



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 298 095 A5

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

5(51) C 07 C 323/60
A 01 N 37/36

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 C / 343 119 2	(22)	27.07.90	(44)	06.02.92
(31)	387053	(32)	28.07.89	(33)	US
	387452		28.07.89		
	533566		05.06.90		
	533568		05.06.90		

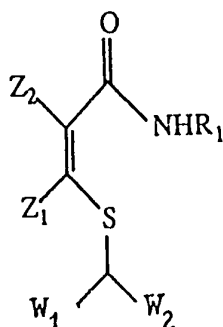
- (71) siehe (73)
(72) Amick, David R.; Flynn, Katherine E.; Schieber, Cherylann, US
(73) ROHM AND HAAS COMPANY, Independence Mall West, Philadelphia, Pennsylvania 19105, US
(74) Hübner, Neumann, Radwer, Rechtsanwalt und Patentanwälte, Frankfurter Allee 286, O - 1130 Berlin, DE

(54) S-substituierte Beta-Thioacrylamide und deren Verwendung als Antibiotika

(55) S-substituierte Beta-thioacrylamide; Antibiotika; Fungizide; Isothiazolin-2-on; Verfahren; Herstellung
(57) Die Erfindung betrifft S-substituierte Beta-thioacrylamide und deren Verwendung als Antibiotika. Es zeigte sich, daß S-substituierte Beta-thioacrylamidverbindungen als Antibiotika, insbesondere als Fungizide eingesetzt werden können. Zudem wurden Zusammensetzungen, die besagte Verbindungen und Isothiazolin-3-on und/oder Trägermittel enthalten, sowie Verfahren zur Herstellung der Verbindungen und Verfahren zur Anwendung der Verbindungen und Zusammensetzungen beschrieben.

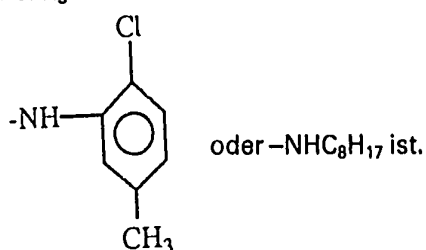
Patentansprüche:

1. Verbindung der Formel



dadurch gekennzeichnet, daß R_1 (C_5 - C_{10})Alkyl, (C_6 - C_7)-Cycloalkyl oder Aryl, Aralkyl oder Alkaryl ist, wobei die Arylgruppe wahlweise durch Cl und/oder (C_1 - C_4)Alkyl ersetzt werden kann; Z_1 und Z_2 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen oder (C_1 - C_4)Alkyl sind; und W_1 und W_2 unabhängig voneinander elektronenziehende Gruppen sind, vorzugsweise COR_2 und COR_3 , wobei R_2 und R_3 unabhängig voneinander Alkoxy, Alkyl, Amino, Alkylamino, Arylamino, Aralkylamino, Alkarylamino, heterocyclisch substituiertes Amino oder Alkylamino, N enthaltende Heterocyclen, Aryl- oder Alkenylgruppen sind, alle wahlweise ersetzt durch eine oder mehrere Halo-, Alkyl-, Alkoxy-, Cyan- oder Nitrogruppe.

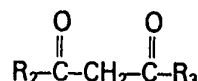
2. Verbindung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß Z_1 H oder Cl ist.
3. Verbindung nach Anspruch 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß Z_2 H, Me oder Cl ist.
4. Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß R_1 -n- C_8H_{17} , Cyclohexyl, Phenyl, Benzyl, oder Phenethyl ist, alle wahlweise substituiert durch Cl oder (C_1 - C_4)Alkyl.
5. Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß W_1 und W_2 beide COMe sind.
6. Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß W_1 COOEt und W_2 COR_3 ist, wobei R_3



7. Zusammensetzung, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie eine Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 6 in einer fungizid effektiven Menge und einem agronomisch vertretbaren Trägermittel enthält.
8. Zusammensetzung, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie eine Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 6 und ein Isothiazolin-3-on enthält.
9. Verwendung einer Verbindung oder Zusammensetzung nach den Ansprüchen 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie als Antibiotikum, vorzugsweise als Bakterizid oder Fungizid, eingesetzt wird.
10. Verfahren zur Verhütung oder Eindämmung des Wachstums von Bakterien, Pilzen oder Algen an einem Ort, der der Infektion durch solche ausgesetzt oder dagegen anfällig ist, **dadurch gekennzeichnet**, daß an einem solchen Ort eine Verbindung oder Zusammensetzung nach den Ansprüchen 1 bis 8 in einer besagtes Wachstum effektiv beeinträchtigenden Menge vorhanden ist.
11. Verfahren nach Anspruch 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß besagte Orte Desinfektionsmittel, Hygieneartikel, Reinigungsmittel, Desodorierer, flüssige und pulverisierte Seifen, Enthäutungsmittel, Öl- und Fettlöser, Lebensmittelchemikalien, Molkereischemikalien, Lebensmittelkonservierungsmittel, Futtermittelkonservierungsmittel, Holzschutzmittel, Farben, Lasuren, Beizen, Schimmelbekämpfungsmittel, Antiseptika für den medizinischen und klinischen Bereich, Metallbearbeitungsflüssigkeiten, Kühlwasser, Luftreiniger, Erdölförderung, Papierbehandlung, Schleimverhütungsmittel für den Einsatz in Papierfabriken, Erdölprodukte, Kleber, Textilien, Pigmentschlamm, Latex, Leder- und Häutebehandlung, Heizöl auf Erdölbasis,

Düsentreibstoff, Wäschereihygiene, Behandlung landwirtschaftlicher Produkte, Druckfarben, Bergbau, Vliesstoffe, Erdöllagerung, Gummi, Zuckerherstellung, Tabak, Schwimmbecken, Kosmetik, Toilettenartikel, Pharmazeutika, chemische Toiletten, Haushaltwäscheprodukte, Zusätze für Dieselkraftstoff, Wachse und Polituren, Galvanisierungssysteme, Diagnosemittel, medizinische Geräte, Wasserreinigungssysteme, Filteranlagen, Fischereinetze oder Unterwasseranstrichstoffe sind.

12. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß ein Isothiazolin-3-on mit einem nucleophilen Reagens der Formel $W_1-CH_2-W_2$ reagiert, vorzugsweise der Formel



besser noch ein Beta-diketon, Beta-ketoester, N-substituiertes Acetoacetamid, Acetoacetamid, N-substituierter Malonamidester oder N,N'-substituiertes Malonamid.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Diese Erfindung betrifft neue S-substituierte Betathioacrylamide und ihre Verwendung als Antibiotika.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Die folgenden Verweise werden zwar als relevant angesehen, jedoch beschreiben sie die vorliegende Erfindung weder, noch deuten sie auf sie hin:

U.S.-A.-3,914,301 und W.D. Crow und

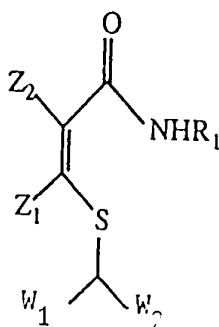
I. Gosney, Aust. J. Chem., 22, 765-774 (1969).

Es besteht ein ständiger Bedarf an alternativen Antibiotika, insbesondere an verbesserten, und die vorliegende Erfindung basiert auf der Entdeckung neuer Verbindungen, die als solche verwendbar sind.

Der Begriff „Antibiotika“, wie er im folgenden verwendet wird, beinhaltet Bakterizide, Fungizide und Algizide, ist jedoch nicht auf diese beschränkt, und die mikrobizide Aktivität bezieht sich sowohl auf die Eliminierung als auch auf die Eindämmung oder Verhütung des Wachstums von Mikroorganismen wie Bakterien, Pilzen und Algen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die vorliegende Erfindung ermöglicht also eine Verbindung der Formel



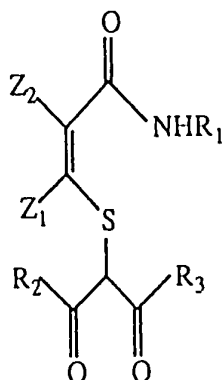
wobei R_1 (C_6-C_{10}) Alkyl, (C_6-C_7) Cycloalkyl oder Aryl, Aralkyl oder Alkaryl ist, wobei die Arylgruppe wahlweise durch Cl und/oder (C_1-C_4) Alkyl ersetzt wird; Z_1 und Z_2 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen oder (C_1-C_4) Alkyl sind; und W_1 und W_2 unabhängig voneinander elektronenziehende Gruppen sind, vorzugsweise COR_2 und COR_3 , wobei R_2 und R_3 unabhängig voneinander Alkoxy, Alkyl, Amino, Alkylamino, Arylamino, Aralkylamino, Alkarylalmino, heterocyclisch substituiertes Amino oder Alkylamino, N enthaltende Heterocyclen, Aryl- oder Alkenylgruppen sind, alle wahlweise ersetzt durch eine oder mehrere Halo-, Alkyl-, Alkoxy-, Cyan- oder Nitrogruppen.

