



Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(F1) C 07 D 307/33
A 01 N 43/08
A 01 N 37/18

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 D / 329 770 6
(31) 2391/88-2

(22) 20.06.89
(32) 22.06.88

(44) 31.10.90
(33) CH

(71) siehe (73)

(72) Sutter, Marius, Dr., CH.; Buser, Hans-Peter, Dr., CH; Pugin, Benoit, Dr., CH; Eckhardt, Wolfgang, Dr., DE;
Spindler, Felix, Dr., CH

(73) Ciba-Geigy AG, Basel, CH

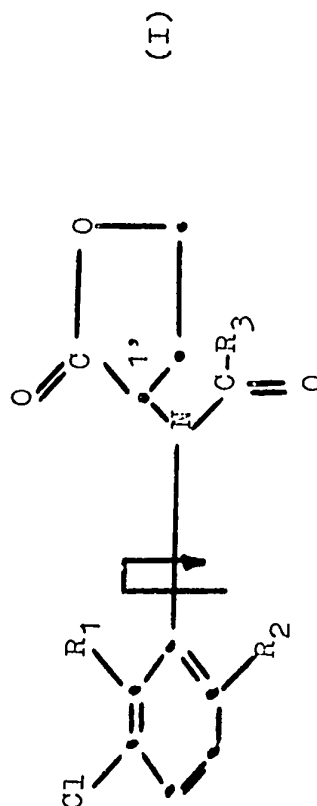
(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von (aS;1'R)-3-[N-(Acyl)-N-(3-chlorphenyl)]-amino-tetrahydro-2-furanonen

(55) Herstellungsverfahren;

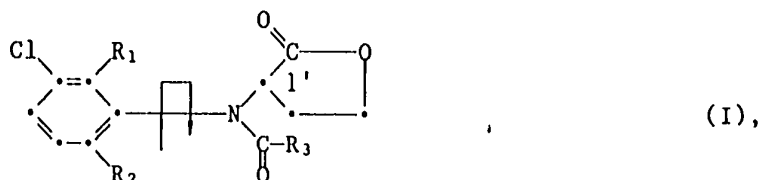
(aS;1'R)-3-[N-(Acyl)-N-(3-chlorphenyl)]-amino-tetrahydro-2-furanone; Oxydation; Acylierung; Hydrierung; Chlorierung;
Kristallisation, mikrobizide Aktivität

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von (aS;1'R)-3-[N-(Acyl)-N-(3-chlorphenyl)]-amino-tetrahydro-2-furanonen. Das mehrstufige Verfahren zur Herstellung von (aS;1'R)-3-[N-(Acyl)-N-(3-chlorphenyl)]-amino-tetrahydro-2-furanonen der Formel (I), worin die Substituenten, die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen, besteht darin, daß ein α -Phenylamino- γ -butyrolacton zu einem 3-(Phenylamino)-2,5-dihydro-2-furanon oxidiert, dieses mit einem Carbonsäurehalogenid oder Carbonsäureanhydrid, worin X Chlor, Brom oder den Rest $\text{COO}-$ bedeutet, zu einem 3-[N-(Acyl)-N-(phenyl)]-amino-2,5-dihydro-2-furanon acyliert, das resultierende Produkt in Gegenwart von enantioselektiv wirkenden Katalysatoren mit Wasserstoff zu einem (1'R)-3-[N-(Acyl)-N-(phenyl)]-amino-tetrahydro-2-furanon hydriert, das hydrierte Produkt durch Chlorierung in das Diastereomerenmisch (aR,1'R; aS,1'R) von den 3-[N-(Acyl)-N-(3-chlorphenyl)]-amino-tetrahydro-2-furanonen der Formel I überführt und daraus das Enantiomere (aS,1'R) durch Kristallisation aus einem Lösungsmittel isoliert. Das (aS,1'R)-Enantiomer zeigt eine erhöhte mikrobizide Aktivität gegenüber dem Isomerenmisch. Formel (I)



Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von (aS;1'R)-3-[N-(Acyl)-N-(3-chlorphenyl)]-amino-tetrahydro-2-furanonen der Formel I



worin

R₁ und R₂ voneinander unabhängig Methyl oder Aethyl und

R₃ Methyl, Chlormethyl, Methoxymethyl oder Cyclopropyl bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) ein α-Phenylamino-γ-butyrolacton der Formel V



worin R₁ und R₂ die oben angegebene Bedeutung haben, zu einem 3-(Phenyl-amino)-2,5-dihydro-2-furanon der Formel IV

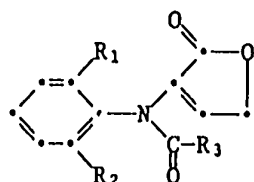


worin R₁ und R₂ die oben angegebene Bedeutung haben, oxidiert, dieses

b) mit einem Carbonsäurehalogenid oder Carbonsäureanhydrid der Formel VI



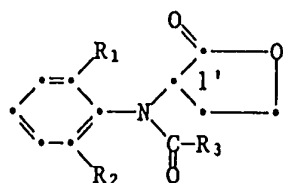
worin R_1 die unter der Formel I angegebene Bedeutung hat und X Chlor, Brom oder den Rest R_3COO- bedeutet, zu einem 3-[N-(Acyl)-N-(phenyl)]-amino-2,5-dihydro-2-furanon der Formel III



(III),

worin R_1 , R_2 und R_3 die oben angegebene Bedeutung haben, acyliert,

c) das resultierende Produkt in Gegenwart von enantioselektiv wirkenden Katalysatoren mit Wasserstoff zu einem (1'R) 3-[N-(Acyl)-N-(phenyl)]-amino-tetrahydro-2-furanon der Formel II



(II),

hydriert,

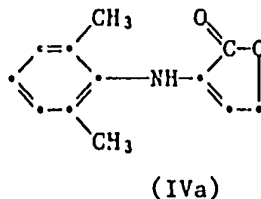
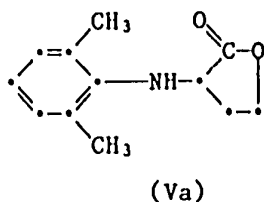
d) das hydrierte Produkt durch Chlorierung in das Diastereomerengemisch ($aR,1'R$; $aS,1'R$) von den 3-[N-(Acyl)-N-(3-chlorphenyl)]-amino-tetrahydro-2-furanonen der Formel I überführt

e) und daraus das Enantiomere ($aS,1'R$) durch Kristallisation aus einem Lösungsmittel isoliert.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 und R_2 Methyl, R_3 Methoxymethyl und X Chlor bedeuten.

3. Verfahren gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man

die Oxidation der Verbindung der Formel Va in die Verbindung der Formel IVa



mit Mangandioxid als Oxidationsmittel in einem Lösungsmittel bei 40-140°C durchführt.

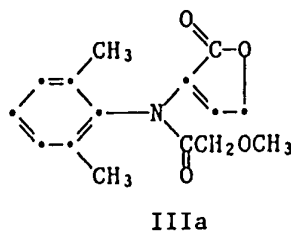
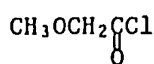
4. Verfahren gemäss Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man die Oxidation in Toluol bei 85-112°C durchführt.

5. Verfahren gemäss Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Oxidation mit einer CerIV-Verbindung als Oxidationsmittel durchführt.

