

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 892984 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **892984**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D307/32

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **19.06.1989**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **19.06.1989**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **23.12.1989**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

22.06.1988 CH 2391/88

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Ciba-Geigy AG, Klybeckstrasse 141, 4002 Basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Sutter, Marius, Switzerland, SVEITSI, (CH)

2 • Buser, Hans-Peter, Switzerland, SVEITSI, (CH)

3 • Pugin, Benoit, Switzerland, SVEITSI, (CH)

4 • Eckhardt, Wolfgang, BRD, SAKSA, (DE)

5 • Spindler, Felix, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä substituoitujen anilidien valmistamiseksi

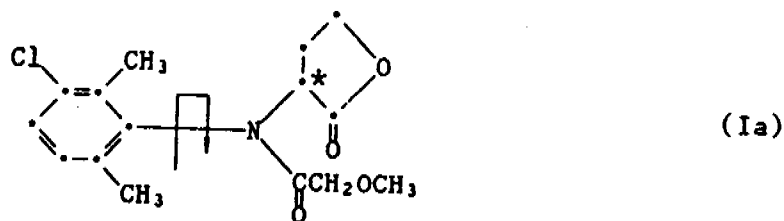
Förfarande för framställning av substituerade anilider

Menetelmä substituoitujen anilidien valmistamiseksi
Förfarande för framställning av substituerade anilider

Tämä keksintö koskee menetelmää mikrobisidisesti vaikuttavien (aS;1'R)- ja (aR,1'R; aS,1'R)-3-[N-(asyyli)-N-(3-kloorifenyyli)]-amino-tetrahydro-2-furanonien valmistamiseksi, uusia, osittain mikrobisidisesti vaikuttavia väli tuotteita, mikrobisidisiä aineita, jotka sisältävät näitä aktiivisia aineita, sekä näiden käyttöä mikrobisideinä kasvinsuojelussa.

Muutamat mikrobisideinä tunnetut substituoituneet anilidit sisältävät asymmetriakeskuksia ja ne voivat siten esiintyä stereoisomeereinä.

Julkaisusta DE-OS 2,804,299 (= GB-1,577,702) mikrobisidinä tunnetussa kaavan Ia



mukaisessa 3-[N-(metoksiasetyyli)-N-(3-kloori-2,6-dimetyylifenyyli)]-amino-tetrahydro-2-furanonissa on rakennetunusmerkkinä tähdellä (*) merkitty asymmetriakeskus. Se voidaan lohkaista rasemaattina tavanomaisella tavalla optiseksi antipodeiksi, jolloin eri konfiguraatioilla on erivahvuinen mikrobisidinen vaikutus.

Tämän lisäksi julkaisussa DE-OS 2,804,299 ei ole esitetty siinä esitetyn laajan kemiallisen alan puitteissa mitään muista isomeriamahdollisuuksista furanonirenkaan ulkopuolella.

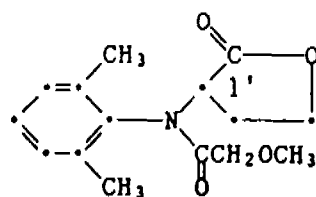
Tavanomaisesti rasemaattina saatavassa kaavan I mukaisen yhdisteessä ei esiinny kuitenkaan asymmetrisen substituu-

tion johdosta merkityssä *C-atomissa ainoastaan yksi ainoa enantiomeeripari, vaan 4 isomeerin, s.o. kahden diastereomeerisen enantiomeeriparin seos.

Syynä tähän on se, että molekyylissä on mainitun asymmetriakeskuksen lisäksi vielä yksi kiraalisesta akselistä (p) johtuva rotaatioisomeria (atropisomeria), joka johtuu rotaatioestyneen 2,6-dimetyylifenyyliarenkaan asymmetrisestä kloorisubstituutiosta. Julkaisun DE-OS 2,804,299 mukaisesti valmistettu 3-[N-(metoksiasetyyli)-N-(3-kloori-2,6-dimetyylifenyyli)]-amino-tetrahydro-2-furanoni osoittautuu adsorptiokromatografiolla tai kiteytyksellä erotettavaksi diastereomeeriseokseksi, joka koostuu suunnilleen kulloinkin 50%:sesti kahdesta 140°:ssa tai vast. 115°:ssa sulavasta diastereomeerisestä enantiomeeriparista. Nämä molemmat diastereomeeriset enantiomeeriparit voidaan lohkaista tavanomaisella tavalla optisiksi antipodeiksi. 140°C:ssa sulavasta diastereomeerisestä enantiomeeriparista voidaan eristää esimerkiksi kromatografoimalla optisesti aktiivisen faasin kautta enantiomeerit (aS,1'S)- ja (aR,1'R)-3-[N-(metoksiasetyyli)-N-(3-kloori-2,6-dimetyylifenyyli)]-amino-tetrahydro-2-furanoni, 115°C:ssa sulavasta diastereomeerisestä enantiomeeriparista puolestaan enantiomeerit (aR,1'S) ja (aS,1'R).

Enantiomeerillä (aS,1'R)-3-[N-(metoksiasetyyli)-N-(3-kloori-2,6-dimetyylifenyyli)]-amino-tetrahydro-2-furanoni on erittäin voimakkaasti kohonnut mikrobisidinen aktiivisuus, johon liittyy odottamattoman pitkä vaikutuksen kesto, verrattuna kaavan Ia mukaiseen diastereomeeriseokseen.

Myös klooraamalla kaavan IIa



(IIa),

mukainen (1'R)-3-[(N-(metokσίαςetyyli)-N-(2,6-dimetyyli-fenyyli)]-amino-tetrahydro-2-furanoni [N-atomin vieressä olevaa asymmetristä C-atomia laktonirenkaan 3-asemassa nimitetään konfiguraation esittämiseksi kauttaaltaan nimityksellä (1'R) tai vast. (1'S)] saatavalla diastereomeeriseoksella (aR,1'R; aS,1'R)-3-[N-(metokσίαςetyyli)-N-(3-kloori-2,6-dimetyylifenyyli)]-amino-tetrahydro-2-furanoni on olennaisesti kohonnut mikrobisidinen aktiivisuus verrattuna julkaisun DE-OS 2,804,299 mukaisesti saatavaan diastereomeeriseokseen, jolloin vaikutuksen kasvun määrä on vähäisempi kuin (aS,1'R)-entantiomeerissä.

3-[N-(metokσίαςetyyli)-N-(3-kloori-2,6-dimetyylifenyyli)]-amino-tetrahydro-2-furanonin (aS,1'R)-enantiomeerin tai diastereomeeriseoksen (aR,1'R; aS,1'R) tai (1'R)-3-[(N-(metokσίαςetyyli)-N-(2,6-dimetyylifenyyli)]-amino-tetrahydro-2-furanonin valmistamiseksi ei tunneta kirjallisuudesta kuitenkaan mitään menetelmää. Tämän keksinnön päämääränä on tästä syystä saada aikaan erittäin hyvä menetelmä näiden yhdisteiden valmistamiseksi.