Ein anderer Aspekt der Erfindung betrifft die Nutzung einer solchen Verbindung als Antibiotikum, insbesondere als Bakterizid oder Fungizid. Ein weiterer Aspekt der Erfindung beinhaltet eine Methode zur Verhütung oder Eindämmung des Wachstums von Bakterien, Pilzen oder Algen an Orten, die dem Befall durch solche ausgesetzt oder dafür anfällig sind, wobei an diesen Orten eine solche Menge der Verbindung eingebracht wird, die die Verhütung oder Eindämmung dieses Wachstums bewirkt.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung besteht in einer Methode zur Herstellung einer wie oben beschriebenen Verbindung, bei der ein Isothiazolin-3-on mit einem nucleophilen Reagens der Formel $W_1-CH_2-W_2$, vorzugsweise $R_2-CO-CH_2-CO-R_3$, umgesetzt wird.

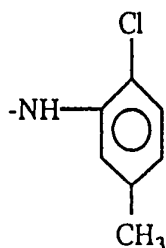
Die erfindungsgemäßen Verbindungen und diese enthaltende Zusammensetzungen sind generell als Antibiotika verwendbar, doch sind sie als Bakterizide und insbesondere als Fungizide von speziellem Nutzen.

Bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen haben die Formel



II

wobei R_1 , R_2 , R_3 , Z_1 und Z_2 wie oben definiert sind.
Vorzugsweise ist R_2 EtO- und wird R_3 aus



und $-NHC_8H_{17}$ ausgewählt.

In einer besonders bevorzugten Variante ist R_2-CH_3 und R_3-CH_3 .

Vorzugsweise sind Z_1 und Z_2 H oder Cl, am besten Wasserstoff. R_1 kann Aryl, Aralkyl oder Alkaryl (z. B. Phenyl, Benzyl oder Phenethyl) sein, jedes wahlweise ersetzbar durch Cl und/oder (C_1C_4) Alkyl oder Cyclohexyl oder $-n-C_8H_{17}$. Dabei genießen Phenyl, 4-Chlorphenyl und $-n-C_8H_{17}$ den Vorrang.

Die Beta-thioacrylamide der Erfindung sind besonders an solchen Stellen nützlich, die von Bakterien oder Pilzen befallen sind. Typische, von Bakterien befallene Orte sind wasserführende Systeme wie Wasserkühlungen, Wäschereiabwasser- und Öl-/Wassersysteme wie Schneidöl, Ölfelder und dergleichen, wo Mikroorganismen vernichtet oder ihr Wachstum eingeschränkt werden muß.

Spezielle Einsatzgebiete von Antibiotika sind Desinfektionsmittel, Hygieneartikel, Reinigungsmittel, Desodorierer, flüssige und pulverisierte Seifen, Enthäutungsmittel, Öl- und Fettlöser, Lebensmittelchemikalien, Molkereichemikalien, Lebensmittelkonservierungsmittel, Futtermittelkonservierungsmittel, Holzschutzmittel, Farben, Lasuren, Beizen, Schimmelbekämpfungsmittel, Antiseptika für den medizinischen und klinischen Bereich, Metallbearbeitungsflüssigkeiten, Kühlwasser, Luftreiniger, Erdölförderung, Papierbehandlung, Schleimverhütungsmittel für den Einsatz in Papierfabriken, Erdölprodukte, Kleber, Textilien, Pigmentschlamm, Latex, Leder- und Häutebehandlung, Heizöl auf Erdölbasis, Düsentreibstoff, Wäschereihygiene, Behandlung landwirtschaftlicher Produkte, Druckfarben, Bergbau, Vliesstoffe, Erdöllagerung, Gummi, Zuckerherstellung, Tabak, Schwimmbecken, Kosmetik, Toilettenartikel, Pharmazeutika, chemische Toiletten, Haushaltwäscheprodukte, Zusätze für Dieseldieselkraftstoff, Wachse und Polituren, Galvanisierungssysteme, Diagnosemittel, medizinische Geräte, Wasserreinigungssysteme, Filteranlagen, Fischereinetze, Unterwasseranstrichstoffe und andere Anwendungsbereiche, bei denen Wasser und organische Stoffe unter Bedingungen miteinander in Berührung kommen, die das Wachstum unerwünschter Mikroorganismen begünstigen. Beta-thioacrylamidlösungen können auch Feststoffen wie Textilien, Leder oder Holz als Konservierungsmittel beigegeben oder mit Plasten vermischt werden. Es ist in der Fachwelt bekannt, daß die Wirkung von Antibiotika durch Kombination mit einem oder mehreren anderen Antibiotika oft verbessert werden kann. Es gibt tatsächlich zahlreiche Beispiele synergistischer Zusammensetzungen. So können andere bekannte Antibiotika wie Isothiazolone vorteilhaft mit den erfindungsgemäßen Beta-thioacrylamiden kombiniert werden.

Für ein Verzeichnis geeigneter anderer Antibiotika siehe Industrial Antimicrobial Agents Encyclopedia of Chemical Technology, Bd. 13.

Die Industriezweige und Anwendungen für die Verbindungen sind im einzelnen:

Industriezweig	Anwendung
Kleber, Dichtungsmittel	Kleber Kalfaterweg Dichtungsmittel
Landwirtschaft/Nahrungskette	Adjuvanskonservierung landwirtschaftliche Wirkstoffe landwirtschaftliche chemische Konservierungsmittel Konservierung landwirtschaftlicher Rezepturen Tierfuttermittelkonservierung Molkereichemikalien Düngemittelkonservierung Lebensmittelkonservierung Chemikalien für die Lebensmittelverarbeitung Getreidekonservierung

Industriezweig	Anwendung
	Schutz des Ernteguts Zuckerverarbeitung Tabak
Baumaterialien	Asphalt/Beton Zementmodifikatoren Baumaterialien Dachmastika synthetischer Stuckgips Mauermastika Fugenkitt
Kosmetika und Toilettenartikel	Kosmetika Rohstoffe für Kosmetika und Toilettenartikel Toilettenartikel
Desinfektionsmittel, Antiseptika	Antiseptika Desinfektionsmittel
Emulsionen, Dispersionsmittel	wäßrige Dispersionsmittel dispergierte Pigmente Latex photographische Emulsionen Pigmentschlamm Polymerlatex
konfektionierte Haushaltsprodukte	Textilweichspüler Polituren Wachse Geschirrspülmittel Rohstoffe Flüssigwaschmittel Seifen
industrielle Verfahren, Verschiedenes	galvanische Farben, Bäder, Spülmittel galvanische Vor- und Nachbehandlung Industrielfluidkonservierung Pasteurisierungsbäder Hilfsmittelkonservierung
industrielle Wasserbehandlung	Luftreiniger Kühltürme Kühlwasser Wasserkühlung Konservierung/Behandlung hölzerner Kühlturmelemente und Bauteile Gefäßwärmer Pasteurisierung in Brauereien Umlaufwasserkühlsysteme
Wäscherei	Haushaltwäschereiprodukte Fertigwäsche Waschwasser Wäscherei-Hygieneartikel
Leder, Lederwaren	Leder und Häute Erzeugnisse aus Leder und Häuten
Schmiermittel, hydraulische Hilfsmittel	Kraftfahrzeugschmiermittel und -flüssigkeiten Schmiermittel für Fördereinrichtungen Fette hydraulische Flüssigkeiten Schmiermittel
Medizinische Geräte	Diagnoseenzyme Diagnoseausrüstungen medizinische Geräte
Metallverarbeitung und verwandte Anwendungs- gebiete	Schneidflüssigkeiten Metallreinigung Metallbearbeitungsflüssigkeiten

Industriezweig	Anwendung
Geruchskontrolle (Wirkstoff)	Klimatisierung Tierstreu Katzenstreu Haushaltschemikalien Desodorierer Luftbefeuchter Industriedeodorants Sanitärartikel Toilettenbecken
Farben und Anstriche	Emulsionen Farben
Papier und Zellulose, Papier- und Zelluloseartikel	absorbierende Materialien aus Papier und Zellulose Verpackungsmaterial aus Papier und Zellulose Papier Papierwaren Papierbehandlung Seifenverpackung Zellulose Zelluloseartikel
Papierherstellung	Schleimverhütungsmittel in der Papierherstellung Zellulose- und Papierschlamm
Erdölraffinerie, Brennstoffe	Flugkraftstoff (Düsentreibstoff, Flugbenzin) Rohöle Brenner-, Diesel- und Turbinentreibstoffe Kohleschlamm Dieselkraftstoffzusätze Dieselkraftstoffe Brennstoffe Benzin Heizöle Kohlenwasserstoffe Kerosin verflüssigtes Erdölgas petrolchemische Ausgangsstoffe Erdölprodukte, -lagerung, -transport und -herstellung wiederverwendete Erdölprodukte Heizölrückstände Turbinenöle
Photochemikalien und -verfahren	photographische Verfahren, Waschwasser, Spülmittel Photoherstellung Photoplattemchemikalien (Entwickler, Stabilisatoren usw.)
Polygraphie	Feuchtmittel Farbbestandteile (Pigmente, Harze, Lösungsmittel usw.) Druckfarben
Hygienepräparate (Wirkstoff)	Hygienepräparate Hygienepräparate Molkerei Hygienepräparate Zahnmedizin Hygienepräparate Fermentation Hygienepräparate Lebensmittelherstellung Hygienepräparate Lebensmittelverarbeitung Hygienepräparate Medizin Hygienepräparate Reproduktion Hygienepräparate Veterinärwesen
Seifen, Waschmittel, Reiniger	Reiniger Waschmittel Haushaltreinigungsmittel industrielle Reinigungsmittel Flüssigseifen Öl- und Fettlöser Seifenpulver