6. Verfahren gemäss Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man

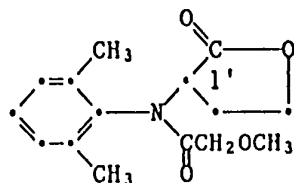
a) die Verbindung der Formel Va, Anspruch 3, mit einem Peroxid oder einer Persäure in einem Lösungsmittel bei -10° bis +40°C unter atmosphärischem Druck zum [N-(Hydroxy)-N-(2,6-dimethylphenyl)]-amino-tetrahydro-2-furanon oxidiert und letzteres durch Wasserabspaltung in die Verbindung der Formel IVa überführt,

b) die Acylierung der Verbindung der Formel IVa mit einem Ueberschuss von 50-500 % d.Th. der Verbindung der Formel VIa zur Verbindung der Formel IIIa



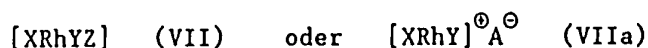
unter Abtrieb des als Nebenprodukt entstehenden Chlorwasserstoffs durch Sieden unter vermindertem Druck bei 40-60°C,

c) die Hydrierung der Verbindung der Formel IIIa zum Enantiomeren (1'R) der Verbindung der Formel IIa



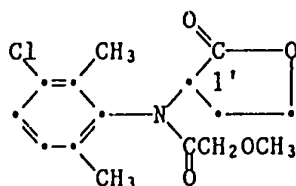
(IIa),

in Gegenwart katalytischer Mengen von Rhodiumverbindungen der Formeln VII oder VIIa



worin X für zwei Olefinliganden oder einen Dienliganden steht, Y ein chirales Diphosphin, dessen sekundäre Phosphingruppen durch 2-4 C-Atome verknüpft sind und das zusammen mit dem Rh-Atom einen 5-, 6- oder 7-Ring bildet, oder Y ein chirales Diphosphinit, dessen Phosphinitgruppen über 2 C-Atome verknüpft sind und das zusammen mit dem Rh-Atom einen 7-Ring bildet, bedeutet, Z für Chlorid, Bromid oder Jodid steht, und $\text{A}^{\ominus}$ das Anion einer Sauerstoff- oder Komplexsäure darstellt, in einem Alkohol als Lösungsmittel, unter 0,1-150 bar bei -20° bis $+70^{\circ}\text{C}$,

d) die Chlorierung der Verbindung der Formel IIa zur Verbindung der Formel Ia



(Ia),

mit elementarem Chlor und

e) die Isolierung des Enantiomeren (aS,1'R) der Formel Ia aus Methyläthylketon als Lösungsmittel durchführt.

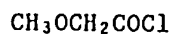
7. Verfahren gemäss Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man die Oxidation mit m-Chlorperbenzoesäure als Oxidationsmittel in Tetrahydrofuran bei 0-10°C und die Hydrierung in Gegenwart von je 0,002-10 Molprozent Bis-norbornadienyl-rhodium(I)-tetrafluoroborat und (4R,5R)-(-)-4,5-Bis-(diphenylphosphinomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan, bezogen auf die Verbindung der Formel IIIa, in Methanol unter 1-70 bar bei 0-50°C durchführt.

8. Verfahren gemäss Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man die Oxidation mit m-Chlorperbenzoesäure als Oxidationsmittel in Dichlormethan bei 0-10°C und die Hydrierung in Gegenwart von je 0,002-10 Molprozent Bis-norbornadienyl-rhodium(I)-tetrafluoroborat und (4R,5R)-(-)-4,5-Bis-(diphenylphosphinomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan, bezogen auf die Verbindung der Formel IIIa, in Methanol unter 1-70 bar bei 0-50°C durchführt.

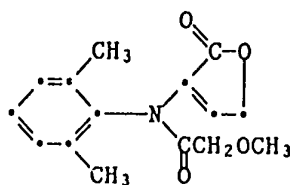
9. Verfahren gemäss Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) die Verbindung der Formel Va, Anspruch 3, mit einem Peroxid oder einer Persäure in einem Lösungsmittel bei -10° bis +40°C unter atmosphärischem Druck zum N-[N-(Hydroxy)-N-(2,6-dimethylphenyl)]-amino-tetrahydro-2-furanon oxidiert und letzteres durch Wasserabspaltung in die Verbindung der Formel IVa überführt,

b) die Acylierung der Verbindung der Formel IVa mit einem Ueberschuss von 50-500 % d.Th. der Verbindung der Formel VIa zur Verbindung der Formel IIIa



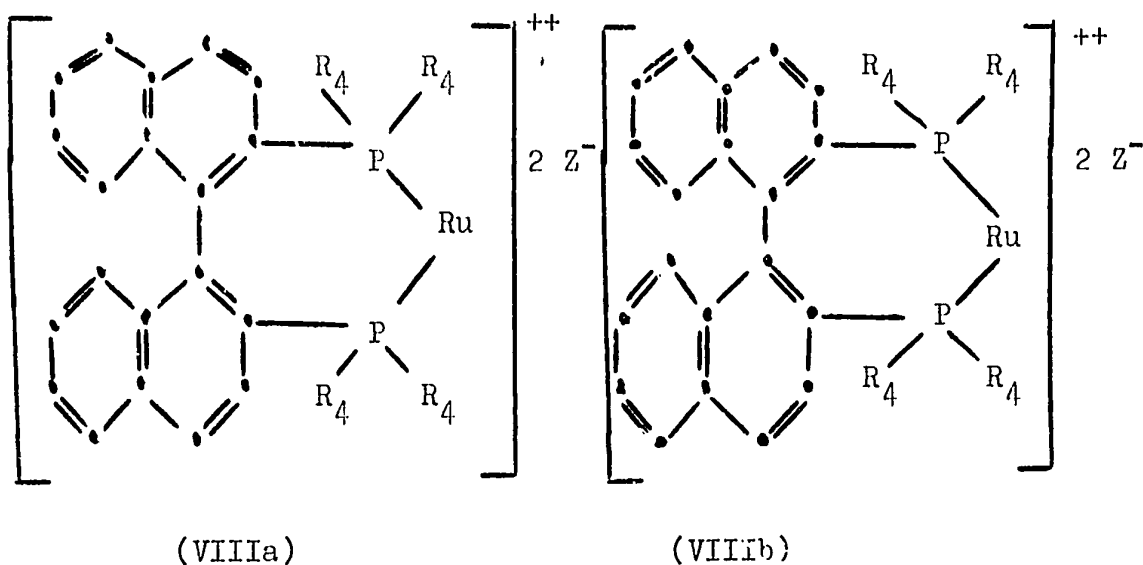
VIa



IIIa

unter Abtrieb des als Nebenprodukt entstehenden Chlorwasserstoffs durch Sieden unter vermindertem Druck bei 40-60°C, Hydrierung der Verbindung der Formel IIIa, Anspruch 6, zum Enantiomeren (1'R) der Verbindung der

Formel IIa, Anspruch 6, in Gegenwart von katalytischen Mengen eines $\text{Ru}^{\text{II}}(\text{R})$ -2,2'-Bis(diarylphosphino)-1,1'-binaphthyl-7-salzes der Formel VIIIIa oder eines $\text{Ru}^{\text{II}}(\text{S})$ -2,2'-Bis(diarylphosphino)-1,1'-binaphthyl-7-salzes der Formel VIIIIb



worin R_4 einen unsubstituierten oder durch C_1 - C_4 -Alkyl oder Methoxy monosubstituierten Phenylrest oder den 1- oder 2-Naphthylrest bedeutet und Z^- entweder ein Anion der Formel R_5COO^- , worin R_5 für C_1 - C_6 -Alkyl oder CF_3 steht oder das Trifluormethansulfonat-Anion bedeutet, in einem Alkohol als Lösungsmittel, unter 0,1-150 bar bei -20 bis + 70 °C und die Chlorierung der Formel IIa zur Verbindung der Formel Ia, Anspruch 6, mit elementarem Chlor durchführt.

10. Verfahren gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man die Hydrierung in Gegenwart von 0,002-10 Molprozent von $\text{Ru}^{\text{II}}(\text{R})$ - oder (S)-2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl-7-diacetat, bezogen auf die Verbindung der Formel IIIa, in Methanol unter 1-70 bar bei 0-50 ° durchführt.

