



AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

(21) WP A 01 N / 242 664 5

(22) 20.08.82

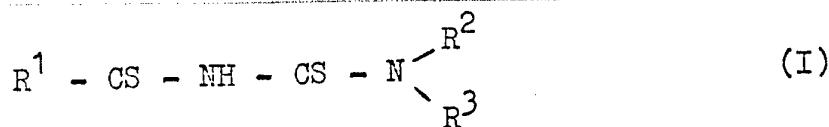
(45) 10.12.86

(71) Akademie der Landwirtschaftswissenschaften der DDR, Institut für Pflanzenschutzforschung, 1532 Kleinmachnow, Stahnsdorfer Damm 81, DD

(72) Kluge, Eberhard, Dr. Dipl.-Biol.; Lyr, Horst, Prof. Dr.; Schmädicke, Marion; Zanke, Dieter, Dr. Dipl.-Chem.; Hübner, Wolfgang, Dipl.-Päd.; Ludwig, Eberhard, Dr.; Uhlemann, Erhard, Prof. Dr. Dipl.-Chem., DD

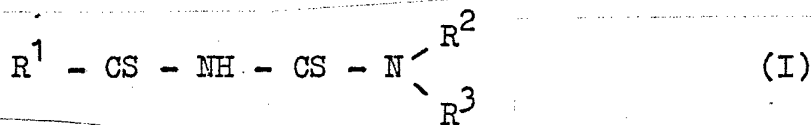
(54) Mikrobizide Mittel

(57) Die Erfindung betrifft die Entwicklung mikrobizider Mittel zur Anwendung im Pflanzenschutz. Die zugrunde liegende Aufgabe, Mittel mit guter Pflanzenverträglichkeit zur Bekämpfung von pathogenen Pilzen und Bakterien bereitzustellen, wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß als Wirkstoffe 3-Thioacylthioharnstoffe der Formel I und/oder deren physiologisch verträgliche Schwermetallkomplexe als Wirkstoffe verwendet werden. Die Bedeutung der Reste R¹ bis R³ ist der Beschreibung zu entnehmen. Formel (I)



Erfindungsanspruch:

1. Mikrobizide Mittel, **gekennzeichnet dadurch**, daß sie als Wirkstoffe mindestens ein 3-Thioacylthioharnstoff der allgemeinen Formel I



in welcher

- R^1 für Alkyl, Phenyl oder Hetaryl, die auch gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch niedrige Alkyl-, Alkoxy-, Halogen-, Cyano- oder Nitrogruppen substituiert sein können, steht
 R^2 für Wasserstoff oder Alkyl steht,
 R^3 für Wasserstoff, Alkyl, Phenyl, α -Naphthyl oder β -Naphthyl, die auch gegebenenfalls ein oder mehrfach durch niedrige Alkyl-, Alkoxy-, Halogen-, Nitro- oder Cyanogruppen substituiert sein können, steht,
 R^2 und R^3 gemeinsam mit dem verbindenden Stickstoffatom und gegebenenfalls einem weiteren Heteroatom (O, S, N) einen 5- oder 6gliedrigen Ring bilden
 und/oder deren physiologisch verträgliche Schwermetallkomplexe neben gebräuchlichen Trägerstoffen und/oder oberflächenaktiven Verbindungen enthalten.
2. Verwendung von Mitteln nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß sie zur Bekämpfung von Pilz- und Bakterienbefall an pflanzlichen Materialien und Erntegütern eingesetzt werden.
3. Verfahren zur Bekämpfung pathogener Pilze und Bakterien, **gekennzeichnet dadurch**, daß man Mittel gemäß Punkt 1 auf Pilze und Bakterien oder deren Lebensraum einwirken läßt.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft mikrobizide Mittel und deren Einsatz im Pflanzenschutz.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Zur Bekämpfung von Mykosen und Bakteriosen stehen eine Reihe von Handelspräparaten zur Verfügung. Die Wirkung dieser Mittel ist häufig jedoch unzureichend, so daß nach wie vor ein Bedarf an der Entwicklung von Wirkstoffen mit verbesserten Eigenschaften besteht. Beim Auftreten von Resistenz ist es außerdem sehr vorteilhaft, auf ein größeres Mittelspektrum zurückgreifen zu können.

In der DE-OS 20 59872 und der DD-PS 145 693 sind 3-Acylthioharnstoffderivate, die chemisch den Wirkstoffen der vorliegenden Erfindung am nächsten verwandt sind, zur Verwendung in Schädlingsbekämpfungsmitteln vorgeschlagen worden. Ihre mikrobizide Wirkung gegenüber einer Reihe von Schadorganismen ist jedoch unbefriedigend.