Industriezweig	Anwendung
	Rohstoffe für Reinigungsmittel Seifen oberflächenaktive Substanzen
Textilien, Textilwaren	Textilverbundstoffe Sackleinen Segeltuch Segeltuchwaren Teppichleimung Teppiche Kleidung beschichtete Gewebe Gardinon Tuchwaren technische Textilien Fasern Geotextilien Textilwaren Gestricke Netze Vliesstoffe Seile Wolldecken Textilzubehör Textilprodukte Textilien Polstermaterial Gewebe Garn
Textilverarbeitung	Farbstofffixiermittel Farbstoffe Faserschmiermittel Handmodifikatoren Appreturmasse Textilverarbeitungsflüssigkeiten
Therapie (als Wirk- oder Konservierungsstoff)	Tierpflege/Veterinärwesen Aquakultur Zahnmedizin Humanmedizin Pharmazie/Therapie
Wasseraufbereitung	Holzkohlebetten Entionisierungsharze Filter Membranen Umkehrosmosemembranen Ultrafilter Wasseraufbereitung Wasseraufbereitungsrohre, -leitungen
Holzbearbeitung	Lasuren (Holzbeize) Holz Holzprodukte
Verschiedenes	Alkohole wasser- oder gelhaltige Grundmasse Keramik Kontaktlinsen elektronische Schaltkreise elektronische Chemikalien Enzyme in der Lebensmittelherstellung Enzyme industrielle Enzyme Gelpuffer Unterwasseranstrichstoffe Schimmelbekämpfungsmittel Holz

Industriezweig	Anwendung
	Plaste
	Wäscherei
	Bergbau
	Naturgummilatrex
	Ölfeldeinspritzwasser einschließlich Rückführeinspritzfluide,
	Bohr-, Frack- und Komplettierfluide
	Leitungen
	Plaste
	Polymersysteme
	Polymere und Harze (synthetische und natürliche)
	Reagenskonservierung
	Gummi
	Gummiartikel
	Enthäutungsmittel
	festen Schutzschichten und Dekorfolien
	Beizen
	Schwimmbecken
	Abfallbehandlung
	Wasserbetten

Die erfindungsgemäßen Beta-thioacrylamidverbindungen sind besonders als Fungizide verwendbar. Sie kommen als Fungizidsprühmittel durch allgemein übliche Methoden wie herkömmliches Drucksprühen großer und kleiner Mengen, pneumatisches Sprühen, Besprühen aus der Luft und Bestäuben zur Anwendung. Die Verdünnung und Ausbringungsraten hängen von der Art der eingesetzten Ausrüstung, von der gewünschten Methode und Häufigkeit der Anwendung und den zu bekämpfenden Krankheiten ab, die effektive Anwendungsmenge beträgt jedoch normalerweise ca. 5 g bis ca. 22 kg, vorzugsweise ca. 0,01 bis 1,0 kg pro Hektar.

Als Saatschutzmittel beträgt die Dosiermenge des auf die Saat aufgetragenen Fungizids normalerweise etwa 0,001 bis etwa 10 g, vorzugsweise etwa 0,1 bis 10 g pro Kilogramm Saatgut. Als Bodenfungizid können die Beta-thioacrylamide in den Boden eingebracht oder auf die Oberfläche aufgebracht werden, und zwar mit einer Rate von etwa 0,01 bis etwa 22 kg, vorzugsweise von etwa 0,05 bis etwa 11 kg und am besten von etwa 0,1 bis etwa 3,3 kg pro Hektar. Als Blattfungizid können die Beta-thioacrylamide mit einer Rate von etwa 0,01 bis etwa 11 kg, vorzugsweise von etwa 0,02 bis etwa 5,5 kg, am besten von etwa 0,1 bis etwa 3,3 kg pro Hektar angewendet werden.

Die vorliegende Erfindung ist für die Bekämpfung von Pilzen von Nutzen und kann an verschiedenen Orten wie an der Saat, am Boden oder am Blatt eingesetzt werden. Für diese Zwecke können die Verbindungen in der technischen oder der reinen Form als Lösung oder als Rezeptur verwendet werden. Die Verbindungen werden normalerweise von einem Trägermittel aufgenommen oder so konfektioniert, daß sie für den nachfolgenden Einsatz als Fungizid geeignet sind. Diese Beta-thioacrylamide können beispielsweise als oberflächenaktives Pulver, emulgierbares Konzentrat, Stäubemittel, Granulat, Aerosol oder fließfähiges Emulsionskonzentrat konfektioniert werden. In solchen Rezepturen werden die Beta-thioacrylamide mit einem flüssigen oder festen Trägermittel angereichert und falls gewünscht werden auch geeignete oberflächenaktive Substanzen beigelegt. Normalerweise ist es insbesondere im Fall von Blattsprühmitteln wünschenswert, Zusatzstoffe wie Netzmittel, Dispersionsmittel, Haftmittel, Klebstoffe und dergleichen entsprechend der landwirtschaftlichen Praxis beizugeben. Solche allgemein benutzten Zusatzstoffe sind in „McCUTCHEON'S Emulsifiers and Detergents“, „McCUTCHEON'S Emulsifiers and Detergents/Functional Materials“ und „McCUTCHEON'S Functional Materials“ zu finden, die jährlich von der McCUTCHEON Division of MC Publishing Company (New Jersey) herausgegeben werden. Im allgemeinen können die erfindungsgemäßen Beta-thioacrylamide in geeigneten Lösungsmitteln wie Aceton, Methanol, Ethanol, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid und mit Wasser verdünnten Lösungsmitteln aufgelöst werden. Die Konzentration der Lösung kann zwischen 1 % und 90 % variieren, wobei der bevorzugte Bereich zwischen 5 und 50 % (Masseanteil) liegt. Für die Zubereitung von emulgierbaren Konzentraten können die Beta-thioacrylamide in geeigneten organischen Lösungsmitteln oder in einem Lösungsmittelgemisch zusammen mit einem Emulgator, der die Dispersion des Fungizids in Wasser ermöglicht, aufgelöst werden. Die Konzentration des Wirkstoffs in emulgierbaren Konzentraten beträgt normalerweise 10 % bis 90 %, und in fließfähigen Emulsionskonzentraten kann sie bis zu 75 % (Masseanteil) betragen. Fließfähige Zubereitungen der Beta-thioacrylamide auf Wasserbasis können mit einer Konzentration der Wirkstoffe im Bereich von 5 bis 70 % Masseanteil, vorzugsweise von 20 bis 50 % Masseanteil, hergestellt werden.

Eine typische fließfähige Rezeptur wird durch Naßvermahlen eines Gemischs aus 35 Teilen Beta-thioacrylamid, 10 Teilen Barden-Ton, 4 Teilen Natriumligninsulfonat, einem Teil eines anionischen Netzmittels und 50 Teilen Wasser hergestellt. Oberflächenaktive Pulver, die sich zum Sprühen eignen, können durch Mischung der Beta-thioacrylamidverbindung mit einem feinerzkleinerten Festkörper wie Ton, anorganischen Silicaten und Carbonaten, Siliciumdioxiden, Netzmitteln, Haftmitteln und/oder Dispersionsmitteln hergestellt werden. Die Konzentration der Wirkstoffe in solchen Rezepturen bewegt sich normalerweise im Bereich zwischen 5 % und 98 %, vorzugsweise 40 % und 75 % (Masseanteil), die man erhält, wenn 50 Teile eines Wirkstoffs, ausgewählt aus den S-beta-dicarbonyl-substituierten Beta-thioacrylamiden der Beispiele 1-69, 45 Teile eines synthetischen ausgefällten und hydratisierten Siliciumdioxids mit dem Handelsnamen Hi-Sil, ein Teil eines anionischen Naphthalensulfonats als Netzmittel und 4 Teile Natriumligninsulfonat (Marasperse N-22) gemischt werden. Bei einer anderen kaolinartigen Rezeptur wird (Barden)Ton anstelle von Hi-Sil in dem oben beschriebenen oberflächenaktiven Pulver verwendet, und bei einer weiteren Rezeptur werden 25 % des Hi-Sil durch ein synthetisches Natriumsilicoaluminat ersetzt, das unter dem Handelsnamen Zeolox 7 erhältlich ist. Stäubemittel werden durch Mischung der Amide und Salze und deren Komplexen mit feinerzkleinerten inaktiven Feststoffen, die organisch oder anorganisch sein können, hergestellt. Zu den für diesen Zweck einsetzbaren Materialien gehören pflanzliche Pulver, Siliciumdioxid, Silicate, Carbonate, Talkum und Ton. Eine praktische Methode zur Herstellung eines Stäubemittels besteht darin, ein oberflächenaktives Pulver mit einem feinerzkleinerten

Trägermittel zu strecken. Handelsüblich sind Stäubemittelkonzentrate, die 20% bis 80% (Ma.-%) des Wirkstoffs enthalten und anschließend auf 1% bis 10% Anwendungskonzentration gestreckt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Kombination mit anderen Fungiziden genutzt werden wie:

(a) Dithiocarbamate und Derivate wie: eisenhaltiges Dimethyldithiocarbamat (Ferbam), Zinkdimethyldithiocarbamat (Ziram), Manganeethylenbisdithiocarbamat (Maneb), [Zinkpropylenbisdithiocarbamat (Propineb), Natriummethyldithiocarbamat (Metham)]¹ und sein Koordinationsprodukt mit Zinkion (Mancozeb), Zinkethylenbisdithiocarbamat (Zineb),¹

