hypoderma spp.*), sán lá gan (*Fasciola hepatica*), sán dây (*Moniezia benedeni*), giun tròn (*Ostertagia spp.*), trùng roi (*Trypanosoma evansi*), ký sinh trùng đơn bào trong máu (*Babesia bigemina*), và các loại côn trùng tương tự.

Hợp chất theo sáng chế có hiệu quả đặc biệt chống lại côn trùng gây hại trong nông nghiệp và lâm nghiệp có miệng đục lỗ - hút, hoặc cạo - hút, như rệp cây, rầy xanh đuôi đen, rầy nâu, bọ trĩ, ruồi trắng và động vật gây hại tương tự.

Chế phẩm diệt côn trùng chứa hoạt chất theo sáng chế

Phương pháp thông thường có thể được sử dụng để điều chế chế phẩm diệt côn trùng từ các hợp chất có hoạt tính của sáng chế. Các hợp chất có hoạt tính này có thể được điều chế thành chế phẩm thông thường như chế phẩm dạng dung dịch, nhũ tương, huyền phù, bột, bột, bột nhão, hạt; sol khí; các vật liệu có nguồn gốc tự nhiên hoặc tổng hợp được tẩm hợp chất có hoạt tính, vi nang trong polyme, hỗn hợp phủ được sử dụng cho hạt; chế phẩm được sử dụng cùng với thiết bị đốt, như hộp xông, bình xông hoặc đĩa xông, và chế phẩm dạng sương mù ULV lạnh và ấm.

Các chế phẩm này có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết, ví dụ, trộn (các) hợp chất có hoạt tính và chất độn, trong đó các chất độn là chất pha loãng hoặc chất mang ở dạng lỏng, khí hóa lỏng, hoặc dạng rắn, tùy ý với

chất hoạt động bề mặt, tức là chất nhũ hóa và/hoặc chất phân tán và/hoặc chất tạo bọt. Ví dụ, khi nước được sử dụng làm chất độn, dung môi hữu cơ có thể được sử dụng làm dung môi phụ trợ.

Người ta thường ưa thích sử dụng dung môi lỏng làm chất pha loãng hoặc chất mang, ví dụ: hydrocacbon thơm, như xylen, toluen, hoặc alkyl naphthalen; hydrocacbon thơm được clo hóa hoặc hydrocacbon béo được clo hóa, như clobenzen, vinyl clorua, hoặc điclorometan; hydrocacbon béo, như xyclohexan hoặc parafin như phân đoạn dầu khoáng; các rượu, như etanol, etylen glycol, và các ete và este của chúng; hoặc xeton, như axeton, metyl etyl xeton, metyl isobutyl xeton, hoặc xyclohexanon; hoặc các dung môi phân cực được sử dụng kém phổ biến hơn, như đimetyl formamit, đimetyl sulfoxit, và nước. Chất pha loãng hoặc chất mang ở dạng khí hóa lỏng đề cập đến chất lỏng mà ở dạng khí ở điều kiện nhiệt độ thường và áp suất khí quyển, ví dụ, các chất đẩy sol khí, như hydrocacbon được halogen hóa cũng như butan, propan, khí nitơ, và cacbon đioxit.

Các chất mang rắn bao gồm các chất khoáng có nguồn gốc tự nhiên, như: cao lanh, đất sét, bột đá tan, thạch anh, đất sét được hoạt hóa, monmorilonit hoặc đất điatomit; hoặc các chất khoáng có nguồn gốc tổng hợp, như axit silic phân tán cao, nhôm oxit, và silic đioxit. Chất mang rắn được sử dụng để tạo hạt là zircon được nghiền và được phân loại, như canxit, đá cẩm thạch, đá bột, sepiolit, và dolomit, cũng như các hạt được tổng hợp từ bột thô vô cơ hoặc hữu cơ, và các chất liệu hữu cơ như hạt từ mùn cưa, vỏ dừa, lõi ngô, hoặc than cây thuốc lá, và các chất tương tự.

Các chất nhũ hóa phi ion và anion có thể được dùng làm chất nhũ hóa và/hoặc tạo bọt. Các ví dụ bao gồm: polyoxyetylen este của axit béo và ete của polyoxyetylen – rượu béo, như alkyl aryl polyetylen glycol ete, alkyl este của axit sulfonic, alkyl este của axit sulfuric, aryl este của axit sulfonic, và sản phẩm thủy phân albumin. Các chất phân tán bao gồm, ví dụ, dịch thải lignin-sulfit và metyl xenluloza.

Trong các chế phẩm này, có thể sử dụng chất kết dính, như cacboxymetyl xenluloza và polyme tự nhiên hoặc tổng hợp (ví dụ, gồm Ả-rập, rượu polyvinyllic, và polyvinylaxetat), ở dạng bột, dạng hạt hoặc nhũ tương. Chất tạo màu cũng có thể được sử dụng, như phẩm màu vô cơ, (ví dụ, sắt oxit, coban oxit, hoặc xanh thẫm); hoặc phẩm màu hữu cơ, (như phẩm màu azo hoặc phẩm màu phtaloxyanin); và chất dinh dưỡng với lượng vết, như các muối sắt, mangan, bo, đồng, coban, nhôm và kẽm, và các chất tương tự.

Các hợp chất có hoạt tính theo sáng chế, cùng với các hợp chất có hoạt tính khác có thể được trộn thành chế phẩm thương mại hoặc dạng liều được điều chế từ chế phẩm thương mại; các hợp chất có hoạt tính khác bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất diệt côn trùng, môi, chất diệt khuẩn, thuốc diệt bọ chết, thuốc diệt giun tròn, thuốc diệt nấm, tác nhân kiểm soát tăng trưởng, và các loại tương tự. Chất diệt côn trùng bao gồm, ví dụ, photphat este, cacbamic este, pyrethrum este, hydrocacbon được clo hóa, benzoylure, nereistoxin, và các chất được tạo ra bởi vi sinh vật, như abamectin.