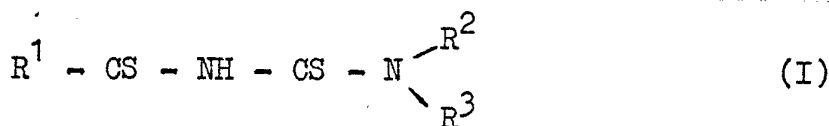
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, den Stand der Technik durch neue mikrobizide Mittel mit guten Gebrauchseigenschaften zu bereichern.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue mikrobizide Mittel zur Bekämpfung pathogener Pilze und Bakterien aufzufinden, die eine günstige Pflanzen- und Warmblüttoxizität aufweisen.

Es wurde gefunden, daß 3-Thioacylthioharnstoffe der Formel I,



in welcher

- R^1 für Alkyl, Phenyl oder Hetaryl, die auch gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch niedrige Alkyl-, Alkoxy-, Halogen-, Cyano- oder Nitrogruppen substituiert sein können, steht,
 R^2 für Wasserstoff oder Alkyl steht,
 R^3 für Wasserstoff, Alkyl, Phenyl, α -Naphthyl oder β -Naphthyl, die auch gegebenenfalls ein oder mehrfach durch niedrige Alkyl-, Alkoxy-, Halogen-, Nitro- oder Cyanogruppen substituiert sein können, steht
 R^2 und R^3 gemeinsam mit dem verbindenden Stickstoffatom und gegebenenfalls einem weiteren Heteroatom (O, S, N) einen 5- oder 6-Ring bilden
 und deren physiologisch verträgliche Schwermetallkomplexe starke mikrobizide Eigenschaften besitzen und sich hervorragend als Wirkstoffe für mikrobizide Mittel eignen.

Weiterhin wurde gefunden, daß man Schwermetallkomplexe der allgemeinen Formel II,



in welcher M beispielsweise für Cu, Zn und Ni ($n = 1$ bzw. 2) steht, erhält, wenn man die 3-Thioacylthioharnstoffe der allgemeinen Formel I mit stöchiometrischen Mengen Metallacetat in Gegenwart eines Lösungsmittels und unter Pufferung umsetzt. Die Verbindungen der Formel I sind zum Teil aus der Literatur bekannt. Soweit sie nicht bekannt sind, lassen sie sich nach den dort angegebenen Vorschriften herstellen. Dabei eignet sich zur Darstellung der 1-substituierten 3-Thioacylthioharnstoffe folgende Verfahrensweise: Aromatische und aliphatische Thioamide wurden im stark basischen Milieu (KOH, NaOH) in Gegenwart von Acetonitril als Lösungsmittel mit Aryl- und Alkylisothiocyanaten zur Reaktion gebracht (H. Hartmann, E. Uhlemann, W. Hübner, E. Ludwig, L. Beyer, M. Walter, E. Hoyer: Z. Chem. **21** [1981] 271). Für die Darstellung von 1,1-disubstituierten 3-Thioacylthioacetamiden stehen alternative Synthesewege zur Verfügung. In einigen Fällen ($R^1 = \text{Phenyl}$; ($R^2 = R^3$) = Ethyl, Morpholinyl) entstehen die 1,1-disubstituierten 3-Thioacylthioharnstoffe durch direkte Thioacylierung von Thioharnstoffen mit Thiobenzoylthioglykolsäure (E. Uhlemann, W. Hübner, E. Ludwig: Z. Chem. **21** [1981] 413). Zum anderen lassen sich die 1,1-Dialkyl-3-thioacylthioharnstoffe auch durch Umsetzung von N(N',N'-Dialkylaminothiocarbonyl)-benzonitrilchloriden mit Natriumsulfid-nonahydrat in Methanol herstellen (L. Beyer, R. Widera, E. Hoyer: Z. Chem. **21** [1981] 415).

Als Metallionen der Schwermetallkomplexe kommen Ionen physiologisch verträglicher Schwermetalle in Frage. Hierzu gehören vorzugsweise Zn, Cu, Ni, Mn, Fe, insbesondere Zn, Cu, Ni.