Tetramethylthiuramdisulfid (Thiram), den Komplex aus Zineb und Polyethylthiuramdisulfid, 3,5-Dimethyl-1,3,5-2H-tetrahydrothiadiazin-2-thion (Dazomet); und Gemische aus diesen sowie Gemische mit Kupfersalzen;

(b) Nitrophenolderivate wie: Dinitro-(1-methylheptyl)-phenylcrotonat (Dinocap), 2-sec-Butyl-4,6-dinitrophenyl-3,3-dimethylacrylat (Binapacryl) und 2-sec-Butyl-4,6-dinitrophenylisopropylcarbonat;

(c) heterocyclische Strukturen wie: Systhane (ein eingetragenes Warenzeichen von Rohm and Haas für Myclobutanil), Triademifon, N-trichlormethylthiotetrahydrophthalimid (Captan), N-trichlormethylthiophthalimid (Folpet), 2-Heptadecyl-2-imidazolacetat (Glyodin), 2-Octylisothiazolon-3, 2,4-dichlor-6-(o-chloranilin)-s-triazin, Diethylphthalimidphosphorothioat, 4-Butyl-1,2,4-triazol, 5-Amino-1-[bis(dimethylamin)phosphinyl]-3-phenyl-1,2,4-triazol, 5-Ethoxy-3-trichlormethyl-1,2,4-thiadiazol, 2,3-Dicyan-1,4-dithiaanthrachinon (Dithianon), 1,3-Dithiol-[4,5-b]chinoxalin-2-thion (Thiochinon), Methyl-1-(butylcarbamoyl)-2-benzimidazolcarbammat (Benomyl), 2,4'-(Thiazolyl)benzimidazol (Thiabendazol), 4-(2-Chlorphenylhydrazon)-3-methyl-5-isoxazolone, 3-(3,5-Dichlorphenyl)-5-ethenyl-5-methyl-2,4-oxyzolidindion (Vinclozolin), 3-(3,5-Dichlorphenyl)-N-(1-methylethyl)-2,4-di- α -oxo-1-imidazolincarboxamid (dichlorphenyl)-1,2-dimethylcyclopropan-1,2-dicarboximid (Procymidon), Beta-(4-chlorphenoxy)- α -(1,1-dimethylethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-ethanol (Triadimenol), 1-(4-Chlorphenoxy)-3,3-dimethyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-butanon (Triadimefon), Beta-[(1,1'-biphenyl)-4-yloxy]- α -(1,1-dimethylethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-ethanol (Bitertanol), 2,3-Dichlor-N-(4-fluorphenyl)maleimid (Fluoroimid), 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-4-propyl-1,3-dioxolan-2-yl-methyl]-1H-1,2,4-triazol, Pyridin-2-thiol-1-oxid, 8-Hydroxychinolinsulfat und dessen Metallsalze, 2,3-Dihydro-5-carboxanilid-6-methyl-1,4-oxathiin-4,4-dioxid, 2,3-Dihydro-5-carboxanilid-6-methyl-1,4-oxathiin, α -(phenyl)- α -(2,14-dichlorphenyl)-5-pyrimidinyl-methanol (Triarimol), cis-N-[(1,1,2,2-Tetrachlorethyl)thio]-4-cyclohexen-1,2-dicarboximid, 3-[2-(3,5-Dimethyl-2-oxy-cyclohexyl)-2-hydroxyl]glutarimid (Cycloheximid), Dehydroacetsäure, N-(1,1,2,2-tetrachlorethylthio)-3a,4,7,7a-tetrahydrophthalimid (Captafol), 5-Butyl-2-ethylamino-4-hydroxy-6-methyl-pyrimidin (Ethirimol), Acetat aus 4-Cyclodecyl-2,6-dimethyl-morpholin (Dodemorph), und 6-Methyl-2-oxo-1,3-dithiol[4,5-b]-chinoxalin (Chinomethionat);

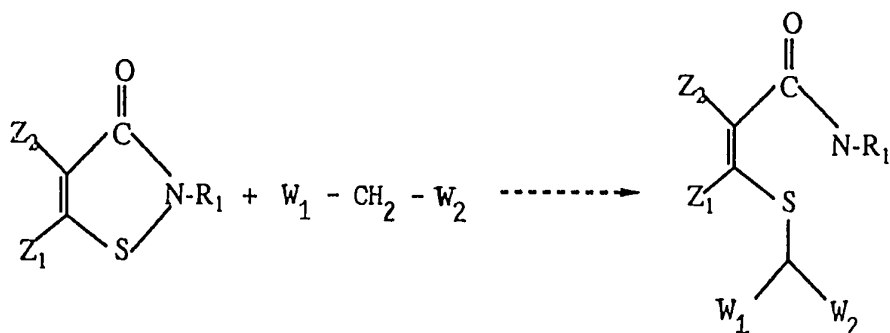
(d) verschiedene halogenierte Fungizide wie: Tetrachlor-p-benzochinon (Chloranil), 2,3-Dichlor-1,4-naphthochinon (Dichlon), 1,4-Dichlor-2,5-dimethoxybenzen (Chlorneb), 3,5,6-Trichlor-o-anissäure (Tricamba), 2,4,5,6-Tetrachlorisophthalonitril (TCPN), 2,6-Dichlor-4-nitroanilin (Dichloran), 2-Chlor-1-nitropropan, Polychlornitrobenzene wie Pentachlornitrobenzen (PCNB) und Tetrafluordichloracetat;

(e) fungizide Antibiotika wie Griseofulvin, Kasugamycin und Streptomycin;

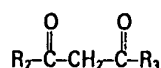
(f) auf Kupfer basierende Fungizide wie Kupferhydroxid, Kupferoxid, basisches Kupferchlorid, basisches Kupfercarbonat, Kupferterphthalat, Kupfernaphthenat und Bordeauxbrühe; und

(g) verschiedene Fungizide wie: Diphenyl, Sulton, Dodecylguanidinacetat (Dodin), Phenylquecksilberacetat, N-ethylquecksilber-1,2,3,6-tetrahydro-3,6-endomethan-3,4,5,6,7,7-hexachlorphthalimid, p-Dimethylaminobenzennatriumsulfonat, Methylisothiocyanat, 1-Thiocyan-2,4-dinitrobenzen, 1-Phenylthiosemicarbazid, nickelhaltige Verbindungen, Calciumcyanamid, Schwefelkalk, 1,2-bis(3-Methoxycarbonyl-2-thioureid)benzen (Thiophanat-methyl).

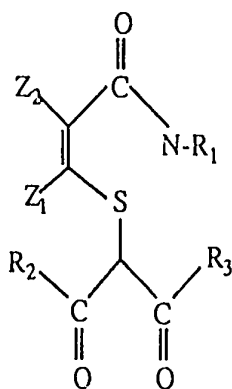
Die erfindungsgemäßen Beta-thioacrylamide können durch Umsetzen eines unsubstituierten oder substituierten Isothiazolin-3-on mit einem nucleophilen Reagens hergestellt werden. Diese Reaktion kann schematisch wie folgt dargestellt werden:



wobei R₁, W₁, W₂, Z₁ und Z₂ wie bereits definiert sind.
Allgemein hat das nucleophile Reagens die Formel



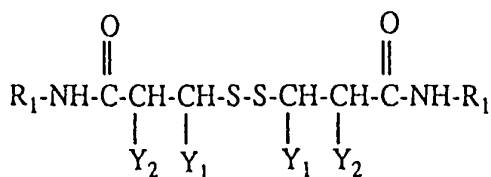
und mündet deshalb in die Verbindung



Somit gehören zu einigen bevorzugten, jedoch nicht einschränkend gemeinten Nucleophilen, die genutzt werden können, um den Isothiazolin-eins-Ring zu spalten, Verbindungen wie Beta-diketone (z. B. 2,4-Pentandion), Beta-ketoester, N-substituierte Acetoacetamide, Acetoacetanilide, N-substituierte Malonamidester und N,N'-substituierte Malonamide.

Bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen werden generell äquimolare Mengen 4-Isothiazolin-3-on und das nucleophile Reagens eingesetzt. Die praktische In-situ-Bildung von Natriumethylat aus Natriummetall in absolutem Ethanol kann günstigerweise genutzt werden, um die Reaktion zwischen 4-Isothiazolin-3-on und dem nucleophilen Reagens zu erleichtern, indem die Abtrennung eines Protons aus dem nucleophilen Reagens $W_1-CH_2-W_2$ zugelassen wird. Zu alternativen Möglichkeiten der Protonabspaltung, die den Fachleuten bekannt sind, gehört der Einsatz von Natriumhydrid, Lithiumdiisopropylamid, das praktisch aus Diisopropylamin und n-Butyllithium gewonnen werden kann, und Tetra-n-butylammoniumfluorid, jedoch sind diese nicht darauf beschränkt. Die Reaktion zwischen dem nucleophilen Reagens und 4-Isothiazolin-3-on findet generell bei einer Temperatur zwischen -10°C und 100°C , vorzugsweise zwischen 0 und 25°C , statt. Für die Reaktion können, falls gewünscht, verschiedene organische Lösungsmittel verwendet werden, wobei alkoholische Lösungsmittel, acyclische oder cyclische Ether, Alkane oder Dialkylamide den Vorrang genießen. Es kann jedoch jedes Lösungsmittel oder jedes Gemisch aus Lösungsmitteln, die die Reaktion nicht beeinflussen, verwendet werden. Unter Bedingungen eines hohen pH-Wertes ist diese Reaktion umkehrbar und bringt Zusammensetzungen hervor, die sowohl die Verbindungen als auch den 4-Isothiazolin-3-on-Vorläufer enthalten.