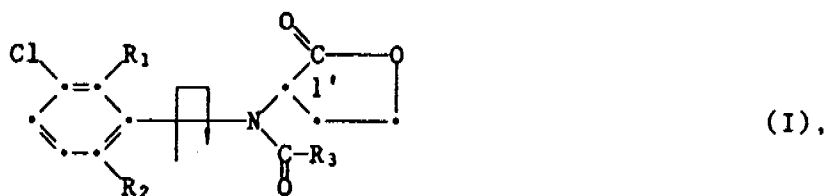
Tämän keksinnön tehtävänä on edelleen saada aikaan uusia mikrobisidisiä vaikuttavia aineita.

Nyt on todettu, että 3-[N-(metokσίαςetyyli)-N-(3-kloori-2,6-dimetyylifenyyli)]-amino-tetrahydro-2-furanonin isomeeriseos (aS,1'R; aR,1'R) voidaan valmistaa monivaiheisella enantioselektiivisellä synteesillä ja että se voidaan erottaa molemmiksi enantiomeereiksi (aS,1'R) ja (aR,1'R) kiteyttämällä.

Enantioselektiivisyys johtuu välillisen syklisen enamidin enantioselektiivisesti vaikuttavien katalysaattoreiden läsnäollessa tapahtuvasta asymmetrisestä hydrauksesta. Enantioselektiivisyys tarkoittaa sitä, että muodostuu etenkin toinen mahdollinen enantiomeerinen reaktiotuote, tässä tapauksessa hydrauksen reaktiotuote.

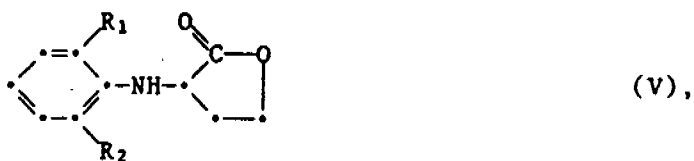
Valitsemalla sopivat katalysaattorit edistetään keksinnön kannalta arvokkaamman enantiomeerin muodostumista.

Siten tämän keksinnön kohteena on menetelmä kaavan I

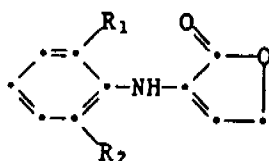


mukaisten (aS; 1'R)-3-[N-(asyyli)-N-(3-kloorifenyyli)]-amino-tetrahydro-2-furanonien valmistamiseksi, jossa kaavassa R_1 ja R_2 merkitsevät toisistaan riippumatta metyyliä tai etyyliä ja R_3 merkitsee metyyliä, kloorimetyyliä, metoksimetyyliä tai syklopropyyliä, jolloin

a) hapetetaan kaavan V



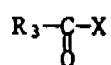
mukainen α -fenyyliamino- γ -butyrolaktoni, jossa tähteillä R_1 ja R_2 on yllä esitetty merkitys, kaavan IV



(IV),

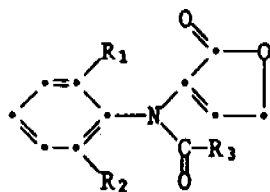
mukaiseksi 3-(fenyyliamino)-2,5-dihydro-2-furanoniksi, jossa tähteillä R_1 ja R_2 on yllä esitetty merkitys, tämä

b) asyloidaan kaavan VI



(VI),

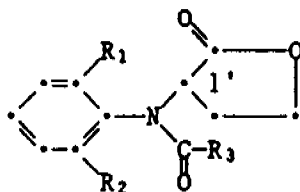
mukaisella karboksyylihappohalogenidilla tai karboksyylihappoanhydridillä, jossa tähteillä R_3 on kaavan I yhteydessä esitetty merkitys ja X merkitsee klooria, bromia tai tähdettä R_3COO- , kaavan III



(III),

mukaiseksi 3-[N-(asyyli)-N-(fenyyli)]-amino-2,5-dihydro-2-furanoniksi, jossa tähteillä R_1 , R_2 ja R_3 on yllä esitetty merkitys,

c) saatava tuote hydrataan vedyllä enantioselektiivisesti vaikuttavien katalysaattoreiden läsnäollessa kaavan II



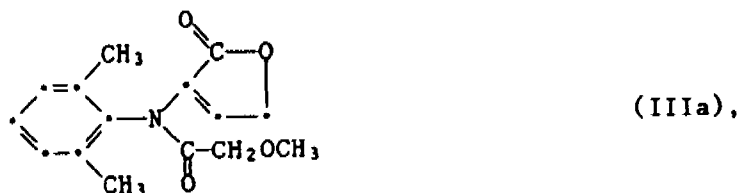
(II),

mukaiseksi (1'R)-3-[N-(asyyli)-N-(fenyyli)]-amino-tetrahydro-2-furanoniksi,

d) hydrattu tuote muunnetaan klooraamalla kaavan I mukaisen 3-[N-(asyyli)-N-(3-kloorifenyyli)]-amino-tetrahydro-2-furanonien diastereomeeriseokseksi (aR,1'R; aS,1'R)

e) ja tästä eristetään enantiomeeri (aS,1'R) kiteyttämällä liuottimesta.

Keksinnön kohteena on kokonaismenetelmän lisäksi myös sen yksittäiset menetelmävaiheet, jolloin voidaan eristää mahdollisesti kaavojen II, III, IV ja V mukaiset välituotteet. Keksinnön kohteena ovat kuitenkin myös uudet kaavojen III ja IV mukaiset välituotteet. Kaavan IIIa



mukaisella välituotteella on mikrobisidisiä ominaisuuksia ja tästä syystä sitä on korostettava myös vaikuttavana aineena.

Edullisesti menetelmä suoritetaan sellaisilla kaavojen II - VI mukaisilla yhdisteillä, joissa R_1 ja R_2 merkitsevät metyyliä, R_3 merkitsee metoksimetyyliä ja X merkitsee klooria. Näistä saadaan kaavan Ia mukainen yhdiste.

Kaavan V mukaiset yhdisteet hapetetaan keksinnön mukaisesti kaavan IV mukaisiksi yhdisteiksi eräässä edullisessa suoritussuodossa saattamalla reagoimaan hapetusaineena toimivan mangaanidioksidin kanssa liuotuksessa 40 - 140°:ssa. Etenkin hapetus suoritetaan tällöin tolueenissa 85 - 112°:ssa tai vast. dietyylieetterissä.

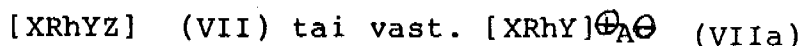
Samoin pidetään edullisena hapetusta, jossa hapetusaineena käytetään CerIV-yhdistettä.

Eräässä edullisessa suoritusmuodossa kaavan V mukaisten yhdisteiden hapettamiseksi käytetään hapetusaineena peroksidia tai perhappoa liuottimessa $-10 - +40^{\circ}\text{C}$:ssa atmosfäärissä paineessa, jolloin saadaan vastaava [N-(hydroksi)-N-(2,6-dialkyyylifenyyli)]-amino-tetrahydro-2-furanoni-johdannainen. Viimeksi mainittu muunnetaan kaavan IV mukaiseksi yhdisteeksi lohkaisemalla vesi. Tällöin hapetus suoritetaan etenkin käyttämällä hapetusaineena m-klooriperbentsoehappoa tetrahydrofuraanissa $0 - 10^{\circ}\text{C}$:ssa. Vesi lohkaistaan lisäämällä dehydratoivaa ainetta, kuten esimerkiksi emäksistä aluminiumoksidia.