Die Schwermetallkomplexe der allgemeinen Formel II werden durch Umsetzung stöchiometrischer Mengen von Ligand, gelöst in Aceton, und Metallacetat, gelöst in Ethanol, nach längerem Stehen bei Zimmertemperatur erhalten. Vorteilhaft lassen sich die Komplexe auch durch Reaktion von stöchiometrischen Mengen der Liganden und der Metallnovosike (Hersteller: VEB Farben- und Lackfabrik Leipzig) in Chloroform mit anschließender Fällung mit Petrolether herstellen (E. Uhlemann, W. Hübner, E. Ludwig: Z. Chem. **22** [1982] im Druck).

Die erfindungsgemäßen Mittel besitzen ein sehr günstiges Mikrobizidspektrum und eignen sich daher sehr gut zum Schutz von Kulturpflanzen. Sie entfalten eine gute Wirkung gegenüber Ascomyceten (z. B. *Botrytis*, *Fusarium*, *Torulopsis*), Basidiomyceten (z. B. *Schizophyllum*), Fungi imperfecti (z. B. *Alternaria*, *Trichophyton*) und besonders gegenüber Oomyceten (z. B. *Phytophthora*, *Pythium*).

Die Differenz zwischen mikrobizider Wirksamkeit und Phytotoxizität ist groß, so daß bei einem Einsatz in der erforderlichen Konzentration keine Schädigung der Pflanzen erfolgt. Als Pflanzenschutzmittel können sie gegen parasitäre Pilze benutzt werden, die oberirdische Pflanzenteile befallen oder die Pflanzen vom Boden her angreifen. Bakterien und Hefearten an pflanzlichen Materialien und Erntegütern können ebenfalls erfolgreich bekämpft werden.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe können in die üblichen Formulierungen, wie Lösungen, Emulsionskonzentrate, Spritzpulver, Granulate, Mikrokapeln usw. überführt werden. Dazu werden sie in bekannter Weise mit den gebräuchlichen flüssigen Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von oberflächenaktiven Verbindungen, gelöst bzw. dispergiert oder mit festen Trägermaterialien gemischt oder nach anderen bekannten Verfahren formuliert.

Die Formulierungen enthalten im allgemeinen zwischen 1 und 95% Massegehalt Wirkstoff.

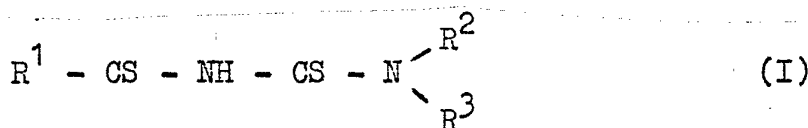
Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, beispielsweise durch Tauchen, Gießen, Spritzen, Sprühen oder Streuen. Die Aufwandsmengen hängen vom spezifischen Anwendungszweck ab und liegen im allgemeinen zwischen 0,5 und 5,0 kg/ha. Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der mikrobiziden Wirkung und guten Pflanzenverträglichkeit der erfindungsgemäß zu verwendenden Wirkstoffe.

Ausführungsbeispiele

Herstellungsbeispiele

Tabelle 1 enthält Beispiele der 3-Thioacylthioharnstoffe, die auf bekannte bzw. auf an sich bekannte Weise dargestellt wurden.

Tabelle 1: 3-Thioacylthioharnstoffe



Verbindung	R ¹	R ²	R ³	Schmp. [°C]
1	CH ₃	H	CH ₃	146–147
2	CH ₃	H	C ₄ H ₉	94–95
3	CH ₃	H	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄	152–154
4	CH ₃	H	m-CH ₃ O-C ₆ H ₄	113–115
5	CH ₃	H	C ₆ H ₅	130–132
6	CH ₃	H	p-F-C ₆ H ₄	146–148

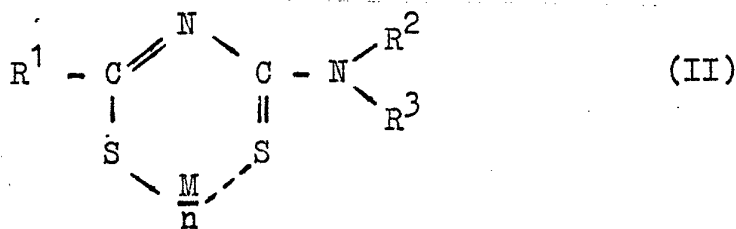
Verbindung	R ¹	R ²	R ³	Schmp. [°C]
7	CH ₃	H	p-Cl-C ₆ H ₄	154–156
8	CH ₃	H	p-Br-C ₆ H ₄	158–160
9	CH ₃	H	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	235–238
10	CH ₃	H	2-C ₁₀ H ₇	153–154
11	C ₆ H ₅	H	CH ₃	105–106
12	C ₆ H ₅	H	C ₄ H ₉	63–64
13	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	124–125
14	C ₆ H ₅	H	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	162–163
15	C ₆ H ₅	H	H	142–144
16	C ₆ H ₅		-C ₂ H ₄ -O-C ₂ H ₄ -	134–136
17	2-Furyl	H	C ₄ H ₉	31–32
18	3-Chinoly	H	C ₄ H ₉	63–64