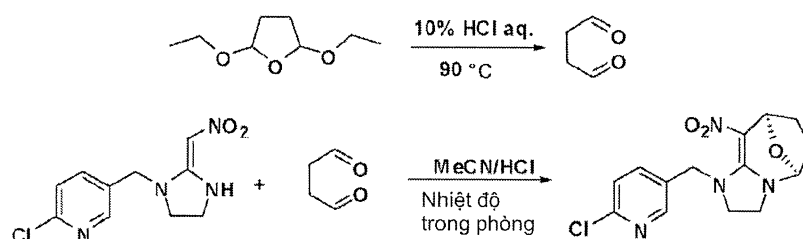
Ngoài ra, các hợp chất có hoạt tính theo sáng chế cũng có thể được trộn với các chất tăng cường tác dụng để tạo thành chế phẩm thương mại hoặc dạng liều được điều chế từ các chế phẩm thương mại này. Các chất tăng cường tác dụng là hợp chất làm tăng cường tác dụng của hợp chất có hoạt tính, chất tăng cường tác dụng là không nhất thiết phải có mặt do bản thân hợp chất có hoạt tính là đã có hoạt tính đó.

Nhìn chung, chế phẩm chứa hợp chất có hoạt tính theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 99,99 % trọng lượng, tốt hơn là từ 0,01 đến 99,9 % trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,05 đến 90 % trọng lượng, tính theo trọng lượng của chế phẩm diệt côn trùng. Nồng độ của hợp chất có hoạt tính ở dạng liều điều chế được từ chế phẩm thương mại có thể thay đổi nằm trong khoảng rộng. Nồng độ này có thể nằm trong khoảng từ 0,0000001 đến 100% (gam/thể tích), tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1%.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn dưới đây có dựa vào các ví dụ sau. Cần hiểu rằng, các ví dụ này chỉ nhằm mục đích minh họa sáng chế chứ không làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Các phương pháp thử nghiệm không có các điều kiện cụ thể được mô tả trong các ví dụ dưới đây thường được tiến hành trong các điều kiện thông thường hoặc theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Trừ phi có chỉ định khác, phần trăm và phần được tính theo trọng lượng.

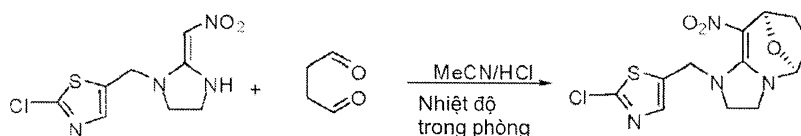
Ví dụ 1: Tổng hợp 9-((6-clopyrid-3-yl)metyl)-4-nitro-8-oxa-10,11-dihydroimidazo-[2,3-a]-bixyclo-[3,2,1]-oct-3-en (hợp chất có công thức 1a)



Dung dịch hỗn hợp chứa 2,5-đietoxytetrahydrofuran (2g, 12,5mmol) và dung dịch nước axit clohydric (0,1M, 10mL) được gia nhiệt đến 90°C và được phản ứng trong thời gian 1 giờ, và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Trong phản ứng này, axetonitril (40mL) và 2-clo-5-(2-nitrometylenimidazolidin-1-yl metyl)-pyridin (2,54g, 10mmol) được bổ sung vào, và hệ phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được theo dõi bằng TLC, và, sau khi phản ứng hoàn thành, hệ phản ứng được trung hòa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Hệ phản ứng được chiết, dung môi được tách loại dưới áp suất giảm và bước tách sắc ký cột được tiến hành (dung môi rửa giải: điclorometan / axeton = 3/1 (thể tích/thể tích)), thu được chất bột màu vàng nhạt. Hiệu suất: 53%; điểm chảy = 149,0-150,0°C; ^1H NMR (400 Mz, DMSO- d_6): δ 8,35 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,36-5,39 (s, 2H), 5,00 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,68 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 3,57-3,73 (m, 4H), 1,94-2,04 (m, 4H) ppm; ^{13}C NMR (100 Mz, DMSO- d_6): δ 155,6, 149,7, 149,6, 139,7, 132,6, 124,5, 109,6, 87,0, 75,1, 51,2, 50,3, 46,6, 31,9, 31,7 ppm; HRMS (ES $^+$) giá trị theo tính toán: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3^{35}\text{Cl}$ (M+H) $^+$,

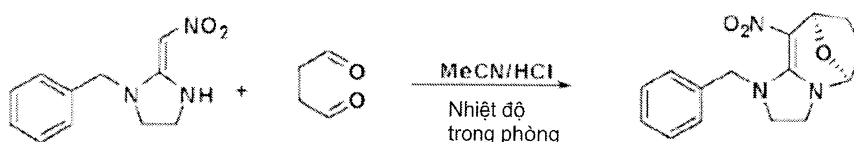
323,0911; giá trị đo được 323,0912. Giá trị theo tính toán: $C_{14}H_{16}N_4O_3^{37}Cl$ $(M+H)^+$, 325,0811; giá trị đo được 325,0895. Giá trị theo tính toán: $C_{14}H_{15}N_4O_3^{35}ClNa$ $(M+Na)^+$, 345,0730, giá trị theo tính toán 345,0722. Giá trị theo tính toán: $C_{14}H_{15}N_4O_3^{37}ClNa$ $(M+Na)^+$, 347,0701; giá trị theo tính toán 347,0692.