Suoritettaessa hapetus m-klooriperbentsoehapolla suurem-
massa mittakaavassa tetrahydrofuraani voidaan korvata edullisesti muilla sopivilla liuottimilla. Tällaisina liuottimina mainittakoon halogenoidut hiilivedyt, etenkin halogenoidut alifaattiset hiilivedyt, esimerkiksi dikloorimetaani.

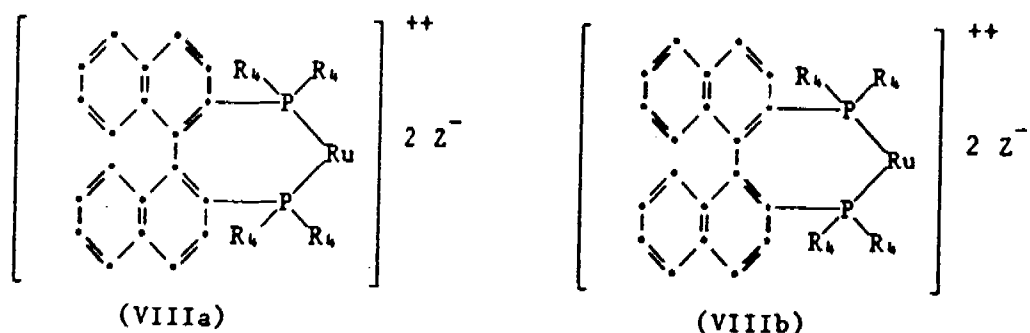
Kaavan IVa mukaisen yhdisteen asylointi kaavan IIIa mukaiseksi yhdisteeksi käyttämällä kaavan VIa mukaisen yhdisteen ylimäärää, joka on $50 - 500\%$ teoreettisesta, mahdollisesti liuottimen, kuten esim. tolueenin läsnäollessa poistamalla sivutuotteena muodostuva kloorivety keittämällä alennetussa paineessa $40 - 60^{\circ}\text{C}$:ssa muodostaa keksinnön mukaisen menetelmän asylointivaiheen erään edullisen suoritusmuodon.

Eräs edullinen suoritusmuoto kaavan IIIa mukaisen yhdisteen hydraamiseksi enantioselektiivisesti keksinnön mukaisesti kaavan IIa mukaisen yhdisteen enantiomeeriksi (1'R) suoritetaan kaavojen VII tai VIIa



mukaisten rodiumyhdisteiden katalyyttisten määrien läsnäollessa, joissa kaavoissa X merkitsee kahta olefiiniligandia tai yhtä dieeniligandia, Y merkitsee kiraalista difosfiinia, jonka sekundaariset fosfiiniryhmät on liitetty 2 - 4 C-atomilla ja joka muodostaa yhdessä Rh-atomin kanssa 5-, 6- tai 7-renkaan, tai Y merkitsee kiraalista difosfiiniittiä, jonka fosfiiniittiryhmät on liitetty 2 C-atomin kautta ja joka muodostaa yhdessä Rh-atomin kanssa 7-renkaan, Z merkitsee kloridia, bromidia tai jodidia ja $A^{\ominus}$ merkitsee happi- tai kompleksihapon anionia, liuottimena toimivassa alkoholissa 0,1 - 150 baarissa $-20 - +70^{\circ}\text{C}$:ssa. Tällöin on edullista suorittaa hydraus bis-norbornadienyylirodium(I)-tetrafluoriboraatin ja (4R,5R)-(-)-4,5-bis(difenyylifosfinometyyli)-2,2-dimetyyli-1,3-dioksolaanin kulloinkin 0,002 - 10 mooliprosentin läsnäollessa suhteessa kaavan IIIa mukaiseen yhdisteeseen metanolissa 1 - 70 baarissa $0 - 50^{\circ}\text{C}$:ssa.

Tämän enantioselektiivisen hydrauksen eräs samoin edullinen suoritustyyli suoritetaan kaavan VIIa mukaisen $\text{Ru}[(R)-2,2'\text{-bis}(\text{diaryylifosfino})-1,1'\text{-binaftyyli}]\text{-suolan}$ tai kaavan VIIb



mukaisen $\text{Ru}[(S)-2,2'\text{-bis}(\text{diaryylifosfino})-1,1'\text{-binaftyyli}]\text{-suolan}$ katalyyttisten määrien läsnäollessa, joissa kaavoissa R_4 merkitsee substituimatonta tai $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyyllillä tai metoksilla monosubstituoitua fenyyliä tai 1- tai 2-naftyyliä ja Z^- merkitsee joko kaavan

R_5COO^- mukaista anionia, jossa R_5 on C_1-C_6 -alkyyli tai CF_3 , tai trifluorimetaanisulfonaatti-anionia, liuottimena toimivassa alkoholissa 0,1 - 150 baarissa $-20 - +70^\circ C$:ssa. Etenkin edullista on tällöin suorittaa tämä $Ru[(R)-$ tai $(S)-2,2'$ -bis(difenyylifosfino)-1,1'-binaftyyli]-diasetaatin 0,002 - 10 mooliprosentin läsnäollessa suhteessa kaavan IIIa mukaiseen yhdisteeseen metanolissa 1 - 70 baarissa $0 - 50^\circ C$:ssa.

Kloorausaineena kaavan II mukaisten yhdisteiden reaktiossa kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi käytetään edullisesti alkuaineklooria.

Eristettäessä kaavan Ia mukainen $(aS,1'R)$ -enantiomeeri käytetään liuottimena edullisesti metyylietyyliketonia.

Tämän keksinnön kohteena on myös menetelmä kaavan I mukaisen 1:1-diastereomeeriseoksen $(aR,1'R; aS,1'R)$ valmistamiseksi, joka eroaa juuri kuvatusta menetelmätavasta yksinomaan siinä, että kaavan II mukaisen yhdisteen kloorauksen jälkeen muodostuva diastereomeeriseos eristetään $aS,1'R$ -enantiomeerin erottamisen sijasta diastereomeeriseoksena. Etenkin tällöin valmistetaan kaavan Ia mukaisen 3-[N-(metoksiasetyyli)-N-(3-kloori-2,6-dimetyylifenyyli)]-aminotetrahydro-2-furanonin diastereomeeriseos $(aR,1'R; aS,1'R)$.

Samoin tämän keksinnön kohteena on menetelmä kaavan Ia mukaisen diastereomeeriseoksen $(aS,1'R; aR,1'R)$ valmistamiseksi lämmittämällä saman yhdisteen enantiomeeriä $(aR,1'R)$ $160 - 180^\circ C$:ssa 1 - 3 tunnin ajan. Tämä menetelmä suoritetaan keksinnön mukaisesti edullisesti tetrabutyyliammoniumbromidin läsnäollessa.