Beispiel 1

Nickelkomplex von 1-n-Butyl-3-thioacetylthioharnstoff

Zur Herstellung des Nickelkomplexes werden 1 mmol (0,190 g) 1-n-Butyl-3-thioacetylthioharnstoff in 6 bis 10 ml Aceton gelöst. Zu dieser Lösung wird unter Rühren bei Zimmertemperatur eine Lösung von 0,5 mmol (0,124 g) Nickelacetattetrahydrat, gelöst in 4 ml Ethanol, gegeben. Nach kurzer Zeit kristallisiert der braune Nickelkomplex aus. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und durch Lösen in einer minimalen Menge Aceton bzw. DMF und Zugabe von Ethanol umkristallisiert. Schmp. 118 bis 119°C. Die Struktur wurde durch IR- und ESCA-Spektroskopie gesichert. Entsprechend dem Beispiel 1 lassen sich die Verbindungen der Tabelle 2 herstellen.

Tabelle 2: Schwermetallkomplexe von 3-Thioacylthioharnstoffen



Verbindung	R ¹	R ²	R ³	M	n	Schmp./°C
20	CH ₃	H	CH ₃	Ni	2	189–192
21	CH ₃	H	CH ₃	Cu	1	134–135
22	CH ₃	H	C ₄ H ₉	Ni	2	118–119
23	CH ₃	H	C ₄ H ₉	Zn	2	84–86
24	CH ₃	H	C ₄ H ₉	Cu	1	171–173
25	CH ₃	H	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄	Ni	2	210–211
26	CH ₃	H	C ₆ H ₅	Ni	2	191–193
27	CH ₃	H	C ₆ H ₅	Fe	2	113–115
28	CH ₃	H	C ₆ H ₅	Cu	1	133–135
29	CH ₃	H	p-F-C ₆ H ₅	Ni	2	175–177
30	CH ₃	H	p-Cl-C ₆ H ₅	Ni	2	211–213
31	CH ₃	H	p-Br-C ₆ H ₅	Ni	2	206–208
32	CH ₃	H	2-C ₁₀ H ₇	Ni	2	204–206
33	C ₆ H ₅	H	CH ₃	Ni	2	193–195
34	C ₆ H ₅	H	C ₄ H ₉	Ni	2	164–165
35	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	Ni	2	87–88
36	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	Zn	2	81–83
37	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	Cu	1	131–133
38	C ₆ H ₅	-C ₂ H ₄ -O-	C ₂ H ₄	Ni	2	134–136
39	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Ni	2	166
40	C ₆ H ₅	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	Ni	2	125–127
41	C ₆ H ₅	C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₁₁	Ni	2	85–87
42	C ₆ H ₅	H	H	Ni	2	204–206
43	2-Furyl	H	C ₄ H ₉	Ni	2	175–176
44	3-Chinolyl	H	C ₄ H ₉	Ni	2	212–213

Anwendungsbeispiele

Beispiel A

Wachstumshemmung von *Torulopsis candida* und *Pectobacterium amylovorum*

Man läßt die Wirkstoffe in Glasröhrchen auf den Pilz bzw. das Bakterium einwirken. Das Wachstum der Mikroorganismen wird durch Extinktionsmessungen im grobdispersen System in einem Photometer bestimmt. Die Röhrchen werden mit einer bestimmten Menge Mikrobenzellen beimpft, die nach 15h Vorkultivierungszeit in Miller-Medium herangewachsen sind. Dann wird der in wenig DMF (Endkonzentration unter 1%) gelöste Wirkstoff hinzugefügt und nach 5h der Zuwachs im Photometer gemessen (bezogen auf Trockenmasse, ermittelt durch Eichkurven).

Die Auswertung erfolgt durch die Berechnung der prozentualen Wachstumshemmung für den jeweiligen Wirkstoff.