Alle Isothiazolin-3-on-Zwischenprodukte können durch Cyclisierung eines substituierten Disulfiddiamids mit der Formel



hergestellt werden, wobei Y_1 und Y_2 Wasserstoff- oder (C_1-C_4) Alkylgruppen sind und R_1 wie oben definiert ist. Die Cyclisierung wird durch die Reaktion des Disulfiddiamids mit einem halogenierendem Agens erreicht. Bei dieser Reaktion kann jedes halogenierende Agens verwendet werden, wobei Chlor und Sulfurylchlorid bevorzugt werden. Die Cyclisierung des Disulfiddiamids findet statt, wenn 3 Moläquivalente des halogenierenden Agens/Moläquivalent des Disulfiddiamids für die Reaktion verwendet werden. Besteht ein Überschuß an halogenierendem Agens, kann das Isothiazolin-3-on an der vierten und/oder der fünften Position des Rings halogeniert werden. Stehen 5 Moläquivalente des halogenierten Agens zur Verfügung, kann Monohalogenierung stattfinden. Für Dihalogenierung sind 7 Moläquivalente des halogenierenden Agens erforderlich. Der Cyclisierungsprozeß kann in einem umfangreichen Temperaturbereich ablaufen, denn die Temperatur spielt für die Reaktion keine maßgebliche Rolle. Im allgemeinen findet die Cyclisierung in einem Temperaturbereich von -10°C bis 100°C statt. Die Reaktion läuft in einem inaktiven, nichtwäßrigen Lösungsmittel wie Ethylacetat, Ethylendichlorid, Benzen, Toluol, Xylen oder dergleichen ab.

Ausführungsbeispiele

Die folgenden Beispiele dienen der weiteren Veranschaulichung dieser Erfindung, sollen sie jedoch in keiner Weise einschränken. Alle Teile und Prozente sind nach Masse, alle Temperaturen in Grad Celsius angegeben, falls nicht anders vermerkt.

Beispiel 1 A

Herstellung von N-n-Octyl-cis-3-[3-(2,4-pentandionyl)thio]acrylamid

Einer gerührten Lösung aus 2,41 ml (0,0235 Mol) 2,4-Pentandion in 20 ml absolutem Ethanol unter Stickstoff wurden 8,78 ml (0,0235 Mol) einer 21 Ma.-% ausmachenden Lösung Natriumethylat in absolutem Ethanol beigemischt. Nach 20 Minuten entstand ein blaßgelber Schlamm. Dieses Gemisch wurde auf 0°C abgekühlt, und 5 g (0,0235 Mol) einer Lösung aus 2-n-Octyl-4-isothiazolin-3-on in 5 ml absolutem Ethanol wurden tropfenweise dazugegeben. Nach der Zugabe wurde das Gemisch auf Zimmertemperatur gebracht und 5 Stunden lang gerührt. Anschließend wurde das Gemisch in 200 ml einer 10%igen wäßrigen Chlorwasserstoffsäure gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden einmal mit Wasser und mehrere Male mit einer gesättigten wäßrigen Lösung aus Natriumbicarbonat gespült, bis der pH-Wert neutral war. Dann wurde die organische Schicht mit Sole gespült, über Magnesiumsulfat getrocknet und gefiltert. Nach Entfernung der Lösungsmittel entstand ein hellgelber Feststoff, der aus Hexan/Ethylacetat auskristallisiert wurde, und 4,84 g (66% Ausbeute) N-n-Octyl-cis-3-[3-(2,4-pentandionyl)thio]acrylamid in Form eines weißen kristallinen Feststoffes, Schmelzpunkt $87-89^\circ\text{C}$, ergab.

Beispiel 1B

Synthese von N-(p-Chlorphenyl)-2-methyl-3-chlor-4-isothiazolin-3-on-(1-acetylpropan-2-on-1-yl)acrylamid

A. In einen 500ml fassenden Vierhalskolben, der mit einem mechanischen Rührwerk, einem Einflüßtrichter und einem Thermometer versehen war, wurden 80ml Ethylacetat gegeben und auf 0°C abgekühlt. Dann wurden gleichzeitig 12,0g (0,026 Mol) N,N'-bis-(p-Chlorphenyl)-3,3'-dithiodiisobutyramid und 17,7g (0,131 Mol) Sulfurylchlorid – beides in 24 gleichen Portionen – dazugegeben und eine Stunde lang gerührt. Nach Erwärmung des sich daraus ergebenden Gemischs auf Zimmertemperatur wurde die gelbliche Lösung unter reduziertem Druck konzentriert. Der feste Rückstand wurde aus 2-Propanol auskristallisiert und ergab 6,1g (89% Ausbeute) 2-(p-Chlorphenyl)-4-methyl-5-chlor-4-isothiazolin-3-on Zwischenprodukt als weiße Nadeln, deren Schmelzpunkt bei 104,5 bis 106°C lag.

B. In einen trockenen, mit Stickstoff gespülten, 500ml fassenden Dreihalskolben, der mit einem Kühler, einem magnetischen Rühranker und einem Thermometer versehen war, wurden 75ml absolutes Ethanol gegeben. Dann wurden 0,53g (0,023 Mol) frisch geschnittenes Natriummetall stückweise hinzugefügt und mit einer solchen Geschwindigkeit gerührt, daß die Temperatur des Gemischs unter 35°C blieb. Nachdem sich das Natrium ganz aufgelöst hatte, wurden 10 Minuten lang 2,31g (0,023 Mol) 2,4-Pentandion tropfenweise und unter Rühren dazugegeben. Nach 15minütigem Rühren wurden 6,0g (0,023 Mol) 2-(p-Chlorphenyl)-4-methyl-5-chlor-4-isothiazolin-3-on in 60ml warmen absolutem Ethanol über einen Zeitraum von 20 Minuten zugefügt, wobei die Temperatur des Reaktionsgemischs unter 30°C gehalten wurde. Das Gemisch wurde dann eine weitere Stunde lang gerührt und anschließend unter Rühren in eine eiskalte 2N HCL-Lösung gegeben. Der feste Niederschlag wurde ausgefiltert und dreimal in frischem Wasser gespült. Der Feststoff wurde bei 40°C unter Vakuum getrocknet und ergab 7,8g (93,5% Ausbeute) eines Produktes, das aus absolutem Ethanol als weiße, flauschige Nadeln auskristallisierte; Schmelzpunkt 164–166°C; Isolierwiderstand (KBr): 3300cm^{-1} (NH), 1660cm^{-1} (C=O); kernmagnetische Resonanz (CDCl_3): 2,2ppm (s, CH_3), 2,4ppm (s, 2 CH_3), 7,2–7,6ppm (m, 5H, aromatisch und NH), 17,3ppm (s, CH). Schmelzpunkt 164–166°C.

Beispiele 2–7

Herstellung anderer erfindungsgemäßer Verbindungen

Das Beispiel 1A wurde wiederholt, wobei 2-n-Octyl-4-isothiazolin-3-on für die Beispiele 2, 3, 4, 5, 6 und 7 jeweils durch 2-n-Octyl-4,5-dichlor-4-isothiazolin-3-on, 2-n-Pentyl-4-isothiazolin-3-on, 2-n-Heptyl-4-isothiazolin-3-on, 2-n-Hexyl-4-isothiazolin-3-on, 2-Cyclohexyl-4,5-dichlor-4-isothiazolin-3-on und 2-n-Hexyl-4,5-dichlor-4-isothiazolin-3-on ersetzt wurde, wie aus Tabelle 1 hervorgeht. Die Herstellung dieser Isothiazolin-3-on-Zwischenprodukte wird wie folgt beschrieben:

A. Herstellung des 2-n-Octyl-4,5-dichlor-4-isothiazolin-3-on-Zwischenproduktes für Beispiel 2

In einem 3l fassenden Vierhalskolben mit einem mechanischen Rührwerk, einem Thermometer, einer Chlorzufuhr und einem Kühler, der mit einem Säureabscheider verbunden ist, wurden 432,0g (1,0 Mol) N,N'-di-n-Octyl-3,3'-dithiodipropionamid in 930ml Ethylacetat aufgeschlämmt. Die Aufschlammung wurde auf 60°C erhitzt, und bei konstanter Fließgeschwindigkeit wurden innerhalb von 3 Stunden 490g (6,9 Mol) Chlor unterhalb der Oberfläche dazugegeben. Während der ersten Stunden der Chlorzugabe verlief die Reaktion leicht exothermisch, und die Temperatur wurde durch Kühlung von außen bei 60°C gehalten. Nach der anfänglichen leichten Wärmeabgabe begann die Temperatur zu fallen, und zur Aufrechterhaltung von 60°C war eine Erwärmung von außen erforderlich. Nach der Chlorzugabe wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, und es blieben 590g bernsteinfarbene, zähe Flüssigkeit übrig. Der Rohstoff wurde in 500ml Hexan aufgelöst und unter Rühren auf 0°C abgekühlt. Der Feststoff, der sich absonderte, wurde ausgefiltert und getrocknet und ergab ca. 310g (55% Ausbeute) des 2-n-Octyl-4,5-dichlor-4-isothiazolin-3-on-Zwischenproduktes mit einem Schmelzpunkt von 44–47°C.