Tunnettujen kaavan V mukaisten yhdisteiden hapetus kaavan IV mukaisiksi yhdisteiksi, jota voidaan pitää myös amiinin

dehydrauksena, on samoin uusi, jolloin saatavat kaavan IV mukaiset yhdisteet ovat samoin uusia. Myöskään näiden yhdisteiden keksinnön mukaista asylointia kaavan VI mukaisilla karboksyylihappojohdannaisilla kaavan III mukaisiksi uusiksi enamideiksi ei ole vielä esitetty. Karboksyylihappojohdannaisena käytetään tällöin etenkin metoksiasetyyli-likloridia. Asylointi voidaan suorittaa myös tavanomaisesti emästen, kuten esimerkiksi tertiaaristen amiinien ekvivalenttisten määrien läsnäollessa. Tällöin saatavat saannot ovat kuitenkin kohtalaisia. Myös karboksyylihappodialkyylamidien, kuten esimerkiksi dimetyyliformamidin katalyyttisten määrien läsnäolo parantaa ainoastaan vähän saantoa. Parhaimmat tulokset voidaan saada keksinnön mukaisesti ilman emäksiä tai amideja ylimääräisellä happokloridilla, jolloin sivutuotteena muodostuva kloorivety poistetaan (mahdollisesti alennetussa paineessa) kiehuvas- ta reaktioaineksesta sopivassa lämpötilassa.

Kaavan IV mukaiset välituotteet ovat uusia ja ne muodostavat samoin tämän keksinnön kohteen. Samoin uudet kaavan III mukaiset yhdisteet osoittautuivat yllättävästi fungisideiksi ja ne ovat samoin tämän keksinnön kohteena. Tällöin on etusijalla etenkin kaavan IIIa mukainen 3-[N-(metoksiasetyyli)-N-(2,6-dimetyylifenyyli)]-amino-2,5-dihydro-2-furanoni.

Keksinnön mukaisen menetelmän kaavojen V ja VI mukaiset lähtötuotteet ovat tunnettuja tai ne voidaan valmistaa tunnettujen menetelmien mukaisesti.

Keksinnön mukaisen menetelmän keskipisteenä on kaavan II mukaisten (1'R)-3-[N-(asyyli)-N-(fenyyli)]-amino-tetrahydrofuraani-2-furanonien yhdisteiden enantiomeeriselektiivinen valmistus lähtemällä vastaavista kaavan V mukaisista α -fenyyli-amino- γ -butyrolaktoneista.

Tätä varten tämä laktoni hapetetaan (tai vast. dehydraataan) keksinnön mukaisesti ensiksi vastaavaksi kaavan IV mukaiseksi 3-(fenyyliamino)-2,5-dihydro-2-furanoniksi, jolloin kumotaan asymmetriakeskus furaanirenkaan 3-asemassa. Kaavan IV mukaisen enamidin asyloinnin jälkeen kaavan III mukaiseksi enamidiksi viimeksi mainittu hydrataan keksinnön mukaisesti kaavan II mukaiseksi (1'R)-3-[N-(asyyli)-N-(fenyyli)]-amino-tetrahydro-2-furanoniksi. Tämän asymmetrisen hydrauksen tuloksena muodostuu furaanirenkaan 3-asemaan uudestaan asymmetriakeskus, jolloin ei-toivotun 1'S-enantiomeerin muodostuminen ehkäistään pitkälti haluttu 1'R-enantiomeerin eduksi sopivilla toimenpiteillä.

Kirjallisuudessa on esitetty asymmetristä hydrausta rodiumkatalysaattoreiden läsnäollessa, jotka on määriteltä myös kaavojen VII ja VIIa yhteydessä, tai ruteniumyhdisteiden läsnäollessa, jotka on määriteltä kaavojen VIII ja VIIIa yhteydessä. (Ks. yleiskirjallisuus: (1) K. Koenig, The applicability of asymmetric homogenous catalytic hydrogenation in Asymmetric Synthesis, Vol. 5, S. Morgan (Ed.), Academic Press N.Y., Inc., 1985, p. 71 ff., (2) S. Halpern, Asymmetric catalytic hydrogenation, *ibid*, p. 41 ff, (3) H. B. Kagan, Chiral Ligands for asymmetric catalysis, *ibid*, p. 13 - 23.)

Kaavan III mukaisten N-fenyyli-enamidien C=C-kaksoissidoksen keksinnön mukainen asymmetrinen hydraus on uutta.

Tämä hydrausmuunnelma suoritetaan etenkin kaavan VII tai VIIa mukaisten rodiumkatalysaattoreiden tai kaavan VIII tai VIIIa mukaisten ruteniumkatalysaattoreiden kulloinkin 0,002 - 10 mooli-%:n läsnäollessa suhteessa käytettyihin kaavan III mukaisiin yhdisteisiin.

Reaktio suoritetaan etenkin liuottimissa, kuten alkoholeissa, esimerkiksi metyyli-, etyyli-, propyyli- tai bu-

tyylialkoholissa, hiilivedyissä, esimerkiksi heksaanissa, tolueenissa, sykloheksaanissa, metyyliisykloheksaanissa, eettereissä, esimerkiksi dietyylieetterissä, tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa tai estereissä, esimerkiksi etyyliasetaatissa.

Kaavojen VII, VIIa mukaiset katalysaattorit ovat kirjallisuudesta tunnettuja (ks. yleiskirjallisuus). Bis-norbornadienyyli-rodium(I)-tetrafluoriboraatti ja (4R,5R)-(-)-4,5-bis-(difenyylifosfinometyyli)-2,2-dimetyyli-1,3-dioksolaani ovat kaupallisia tuotteita.

Kaavojen VIII ja VIIIa mukaiset katalysaattorit ovat samoin kirjallisuudesta tunnettuja (T. Okta, H. Takaya, M. Kitamura, K. Nagai, R. Noyori, J. Org. Chem. 1987, 52, 3174 - 3176; T. Okta, H. Takaya, R. Noyori, Inorg. Chem. 1988, 27, 566 - 569).

Keksinnön mukainen asymmetrinen hydraus suoritetaan vetyatmosfäärissä, etenkin 0,1 - 150 baarin ylipaineessa. Etenkin työskennellään tällöin 1 - 70 baarin painealueella. Reaktiolämpötilana on tällöin -20 - +70°C, etenkin 0 - 50°C.

3-[N-(asyyli)-N-(fenyyli)]-amino-tetrahydro-2-furanoneista voidaan valmistaa klooraamalla kaavan I mukaisten 3-[N-(asyyli)-N-(3-kloorifenyyli)]-amino-tetrahydro-2-furanien diastereomeeriseokset (aR,1'R; aS,1'R), joita voidaan käyttää joko itse mikrobisideinä tai jotka voidaan erottaa enantiomeereiksi (aR,1'R) ja (aS,1'R).

Keksinnön mukainen menetelmä mahdollistaa teknis-taloudelliselta kannalta mielenkiintoisen tavan valmistaa erittäin tehokkaita stereoisomeerejä ja niiden seoksia, etenkin 3-[N-(asyyli)-N-(3-kloori-2,6-dimetyylifenyyli)]-amino-tet-

rahydro-2-furanonin diastereomeeriseos (aR,1'R; aS,1'R) ja enantiomeeri (aS,1'R).

Keksinnön mukaisen menetelmän sivutuotteena saatava vähemmän tehokas enantiomeeri (aR,1'R) voidaan isomeroida uudelleen arvokkaaksi 3-[N-(asyyli)-N-(3-kloorifenyyli)]-amino-tetrahydro-2-furanonin diastereomeeriseokseksi (aR,1'R; aS,1'R) ja käyttää sellaisenaan uudelleen esitellyllä tavalla (kierrätys).