Tabelle A

Verbindung	Wachstumshemmung in % bei einer Konzentration von 10^{-4} mol/l	
	<i>Torulopsis can.</i>	<i>Pectobacterium amyl.</i>
3	65	7
4	74	16
6	76	26
7	71	7
8	68	28
27	62	21

Beispiel B

Wachstumshemmung von 6 Pilzarten unterschiedlicher taxonomischer Stellung im Agar-Platten-Test

Die Pilze werden auf Agarplatten mit 2% Malz als Nährsubstrat kultiviert, die Wirkstoffe werden nach Lösen in DMF und Verdünnen mit Wasser dem flüssigen Agar so zugemischt, daß die gewünschte Wirkstoffkonzentration im Medium erreicht wird. Der DMF-Gehalt übersteigt dabei 0,5% nicht.

Die Hemmung des Radialwachstums ist in % zum Wachstum von Kontrollkulturen ohne Wirkstoffzusatz ausgedrückt.

Tabelle B

Verbindung	Wachstumshemmung in % bei einer Konzentration von 50 µg/ml					
	<i>Phytophthora cactorum</i>	<i>Botrytis cinerea</i>	<i>Fusarium oxysporum</i>	<i>Alternaria solani</i>	<i>Schizophyllum commune</i>	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>
1	14	0	8	33	5	19
2	42	64	20	43	36	37
10	22	8	54	57	39	62
11	33	61	38	73	20	81
12	42	20	35	65	59	100
23	20	14	6	49	16	18

Beispiel C

Infektionshemmung von *Phytophthora infestans* an Tomate

Der Wirkstoff wird in wenig Dimethylformamid gelöst und durch Auffüllen mit destilliertem Wasser eine Konzentrationsreihe von 0,01%, 0,005%, 0,001%, 0,0001% usw. hergestellt.

Zur Behandlung mit Wirkstoff und Infektion mit *P. infestans* werden aus ausgewachsenen Blättern von Tomatenpflanzen Blattscheiben ausgestanzt.

Die für die Infektion benötigte Zoosporensuspension wird durch Abschwemmen von Pilzrasen von Knollenhälften anfälliger Kartoffelsorten hergestellt.

Behandlung und Infektion erfolgen gleichzeitig, indem bestimmte Wirkstoffkonzentrationen mit Zoosporensuspension in Kolben zusammengefügt werden und diese Mischungen nach Schütteln auf die in Petrischalen ausgelegten Blattscheiben gegossen werden. Nach 2 Stunden wird die überstehende Flüssigkeit abgegossen. Die Schalen werden bei 15 bis 20°C und Beleuchtung stehen gelassen.

Nach 3 bis 4 Tagen erfolgt die Auswertung durch Bestimmung des Anteils nekrotischer Blattfläche je Blattscheibe. Durch Testung einer Konzentrationsreihe des Wirkstoffs wird die ED₅₀ und ED₉₀ graphisch ermittelt.

Tabelle C

Verbindung	Wachstumshemmung in % Konz.: 50 µg/ml	ED ₅₀	ED ₉₀
		[µg/ml]	[µg/ml]
1	100	0,3	18
2	100	1,3	20
4	61	30	90
8	89	18	50
20	100	0,3	20
22	73	25	60

Beispiel D**Phytotoxizitäts-Test**

Der Wirkstoff wird in einer Konzentrationsreihe von 0,1 %, 0,01 % und 0,001 % in destilliertem Wasser gelöst bzw. suspendiert. Zur Testung werden Hypokotylteile von im Dunkeln angezogenem Mais verwendet. Die Hypokotyle der jungen Triebe werden in Stücke von 0,5 cm Länge zerschnitten und zu je 6 Stück in kleinen Röhrchen mit den Wirkstoffkonzentrationen infiltriert. Nach 20 Stunden bei einer Temperatur von 15 bis 20 °C wird der Wirkstoff abgegossen und die Pflanzenstückchen werden mit Triphenyltetrazoliumchlorid (TTC) infiltriert. Nach 5 Stunden wird das TTC abgegossen und je nach Gewicht der Pflanzenstückchen Alkohol zugegeben. Die Extinktion des gebildeten Formazan wird im Photometer bei 490 nm gemessen. Zur Bestimmung eines Wertes für den Phytotoxizitätsgrad wird die Extinktion der unbehandelten Kontrolle gleich 100 gesetzt und die Konzentration, deren Extinktion 50 % der Kontrolle entspricht, graphisch ermittelt.

Tabelle D

Verbindung	ED ₅₀ [µg/ml]	
	Mais	Bohne
1	200	1 000
2	1 000	1 000
3	1 000	500
4	120	1 000
6	150	—
7	1 000	—
8	400	—
12	1 000	1 000
22	1 000	—
23	1 000	—
27	600	150