B. Herstellung des 2-n-Pentyl-4-isothiazolin-3-on-Zwischenproduktes für Beispiel 3

Zu einer Aufschlammung von 209g (0,6 Mol) N,N'-bis-(n-Pentyl)-3,3'-dithiodipropionamid in 600ml Ethylacetat wurden bei 40°C innerhalb einer Stunde 134,0g (1,9 Mol) Chlor gegeben. Nach der Zugabe wurde das daraus entstandene Gemisch auf Zimmertemperatur abgekühlt, entgast und unter reduziertem Druck verdampft, um das Hydrochloridsalz von 2-n-Pentyl-4-isothiazolin-3-on als Feststoff zu erhalten. Dieser Feststoff wurde einem Gemisch, bestehend aus 300ml Wasser und 200ml Chloroform, beigegeben. Anschließend wurde unter Rühren portionsweise Natriumbicarbonat beigegeben, bis die wäßrige Phase den pH-Wert 7–8 erreicht hatte. Die Schichten wurden getrennt und die wäßrige Phase mit zusätzlichem Chloroform extrahiert. Die kombinierten Chloroformextrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und verdampft, und es entstand ein braunes Öl. Nach der Vakuumdestillation des Öls blieben 161g (82% Ausbeute) des 2-n-Pentyl-4-isothiazolin-3-on-Zwischenproduktes übrig, Siedepunkt 118°C/0,05 mm.

C. Herstellung des 2-n-Heptyl-4-isothiazolin-3-on-Zwischenproduktes für Beispiel 4

Zu einer Aufschlammung von 75g (0,185 Mol) N,N'-bis-(n-Heptyl)-3,3'-dithiodipropionamid in 600ml Toluol wurden innerhalb einer Stunde bei einer Temperatur zwischen 25 und 40°C 39,4g (0,555 Mol) Chlor gegeben. Das Gemisch wurde eine weitere Stunde lang gerührt und auf Zimmertemperatur abgekühlt. Die gelbe Lösung wurde mit Wasser gespült und die Toluolphase über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert. Das verbliebene Öl wurde in Ether aufgelöst und mit HCl-Gas gesättigt. Der daraus entstandene feste Niederschlag wurde ausgefiltert und in Wasser aufgelöst. Die wäßrige Lösung wurde mehrmals mit Ether extrahiert. Die kombinierten Etherextrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert und ergaben 30,7g (83% Ausbeute) des 2-n-Heptyl-4-isothiazolin-3-on-Zwischenproduktes in Form eines schweren, farblosen Öls, das nicht destilliert war.

D. Herstellung eines 2-n-Hexyl-4-isothiazolin-3-on-Zwischenproduktes für Beispiel 5

Einem Gemisch aus 37,6g (0,1 Mol) N,N'-bis-(n-Hexyl)-3,3'-dithiodipropionamid und 400ml Ethylendichlorid wurden im Laufe einer Stunde bei Zimmertemperatur 42,2g (0,315 Mol) Sulfurylchlorid beigegeben. Die klare, gelbe Lösung wurde bei Zimmertemperatur über Nacht gerührt und anschließend konzentriert. Der Rückstand wurde mit Ether verdünnt, der mit Natriumbicarbonatlösung gespült worden war, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann konzentriert. Das Ergebnis war ein braunes Öl. Das Öl wurde bei 105–115°C/0,04 mm destilliert und ergab 35g Rohprodukt. Dieses Destillat wurde in Ether aufgelöst und mit HCl-Gas behandelt, um das Hydrochloridsalz des 2-n-Hexyl-4-isothiazolin-3-on auszufällen. Dieses Salz wurde ausgefiltert, mit Wasser vermahlen und dann mehrmals mit Ether extrahiert. Der kombinierte Etherextrakt wurde über

Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert. Das verbliebene Öl wurde unter Vakuum destilliert und ergab 28,8 g (87% Ausbeute) reinen 2-n-Hexyl-4-isothiazolin-3-on-Zwischenproduktes in Form eines gelben Öls mit einem Siedepunkt von 102°C/0,03 mm.

E. Herstellung eines 2-Cyclohexyl-4,5-dichlor-4-isothiazolin-3-on-Zwischenproduktes für Beispiel 6

Über den Zeitraum einer Stunde wurden 400 ml Ethylacetat bei 0°C gleichzeitig 148 g (0,4 Mol) N,N'-bis-(cyclohexyl)-3,3'-dithiodipropionamid, und zwar in 40 Portionen zu 3,7 g in 1,5 Minuten-Intervallen, sowie 116,5 g (1,64 Mol) Chlor beigegeben. Die Temperatur wurde während der Beigabe zwischen 0 und 5°C gehalten, und anschließend wurde das Gemisch auf 15°C erwärmt. Der entstandene Feststoff wurde gesammelt und als Cyclohexylaminhydrochlorid identifiziert. Die Konzentration des Filtrats ergab weiteres Cyclohexylaminhydrochlorid, gemischt mit einem Öl. Das Öl wurde durch Zermahlen mit Aceton aufgelöst und dann gefiltert. Das Filtrat wurde mittels aktivierter Holzkohle entfärbt und dann zu einem Brei verdampft. Die Auskristallisierung des Breis aus 300 ml Methanol ergab 21,6 g (11% Ausbeute) des 2-Cyclohexyl-4,5-dichlor-4-isothiazolin-3-on-Zwischenproduktes mit einem Schmelzpunkt von 113,5–115,5°C.

F. Herstellung eines 2-n-Hexyl-4,5-dichlor-4-isothiazolin-3-on-Zwischenproduktes für Beispiel 7

Zu einer Lösung aus 9,2 g (0,05 Mol) N,N'-bis-(n-Hexyl)-3,3'-dithiodipropionamid in 100 ml Ethylacetat wurden bei Zimmertemperatur über einen Zeitraum von 30 Minuten 10,65 g (0,15 Mol) Chlor gegeben. Während der Beigabe stieg die Temperatur des Gemischs auf 53°C und fiel gegen Ende langsam ab. Nach Abkühlung auf Zimmertemperatur wurde das Gemisch unter vermindertem Druck konzentriert. Die entstandenen 17,8 g bernsteinfarbenes Öl wurden auf Kieselsäuregel mit Toluol als Eluent säulenchromatographiert. Als erstes löste sich ein Nebenprodukt heraus, und zwar 4,8 g 2-n-Hexyl-4,4,5,5-tetrachlor-4-isothiazolin-3-on in Form eines Öls, das bei 128–133°C/0,3 mm destillierte. Das gewünschte 2-n-Hexyl-4,5-dichlor-4-isothiazolin-3-on-Zwischenprodukt löste sich später aus der Säule, und zwar in Form von 8,2 g (60% Ausbeute) eines Öls, das bei 30–136°C/0,35 mm destillierte.

Beispiele 8, 9, 10 und 69

Herstellung anderer erfindungsgemäßer Verbindungen

Das Beispiel 1 wurde nochmals wiederholt, wobei 2,4-Pentandion für die Beispiele 8, 9, 10 und 69 durch 3,5-Heptandion, 5,5-Dimethyl-1,3-cyclohexandion, 2,4-Hexandion bzw. Ethylbenzoylacetat ersetzt wurde, wie aus Tabelle 1 hervorgeht.

Beispiel 11

Herstellung von N-n-Octyl-cis-3-[2-(ethoxy-3-oxobutanoyl)thio]acrylamid

In einen trockenen, 250 ml fassenden Kolben mit einem mechanischen Rührwerk, einem Thermometer und einem Stickstoffzufuhrdaptor wurden 75 ml absolutes Ethanol gegeben. Unter Rühren und unter Stickstoff wurden stückweise 0,36 g (0,016 Mol) Natriummetall hinzugefügt. Nachdem sich das Natrium aufgelöst hatte, wurde über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung aus 2,23 g (0,017 Mol) Ethylacetacetat in 10 ml Methylenchlorid dazugegeben. Nach 15 Minuten wurde 10 Minuten lang eine Lösung aus 2-n-Octyl-4-isothiazolin-3-on (3,0 g, 0,014 Mol) in 10 ml Methylenchlorid hinzugefügt. Das Gemisch wurde weitere 20 Minuten lang gerührt und dann auf 5°C abgekühlt. Anschließend wurde das Gemisch unter Rühren in 30 ml eiskalte 2 N HCl-Lösung gegeben. Das Gemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Der Methylenchloridextrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert. Das verbliebene dicke, gelbe Öl verfestigte sich im Laufe der Zeit. Die feste Masse wurde mit einer kleinen Menge Ether zermahlen und filtriert. Es verblieben 4,1 g (85% Ausbeute) N-n-Octyl-cis-3-[2-(ethoxy-3-oxobutanoyl)thio]acrylamid mit einem Schmelzpunkt von 84–86°C.

Beispiel 12

Herstellung von N-n-Octyl-cis-3-[2-(N-benzoylacetacetamid)thio]acrylamid

Beispiel 11 wurde wiederholt, jedoch wurde das Ethylacetacetat durch 3,27 g (0,017 Mol) N-benzylacetacetamid ersetzt, um 5,2 g (62% Ausbeute) N-n-Octyl-cis-3-[2-(N-benzylacetacetamid)thio]acrylamid mit einem Schmelzpunkt von 91–94°C zu erhalten.