Enantioselektiivisten valmistusmenetelmien puuttuessa tässä mainittuja, mikrobisidisen vaikutuksensa ansiosta erittäin arvokkaita diastereomeeriseoksia ja enantiomeerejä on voitu tähän asti valmistaa ainoastaan monimutkaisten, tekniseen käyttöön sopimattomien menetelmien avulla.

Merkittävää on vielä tämän keksinnön puitteissa todettu kaavan IV mukaisten 3-(fenyyliamino)-2,5-dihydro-2-furanonien yhdisteiden yllättävä mikrobisidinen vaikutus.

Keksinnön mukaista menetelmää selitetään lähemmin seuraavien esimerkkien avulla.

Valmistusesimerkkejä

Esimerkki H1: 3-[N-(2,6-dimetyylifenyyli)]-amino-2,5-dihydro-2-furanonin valmistus käyttämällä hapetusaineena mangaanidioksidia

[Vrt. Journal of Organic Chemistry, 29, 1540 (1964)].

75°C:eiseen liuokseen, jossa on 53 g kaliumpermanganaattia 330 g:ssa vettä, lisätään tipoittein 45 minuutin kuluessa samanaikaisesti 48,6 g mangaani(II)sulfaatti-monohydraattia liuotettuna 84 ml:aan vettä sekä 65 ml 40%:ista natriumhydroksidia ja sitten sekoitetaan tunnin ajan 80°C:

ssa. Sakka suodatetaan pois, pestään neutraaliksi kuumalla vedellä ja kuivatetaan 125°C:ssa tyhjiössä. Muodostunut 48,3 g mangaanioksidia suspendoidaan 300 ml:aan tolueenia ja keitetään 3 tunnin ajan vedenerottimessa. Sitten lisätään 13,6 g 2-(2',6'-dimetyylifenyyliamino)-γ-butyrolaktonia ja keitetään yön yli vedenerottimessa. Liuos suodatetaan ja haihdutetaan. Kromatografoidaan pihappogeelissä käyttämällä ajoaineena eetteri/heksaania 1:1, jolloin saadaan 5,7 g (42 % teoreettisesta) 3-[N(2,6-dimetyylifenyyli)]-amino-2,5-dihydro-2-furanonia ruskeina kiteinä (sp. 80°C). Sp. eetteri/heksaanista suoritettun uudelleenkiteytymisen jälkeen 84 - 85°C.

Esimerkki H2: 3-[N-(2,6-dimetyylifenyyli)]-amino-2,5-dihydro-2-furanonin valmistus käyttämällä hapetusaineena Cer(IV)ammoniumnitraattia

Suspensioon, jossa on 3,47 g (6,3 mmoolia) Cer(IV)ammoniumnitraattia 20 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 433 mg (2,1 mmoolia) 2-(2,5-dimetyylifenyyliamino)-γ-butyrolaktonia. Sekoitetaan 18 tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja sitten oranssi reaktioseos suodatetaan ja suodos haihdutetaan. Jäännös kromatografoidaan pihappogeelissä käyttämällä ajoaineena heksaani/etikkaesteriä 2:1, jolloin saadaan 190 mg (44 % teoreettisesta) 3-[N-(2,6-dimetyylifenyyli)]-amino-2,5-dihydro-2-furanonia keltaisenruskeana kiteytymänä, joka kiteytettiin uudelleen heksaani/etikkaesteristä 3:1 (sp. 85 - 86°).

Esimerkki 3a: 3-[N-(2,6-dimetyylifenyyli)]-amino-2,5-dihydro-2-furanonin valmistus käyttämällä hapetusaineena m-klooriperbentsoehappoa

Liuokseen, jossa on 61,5 g (0,3 moolia) 2-(2',6'-dimetyylifenyyliamino)-γ-butyrolaktonia 200 ml:ssa abs. tetrahyd-

rofuraania, lisätään 0°C:ssa 30 - 60 minuutin kuluessa liuos, jossa on 60,9 g (0,35 moolia) m-klooriperbentsoehappoa 200 ml:ssa abs. tetrahydrofuraania. Reaktioainesta sekoitetaan 80 minuutin ajan 0°C:ssa ja suodatetaan emäksisen aluminiumoksidin (1 kg, ICN; Akt. I) läpi jäähdyttämällä astiaa jäällä. Aluminiumoksidi eluoidaan tetrahydrofuraanilla, eluaatin ensimmäiset 600 ml sisältävät suurimman osan muodostuneesta 3-[N-(2,6-dimetyylifenyyli)]-amino-2,5-dihydro-2-furanonista: 35,15 g valkoisten kiteiden muodossa (57,6 % teoreettisesta). Sp. heksaanista suoritettua uudelleenkiteytyksen jälkeen 85 - 86°C.

Esimerkki H3b: 3-[N-(2,6-dimetyylifenyyli)]-amino-2,5-dihydro-2-furanonin valmistus käyttämällä hapetusaineena m-klooriperbentsoehappoa

Liuokseen, jossa on 61,5 g (0,3 moolia) 2-(2',6'-dimetyylifenyyliamino)-γ-butyrolaktonia 200 ml:ssa dikloorimetaania, lisätään 0°C:ssa 30 - 60 minuutin kuluessa liuos, jossa on 60,9 g (0,35 moolia) m-klooriperbentsoehappoa 200 ml:ssa dikloorimetaania. Reaktioainesta sekoitetaan 80 minuutin ajan 0°C:ssa. Suodatetaan emäksisen aluminiumoksidin (ICN; Akt. I) pienen määrän läpi ja sitten liuotin haihdutetaan tyhjiössä ja jäännös liuotetaan 400 ml:aan tetrahydrofuraania. Liuos suodatetaan emäksisen aluminiumoksidin (1 kg) läpi jäähdyttämällä jäällä astiaa ja suoritetaan loppuvaiheet esimerkin 3a mukaisesti. Saanto: 35,15 g tuotetta valkoisten kiteiden muodossa (57,6 % teoreettisesta). Sp. heksaanista suoritettua uudelleenkiteytyksen jälkeen 85 - 86°C.

Esimerkki H4: 3-[N-(metoksisetyyli)-N-(2,6-dimetyylifenyyli)]-amino-2,5-dihydro-2-furanonin valmistus

10,2 (50,2 mmoolia) 3-[N-(2,6-dimetyylifenyyli)]-amino-2,5-dihydro-2-furanonia, 40 ml (439 mmoolia) metoksisetikahappokloridia ja 40 ml tolueenia yhdistetään ja keitetään 100 - 150 mbaarissa 48 tunnin ajan palautusjäähdyttämisen 50 - 70°C:ssa. Sitten reaktioliuos haihdutetaan, jäännös liuotetaan heksaani/etikkaesteri-seokseen (2:1) ja kromatografoidaan piihappogeelissä. Tällöin eluoidaan heksaani/etikkaesteri-seoksella (1:2). Liuotin haihdutetaan ja kiteytetään uudelleen kaksi kertaa heksaani-etikkaesteri-seoksesta (2:1), jolloin saadaan 3-[N-(metoksisetyyli)-N-(2,6-dimetyylifenyyli)]-amino-2,5-dihydro-2-furanoni, sp. 106 - 107°C.