11. Fungizides Mittel, dadurch gekennzeichnet, daß es als Wirkstoff 0,1-95 % 3-[N-(Methoxyacetyl)-N-(2,6-dimethylphenyl)]-7-amino-2,5-dihydro-2-furanon der Formel IIIa, Anspruch 30, zusammen mit einem geeigneten Trägermaterial enthält.
12. Verfahren zur Bekämpfung pflanzenschädigender Mikroorganismen, dadurch gekennzeichnet, daß man auf die Pflanze oder deren Standort eine mikrobizid wirksame Menge des 3-[N-(Methoxyacetyl)-N-(2,6-dimethylphenyl)]-7-amino-2,5-dihydro-2-furanons der Formel IIIa, Anspruch 30, appliziert.

Verfahren zur Herstellung von (aS; 1'R)-3-[N-(Acyl)-N-(3-chlorphenyl)]-7-amino-tetrahydro-2-furanonen

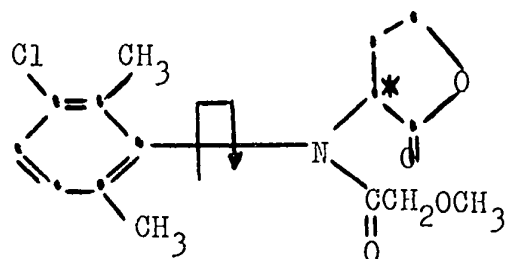
Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von mikrobizid wirksamen (aS;1'R)- und von (aR,1'R; aS,1'R)-3-[N-(Acyl)-N-(3-chlorphenyl)]-7-amino-tetrahydro-2-furanonen, neue, zum Teil mikrobizid wirksame Zwischenprodukte, mikrobizide Mittel, welche diese Aktivsubstanzen enthalten sowie die Verwendung dieser Mittel als Mikrobizide im Pflanzenschutz.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Einige als Mikrobizide bekannte substituierte Anilide enthalten Asymmetriezentren und können dementsprechend als Stereoisomeren auftreten.

Das aus der DE-OS 2,804,299 (= GB-1,577,702) als Mikrobizid bekannte 3-[N-(Methoxyacetyl)-N-(3-chlor-2,6-dimethylphenyl)]-7-amino-tetrahydro-2-furanon der Formel Ia



(Ia)

weist als Strukturmerkmal das mit* angedeutete Asymmetriezentrum auf. Es kann als Racemat auf übliche Art in optische Antipoden gespalten werden, wobei die verschiedenen Konfigurationen unterschiedlich starke mikrobizide Wirkung aufweisen.

Darüber hinaus werden in der DE-OS.2,804,299 im Rahmen des dortigen breiten chemischen Umfangs keine Angaben zu weiteren Isomerie-Möglichkeiten außerhalb des Furanonrings gemacht.

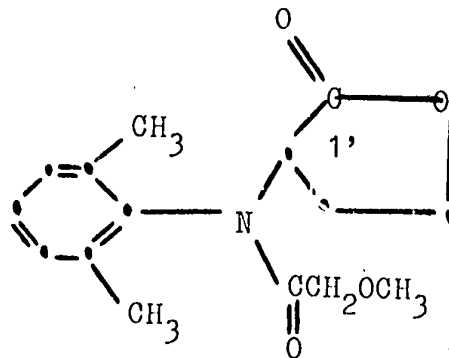
Im Falle der konventionell als Racemat erhältlichen Verbindung der Formel I liegt aber nicht nur aufgrund der asymmetrischen Substitution am markierten *C-Atom ein einziges Enantiomerenpaar vor, sondern ein Gemisch von 4 Isomeren, d.h. von zwei diastereomeren Enantiomerenpaaren.

Der Grund hierfür liegt darin, dass das Molekül ausser dem erwähnten Asymmetriezentrum noch eine, durch die chirale Achse ($\downarrow$) bedingte Rotationsisomerie (Atropisomerie) aufweist, welche durch die asymmetrische Chlorsubstitution des rotationsbehinderten 2,6-Dimethylphenylrings verursacht wird. Das nach DE-OS 2,804,299 hergestellte 3-[N-(Methoxyacetyl)-N-(3-chlor-2,6-dimethylphenyl)]-amino-tetrahydro-2-furanon erweist sich als ein durch Adsorptionschromatographie oder Kristallisation trennbares Diastereomeren-Gemisch, das etwa je zu 50 % aus zwei bei 140° bzw. 115° schmelzenden diastereomeren Enantiomerenpaaren besteht. Diese beiden diastereomeren Enantiomerenpaare können auf übliche Art in optische Antipoden gespalten werden. Aus dem bei 140°C schmelzenden diastereomeren Enantiomerenpaar können die Enantiomeren (aS,1'S)- und (aR,1'R)-3-[N-(Methoxyacetyl)-N-(3-chlor-2,6-dimethylphenyl)]-amino-tetrahydro-2-furanone, aus dem bei 115°C schmelzenden diastereomeren Enantiomerenpaar die Enantiomeren (aR,1'S) und (aS,1'R), beispielsweise durch Chromatographie über eine optisch aktive Phase isoliert werden.

Das Enantiomere (aS,1'R)-3-[N-(Methoxyacetyl)-N-(3-chlor-2,6-dimethylphenyl)]-amino-tetrahydro-2-furanon weist eine sehr stark erhöhte mikrobizide Aktivität, verbunden mit einer unerwartet hohen Wirkungsdauer gegenüber dem Diastereomeren-Gemisch der Formel Ia auf.

Auch das durch Chlorierung des (1'R)-3-[(N-(Methoxyacetyl)-N-(2,6-dimethylphenyl)]-amino-tetrahydro-2-furanons¹ der Formel IIa

¹ -----
Das zum N nachbarständige asymmetrische C-Atom in der 3-Position des Lactonrings wird für die Konfigurationsangabe durchgängig mit (1'R) bzw. (1'S) bezeichnet.



(IIa),

erhältliche Diastereomerengemisch (aR,1'R; aS,1'R)-3-[N-(Methoxyacetyl)-N-(3-chlor-2,6-dimethylphenyl)]-7-amino-tetrahydro-2-furanon zeigt eine wesentliche Erhöhung der mikrobiziden Aktivität gegenüber dem nach der DE-OS 2,804,299 erhältlichen Diastereomerengemisch, wobei das Ausmaß der Wirkungssteigerung geringer ist, als beim (aS,1'R)-Enantiomeren.

Zur Herstellung des (aS,1'R) Enantiomers oder des Diastereomerengemisches (aR,1'R; aS,1'R) von 3-[N-(Methoxyacetyl)-N-(3-chlor-2,6-dimethylphenyl)]-7-amino-tetrahydro-2-furanon oder des (1'R)-3-[N-(Methoxyacetyl)-N-(2,6-dimethylphenyl)]-7-amino-tetrahydro-2-furanons sind jedoch aus der Literatur keine Verfahren bekannt.

Ziel der Erfindung

Das erfindungsgemäße Verfahren öffnet den vom technisch-wirtschaftlichen Gesichtspunkt aus interessanten Zugang zu hochwirksamen Stereoisomeren und deren Gemischen, insbesondere zum Diastereomerengemisch (aR,1'R; aS,1'R) und zum Enantiomeren (aS,1'R) des 3-[N-(acyl)-N-(3-chlor-2,6-dimethylphenyl)]-7-amino-tetrahydro-2-furanons.

Das als Nebenprodukt des erfindungsgemäßen Verfahrens anfallende weniger wirksame Enantiomer (aR,1'R) kann erfindungsgemäß zum

wertvollen Diastereomerengemisch (aR,1'R; aS,1'R) des 3- $\angle$ N-(acyl)-N-(3-chlorphenyl)-7-amino-tetrahydro-2-furanons thermisch unisomerisiert und als solches erneut in der geschilderten Weise eingesetzt werden (Rezyklierung).