Ví dụ 2: Tổng hợp 9-((2-clothiazol-5-yl)metyl)-4-nitro-8-oxa-10, 11-dihydroimidazo-[2,3-a]-bixyclo-[3,2,1]-oct-3-en (hợp chất có công thức 1b)



Phương pháp điều chế là tương tự với phương pháp nêu trên. Dung môi được tách loại dưới áp suất giảm và bước tách sắc ký cột được tiến hành (dung môi rửa giải: điclorometan / axeton = 3/1 (thể tích/thể tích)), thu được chất rắn màu vàng ở dạng bột. Hiệu suất: 56%; điểm chảy = 136,5-138,0°C; 1H NMR (400 Mz, DMSO- d_6): δ 7,47 (s, 1H), 5,61 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 5,28 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 5,16 (d, $J = 5,00$ Hz, 1H), 4,70 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 3,66-3,82 (m, 3H), 3,54-3,61 (m, 1H), 2,22-2,29 (m, 1H), 2,12-2,21 (m, 2H), 1,99-2,07 (m, 1H) ppm; ^{13}C NMR (100 Mz, DMSO- d_6): δ 154,6, 154,3, 140,6, 135,1, 110,4, 87,4, 75,4, 49,6, 47,9, 46,5, 31,8, 31,8 ppm; HRMS (ES+) giá trị theo tính toán: $C_{12}H_{14}N_4O_3S^{35}Cl$ $(M+H)^+$, 329,0475, giá trị theo tính toán 329,0475. Giá trị theo tính toán: $C_{12}H_{14}N_4O_3S^{37}Cl$ $(M+H)^+$, 331,0446, giá trị theo tính toán 331,0461.

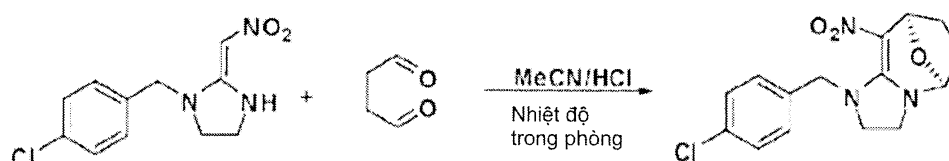
Ví dụ 3: Tổng hợp 9-benzyl-4-nitro-8-oxa-10, 11-dihydroimidazo-[2,3-a]-bixyclo-[3,2,1]-oct-3-en (hợp chất có công thức 1c)



Phương pháp điều chế là tương tự với phương pháp nêu trên. Dung môi được tách loại dưới áp suất giảm và bước tách sắc ký cột được tiến hành (dung môi rửa giải: điclorometan / axeton = 3/1 (thể tích/thể tích)), thu được chất rắn

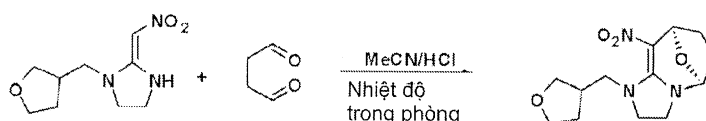
màu vàng ở dạng bột. Hiệu suất: 58%; mp= 149,0-149,8°C; ^1H NMR (400 Mz, DMSO- d_6): δ 7,28-7,39 (m, 5H), 5,66 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,92-5,01 (m, 2H), 3,57-3,74 (m, 3H), 3,47-3,53 (m, 1H), 2,30-2,34 (m, 1H), 2,13-2,22 (m, 2H), 2,00-2,07 (m, 1H) ppm; ^{13}C NMR (100 Mz, DMSO- d_6): δ 155,5, 135,9, 128,9, 128,2, 128,1, 87,7, 75,6, 54,4, 48,9, 47,2, 31,8, 31,6 ppm; HRMS (ES+) giá trị theo tính toán: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 287,1270; giá trị theo tính toán 287,1272.

Ví dụ 4: Tổng hợp 9-(4-clo-benzyl)-4-nitro-8-oxa-10, 11-đihydroimidazo-[2,3-a]-bicyclo-[3,2,1]-oct-3-en (hợp chất có công thức 1d)



Phương pháp điều chế là tương tự với phương pháp nêu trên. Dung môi được tách loại dưới áp suất giảm và bước tách sắc ký cột được tiến hành (dung môi rửa giải: diclometan / axeton = 3/1 (thể tích/thể tích)), thu được chất rắn màu vàng ở dạng bột. Hiệu suất: 38%; điểm chảy = 140,0-140,9°C; ^1H NMR (400 Mz, DMSO- d_6): δ 7,27-7,34 (m, 4H), 5,63 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,62-3,73 (m, 3H), 3,45-3,51 (m, 1H), 2,26-2,31 (m, 1H), 2,11-2,21 (m, 2H), 1,98-2,07 (m, 1H) ppm; ^{13}C NMR (100 Mz, DMSO- d_6): δ 155,3, 134,4, 133,9, 129,6, 129,0, 110,2, 87,6, 75,5, 53,9, 49,2, 47,0, 31,8, 31,7 ppm; HRMS (ES+) giá trị theo tính toán: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3^{35}\text{Cl}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 322,0958; giá trị theo tính toán: 322,0972. Giá trị theo tính toán: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3^{37}\text{Cl}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 324,0929; giá trị theo tính toán 324,0938.

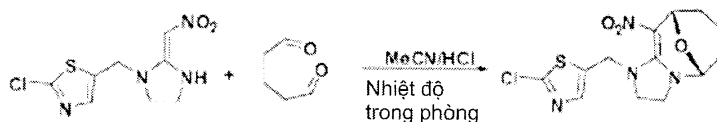
Ví dụ 5: Tổng hợp 9-((tetrahydrofuran-3-yl)methyl)-4-nitro-8-oxa-10, 11-đihydroimidazo-[2,3-a]-bicyclo-[3,2,1]-oct-3-en (hợp chất có công thức 1e)



Phương pháp điều chế là tương tự với phương pháp nêu trên. Dung môi được tách loại dưới áp suất giảm và bước tách sắc ký cột được tiến hành (dung