Beispiel 18

Herstellung von N-n-Octyl-cis-3-[2-(ethyl-N-n-octylmalonamid)thio]acrylamid

Zu einer gerührten, gekühlten (0°C) Lösung aus 21,5 g (0,143 Mol) Ethylmalonylchlorid in 250 ml Methylenchlorid wurde unter Stickstoff tropfenweise eine Lösung aus 18,47 g (0,143 Mol) n-Octylamin in 100 ml Methylenchlorid gegeben, und zwar über einen Zeitraum von einer halben Stunde. Nach der Zugabe wurde das Gemisch auf Zimmertemperatur erwärmt und 2 Stunden lang gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf 0°C abgekühlt und zwei Stunden lang eine Lösung aus 20 ml (0,143 Mol) Triethylamid in 100 ml Methylenchlorid tropfenweise hinzugefügt. Um den Salzschlamm effektiv rühren zu können, wurde weiteres Methylenchlorid dazugegeben. Nach der Zugabe wurde das Reaktionsgemisch in einem Gefrierapparat kühl gehalten. Nach 12 Stunden wurde es auf Zimmertemperatur erwärmt und sofort dreimal mit Wasser gespült, um die Salze zu entfernen. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und gefiltert. Nach Entfernen des Lösungsmittels verblieben 29,5 g (84% Ausbeute) Ethyl-N-n-octylmalonamid als blaßgelber Feststoff.

In einen ofengetrockneten 1-l-Kolben wurden unter Stickstoff 2,9 g (0,12 Mol) hexangespültes Natriumhydrid in 250 ml Tetrahydrofuran (aus Natriumbenzophenonketyl frisch destilliert) gegeben. Diesem Schlamm wurde über einen Zeitraum von einer halben Stunde tropfenweise eine Lösung aus 30 g (0,12 Mol) Ethyl-N-n-octylmalonamid in 100 ml frisch destilliertem Tetrahydrofuran beigemengt. Das Gemisch wurde weitere anderthalb Stunden lang gerührt. In dieser Zeit wurde es homogen. Anschließend wurde das Gemisch auf 0°C abgekühlt, und unter Rühren wurde tropfenweise eine Lösung aus 2-n-Octyl-4-isothiazolin-3-on in 150 ml frisch destilliertem Tetrahydrofuran zugegeben. Nach der Zugabe wurde das Gemisch auf Zimmertemperatur gebracht und zwei Stunden lang gerührt. Dann wurde das Gemisch in 10%ige wäßrige Chlorwasserstoffsäure gegeben und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden solange mit Wasser gespült, bis die Lösung pH-neutral war. Die organische Lösung wurde nunmehr mit Sole gespült, über Magnesiumsulfat getrocknet und gefiltert. Nach Entfernung der Lösungsmittel ergaben sich 54 g eines Rohfeststoffs. Die Auskristallisierung aus Hexan/Ethylacetat ergab 32,8 g (60% Ausbeute) N-n-Octyl-cis-3-[2-(ethyl-N-n-octylmalonamid)thio]acrylamid in Form eines weißen, kristallinen Feststoffs mit einem Schmelzpunkt von 110–112°C, wie aus Tabelle 1 ersichtlich.

Beispiele 13–17, 36, 37, 43, 49–51, 60 und 62–66

Das Verfahren des Beispiels 18 wurde wiederholt, wobei im ersten Schritt n-Octylamin für die Beispiele 13, 14, 15, 16, 17, 36, 37, 43, 49, 50, 51, 60, 62, 63, 64, 65 und 66 durch eines der folgenden im Handel erhältlichen Amine ersetzt wird: n-Butylamin, Isobutylamin, n-Propylamin, sec-Butylamin, n-Hexylamin, Cyclopropylamin, 2-Propenylamin, 2-Cyan-4-chloranilin, 3-(Aminomethyl)pyridin, 3-Chlor-4-methoxyanilin, 3-Morpholinpropylamin, 4-Methoxybenzylamin, 2-Aminopyrimidin, 4-Aminomorpholin, 4-Nitrobenzylamin, 3-Nitrobenzylamin bzw. 2-(2-Aminoethyl)pyridin, wie aus Tabelle 1 ersichtlich.

Beispiel 19

Herstellung von N-n-Octyl-cis-3-[2-(N,N'-di-n-propylmalonodiamid)thio]acrylamid

Unter Rühren und unter Stickstoff wurden 2,28 ml (0,015 Mol) Diethylmalonat 2,5 ml (0,03 Mol) n-Propylamin beigegeben. Das Gemisch wurde über Nacht gerührt, und in dieser Zeit hatte sich das Produkt aus der Lösung herauskristallisiert. Die Kristalle wurden gefiltert und mit Ethylacetat gespült, was 1,2 g (43% Ausbeute) N,N'-di-n-propylmalonamid in Form weißer Kristalle ergab.

Einer Lösung aus 0,055 g (2,5 mMol) hexangespültem Natriumhydrid in 15 ml Tetrahydrofuran wurden unter Stickstoff 0,465 g (2,5 mMol) N,N'-di-n-propylmalonamid in 15 ml N,N-dimethylformamid und 15 ml Tetrahydrofuran beigemengt. Das Gemisch wurde anschließend 1 Stunde lang bei Zimmertemperatur gerührt und dann auf 0°C abgekühlt. Nun wurde tropfenweise eine Lösung aus 0,5 g (2,3 mMol) 2-n-Octyl-4-isothiazolin-3-on in 5 ml Tetrahydrofuran beigegeben. Das Gemisch wurde auf Zimmertemperatur erwärmt und 2 Stunden lang gerührt. Dann wurde das Gemisch in 2 N wäßrige Chlorwasserstoffsäure gegeben, mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, gefiltert und von Lösungsmitteln befreit, so daß ein gelber Feststoff übrigblieb. Die Auskristallisierung aus 75%igem Ethylacetat/Hexan ergab 0,27 g (30% Ausbeute) N-n-Octyl-cis-3-[2-N,N'-di-n-propylmalonodiamid]thio]acrylamid in Form eines weißen Feststoffes mit einem Schmelzpunkt von 152–154°C, wie aus Tabelle 1 hervorgeht.

Beispiel 23

Herstellung von N-n-Octyl-cis-3-[2-{ethyl-N-(3-methoxyphenyl)malonamid}thio]acrylamid

Zu einer gerührten, gekühlten (0°C) Lösung aus 2,13 ml (0,017 Mol) Ethylmalonylchlorid in 10 ml Methylenchlorid wurde unter Stickstoff tropfenweise im Laufe einer halben Stunde eine Lösung aus 2,03 ml (0,017 Mol) m-Anisidin in 10 ml Methylenchlorid gegeben. Nach der Beigabe wurde das Gemisch auf Zimmertemperatur gebracht und zwei Stunden lang gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch auf 0°C gekühlt und über einen Zeitraum von 2 Stunden eine Lösung aus 2,36 ml (0,017 Mol) Triethylamin in 10 ml Methylenchlorid tropfenweise dazugegeben. Um den Salzschlamm effektiv zu rühren, wurde zusätzliches Methylenchlorid hinzugegeben. Nach der Zugabe wurde das Reaktionsgemisch im Gefrierapparat kühl gehalten. Nach 12 Stunden wurde das Gemisch auf Zimmertemperatur gebracht und sofort dreimal mit Wasser gespült, um die Salze zu entfernen. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und gefiltert. Nach Entfernen der Lösungsmittel blieb ein Rohöl übrig. Die Reinigung durch Blitzchromatographie (Kieselsäuregel, 25%iges Ethylacetat/Hexaneluent) ergab 2,5 g (64% Ausbeute) Ethyl-N-3-methoxyphenylmalonamid in Form eines roten Öls.

Unter Stickstoff und unter Rühren wurden 10 ml absolutem Ethanol 0,1 g (0,005 Mol) Natriummetall beigegeben. Nachdem das Natrium vollständig reagiert hatte, wurde eine Lösung aus 1,09 g (0,005 Mol) Ethyl-N-3-methoxyphenylmalonamid in 5 ml absolutem Ethanol beigegeben. Nach 15 Minuten wurde diese Lösung auf 0°C abgekühlt und eine Lösung aus 1,0 g (0,005 Mol) 2-n-Octyl-4-isothiazolin-3-on in 10 ml absolutem Ethanol tropfenweise dazugegeben. Nach 30 Minuten wurde das Gemisch in 2 N wäßrige Chlorwasserstoffsäure gegeben, mit Wasser verdünnt und dreimal mit Ethylether extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden mit Sole gespült, über Magnesiumsulfat getrocknet und gefiltert. Die Entfernung der Lösungsmittel ergab einen Rohfeststoff, der mit 25%igem Ethylacetat/Hexan zerrieben und gefiltert wurde und 1,01 g (52% Ausbeute) N-n-Octyl-cis-3-[2-{ethyl-N-(3-methoxyphenyl)malonamid}thio]acrylamid in Form eines weißen kristallinen Feststoffes mit einem Schmelzpunkt von 122–124°C ergab, wie aus Tabelle 1 ersichtlich.

Beispiele 20–22

Das Beispiel 23 wurde mit einem der folgenden, im Handel erhältlichen Amine anstelle von 3-Anisidin für die Beispiele 20, 21 und 22 wiederholt: Benzylamin, 2-Chloranilin bzw. 4-Chlorbenzylamin, wie aus Tabelle 1 hervorgeht.