In Ermangelung von enantioselektiven Herstellungsverfahren waren die hier erwähnten, wegen ihrer mikrobiziden Wirksamkeit hochwertigen Diastereomerengemische und Enantiomeren bis jetzt nur mit Hilfe von aufwendigen, für die technische Nutzung ungeeigneten Methoden herstellbar.

Darlegung des Wesens der Erfindung

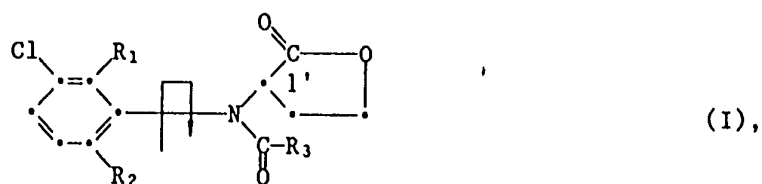
Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung eines überlegenen Verfahrens zur Herstellung des (aS,1'R)Enantiomers oder des Diastereomerengemisches (aR,1'R; aS,1'R) von 3-/ $\angle$ N-(Methoxyacetyl)-N-(3-chlor-2,6-dimethylphenyl)-7-amino-tetrahydro-2-furan oder des (1'R)-3- $\angle$ (N-(Methoxyacetyl)-N-(2,6-dimethylphenyl)-7-amino-tetrahydro-2-furanons mikrobizider Wirksubstanzen.

Es wurde gefunden, daß das Isomerengemisch (aS,1'R; aR,1'R) von 3- $\angle$ N-(Methoxyacetyl)-N-(3-chlor-2,6-dimethylphenyl)-7-amino-tetrahydro-2-furanon durch eine mehrstufige enantioselektive Synthese herstellbar ist und daß es in die beiden Enantiomeren (aS,1'R) und (aR,1'R) durch Kristallisation aufzutrennen ist.

Die Enantioselektivität ist bedingt durch eine, in Gegenwart von enantioselektiv wirkenden Katalysatoren verlaufende asymmetrische Hydrierung eines intermediären cyclischen Enamids. Enantioselektivität wird als die bevorzugte Bildung eines der beiden möglichen enantiomeren Reaktionsprodukte definiert, in diesem Falle der Reaktionsprodukte aus der Hydrierung.

Durch die Auswahl von geeigneten Katalysatoren wird die Entstehung des vom Gesichtspunkt der Erfindung aus wertvolleren Enantiomers bevorzugt.

Somit ist der Gegenstand der vorliegenden Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von (aS;1'R)-3-[N-(Acyl)-N-(3-chlorphenyl)]-amino-tetrahydro-2-furanonen der Formel I



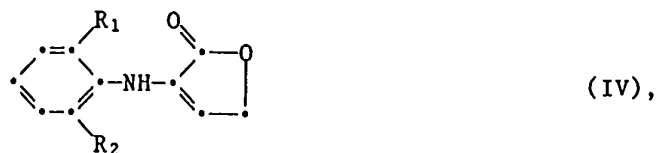
worin

R₁ und R₂ voneinander unabhängig Methyl oder Aethyl und R₃ Methyl, Chlormethyl, Methoxymethyl oder Cyclopropyl bedeuten, wobei man

a) ein α-Phenylamino-γ-butyrolacton der Formel V



worin R₁ und R₂ die oben angegebene Bedeutung haben, zu einem 3-(Phenyl-amino)-2,5-dihydro-2-furanon der Formel IV

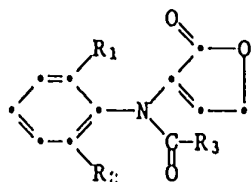


worin R₁ und R₂ die oben angegebene Bedeutung haben, oxidiert, dieses

b) mit einem Carbonsäurehalogenid oder Carbonsäureanhydrid der Formel VI



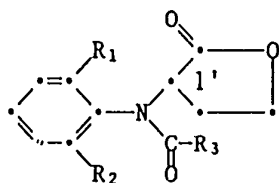
worin R_3 die unter der Formel I angegebene Bedeutung hat und X Chlor, Brom oder den Rest R_3COO- bedeutet, zu einem 3-[N-(Acyl)-N-(phenyl)]-amino-2,5-dihydro-2-furanon der Formel III



(III),

worin R_1 , R_2 und R_3 die oben angegebene Bedeutung haben, acyliert,

c) das resultierende Produkt in Gegenwart von enantioselektiv wirkenden Katalysatoren mit Wasserstoff zu einem (1'R) 3-[N-(Acyl)-N-(phenyl)]-amino-tetrahydro-2-furanon der Formel II



(II),

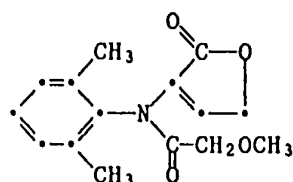
hydriert,

d) das hydrierte Produkt durch Chlorierung in das Diastereomerengemisch (aR,1'R; aS,1'R) von den 3-[N-(acyl)-N-(3-chlorphenyl)]-amino-tetrahydro-2-furanonen der Formel I überführt

e) und daraus das Enantiomere (aS,1'R) durch Kristallisation aus einem Lösungsmittel isoliert.

Die Erfindung betrifft ausser dem Gesamtverfahren auch deren einzelne Verfahrensschritte, wobei die Zwischenprodukte der Formeln II, III, IV und V gegebenenfalls isoliert werden können; sie betrifft aber auch die neuen Zwischenprodukte der Formeln III und IV. Das Zwischenprodukt der Formel IIIa

284009



(IIIa),

besitzt mikrobizide Eigenschaften und ist deshalb auch als Wirksubstanz hervorzuheben.

Bevorzugt wird das Verfahren mit solchen Verbindungen der Formeln II bis VI ausgeführt, in welchen R₁ und R₂ Methyl, R₃ Methoxymethyl und X Chlor bedeuten. Daraus resultiert die Verbindung der Formel Ia.

Eine bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemässen Oxidation der Verbindungen der Formel V zu den Verbindungen der Formel IV besteht in der Umsetzung mit Mangandioxid als Oxidationsmittel in einem Lösungsmittel bei 40-140°C. Die Oxidation in Toluol bei 85-112°C, bzw. in Diäthylether wird dabei insbesondere bevorzugt.

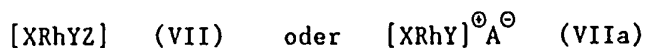
Ebenfalls bevorzugt ist die Ausführungsform der Oxidation mit einer CerIV-Verbindung als Oxidationsmittel.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Oxidation der Verbindungen der Formel V erfolgt mit einem Peroxid oder einer Persäure als Oxidationsmittel in einem Lösungsmittel bei -10° bis +40°C unter atmosphärischem Druck und führt zum entsprechenden [N-(Hydroxy)-N-(2,6-di-alkylphenyl)]-amino-tetrahydro-2-furanon-Derivat. Letzteres wird durch Wasserabspaltung in die Verbindung der Formel IV überführt. Die Oxidation mit m-Chlorperbenzoesäure als Oxidationsmittel in Tetrahydrofuran bei 0-10°C wird dabei insbesondere bevorzugt. Die Wasserabspaltung kann durch Zusatz eines dehydratisierenden Mittels, wie beispielsweise basisches Aluminiumoxid erfolgen.

Bei der Durchführung der Oxidation mit m-Chlorperbenzoesäure im grösseren Massstab kann das Tetrahydrofuran durch andere geeignete Lösungsmittel vorteilhaft ersetzt werden. Als solche Lösungsmittel sind halogenierte Kohlenwasserstoffe, insbesondere halogenierte aliphatische Kohlenwasserstoffe, beispielsweise Dichlormethan zu nennen.