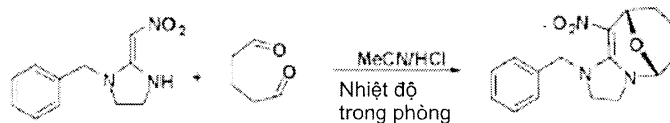
môi rửa giải: điclometan / axeton = 3/1 (thể tích/thể tích)), thu được chất rắn màu vàng ở dạng bột. Hiệu suất: 57%. $m = 126,3 - 127,9^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (400 Mz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5,11 (s, 1H), 5,00-5,03 (m, 1H), 4,18 (d, $J = 3,2$ Hz, 2H), 4,05-4,25 (m, 2H), 3,85-3,96 (m, 4H), 2,25 (m, 1H), 1,66-1,81 (m, 4H), 2,35-2,40 (m, 1H), 2,17-2,21 (m, 2H), 1,93-2,01 (m, 1H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 Mz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 81,9, 81,6, 77,9, 68,2, 53,1, 49,9, 48,0, 44,1, 36,4, 33,9, 29,5, 23,2, 19,8, ppm; HRMS (EI+) giá trị theo tính toán: $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ (M^+), 281,1376; giá trị đo được 281,1365.

Ví dụ 6: Tổng hợp 10-((6-clopyrid-3-yl)metyl)-4-nitro-9-oxa-11, 12-dihiđroimidazo-[2,3-a]-bixyclo-[3,3,1]-non-3-en (hợp chất có công thức 2a)



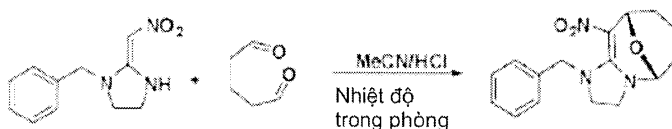
1,27 g 2-clo-5-(2-nitrometylen-imidazolidin-1-yl metyl)-pyridin (0,005 mol), 30mL axetonitril khan, 3mL dung dịch nước glutaraldehyt 25%, và chất xúc tác HCl được đặt vào trong bình cầu đáy tròn dung tích 50ml. Hệ phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi phản ứng hoàn thành, hệ phản ứng được trung hòa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và được chiết. Dung môi được tách loại dưới áp suất giảm và bước tách sắc ký cột được tiến hành (dung môi rửa giải: điclometan / axeton = 3/1 (thể tích/thể tích)), thu được chất bột màu vàng nhạt. Hiệu suất: 76%; điểm chảy = $174,7-175,4^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (400 Mz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,38 (dd, $J_1 = 0,6$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J_1 = 0,6$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 5,04-5,05 (m, 1H), 4,97 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,71 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 3,62-3,74 (m, 4H), 1,66-1,81 (m, 4H), 1,51-1,55 (m, 1H), 1,32-1,44 (m, 1H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 Mz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 156,6, 149,7, 149,6, 139,7, 132,9, 124,5, 105,8, 81,7, 68,9, 51,7, 50,0, 46,3, 28,8, 27,2, 14,8 ppm; HRMS (EI+) giá trị theo tính toán: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_3^{35}\text{Cl}$ (M^+), 336,0989; giá trị theo tính toán 336,0988. Giá trị theo tính toán: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_3^{37}\text{Cl}$ (M^+), 338,0960; giá trị theo tính toán 338,0968.

Ví dụ 7: Tổng hợp 10-((2-clothiazol-5-yl) methyl)-4-nitro-9-oxa-11, 12-đihydroimidazo-[2,3-a]-bixyclo-[3,3,1]-non-3-en (hợp chất có công thức 2b)



Phương pháp điều chế là tương tự với phương pháp nêu trên. Dung môi được tách loại dưới áp suất giảm và bước tách sắc ký cột được tiến hành (dung môi rửa giải: điclorometan / axeton = 3/1 (thể tích/thể tích)), thu được chất rắn màu trắng ở dạng bột. Hiệu suất: 62%; điểm chảy = 159,1-160,5°C; ^1H NMR (400 Mz, DMSO- d_6): δ 7,48 (s, 1H), 5,30 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 5,24 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,78 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 3,76-3,87 (m, 1H), 3,60-3,71 (m, 3H), 2,12 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 1,82-1,96 (m, 2H), 1,64-1,77 (m, 2H), 1,48-1,60 (m, 1H) ppm; ^{13}C NMR (100 Mz, DMSO- d_6): δ 155,7, 154,1, 140,5, 135,6, 107,0, 82,7, 69,4, 49,4, 48,3, 46,2, 29,4, 26,5, 14,9 ppm; HRMS (EI $^+$) giá trị theo tính toán: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}^{35}\text{Cl}$ (M^+), 342,0553; giá trị theo tính toán: 342,0548. Giá trị theo tính toán $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}^{37}\text{Cl}$ (M^+), 344,0524; giá trị theo tính toán 344,0564.

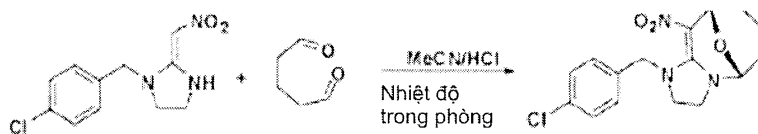
Ví dụ 8: Tổng hợp 10-benzyl-4-nitro-9-oxa-11, 12-đihydroimidazo-[2,3-a]-bixyclo-[3,3,1]-non-3-en (hợp chất có công thức 2c)



Phương pháp điều chế là tương tự với phương pháp nêu trên. Dung môi được tách loại dưới áp suất giảm và bước tách sắc ký cột được tiến hành (dung môi rửa giải: điclorometan / axeton = 3/1 (thể tích/thể tích)), thu được chất rắn màu vàng ở dạng bột. Hiệu suất: 77%; điểm chảy = 180,5-181,2°C; ^1H NMR (400 Mz, DMSO- d_6): δ 7,29-7,37 (m, 5H), 5,33 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 5,02 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,85 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 3,68-3,75 (m, 1H), 3,48-3,64 (m, 3H), 2,14 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 1,81-1,93 (m, 2H), 1,51-1,70 (m, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 Mz, DMSO- d_6): δ 156,6, 136,4, 128,8, 128,3, 128,0, 106,7,

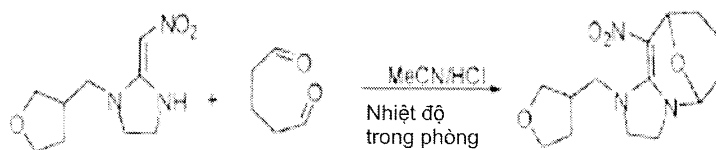
83,0, 69,7, 54,8, 48,6, 46,7, 29,5, 26,5, 15,0 ppm; HRMS (EI⁺) giá trị theo tính toán: C₁₆H₁₉N₃O₃ (M⁺), 301,1426; giá trị theo tính toán: 301,1429.