Esimerkki H5: 3-[N-(metoksisetyyli)-N-(2,6-dimetyylifenyyli)]-amino-tetrahydro-2-furanonin valmistus bis-norbornadienyyli-rodium(I)-tetrafluoriboraatin ja (4,5R)-(c)-4,5-bis-(difenyylifosfinometyyli)-2,2-dimetyyli-1,3-dioksolaanin läsnäollessa

60 ml:n teräsaautoklaaviin lisätään ensin 0,9 g (4 mmoolia) 3-[N-(metoksisetyyli)-N-(2,6-dimetyylifenyyli)]-amino-2,5-dihydro-2-furanonia liuotettuna 10 ml:aan metanolia, sitten 29 mg (0,08 mmoolia) bis-norbornadienyyli-rodium(I)-tetrafluoriboraattia ja 44 mg (0,088 mmoolia) (4R,5R)-(-)-4,5-bis(difenyylifosfinometyyli)-2,2-dimetyyli-1,3-dioksolaania liuotettuna 10 ml:aan metanolia. Katalyyttinen hydraus vedyllä suoritetaan 20 - 22°C:ssa 33 mbaarin vedyn alkupaineella oton päättymiseen asti (n. 1 tunti).

Suodattamisen ja haihduttamisen jälkeen saatu jäännös liuotetaan metyleenikloridi/metanoliiin 98:2 ja kromatografoidaan piihappogeelillä. Liuottimen haihduttamisen jäl-

keen saatava tuoteseos saadaan kvantitatiivisellä saannolla ja se koostuu 90%:sesti enantiomeeristä (1'R)-3-[N-(metoksisäsetyyli)-N-(2,6-dimetyylifenyyli)]-amino-tetrahydro-2-furanoni ja 10%:sesti sen antipodista.

Puhdas (1'R)-enantiomeeri saadaan puhtaana kiteyttämällä uudelleen heksaani/etyylimetyyliketonista 1:1 75 %:n saannolla.

Esimerkki H6: 3-[N-(metoksisäsetyyli)-N-(2,6-dimetyylifenyyli)]-amino-tetrahydro-2-furanonin valmistus Ru[(R)- tai (S)-2,2-bis(difenyylifosfino)-1,1'-binaftyyli]-diasetaatin läsnäollessa

60 ml:n teräsaautoklaaviin lisätään ensin 0,45 g (2 mmoolia) 3-[N-(metoksisäsetyyli)-N-(2,6-dimetyylifenyyli)]-amino-2,5-dihydro-2-furanonia liuotettuna 10 ml:aan metanolia ja sitten 33,6 mg (0,04 mmoolia) Ru[(R)- tai (S)-2,2-bis(difenyylifosfino)-1,1'-binaftyyli]-diasetaattia. Katalyyttinen hydraus vedyllä suoritetaan 20 - 22°C:ssa 30 mbaarin vedyn alkupaineessa oton päättymiseen asti (n. 1 tunti).

Suodattamisen ja haihduttamisen jälkeen saatu jäännös liuotetaan metyleenikloridi/metanoliiin 98:2 ja kromatografoidaan piihappogeelillä. Liuottimen haihduttamisen jälkeen saatu tuoteseos saadaan kvantitatiivisellä saannolla ja se koostuu 83%:sesti enantiomeeristä (1'R)-3-[N-(metoksisäsetyyli)-N-(2,6-dimetyylifenyyli)]-amino-tetrahydro-2-furanoni ja 17%:sesti sen antipodista.

Puhdas enantiomeeri (1'R) saadaan puhtaana uudelleenkiteyttämisen jälkeen 65,7 %:n saannolla.

Esimerkki H7: (aR,1'R)- ja (aS,1'R)-3-[N-(metoksisasetyyli)-N-(3-kloori-2,6-dimetyylifenyyli)]-amino-tetrahydro-2-furanonin seoksen valmistus n. 1:1-suhteessa

0,222 g (1'R)-3-[N-(metoksisasetyyli)-N-(2,6-dimetyylifenyyli)]-amino-tetrahydro-2-furanonia liuotetaan 30 ml:aan muurahaishappoa. Liuokseen johdetaan 0,06 g klooria huoneen lämpötilassa rauta(III)kloridin (5 mg) läsnäollessa. Liuosta sekoitetaan n. tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännös liuotetaan etikkahappoetyyliesteriin, liuos uutetaan vedellä, kuivatetaan natriumsulfaattilla, suodatetaan ja haihdutetaan. Kuivatettu seos sulaa 79 - 82°C:ssa ja se sisältää n. 50 % kumpaakin isomeeristä otsikkoyhdistettä.

Esimerkki H8: (aS,1'R)-3-[N-(metoksisasetyyli)-N-(3-kloori-2,6-dimetyylifenyyli)]-amino-tetrahydro-2-furanonin valmistus (aR,1'R)- ja (aS,1'R)-3-[N-(metoksisasetyyli)-N-(3-kloori-2,6-dimetyylifenyyli)]-amino-tetrahydro-2-furanonin seoksesta (suhde n. 1:1)

0,5 g (aR,1'R)- ja (aS,1'R)-3-[N-(metoksisasetyyli)-N-(3-kloori-2,6-dimetyylifenyyli)]-amino-tetrahydro-2-furanonin 1:1-seosta liuotetaan kuumana 0,25 g:aan metyylietyyliketonia ja ympätään kylmässä (aS,1'R)-3-[N-(metoksisasetyyli)-N-(3-kloori-2,6-dimetyylifenyyli)]-amino-tetrahydro-2-furanonilla. Annetaan seistä 3 päivän ajan 0°C:ssa ja sitten saostuneet kiteet suodatetaan pois ja kuivatetaan. Kiteytymä koostuu puhtaasta (aS,1'R)-3-[N-(metoksisasetyyli)-N-(3-kloori-2,6-dimetyylifenyyli)]-amino-tetrahydro-2-furanonista.

Esimerkki H9: (aR,1'R)- ja (aS,1'R)-3-[N-(metoksisetyyli)-N-(3-kloori-2,6-dimetyylifenyyli)]-amino-tetrahydro-2-furanonin 1:1-seoksen valmistus puhtaasta (aR,1'R)-3-[N-(metoksisetyyli)-N-(3-kloori-2,6-dimetyylifenyyli)]-amino-tetrahydro-2-furanonista

0,2 g:aan (aR,1'R)-3-[N-(metoksisetyyli)-N-(3-kloori-2,6-dimetyylifenyyli)]-amino-tetrahydro-2-furanonia sekoitetaan 0,01 g tetrabutyyliammoniumbromidia ja pidetään 2 tunnin ajan 160 - 180°C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen kiteytyvää reaktioseosta hierretään kylmänä 1 ml:lla vettä, suodatetaan ja kuivatetaan. Kvantitatiivisellä saannolla saatava kiteytymä koostuu (aR,1'R)- ja (aS,1'R)-3-[N-(metoksisetyyli)-N-(3-kloori-2,6-dimetyylifenyyli)]-amino-tetrahydro-2-furanonin 1:1-seoksesta.

Valmistusesimerkkejä (% = painoprosentti)

F 1: Emulsio-konsentraatit

	a)	b)	c)
kaavan IIIa mukaista yhdistettä	25 %	40 %	50 %
Ca-dodekyylibentseenisulfonaattia	5 %	8 %	6 %
risiiniöljypolyetyleeniglykolieetteriä (36 moolia etyleenioksidia)	5 %	-	-
tributyylifenoyyli-polyetyleeniglykolieetteriä (30 moolia etyleenioksidia)	-	12 %	4 %
sykloheksanonia	-	15 %	20 %
ksyleeniseosta	65 %	25 %	20 %

Tällaisista konsentraateista voidaan valmistaa laimentamalla vedellä halutun konsentraation omaavia emulsioita.