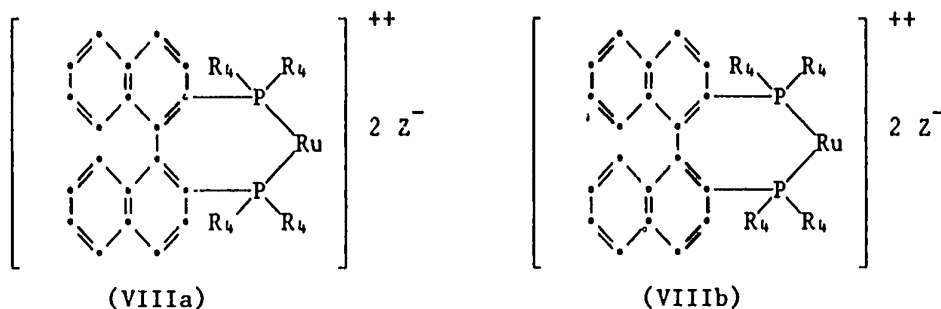
Die Acylierung der Verbindung der Formel IVa mit einem Ueberschuss von 50-500 % d.Th. der Verbindung der Formel VIa zur Verbindung der Formel IIIa, gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie z.B. Toluol, unter Abtrieb des als Nebenprodukt entstehenden Chlorwasserstoffs durch Sieden unter vermindertem Druck bei 40-60°C stellt eine bevorzugte Ausführungsform der Acylierungs-Stufe des erfindungsgemässen Verfahrens dar.

Eine bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemässen enantioselektiven Hydrierung der Verbindung der Formel IIIa zum Enantiomeren (1'R) der Verbindung der Formel IIa erfolgt in Gegenwart katalytischer Mengen von Rhodiumverbindungen der Formeln VII oder VIIa



worin X für zwei Olefinliganden oder einen Dienliganden steht, Y ein chirales Diphosphin, dessen sekundäre Phosphingruppen durch 2-4 C-Atome verknüpft sind und das zusammen mit dem Rh-Atom einen 5-, 6- oder 7-Ring bildet, oder Y ein chirales Diphosphinit, dessen Phosphinitgruppen über 2 C-Atome verknüpft sind und das zusammen mit dem Rh-Atom einen 7-Ring bildet, bedeutet, Z für Chlorid, Bromid oder Jodid steht, und A[⊖] das Anion einer Sauerstoff- oder Komplexsäure darstellt, in einem Alkohol als Lösungsmittel, unter 0,1-150 bar bei -20 bis +70°C. Insbesondere bevorzugt ist dabei die Durchführung der Hydrierung in Gegenwart von je 0,002-10 Molprozent Bis-norbornadienyl-rhodium(I)-tetrafluoroborat und (4R,5R)-(-)-4,5-Bis-(diphenylphosphinomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan, bezogen auf die Verbindung der Formel IIIa, in Methanol unter 1-70 bar bei 0-50°C

Eine ebenfalls bevorzugte Ausführungsform dieser enantioselektiven Hydrierung erfolgt in Gegenwart von katalytischen Mengen eines Ru[(R)-2,2'-Bis(diarylphosphino)-1,1'-binaphthyl]-salzes der Formel VIIIIa oder eines Ru[(S)-2,2'-Bis(diarylphosphino)-1,1'-binaphthyl]-salzes der Formel VIIIIb



worin R₄ einen unsubstituierten oder durch C₁-C₄-Alkyl oder Methoxy monosubstituierten Phenylrest oder den 1- oder 2-Naphthylrest bedeutet und Z⁻ entweder ein Anion der Formel R₅COO⁻, worin R₅ für C₁-C₆-Alkyl oder CF₃ steht oder das Trifluormethansulfonat-Anion bedeutet, in einem Alkohol als Lösungsmittel, unter 0,1-150 bar bei -20 bis +70°C. Insbesondere bevorzugt ist dabei die Durchführung in Gegenwart von 0,002-10 Molprozent von Ru[(R)-oder (S)-2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl]-diacetat, bezogen auf die Verbindung der Formel IIIa, in Methanol unter 1-70 bar bei 0-50°.

Als Chlorierungsmittel bei der Verbindungen der Formel II zu den Verbindungen der Formel I wird bevorzugt elementares Chlor eingesetzt.

Bei der Isolierung des (aS,1'R)-Enantiomeres der Formel Ia wird als Lösungsmittel Methylaethylketon bevorzugt.

Die vorliegende Erfindung umfasst auch ein Verfahren zur Herstellung des Diastereomerengemisches (aR,1'R; aS,1'R) im Verhältnis von 1:1 der Formel I, das sich von der soeben geschilderten Verfahrensweise einzig dadurch unterscheidet, dass das nach Chlorierung der Verbindung der Formel II entstehende Diastereomerengemisch anstelle der Abtrennung der aS,1'R Enantiomers, als Diastereomerengemisch isoliert wird. Bevorzugt

wird dabei die Herstellung des Diastereomerengemisches (aR,l'R; aS,l'R) 3-[N-(Methoxyacetyl)-N-(3-chlor-2,6-dimethylphenyl)]-amino-tetrahydro-2-furanon der Formel Ia.

Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung bildet ein Verfahren zur Herstellung des Diastereomerengemisches (aS,l'R; aR,l'R) der Formel Ia durch Erwärmung des Enantiomers (aR,l'R) derselben Verbindung auf 160-180°C während 1-3 Stunden. Dieses Verfahren wird erfindungsgemäss bevorzugt in Gegenwart von Tetrabutylammoniumbromid durchgeführt.

Die erfindungsgemässe Oxidation der bekannten Verbindungen der Formel V zu den Verbindungen der Formel IV, die auch als eine Dehydrierung eines Amins angesehen werden kann, ist ebenfalls neu, wobei die resultierenden Verbindungen der Formel IV ebenfalls neu sind. Auch die erfindungsgemässe Acylierung dieser Verbindungen mit den Carbonsäure-Derivaten der Formel VI zu den neuen Enamiden der Formel III ist noch nicht beschrieben worden. Als Carbonsäurederivat wird dabei Methoxyacetylchlorid bevorzugt. Die Acylierung kann auch wie üblich, in Gegenwart von äquivalenten Mengen von Basen, wie beispielsweise tert. Amine, durchgeführt werden. Die dabei zu erzielenden Ausbeuten sind jedoch mässig. Auch die Gegenwart von katalytischen Mengen von Carbonsäuredialkylamiden, wie beispielsweise Dimethylformamid anstelle der tert. Amine erhöht nur geringfügig die Ausbeute. Die besten Resultate können erfindungsgemäss in Abwesenheit von Basen oder Amidn mit überschüssigem Säurechlorid erzielt werden, wobei der als Nebenprodukt entstehende Chlorwasserstoff aus dem (gegebenenfalls unter vermindertem Druck) kochenden Reaktionsgut bei geeigneter Temperatur abgetrieben wird.

Die Zwischenprodukte der Formel IV sind neu und bilden ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Die ebenfalls neuen Verbindungen der Formel III erwiesen sich überraschenderweise als Fungizide und sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Bevorzugt wird dabei das 3-[N-(Methoxyacetyl)-N-(2,6-dimethylphenyl)]-amino-2,5-dihydro-2-furanon der Formel IIIa.

Die Ausgangsprodukte der Formeln V und VI des erfindungsgemässen Verfahrens sind bekannt oder analog zu bekannten Methoden herstellbar.