Ví dụ 9: Tổng hợp 10-(4-clobenzyl)-4-nitro-9-oxa-11, 12-đihydroimidazo-[2,3-a]-bixyclo-[3,3,1]-non-3-en (hợp chất có công thức 2d)



Phương pháp điều chế là tương tự với phương pháp nêu trên. Dung môi được tách loại dưới áp suất giảm và bước tách sắc ký cột được tiến hành (dung môi rửa giải: diclometan / axeton = 3/1 (thể tích/thể tích)), thu được chất rắn màu vàng ở dạng bột. Hiệu suất: 70%; điểm chảy = 156,9-158,3°C; ¹H NMR (400 Mz, DMSO-*d*₆): δ 7,29-7,34 (m, 4H), 5,33 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 5,05 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,75 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 3,66-3,73 (m, 1H), 3,55-3,60 (m, 3H), 2,14 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 1,82-1,95 (m, 2H), 1,51-1,71 (m, 3H) ppm; ¹³C NMR (100 Mz, DMSO-*d*₆): δ 156,5, 134,9, 133,8, 129,7, 129,0, 106,8, 83,0, 69,6, 54,4, 48,9, 46,6, 29,6, 26,5, 15,0 ppm; HRMS (EI⁺) giá trị theo tính toán: C₁₆H₁₈N₃O₃³⁵Cl (M⁺), 335,1037; giá trị theo tính toán 335,1044. Giá trị theo tính toán: C₁₆H₁₈N₃O₃³⁷Cl (M⁺), 337,1007; giá trị theo tính toán 337,1036.

Ví dụ 10: Tổng hợp 10-((tetrahydrofuran-3-yl) metyl)-4-nitro-9-oxa-11, 12-đihydroimidazo-[2,3-a]-bixyclo-[3,3,1]-non-3-en (hợp chất có công thức 2e)



1,065 g 1-((tetrahydrofuran-3-yl)methyl)-2-(nitrometylen)-1-imidazolin (0,005 mol), 3mL dung dịch nước glutaraldehyt 25%, và chất xúc tác HCl được đặt vào trong bình cầu đáy tròn dung tích 50ml. Hệ phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng, và phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi phản ứng hoàn thành, dung môi được tách loại, và bước tách sắc ký cột được tiến hành để thu được sản phẩm tinh khiết màu vàng nhạt ở dạng bột. Hiệu suất là 36%.

mp= 115,3-116,9°C; ^1H NMR (400 Mz, DMSO- d_6): δ 5,11 (s, 1H), 5,00-5,03 (m, 1H), 4,18 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 4,05-4,25 (m, 2H), 3,85-3,96 (m, 4H), 2,25 (m, 1H), 1,66-1,81 (m, 4H), 1,63 -1,64 (m, 2H), 1,57-1,59 (m, 2H), 1,51-1,55 (m, 1H), 1,32-1,44 (m, 1H) ppm; ^{13}C NMR (100 Mz, DMSO- d_6): δ 81,7, 80,6, 78,5, 68,9, 50,0, 49,7, 46,9, 44,6, 36,8, 33,9, 28,8, 27,2, 17,8, 14,8 ppm; HRMS (EI $^+$) giá trị theo tính toán: $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ (M^+), 295,1532; giá trị đo được 295,1598.

Ví dụ 11: Đánh giá hoạt tính diệt côn trùng gây hại của các hợp chất theo sáng chế

(1) Hoạt tính diệt côn trùng gây hại chống lại rệp cây

Rệp cây, thuộc bộ cánh giồng và có các phần phụ của miệng để đục lỗ và hút, là côn trùng gây hại phổ biến đối với cây trồng trong nông nghiệp. Rầy mềm (*Aphis craccivora*) được sử dụng làm đối tượng, và phương pháp nhúng được sử dụng cho thử nghiệm này.

Phương pháp thử nghiệm: mỗi mẫu được định lượng một cách chính xác, và 2mL DMSO và 18mL nước lần lượt được bổ sung vào; sau đó, ba giọt chất nhũ hóa 200I được bổ sung vào để tạo ra dung dịch thử nghiệm; mẫu trắng được điều chế bằng cách bổ sung ba giọt chất nhũ hóa 220I vào 2mL DMSO và 18mL nước. Lá cây đậu răng ngựa có số lượng côn trùng nhất định bám trên đó được nhúng vào trong dung dịch thử nghiệm trong thời gian từ 3 đến 5 giây, sau đó được lấy ra và được làm khô trong không khí; những con côn trùng này được chuyển vào trong bình chứa sạch có sẵn thức ăn trong đó, và bình chứa này được đặt trong phòng hồi sức khô được điều nhiệt. Sau thời gian 24 giờ, số lượng côn trùng chết được kiểm tra. Các kết quả được chỉ ra trong bảng 1.