F 2: Liuokset

	a)	b)	c)	d)
kaavan IIIa mukaista yhdistettä	80%	10%	5%	95%
etyleeniglykoli-monometyylieetteriä	20%	-	-	-
polyetyleeniglykolia MG 400	-	70%	-	-
N-metyyli-2-pyrrolidonia	-	20%	-	-
epoksidoitua kookosöljyä	-	-	1%	5%
bentsiiniä (kiehumisrajat 160-190°C)	-	-	94%	-
(MG = molekyylipaino)				

Nämä liuokset soveltuvat mikrodispersioiden valmistamiseksi.

F 3: Granulaatit

	a)	b)
kaavan IIIa mukaista yhdistettä	5 %	10 %
kaoliinia	94 %	-
korkeadisperssiä piihappoa	1 %	-
attapulgiittia	-	90 %

Vaikuttava aine liuotetaan metyleenikloridiin, suihkuteetaan kantoaineen päälle ja sitten liuotin haihdutetaan tyhjiössä.

F 4: Pölytysaineet

	a)	b)
kaavan IIIa mukaista yhdistettä	2 %	5 %
korkeadisperssiä piihappoa	1 %	5 %
talkkia	97 %	-
kaoliinia	-	90 %

Sekoittamalla tehokkaasti vaikuttava aine kantoaineiden päälle saadaan käyttövalmiita pölytysaineita.

F 5: Ruiskutusjauhe

	a)	b)	c)
kaavan IIIa mukaista yhdistettä	25 %	50 %	75 %
Na-ligniinisulfonaattia	5 %	5 %	-
Na-lauryylisulfaattia	3 %	-	5 %
Na-di-isobutyrylinaftaleenisulfonaattia	-	6 %	10 %
oktyylifenolipolyetyleeniglykolieetteriä (7 - 8 moolia etyleenioksidia)	-	2 %	-
korkeadisperssiä piihappoa	5 %	10 %	10 %
kaoliinia	62 %	27 %	-

Vaikuttava aine sekoitetaan hyvin lisäaineiden kanssa ja jauhetaan sopivassa myllyssä. Saadaan ruiskutusjauheita, jotka voidaan laimentaa vedellä halutun konsentraation omaaviksi suspensioiksi.

Biologisia esimerkkejä1. Vaikutus Phytophthora infestansia vastaan tomaatintaimissaa) Jäännössuojavaikutus

Tomaatintaimet ruiskutettiin 3-viikkoisen kasvatuksen jälkeen vaikuttavan aineen ruiskutusjauheesta yllä esitetyllä tavalla valmistetulla ruiskutusliemellä (0,02 % aktiivista ainetta). 24 tunnin kuluttua käsitellyt taimet infektoitiin sienien sporangiosuspensiolla. Sienitaudin arviointi suoritettiin sen jälkeen, kun infektoituja taimia oli inkuboitu 5 päivän ajan 90 - 100 %:n ilmankosteudessa ja 20°C:ssa.

b) Systeeminen vaikutus

Tomaatintaimille kaadettiin 3-viikkoisen kasvatuksen jälkeen vaikuttavan aineen ruiskutusjauheesta yllä esitetyllä tavalla valmistettua ruiskutuslientä (0,002 % aktiivista ainetta suhteessa maamäärään). Pidettiin huolta siitä, että ruiskutusjauhe ei päässyt kosketuksiin maanpäällisten taimiosien kanssa. 48 tunnin kuluttua käsitellyt taimet infektoitiin sienien sporangiosuspensiolla. Sienitaudin arviointi suoritettiin sen jälkeen, kun infektoituja taimia oli inkuboitu 5 päivän ajan 90 - 100 %:n ilmankosteudessa ja 20°C:ssa.

Kaavan IIIa mukainen yhdiste osoittautui täysin tehokkaaksi: sienitautia esiintyi 0 - 5 %.

2. Plasmopara viticola viiniköynnöksissä (viiniköynnöksen taimissa, cv. Gutedel (Chasselas), 3 ruukkua, joissa kussakin 1 taimi/testattava aine)

a) Jäännöksen suojaava lehtilevitys

5-viikkoisia viiniköynnöksen taimia ruiskutetaan valmiiksi muodostetusta testattavasta aineesta valmistetulla ruiskutusliemellä ja infektoitiin päivää myöhemmin P. viticolan sporangiosuspensiolla (200 000 sporangiota/ml). Inkubaatio suoritettiin 20°C:ssa kasvihuoneessa. Inkubointiin 14 tunnin ajan 100 %:n suhteellisella ilmankosteudella, sitten 4 päivän ajan 75 - 85 %:n suhteellisella ilmankosteudella ja lopuksi sienisporulaation indusoimiseksi vielä yön ajan 100 %:n suhteellisella ilmankosteudella. 6 päivää kestävästä inkubaation jälkeen arvioitiin sienitauti.

b) Systeeminen vaikutus

5-viikkoisille viiniköynnöksen taimille kaadetaan valmisteeksi muodostetusta testattavasta aineesta valmistettua ruiskutuslientä. 3 päivää myöhemmin taimet infektoidaan P. vitocolan sporangiosuspensiolla (200 000 sporangiota/ml). Koe suoritetaan kohdassa a) esitetyllä tavalla.

Kaavan IIIa mukaisella yhdisteellä vähennettiin sienitauti 0 - 5 %:iin.

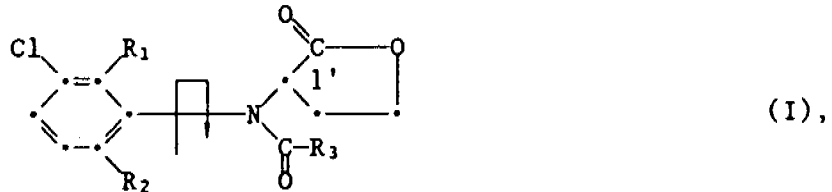
3. Systeeminen vaikutus Pythium debaryanumia vastaan maississa

Sientä viljeltiin porkkanaleikeravintoliuoksessa ja lisättiin multa-hiekka-seokseen. Näin infektoitu multa täytettiin kukkaruukkuihin ja niihin kylvettiin maissinsiemeniä. Heti kylvön jälkeen ruiskutusjauheeksi muodostetut testi- valmisteet kaadettiin vesipitoisena suspensiona multa (20 ppm kaavan IIIa mukaista vaikuttavaa ainetta suhteessa mullan määrään). Ruukut laitettiin tämän jälkeen 3 viikon ajaksi kasvihuoneeseen n. 20°C:ssa. Multa pidettiin tällöin tasaisen kosteana suihkuttamalla päälle kevyesti. Testin tulokinnassa määritettiin oraalla olevien maissintaimien määrä sekä terveiden ja sairaiden taimien osuus.

Oraalla olevien ja terveiden taimien määrä oli yli 90 %.