Im Mittelpunkt des erfindungsgemässen Verfahrens steht die enantio-selektive Herstellung der Verbindungen der (1'R) 3-[N-(Acyl)-N-(phenyl)]-amino-tetrahydrofuran-2-furanonen der Formel II ausgehend aus den entsprechenden α -Phenyl-amino- γ -butyrolactonen der Formel V.

Hierzu wird dieses Lakton erfindungsgemäss zunächst zum entsprechenden 3-(Phenylamino)-2,5-dihydro-2-furanon der Formel IV oxidiert (bzw. dehydriert), wobei das Asymmetriezentrum in 3-Stellung am Furanring aufgehoben wird. Nach Acylierung des Enamids der Formel IV zum Enamid der Formel III wird letzteres erfindungsgemäss zum (1'R)-3-[N-(acyl)-N-(phenyl)]-amino-tetrahydro-2-furanon der Formel II hydriert. Als Resultat dieser asymmetrischen Hydrierung entsteht in 3-Stellung des Furanringes erneut ein Asymmetriezentrum, wobei die Bildung des unerwünschten 1'S Enantiomere zugunsten des erwünschten 1'R Enantiomere durch geeignete Massnahmen weitgehend unterdrückt wird.

Asymmetrische Hydrierung in Gegenwart von Rhodiumkatalysatoren wie sie auch unter den Formeln VII und VIIa definiert sind, oder in Gegenwart von Rutheniumverbindungen, wie sie unter den Formeln VIII und VIIIa definiert sind, sind in der Literatur beschrieben.²

Die erfindungsgemässe asymmetrische Hydrierung der C=C-Doppelbindung der N-Phenyl-enamiden der Formel III ist neu.

2

Uebersichtsliteratur:

- [1] K. Koenig, The applicability of asymmetric homogeneous catalytic hydrogenation in Asymmetric Synthesis, Vol. 5, S. Morrison (Ed.), Academic Press, N.Y., Inc., 1985, pp. 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.

Diese Hydrierungsvariante wird vorzugsweise in Gegenwart von jeweils 0,002-10 Mol% der Rhodiumkatalysatoren der Formeln VII oder VIIa oder der Rutheniumkatalysatoren der Formeln VIII oder VIIIa, bezogen auf die eingesetzten Verbindungen der Formel III, durchgeführt.

Die Reaktion wird bevorzugt in Lösungsmitteln, wie Alkohole, beispielsweise Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Butylalkohol; Kohlenwasserstoffe, beispielsweise Hexan, Toluol, Cyclohexan, Methylcyclohexan; Äther, beispielsweise Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan; oder Ester, beispielsweise Äthylacetat, durchgeführt.

Die Katalysatoren der Formeln VII, VIIa sind aus der Literatur bekannt (siehe Übersichts-literatur). Das Bis-norbornadienyl-rhodium(I)-tetrafluoroborat und das (4R,5R)-(-)-4,5-Bis-(diphenylphosphinomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan sind im Handel erhältlich.

Die Katalysatoren der Formel VIII und VIIIa sind aus der Literatur ebenfalls bekannt (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).

Die erfindungsgemäße asymmetrische Hydrierung wird unter Wasserstoffatmosphäre, vorzugsweise bei 0,1-150 bar Überdruck durchgeführt. Insbesondere wird dabei der Druckbereich von 1-70 bar bevorzugt. Als Reaktionstemperatur wird dabei der Bereich von -20 bis +70°C, insbesondere jener von 0 bis 50°C bevorzugt.

Aus den 3- N-(Acyl)-N-(phenyl)]-amino-tetrahydro-2-furanonen können durch Chlorierung die Diastereomerenmischungen (aR,1'R; aS,1'R) von den 3-[N-(Acyl)-N-(3-chlorphenyl)]-amino-tetrahydro-2-furanonen der Formel I hergestellt werden, die entweder selbst als Mikrobizide verwendbar sind oder in die Enantiomeren (aR,1'R) und (aS,1'R) aufgetrennt werden können.

Bedeutend ist noch die im Rahmen der vorliegenden Erfindung gemachte Feststellung der überraschenden mikrobiziden Wirksamkeit der Verbindungen der 3-(Phenylamino)-2,5-dihydro-2-furanone der Formel IV.

Ausführungsbeispiele

Das erfindungsgemäße Verfahren wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert.

Herstellungsbeispiele

Beispiel H1:

Herstellung des 3-[N-(2,6-Dimethylphenyl)]-amino-2,5-dihydro-2-furanons mit Mangandioxid als Oxidationsmittel
[Vergl. Journal of Organic Chemistry, 29, 1540 (1964)]7.

In eine 75 °C warme Lösung von 53 g Kaliumpermanganat, in 330 g Wasser werden während 45 Minuten simultan 48,6 g Mangan(II)sulfat Monohydrat, gelöst in 84 ml Wasser sowie 65 ml 40 % Natronlauge zugetropft und anschließend 1 Stunde bei 80 °C gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit heißem Wasser neutral gewaschen und bei 125 °C in Vakuum

getrocknet. Die entstandenen 48,3 g Mangandioxid werden in 300 ml Toluol suspendiert und während 3 Stunden am Wasserabscheider gekocht. Dann werden 13,6 g 2-(2',6'-Dimethylphenylamino)- γ -butyrolacton zugegeben und über Nacht am Wasserabscheider gekocht. Die Lösung wird filtriert und eingedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Aether/Hexan 1:1 als Laufmittel erhält man 5,7 g (42 % d.Th.) 3-[N-(2,6-Dimethylphenyl)]-amino-2,5-dihydro-2-furanon als braune Kristalle (Smp. 80°C). Smp. nach Umkristallisation aus Aether/Hexan bei 84-85°C.

Beispiel H2: Herstellung des 3-[N-(2,6-Dimethylphenyl)]-amino-2,5-dihydro-2-furanons mit Cer(IV)ammoniumnitrat als Oxidationsmittel

Zu einer Suspension von 3,47 g (6,3 mmol) Cer(IV)ammoniumnitrat in 20 ml Methylenchlorid werden 433 mg (2,1 mmol) 2-(2,5-Dimethylphenylamino)- γ -butyrolacton gegeben. Nach 18 stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird die orange Reaktionsmischung filtriert und das Filtrat eingedampft. Nach einer Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel mit Hexan/Essigester 2:1 als Laufmittel erhält man 190 mg (44 % d.Th.) 3-[N-(2,6-Dimethylphenyl)]-amino-2,5-dihydro-2-furanon als gelb-braunes Kristallisat, das aus Hexan/Essigester 3:1 umkristallisiert wurde (Smp.: 85-86°C).

Beispiel H3a: Herstellung des 3-[N-(2,6-Dimethylphenyl)]-amino-2,5-dihydro-2-furanons mit m-Chlorperbenzoesäure als Oxidationsmittel

Zu einer Lösung von 61,5 g (0,3 Mol) 2-(2',6'-Dimethylphenylamino)- γ -butyrolacton in 200 ml abs. Tetrahydrofuran wird bei 0°C innerhalb von 30-60 Minuten eine Lösung von 60,9 g (0,35 Mol) m-Chlorperbenzoesäure in 200 ml abs. Tetrahydrofuran gegeben. Das Reaktionsgut wird während 80 Minuten bei 0°C gerührt und durch 1 kg basisches Aluminiumoxid (ICN; Akt. I) unter Eiskühlung des Vorlage-Gefäßes filtriert. Das Aluminiumoxid wird mit Tetrahydrofuran eluiert, die ersten 600 ml Eluat enthalten den Grossteil des gebildeten 3-[N-(2,6-Dimethylphenyl)]-amino-2,5-dihydro-2-furanon: 35,15 g in Form weisser Kristalle (57,6 % d.Th.). Smp. nach Umkristallisation aus Hexan 85-86°C.