(2) Hoạt tính diệt côn trùng gây hại chống lại rầy nâu (*Nilaparvata lugens*)

Rầy nâu (*Nilaparvata lugens*), thuộc bộ cánh giồng và có các phần phụ của miệng để đục lỗ và hút, là côn trùng phổ biến đối với cây trồng trong nông nghiệp. Rầy nâu (*Nilaparvata lugens*) được sử dụng làm đối tượng, và phương

pháp đánh giá nhúng lượng micro được báo cáo bởi Nagata được sử dụng cho thử nghiệm này.

Phương pháp tiến hành: Những con cái có cánh chưa ghép đôi từ hai đến ba ngày tuổi sau khi nở được chọn làm đối tượng thử nghiệm; các hợp chất được pha loãng trong axeton theo loạt nồng độ. Các con côn trùng được làm tê liệt bằng cacbon đioxit, và dung dịch thử nghiệm ($0,08\mu\text{L}$) được nhúng lên mảnh lưng trước của những con côn trùng đó sử dụng thiết bị nhỏ giọt vi lượng cầm tay (Burkard Manufacturing Co., Ltd., Rickmansworth, UK). Mỗi nồng độ được sử dụng để xử lý khoảng 30 con côn trùng trong 3 lần. Axeton được sử dụng làm đối chứng. Côn trùng trưởng thành đã xử lý được nuôi trên cây lúa non không cần đất, trong lồng ấp ($20 \times 20 \times 10\text{cm}$), ở đó nhiệt độ được kiểm soát ở $25 \pm 1^\circ\text{C}$ ở chu kỳ sáng và tối là 16/8 giờ. Các kết quả được kiểm tra sau thời gian 48 giờ, và LD_{50} được tính sử dụng phương pháp phân tích xác suất chuẩn. Các kết quả được chỉ ra trong bảng 2.

(3) Hoạt tính diệt côn trùng gây hại chống sâu cắn gié

Bướm đêm (*Pseudaletia separata* Walker) tuổi hai được sử dụng làm đối tượng thử nghiệm và phương pháp nhỏ giọt được sử dụng cho thử nghiệm này.

Bướm đêm (*Pseudaletia separata* Walker) là côn trùng cánh vảy quan trọng của nhiều loại ngũ cốc, có thể được sử dụng một cách thích hợp trong nhiều ứng dụng khác nhau, ví dụ, trong nghiên cứu độc tính, như độc tính dạ dày, nhiễm độc tiếp xúc, tác dụng tổng thể và tồn dư của thuốc trừ sâu, và các khía cạnh khác về động học côn trùng, cũng như thử nghiệm sàng lọc các hợp chất mới. Hoạt tính tiêu diệt bướm đêm (*Pseudaletia separata* Walker) đã được thử nghiệm theo phương pháp được báo cáo trong tài liệu chuyên ngành.

Trình tự tiến hành của phương pháp nhúng lá: Mỗi mẫu được định lượng chính xác, và 2mL DMSO và 18mL nước lần lượt được bổ sung vào; và sau đó, ba giọt chất nhũ hóa 200I (được sản xuất bởi Shanghai Nongyaochang Co., Ltd.) được bổ sung vào để tạo ra dung dịch thử nghiệm. Mẫu trắng cũng được điều chế bằng cách bổ sung ba giọt chất nhũ hóa 220I vào 2mL DMSO và 28mL nước. Lá ngô tươi được xé thành các mảnh nhỏ và được nhúng trong thời gian

khoảng 5 giây vào trong dung dịch thử nghiệm, sau đó được lấy ra, làm khô trong không khí, và được đặt vào trong bình thủy tinh dung tích 100mL. Khoảng 20 con ấu trùng tuổi hai được đưa vào trong bình này. Bình này được đóng kín sử dụng gạc trắng và băng cao su, và ấu trùng liên tục được cho ăn bằng ngô đã thấm dung dịch thử nghiệm. Tỷ lệ chết của ấu trùng được kiểm tra sau 5 ngày. Nhiệt độ cần thiết nằm trong khoảng từ 22°C đến 27°C, độ ẩm nằm trong khoảng từ 70% đến 80%. Không cần hiệu chỉnh tỷ lệ chết đối với mỗi quá trình xử lý nếu tỷ lệ chết của mẫu trắng là 5% hoặc nhỏ hơn; tuy nhiên, nếu tỷ lệ chết đối chứng là từ 5% đến 20%, phương pháp hiệu chỉnh của Abbott nên được sử dụng đối với tỷ lệ chết đối với mỗi một quá trình xử lý. Công thức của Abbott:

Tỷ lệ chết được hiệu chỉnh = $[(\text{tỷ lệ chết được xử lý} - \text{tỷ lệ chết đối chứng}) / (100 - \text{tỷ lệ chết đối chứng}) \times 100]$.

Bảng 1: Hoạt tính diệt trừ côn trùng gây hại của các hợp chất đích chống lại rệp cây và bướm đêm (*Pseudaletia separata* Walker)

Hợp chất	Rầy mềm (<i>Aphis craccivora</i>)		Bướm đêm (<i>Pseudaletia separata</i> Walker)	
	Tỷ lệ chết (% 500 mg L ⁻¹)	LC ₅₀ (mmol L ⁻¹)	Tỷ lệ chết (% 500 mg L ⁻¹)	LC ₅₀ (mmol L ⁻¹)
8a	100	1,52	100	12,5
8b	100	n.t.	100	n.t.
8c	13,6	n.t.	0	n.t.
8d	95,7	n.t.	0	n.t.
9a	87,3	n.t.	0	n.t.
9b	98,2	n.t.	0	n.t.
9c	55,6	n.t.	0	n.t.
9d	38,9	n.t.	0	n.t.
Imidacloprit	100	8,93	100	38,7

Bảng 2: Hoạt tính của hợp chất chống lại rầy nâu (*Niloparvata lugens*) dễ nhiễm hoặc kháng thuốc