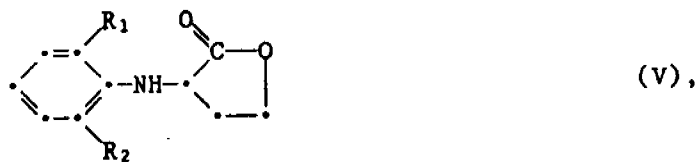
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan I



mukaisten (aS; 1'R)-3-[N-(asyyli)-N-(3-kloorifenyyli)]-amino-tetrahydro-2-furanonien valmistamiseksi, jossa kaavassa R_1 ja R_2 merkitsevät toisistaan riippumatta metyyliä tai etyyliä ja R_3 merkitsee metyyliä, kloorimetyyliä, metoksimetyyliä tai syklopropyyliä, t u n n e t t u siitä, että

a) hapetetaan kaavan V



mukainen α -fenyyliamino- γ -butyrolaktoni, jossa tähteillä R_1 ja R_2 on yllä esitetty merkitys, kaavan IV

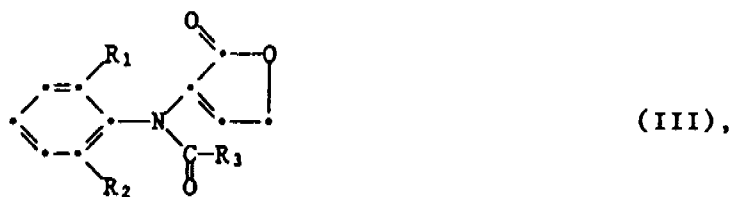


mukaiseksi 3-(fenyyliamino)-2,5-dihydro-2-furanoniksi, jossa tähteillä R_1 ja R_2 on yllä esitetty merkitys, tämä

b) asyloidaan kaavan VI

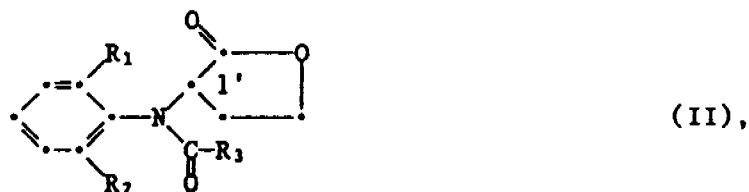


mukaisella karboksyylihappohalogenidilla tai karboksyylihappoanhydridillä, jossa tähteellä R_3 on kaavan I yhteydessä esitetty merkitys ja X merkitsee klooria, bromia tai tähdettä $\text{R}_3\text{COO}-$, kaavan III



mukaiseksi 3-[N-(asyyli)-N-(fenyyli)]-amino-2,5-dihydro-2-furanoniksi, jossa tähteillä R_1 , R_2 ja R_3 on yllä esitetty merkitys,

c) saatava tuote hydrataan vedyllä enantioselektiivisesti vaikuttavien katalyysaattoreiden läsnäollessa kaavan II



mukaiseksi (1'R)-3-[N-(asyyli)-N-(fenyyli)]-amino-tetrahydro-2-furanoniksi,

d) hydrattu tuote muunnetaan klooraamalla kaavan I mukaisen 3-[N-(asyyli)-N-(3-kloorifenyyli)]-amino-tetrahydro-2-furanonien diastereomeeriseokseksi ($aR, 1'R$; $aS, 1'R$)

e) ja tästä eristetään enantiomeeri ($aS, 1'R$) kiteyttämällä liuottimesta.

2. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 kaavan I mukaisten 3-[N-(asyyli)-N-(3-kloorifenyyli)]-amino-tetrahydro-2-fu-

ranonien diastereomeeriseosten (aR,l'R; aS,l'R) valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) patenttivaatimuksen 1 kaavan V mukainen 2-fenyyli-amino- γ -butyrolaktoni hapetetaan patenttivaatimuksen 1 kaavan IV mukaiseksi 3-(fenyyli-amino)-2,5-dihydro-2-oksofuraaniksi, tämä

b) muunnetaan patenttivaatimuksen 1 kaavan VI mukaisella karboksyylihappohalogenidilla tai karboksyylihappoanhydridillä patenttivaatimuksen 1 kaavan III mukaiseksi 3-[N-(metoksiasetyyli)-N-(fenyyli)]-amino-2,5-dihydro-2-furanoniksi,

c) saatava tuote hydrataan vedyllä selektiivisesti vaikuttavan katalysaattorin läsnäollessa patenttivaatimuksen 1 kaavan II mukaiseksi (l'R)-3-[N-(asyyli)-N-fenyyli)]-amino-tetrahydro-2-furanoniksi,

d) hydrattu tuote kloorataan ja eristetään muodostuva kaavan I mukaisen yhdisteen diastereomeeriseos (aR,l'R; aS,l'R).

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että hydraus suoritetaan Ru[(R)- tai (S)-2,2'-bis(difenyylifosfino)-1,1'-binaftyyli]-diasetaatin 0,002 - 10 mooliprosentin läsnäollessa suhteessa kaavan III mukaiseen yhdisteeseen liuottimessa 1 - 70 baarissa 0 - 50°C:ssa.

4. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 kaavan IV mukaisten 3-(fenyyliamino)-2,5-dihydro-2-furanonien valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että patenttivaatimuksen 1 kaavan V mukainen 2-fenyyliamino- γ -butyrolaktoni hapetetaan hapeusaineella ja sitten eristetään reaktiotuote.

5. Patenttivaatimuksen 1 kaavan IV mukaiset yhdisteet.
6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen patenttivaatimuksen 1 kaavan IV mukainen 3-[N-(2,6-dimetyylifenyyli)]-amino-2,5-dihydro-2-furanoni.
7. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 kaavan III mukaisten 3-[N-(metoksiasetyyli)-N-(fenyyli)]-amino-2,5-dihydro-2-furanonien valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että patenttivaatimuksen 1 kaavan IV mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan patenttivaatimuksen 1 kaavan VI mukaisen yhdisteen kanssa ja sitten eristetään reaktiotuote.
8. Patenttivaatimuksen 1 kaavan III mukaiset yhdisteet.
9. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 kaavan II mukaisten (1'R)-3-[N-(asyyli)-N-(fenyyli)]-amino-tetrahydro-2-furanoni-johdannaisten valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että patenttivaatimuksen 1 kaavan III mukainen yhdiste hydrataan vedyllä selektiivisesti vaikuttavien katalysaattoreiden läsnäollessa.
10. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 kaavan I mukaisen diastereomeeriseoksen (aR,1'R; aS,1'R) valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että kaavan II mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan kloorausaineen kanssa.
11. Fungisidinen aine, joka sisältää vaikuttavana aineena 0,1 - 95 % patenttivaatimuksen 1 kaavan III mukaista 3[N-(metoksiasetyyli)-N-(2,6-dimetyylifenyyli)]-amino-2,5-dihydro-2-furanonia yhdessä sopivan kantoaineen kanssa.
12. Menetelmä kasveille vahingollisten mikro-organismien torjumiseksi, t u n n e t t u siitä, että taimille tai niiden kasvupaikoille levitetään mikrobisidisesti vaikut-

tava määrä patenttivaatimuksen 1 kaavan III mukaista 3-[N-(metoksisetyyli)-N-(2,6-dimetyylifenyyli)]-amino-2,5-dihydro-2-furanonia.

213

Hak.n:o 892984

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI H 875602 mokka C07D 307/32

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US _____

Käännä

Vänd

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Allekirjoitus