Beispiel H3b: Herstellung des 3-[N-(2,6-Dimethylphenyl)]-amino-2,5-dihydro-2-furanons mit m-Chlorperbenzoesäure als Oxidationsmittel

Zu einer Lösung von 61,5 g (0,3 Mol) 2-(2',6'-Dimethylphenylamino)- γ -butyrolacton in 200 ml Dichlormethan wird bei 0°C innerhalb von 30-60 Minuten eine Lösung von 60,9 g (0,35 Mol) m-Chlorperbenzoesäure in 200 ml Dichlormethan gegeben. Das Reaktionsgut wird während 80 Minuten bei 0°C gerührt. Nach Filtrieren über wenig basisches Aluminiumoxid (ICN; Akt. I) wird das Lösungsmittel in Vakuum verdampft und der Rückstand in 400 ml Tetrahydrofuran gelöst. Die Lösung wird durch 1 kg basisches Aluminiumoxid unter Eiskühlung des Vorlage-Gefässes filtriert und analog zum Beispiel 3a aufgearbeitet. Resultat: 35,15 g Produkt in Form weisser Kristalle (57,6 % d.Th.).

Smp. nach Umkristallisation aus Hexan 85-86°C.

Beispiel H4: Herstellung des 3-[N-(methoxyacetyl)-N-(2,6-dimethylphenyl)]-amino-2,5-dihydro-2-furanons

10,2 g (50,2 mmol) 3-[N-(2,6-Dimethylphenyl)]-amino-2,5-dihydro-2-furanon, 40 ml (439 mmol) Methoxyessigsäurechlorid und 40 ml Toluol werden zusammengegeben und bei 100-150 mbar während 48 Stunden unter Rückfluss bei 50-70°C gekocht. Anschliessend wird die Reaktionslösung eingedampft, der Rückstand in Hexan/Essigester-Gemisch (2:1) gelöst und an Kieselgel chromatographiert. Eluiert wird dabei mit einem Hexan/Essigester-Gemisch (1:2). Das nach Abdampfen des Lösungsmittels und zweimaliger Umkristallisation aus Hexan-Essigester-Gemisch (2:1) erhaltene 3-[N-(Methoxyacetyl)-N-(2,6-dimethylphenyl)]-amino-2,5-dihydro-2-furanon schmilzt bei 106-107°C.

Beispiel H5: Herstellung des 3-[N-(Methoxyacetyl)-N-(2,6-dimethylphenyl)]-amino-tetrahydro-2-furanons in Gegenwart von Bis-norbornadienyl-rhodium(I)-tetrafluoroborat und (4,5R)-(c)-4,5-Bis-(diphenylphosphinomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan

In einen 60 ml Stahlautoklav wird zunächst 0,9 g (4 mMol) 3-[N-(Methoxyacetyl)-N-(2,6-dimethylphenyl)]-amino-2,5-dihydro-2-furanon gelöst in 10 ml Methanol dann 29 mg (0,08 mMol) Bis-norbornadienyl-rhodium(I)-

tetrafluoroborat und 44 mg (0,083 mMol) (4R,5R)-(-)-4,5-Bis(diphenylphosphinomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan, gelöst in 10 ml Methanol eingetragen. Die katalytische Hydrierung mit Wasserstoff wird bei 20-22°C mit einem Anfangsdruck von 33 bar Wasserstoff bis zum Aufnahmestillstand (etwa 1 Stunde) geführt.

Der nach Filtrieren und Eindampfen erhaltene Rückstand wird in Methylenchlorid/Methanol 98:2 gelöst und über Kieselgel chromatographiert. Das nach Verdampfen des Lösungsmittels erhaltliche Produktgemisch fällt mit quantitativer Ausbeute an und besteht zu 90 % aus den Enantiomeren (1'R) 3-[N-(Methoxyacetyl)-N-(2,6-dimethylphenyl)]-amino-tetrahydro-2-furanon und zu 10 % aus dessen Antipoden.

Das reine (1'R) Enantiomer ist nach Umkristallisation aus Hexan/Ethylmethylketon 1:1 75 % Ausbeute rein erhältlich.

Beispiel H6: Herstellung des 3-[N-(Methoxyacetyl)-N-(2,6-dimethylphenyl)]-amino-tetrahydro-2-furanons in Gegenwart von Ru[(R)- oder (S)-2,2-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl]-diacetat

In einen 60 ml Stahlautoklav wird zunächst 0,45 g (2 mMol) 3-[N-(Methoxyacetyl)-N-(2,6-dimethylphenyl)]-amino-2,5-dihydro-2-furanon gelöst in 10 ml Methanol dann 33,6 mg (0,04 mMol) Ru[(R)- oder (S)-2,2-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl]-diacetat eingetragen. Die katalytische Hydrierung mit Wasserstoff wird bei 20-22°C mit einem Anfangsdruck von 30 bar Wasserstoff bis zum Aufnahmestillstand (etwa 1 Stunde) geführt.

Der nach Filtrieren und Eindampfen erhaltene Rückstand wird in Methylenchlorid/Methanol 98:2 gelöst und über Kieselgel chromatographiert. Das nach Verdampfen des Lösungsmittels erhaltliche Produktgemisch fällt mit quantitativer Ausbeute an und besteht zu 83 % aus dem Enantiomeren (1'R) 3-[N-(Methoxyacetyl)-N-(2,6-dimethylphenyl)]-amino-tetrahydro-2-furanon und zu 17 % aus dessen Antipoden.

Das reine (1'R) Enantiomer ist nach Umkristallisation mit 65,7 % Ausbeute rein erhältlich.

Beispiel H7: Herstellung des Gemisches von (aR,1'R)- und (aS,1'R)-3-[N-(Methoxyacetyl)-N-(3-chlor-2,6-dimethylphenyl)]-amino-tetrahydro-2-furanon im Verhältnis von etwa 1:1

0,222 g (1'R) 3-[N-(Methoxyacetyl)-N-(2,6-dimethylphenyl)]-amino-tetrahydro-2-furanon werden in 30 ml Ameisensäure gelöst. 0,06 g Chlor werden bei Raumtemperatur in Gegenwart von 5 mg Eisen(III)chlorid in die Lösung eingeleitet. Die Lösung wird ca. 1 Std., bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck verdampft. Der Rückstand wird in Essigsäureäthylester gelöst, die Lösung mit Wasser extrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das getrocknete Gemisch schmilzt bei 79-82°C, es enthält je ca. 50 % der beiden isomeren Titelprodukte.

Beispiel H8: Herstellung von (aS,1'R) 3-[N-(Methoxyacetyl)-N-(3-chlor-2,6-dimethylphenyl)]-amino-tetrahydro-2-furanon aus dem Gemisch (aR,1'R) und (aS,1'R) 3-[N-(Methoxyacetyl)-N-(3-chlor-2,6-dimethylphenyl)]-amino-tetrahydro-2-furanon im Verhältnis von etwa 1:1

0,5 g des 1:1 Gemisches (aR,1'R) und (aS,1'R) 3-[N-(Methoxyacetyl)-N-(3-chlor-2,6-dimethylphenyl)]-amino-tetrahydro-2-furanon werden in 0,25 g Methylaethylketon heiss gelöst, in der Kälte mit (aS,1'R)-3-[N-(Methoxyacetyl)-N-(3-chlor-2,6-dimethylphenyl)]-amino-tetrahydro-2-furanon angeimpft. Nach dreitägigem Stehen bei 0°C werden die ausgefallenen Kristalle abfiltriert und getrocknet. Das Kristallisat besteht aus reinem (aS,1'R)-3-[N-(Methoxyacetyl)-N-(3-chlor-2,6-dimethylphenyl)]-amino-tetrahydro-2-furanon.