Chủng	Hợp chất	Đường cong độc tính	LD ₅₀ (ng / động vật gây hại)	Độ độc tương đối	Độ kháng thuốc
Chủng dễ nhiễm	8a	$y = 7,3127 + 2,0474x$	0,0742±0,0106	1,77	1,00
	9a	$y = 3,9543 + 1,6936x$	4,1440±0,6136	0,32	1,00
	Imidacloprit	$y = 7,1823 + 2,4778x$	0,1316±0,0154	1,00	1,00
Chủng kháng thuốc	8a	$y = 5,4068 + 1,3225x$	0,4925±0,0811	50,00	6,64
	9a	$y = 3,1320 + 1,4613x$	18,9795±2,350	1,17	4,58
	Imidacloprit	$y = 2,5873 + 1,7930x$	22,1614±3,752	1,00	168,40

Hoạt tính của các hợp chất đích đối với rệp cây, bướm đêm (*Pseudaletia separata* Walker), và rầy nâu (*Niloparvata lugens*) đã được thử nghiệm, và các kết quả được chỉ ra trong bảng 1 và 2 (trong các bảng này, các hợp chất 8a-8d và 9a đến 9d lần lượt tương ứng với các hợp chất từ 1a đến 1d và 2a đến 2d). Có thể thấy được từ các bảng 1 và 2 rằng hợp chất dị vòng có cầu oxa **1a** có hoạt tính rất cao và cao hơn nhiều so với hoạt tính của imidacloprit: LC₅₀ chống lại rệp cây là 1,52 mg L⁻¹, và LC₅₀ chống lại bướm đêm (*Pseudaletia separata* Walker) là 12,5 mg L⁻¹. Thậm chí quan trọng hơn, hoạt tính của hợp chất có công thức **1a** chống lại rầy nâu (*Niloparvata lugens*) dễ nhiễm thường là giống so với hoạt tính của imidacloprit, và hoạt tính của nó chống lại rầy nâu (*Niloparvata lugens*) kháng imidacloprit bằng 50 lần so với hoạt tính của imidacloprit. Hợp chất có công thức **1a** có hoạt tính tương đối yếu. Điều quan

tâm là, hoạt tính của các hợp chất dị vòng có cầu oxa từ 2a đến 2c, mà được cấu trúc từ glutaraldehyt là yếu hơn nhiều, và một số hợp chất là có hiệu quả chống lại rệp cây. Phép phân tích cấu trúc tinh thể của hợp chất có công thức 1a và 2a cho thấy các hợp chất có công thức 1a và 2a có các cấu hình được cầu oxa hóa khác nhau, trong đó các cầu oxa được sắp xếp đối nhau; sự khác nhau này có thể được quan sát một cách rõ ràng bằng cách xếp chồng hai phân tử lên nhau. Sự khác nhau về mặt cấu trúc có cầu oxa này có thể có liên quan đến sự khác nhau đáng kể về hoạt tính của các hợp chất có công thức 1a và 2a.

Ví dụ 12: Nghiên cứu cơ chế tác dụng của hợp chất có công thức (1a)

Hợp chất có công thức (1a) được thử nghiệm điện sinh lý và thử nghiệm thay thế đánh dấu đồng vị một cách riêng biệt. Hợp chất có công thức (1a) có thể ức chế phản ứng chủ vận, hợp chất có công thức (1a) không có tác dụng ức chế chủ vận lên thụ thể axetylcholin nicotinic của gián Mỹ (*Periplaneta Americana*), cũng không có tác dụng ức chế chủ vận lên thụ thể $N1 \alpha 1/\beta 2$ được biểu hiện bởi các noãn bào, và hợp chất có công thức (1a) có thể ức chế phản ứng chủ vận của axetylcholin. Các thử nghiệm này chứng minh rằng hợp chất này là chất đối kháng của thụ thể axetylcholin nicotinic (nAChRs).

Ví dụ 13: Điều chế chế phẩm diệt côn trùng chứa các hợp chất theo sáng chế

(a) Huyền phù dạng dầu

Các thành phần sau đây được chuẩn bị: 25% trọng lượng của một hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất từ 1a đến 1e và từ 2a đến 2e; 5% trọng lượng của polyoxyetylen sorbitol hexaoleat; và 70% trọng lượng của dầu hydrocacbon béo cao. Toàn bộ các thành phần này được nghiền đồng thời trong máy nghiền cát tới cỡ hạt rắn nhỏ hơn khoảng 5 micrômét. Huyền phù nhớt thu được có thể được sử dụng một cách trực tiếp, hoặc có thể được sử dụng khi được nhũ hóa trong nước.

(b) Huyền phù chứa nước

Các thành phần sau đây được chuẩn bị: hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất từ 1a đến 1e và 2a đến 2e với lượng 25% trọng lượng; attapulgit hydrat với

lượng 3% trọng lượng; canxi lignosulfat với lượng 10% trọng lượng; natri dihydro photphat với lượng 0,5% trọng lượng, và nước với lượng 61,5% trọng lượng. Toàn bộ các thành phần này được nghiền đồng thời trong máy nghiền bi tới cỡ hạt rắn có kích thước nhỏ hơn khoảng 10 micrômét. Huyền phù chứa nước này được sử dụng một cách trực tiếp.

(c) Môi

Các thành phần sau đây được chuẩn bị: hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất từ 1a đến 1e và 2a đến 2e với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 -10 % trọng lượng; bột mỳ với lượng 80% trọng lượng; và mật rỉ với lượng nằm trong khoảng từ 19,9 -10% trọng lượng. Các thành phần này được trộn kỹ, và được định dạng nếu cần. Môi có thể ăn được có thể được đặt tại vị trí sinh vật gây hại vệ sinh phá hoại, ví dụ, vị trí trong nhà hoặc nơi sản xuất, như bếp, bệnh viện, kho, hoặc bãi, nhờ đó kiểm soát được côn trùng gây hại thông qua việc tiêu hóa trong miệng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất liên quan đến nicotin dị vòng có cầu oxa, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

9-benzyl-4-nitro-8-oxa-10,11-dihydroimidazo-[2,3-a]-bixyclo-[3,2,1]-oct-3-en;

9-(4-clo-benzyl)-4-nitro-8-oxa-10,11-dihydroimidazo-[2,3-a]-bixyclo-[3,2,1]-oct-3-en;

10-benzyl-4-nitro-9-oxa-11,12-dihydroimidazo-[2,3-a]-bixyclo-[3,3,1]-non-3-en;

10-(4-clobenzyl)-4-nitro-9-oxa-11,12-dihydroimidazo-[2,3-a]-bixyclo-[3,3,1]-non-3-en; và

2. Chế phẩm hóa nông, chứa:

(a) hợp chất liên quan đến nicotin dị vòng có cầu oxa theo điểm 1 với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 99,99% trọng lượng, muối nông dụng của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng; và

(b) chất mang và/hoặc tá dược nông dụng.

3. Chế phẩm hóa nông theo điểm 2, trong đó chất mang nông dụng là chất rắn, hoặc chế phẩm hóa nông được phối chế thành dạng dung dịch, nhũ tương, huyền phù, bột, bột, bột nhão, hạt, sol khí, vi nang trong polyme, phức chất phủ hạt, chế phẩm được sử dụng với thiết bị đốt, hoặc chế phẩm sương ẩm hoặc lạnh ULV.

4. Chế phẩm hóa nông bao gồm thành phần hoạt tính thứ nhất là hợp chất theo điểm 1, và thành phần hoạt tính thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm các thuốc trừ sâu, mối, các thuốc diệt khuẩn, các thuốc diệt ve bét, các thuốc diệt giun tròn, các thuốc diệt nấm, các chất điều chỉnh sinh trưởng và các chất hỗ trợ.

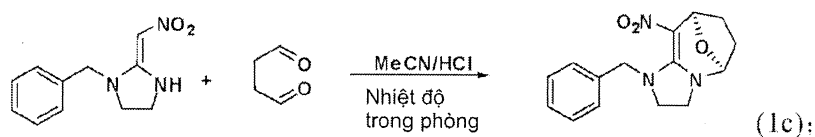
5. Chế phẩm hóa nông theo điểm 4, trong đó thành phần hoạt tính thứ hai là thuốc trừ sâu được chọn từ nhóm bao gồm các photphat este, các cacbamic este,

các pyrethrum este, các hydrocacbon được clo hóa, benzoyl ure, các chất độc nereis, và các chất được tạo ra bởi các vi sinh vật.

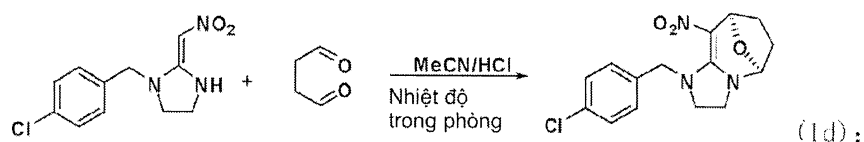
6. Chế phẩm hóa nông theo điểm 4, trong đó thành phần hoạt tính thứ hai là chất hỗ trợ.

7. Phương pháp điều chế hợp chất liên quan đến nicotin dị vòng có cầu oxa, hoặc muối nông dụng của chúng theo điểm 1, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

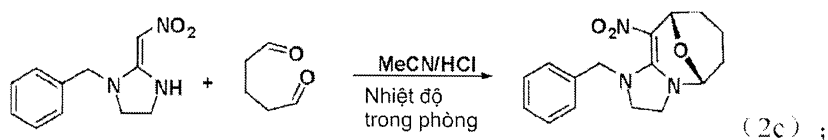
thu hợp chất có công thức (1c) bằng cách tiến hành phản ứng sau trong thời gian từ 2 đến 24 giờ trong axetonitril ở nhiệt độ trong phòng, với sự có mặt của chất xúc tác axit;



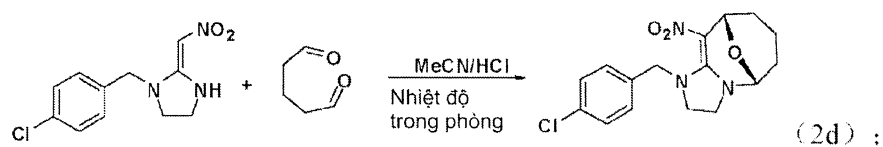
thu hợp chất có công thức (1d) bằng cách tiến hành phản ứng sau trong thời gian từ 2 đến 24 giờ trong axetonitril ở nhiệt độ trong phòng, với sự có mặt của chất xúc tác axit;



thu hợp chất có công thức (2c) bằng cách tiến hành phản ứng sau trong thời gian từ 2 đến 24 giờ trong axetonitril ở nhiệt độ trong phòng, với sự có mặt của chất xúc tác axit;



thu hợp chất có công thức (2d) bằng cách tiến hành phản ứng sau trong thời gian từ 2 đến 24 giờ trong axetonitril ở nhiệt độ trong phòng, với sự có mặt của chất xúc tác axit;



8. Phương pháp phòng trừ động vật gây hại không nhằm mục đích điều trị bằng cách ứng dụng chế phẩm hóa nông theo điểm 2 lên động vật gây hại trong nông nghiệp, sinh vật gây hại cho vệ sinh môi trường hoặc côn trùng gây hại đến sức khỏe động vật.

9. Phương pháp theo điểm 8, trong đó côn trùng là côn trùng gây hại trong nông nghiệp, và phương pháp này bao gồm bước ứng dụng chế phẩm hóa nông lên thực vật bị nhiễm côn trùng đó hoặc để nhiễm phải côn trùng đó, đất hoặc môi trường xung quanh của chúng.

10. Phương pháp theo điểm 8, trong đó chế phẩm hóa nông được ứng dụng cho các hạt làm lớp bao các hạt.