Beispiel H9: Herstellung des 1:1 Gemisches (aR,1'R) und (aS,1'R) 3-[N-(Methoxyacetyl)-N-(3-chlor-2,6-dimethylphenyl)]-amino-tetrahydro-2-furanon aus dem reinen (aR,1'R) 3-[N-(Methoxyacetyl)-N-(3-chlor-2,6-dimethylphenyl)]-amino-tetrahydro-2-furanon

0,2 g (aR,1'R) 3-[N-(Methoxyacetyl)-N-(3-chlor-2,6-dimethylphenyl)]-amino-tetrahydro-2-furanon wird mit 0,01 g Tetrabutylammoniumbromid vermischt und 2 Stunden zwischen 160-180°C gehalten. Das nach Abkühlen

kristallisierende Reaktionsgemisch wird mit 1 ml Wasser kalt verrieben, filtriert und getrocknet. Das mit quantitativer Ausbeute erhältliche Kristallisat besteht aus dem 1:1 Gemisch von (aR,1'R)- und (aS,1'R)-3-[N-(Methoxyacetyl)-N-(3-chlor-2,6-dimethylphenyl)]-amino-tetrahydro-2-furanon.

Formulierungsbeispiele (% = Gewichtsprozent)

<u>F 1 Emulsion-Konzentrate</u>	a)	b)	c)
Verbindung der Formel IIIa	25%	40%	50%
Ca-Dodecylbenzolsulfonat	5%	8%	6%
Ricinusöl-polyäthylenglykoläther (36 Mol Äthylenoxid)	5%	-	-
Tributylphenoyl-polyäthylenglykol- äther (30 Mol Äthylenoxid)	-	12%	4%
Cyclohexanon	-	15%	20%
Xylolgemisch	65%	25%	20%

Aus solchen Konzentraten können durch Verdünnen mit Wasser Emulsionen jeder gewünschten Konzentration hergestellt werden.

<u>F 2 Lösungen</u>	a)	b)	c)	d)
Verbindung der Formel IIIa	80%	10%	5%	95%
Äthylenglykol-monomethyläther	20%	-	-	-
Polyäthylenglykol M G 400	-	70%	-	-
N-Methyl-2-pyrrolidon	-	20%	-	-
Epoxydiertes Kokosnussöl	-	-	1%	5%
Benzin (Siedegrenzen 160-190°C)	-	-	94%	-

(MG = Molekulargewicht)

Diese Lösungen eignen sich zur Herstellung von Mikrodispersionen.

<u>F 3 Granulate</u>	a)	b)
Verbindung der Formel IIIa	5%	10%
Kaolin	94%	

Hochdisperse Kieselsäure	1%	-
Attapulgit	-	90%

Der Wirkstoff wird in Methylenchlorid gelöst, auf den Träger aufgesprüht und das Lösungsmittel anschliessend im Vakuum abgedampft.

<u>F 4 Stäubemittel</u>	a)	b)
Verbindung der Formel IIIa	2%	5%
Hochdisperse Kieselsäure	1%	5%
Talkum	97%	-
Kaolin	-	90%

Durch inniges Vermischen auf Trägerstoffe mit dem Wirkstoff erhält man gebrauchsfertige Stäubemittel.

<u>F 5 Spritzpulver</u>	a)	b)	c)
Verbindung der Formel IIIa	25%	50%	75%
Na-Ligninsulfonat	5%	5%	-
Na-Laurylsulfat	3%	-	5%
Na-Diisobutyl-naphthalinsulfonat	-	6%	10%
Octylphenolpolyäthylenglykoläther (7-8 Mol Äthylenoxid)	-	2%	-
Hochdisperse Kieselsäure	5%	10%	10%
Kaolin	62%	27%	-

Der Wirkstoff wird mit den Zusatzstoffen gut vermischt und in einer geeigneten Mühle vermahlen. Man erhält Spritzpulver, die sich mit Wasser zu Suspensionen jeder gewünschten Konzentration verdünnen lassen.

Biologische Beispiele

1. Wirkung gegen Phytophthora infestans auf Tomatenpflanzen

a) Residual-protective Wirkung

Tomatenpflanzen wurden nach 3-wöchiger Anzucht mit einer aus Spritzpulver des Wirkstoffes, wie oben beschrieben, hergestellten Spritzbrühe (0,02 % Aktivsubstanz) besprüht. Nach 24 Stunden wurden die behandelten Pflanzen mit einer Sporangiensuspension des Pilzes infiziert. Die Beurteilung des Pilzbefalls erfolgte nach einer Inkubation der infizierten Pflanzen während 5 Tagen bei 90-100 % Luftfeuchtigkeit und 20°C.

b) Systemische Wirkung

Zu Tomatenpflanzen wurde nach 3-wöchiger Anzucht eine aus Spritzpulver des Wirkstoffes, wie oben beschrieben, hergestellte Spritzbrühe gegossen [0,002 % Aktivsubstanz bezogen auf das Erdvolumen]. Es wurde darauf geachtet, dass die Spritzbrühe nicht mit den oberirdischen Pflanzenteilen in Berührung kam. Nach 48 Stunden wurden die behandelten Pflanzen mit einer Sporangiensuspension des Pilzes infiziert. Die Beurteilung des Pilzbefalls erfolgte nach einer Inkubation der infizierten Pflanzen während 5 Tagen bei 90-100 % relativer Luftfeuchtigkeit und 20°C.

Die Verbindung der Formel IIIa erwies sich als voll wirksam: Der Pilzbefall betrug 0-5 %.

2. Plasmopara viticola auf Reben(Rebensämlinge, cv. Gutedel (Chasselas) 3 Töpfe mit je 1 Pflanze/Prüfsubstanz)

a) Residual protective Blattapplikation

5 Wochen alte Rebensämlinge werden mit einer aus der formulierten Prüfsubstanz hergestellten Spritzbrühe besprüht und 1 Tag später mit einer Sporangiensuspension (200'000 Sporangien/ml) von P. viticola infiziert. Die Inkubation erfolgt bei 20°C in einer Gewächshauskabine; einer 14-stündigen Inkubationsphase mit 100 % rel. Luftfeuchtigkeit

folgen 4 Tage mit 75-85 % und abschliessend zur Induktion der Pilzsporulation noch eine Nacht mit 100 %. Nach der 6-tägigen Inkubation wird der Pilzbefall ausgewertet.

b) Systemische Wirkung

5 Wochen alte Rebensämlinge werden mit einer aus der formulierten Prüfsubstanz hergestellten Spritzbrühe angegossen. 3 Tage später werden die Pflanzen mit einer Sporensuspension, (200'000 Sporangien/ml) von P. viticola infiziert. Ausführung des Versuchs wie unter a) beschrieben.

Mit der Verbindung der Formel IIIa wurde der Pilzbefall auf 0-5 % reduziert.

3. Systemische Wirkung gegen Pythium debaryanum an Zea mays

Der Pilz wurde auf Karottenschnitzel-Nährlösung kultiviert und einer Erde-Sand-Mischung beigegeben. Die so infizierte Erde wurde in Blumentöpfe abgefüllt und mit Maissamen besät. Gleich nach der Aussaat wurden die als Spritzpulver formulierten Versuchspräparate als wässrige Suspension in die Erde gegossen (20 ppm Wirkstoff der Formel IIIa bezogen auf das Erdvolumen). Die Töpfe wurden darauf während 3 Wochen im Gewächshaus bei ca. 20°C aufgestellt. Die Erde wurde dabei durch leichtes Ueberbrausen gleichmässig feucht gehalten. Bei der Auswertung der Tests wurde die Zahl der aufgelaufenen Maispflanzen sowie der Anteil gesunder und kranker Pflanzen bestimmt.

Die Zahl der aufgelaufenen und gesunden Pflanzen betrug mehr als 90 %.