Beispiel 29

Herstellung von N-n-Octyl-cis-3-[2-(1-cyclopropyl-1,3-butandionyl)thio]acrylamid

Zu einer gerührten Lösung aus 8,4 g (0,1 Mol) Cyclopropylmethylketon in 100 ml Ethylacetat unter Stickstoff wurden tropfenweise 39 ml (0,1 Mol) einer 21 Ma.-% ausmachenden Lösung aus Natriumethylat in absolutem Ethanol gegeben. Der Kolben war mit einem Kühler und einem Dean-Stark-Trap versehen und wurde erhitzt. Das Ethanol wurde mittels azeotroper Destillation entfernt. Weiteres Ethylacetat wurde je nach Erfordernis in den Kolben gegeben. Nach drei Stunden hatte das Destillat eine Temperatur von 75°C erreicht, die Reaktion wurde über Nacht zum Abkühlen stehengelassen. Der weiße Feststoff, der ausfiel, wurde durch Filtration aufgefangen, und das Filtrat wurde beiseite gestellt. Der Feststoff wurde in Wasser aufgelöst, und diese Lösung wurde bei 0°C mit 10%iger wäßriger Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Dann wurde diese Lösung mit Ethylether dreimal extrahiert. Das Ethylacetatfiltrat wurde dreimal mit Wasser gespült, mit 10%iger wäßriger Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Ethylether extrahiert. Die Etherextrakte aus beiden Extraktionen wurden kombiniert, über Magnesiumsulfat getrocknet und gefiltert. Nach Entfernen der Lösungsmittel blieben 3,5 g 1-Cyclopropyl-1,3-butandion in Form eines Öls übrig. Die GC-Analyse wies eine 75%ige Reinheit auf. Dieses Zwischenprodukt wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

Zu 25 ml absolutem Ethanol unter Stickstoff wurden 3,9 ml (0,009 Mol) 21 % Masseanteil ausmachendes Natriumethylat in absolutem Ethanol gegeben. Dieser gerührten Lösung wurde eine Lösung aus 1,63 g (0,009 Mol) 1-Cyclopropyl-1,3-butandion-Zwischenprodukt in 15 ml absolutem Ethanol beigemengt. Nach 15 Minuten wurde diese Lösung auf 0°C abgekühlt, und unter Rühren wurde eine Lösung aus 2,0 g (0,009 Mol) 2-n-Octyl-4-isothiazolin-3-on in 10 ml absolutem Ethanol tropfenweise dazugegeben. Nach der Zugabe wurde das Gemisch auf Zimmertemperatur gebracht und 12 Stunden lang gerührt. Dann wurde das Gemisch in eiskalte 10%ige wäßrige Chlorwasserstoffsäure gegeben, mit Wasser verdünnt und dreimal mit Ethylether extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden mit Sole gespült, über Magnesiumsulfat getrocknet und gefiltert.

Nach Entfernen der Lösungsmittel ergab sich ein Feststoff, der aus Ethylacetat/Hexan auskristallisiert wurde, um 1,2 g (40% Ausbeute) N-n-Octyl-cis-3-[2-(1-cyclopropyl-1,3-butandionyl)thio]acrylamid in Form eines weißen Feststoffs zu bilden, der einen Schmelzpunkt von 81–83°C aufweist, wie aus Tabelle 1 hervorgeht.

Beispiel 31

Herstellung von N-n-Octyl-cis-3-[2-(N-phenylacetacetamid)thio]acrylamid

Einer gerührten, gekühlten (0°C) Lösung aus 1,28 ml (0,01 Mol) Diisopropylamin in 25 ml frisch destilliertem Tetrahydrofuran unter Stickstoff wurden 6,43 ml (0,01 Mol) einer 1,4-M-Lösung n-Butyllithium in Hexan beigegeben. Nach 10 Minuten wurde eine Lösung aus 1,66 g (0,01 Mol) Acetacetanilid in 10 ml Tetrahydrofuran tropfenweise beigegeben. Nach 15 Minuten wurde eine Lösung aus 2,0 g (0,01 Mol) 2-n-Octyl-4-isothiazolin-3-on in 15 ml Tetrahydrofuran tropfenweise dazugegeben. Nach dieser Zugabe wurde die Reaktion auf Zimmertemperatur gebracht und 2 Tage lang gerührt. Das Gemisch wurde anschließend in eiskalte 10%ige wäßrige Chlorwasserstoffsäure gegeben, mit 25 ml Wasser verdünnt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden mit Wasser und Sole gespült und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Filtrierung und Entfernung der Lösungsmittel ergab ein braunes Öl, das chromatographiert wurde (Kiesel säure gel, Ethylacetat/Hexan eluent) und einen braunen Feststoff bildete. Dieser Feststoff wurde aus Ethylacetat/Hexan auskristallisiert und ergab 0,78 g (20% Ausbeute) N-n-Octyl-cis-3-[2-(N-phenylacetacetamid)thio]acrylamid in Form eines festen Gerbstoffes mit einem Schmelzpunkt von 130–133°C, wie aus Tabelle 1 hervorgeht.

Beispiele 30, 47 und 57

Das Verfahren aus Beispiel 31 wurde mit einem der folgenden, im Handel erhältlichen Amine anstelle von Acetacetanilid für die Beispiele 30, 47 und 57 wiederholt, wie aus Tabelle 1 hervorgeht: 2-Acetacetanisidin, 4-Acetacetanisidin bzw. 2-Acetacetoluidin.

Beispiel 39

Herstellung von N-n-Octyl-cis-3-[2-[ethyl-N-(2-methyl-3-chlorphenyl)malonamid]thio]acrylamid

Einer gerührten, gekühlten (0°C) Lösung aus 2,0 g (0,013 Mol) Ethylmalonylchlorid in 15 ml Methylenchlorid unter Stickstoff wurde über einen Zeitraum von einer halben Stunde eine Lösung aus 1,88 g (0,013 Mol) 2-Methyl-3-chloranilin in 10 ml Methylenchlorid tropfenweise beigegeben. Nach der Beigabe wurde das Reaktionsgemisch auf Zimmertemperatur gebracht und 2 Stunden lang gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf 0°C abgekühlt und über einen Zeitraum von 2 Stunden eine Lösung aus 1,87 ml (0,013 Mol) Triethylamin in 10 ml Methylenchlorid tropfenweise dazugegeben. Um den Salzschlamm effektiv zu rühren, wurde weiteres Methylenchlorid dazugegeben. Nach der Beigabe wurde das Reaktionsgemisch in einem Gefrierapparat kühlgehalten. Nach 12 Stunden wurde die Reaktion auf Zimmertemperatur gebracht und sofort dreimal mit Wasser gespült, um die Salze zu entfernen. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und gefiltert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels verblieben 3,28 g (96% Ausbeute) Ethyl-N-2-methyl-3-chlorphenylmalonamid in Form eines blaßgelben Feststoffs.

Einer gerührten, gekühlten (0°C) Lösung aus 0,75 g (0,0075 Mol) Diisopropylamin in 50 ml frisch destilliertem Tetrahydrofuran unter Stickstoff wurden 5,35 ml (0,0075 Mol) einer 1,4-M-Lösung n-Butyllithium in Hexan beigegeben. Nach 10 Minuten wurde eine Lösung aus 1,91 g (0,0075 Mol) Ethyl-N-2-methyl-3-chlorphenylmalonamid in 25 ml Tetrahydrofuran tropfenweise dazugegeben. Nach 15 Minuten wurde eine Lösung aus 1,6 g (0,0075 Mol) 2-n-Octyl-4-isothiazolin-3-on in 25 ml Tetrahydrofuran tropfenweise dazugegeben. Nach dieser Zugabe wurde die Mischung auf Zimmertemperatur gebracht und 2 Tage lang gerührt. Dann wurde die Mischung in eiskalte 10%ige wäßrige Chlorwasserstoffsäure gegeben, mit 25 ml Wasser verdünnt und dreimal mit Chloroform extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden zweimal mit Wasser und Sole gespült und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Filtration und Entfernung der Lösungsmittel ergab ein braunes Feststoff. Nach dem Zerreiben mit 25%iger Ethylacetat/Hexan und nach dem Filtrieren blieben 1,82 g (52% Ausbeute) N-n-Octyl-cis-3-[2-[ethyl-N-(2-methyl-3-chlorphenyl)malonamid]thio]acrylamid in Form eines weißen Feststoffs mit einem Schmelzpunkt von 108–110°C übrig, wie aus Tabelle 1 ersichtlich.

Beispiele 24–28, 32–35, 38, 40, 41, 44–46, 48, 52–56, 58 und 59

Das Verfahren aus Beispiel 39 wurde wiederholt, wobei für die Beispiele 24, 25, 26, 27, 28, 32, 33, 34, 35, 38, 40, 41, 44, 45, 46, 48, 52, 53, 54, 55, 56, 58 und 59 das 3-Anisidin durch eines der folgenden im Handel erhältlichen Amine ersetzt wurde: n-Dodecylamin, 2-Aminothiazol, n-Decylamin, 5-Cyanpentylamin, 2-Thiophenmethylamin, 3-Methoxybenzylamin, 4-Methylbenzylamin, 3-Chloranilin mit einem 2,3-dichlor-3,4-anilin, 2-Chlorbenzylamin, 3-Methylbenzylamin, 2,3-Dichloranilin, 2-Aminopyridin, 2-Chlor-5-nitroanilin, 2-Methoxy-5-chloranilin, 3-Nitro-4-chloranilin, 2,4-Dichloranilin, 2-Anisidin, 3-Toluidin, 3,5-Dichloranilin, 2-Methoxybenzylamin, 4-Anisidin bzw. 2-Chlor-6-methylanilin, wie in Tabelle 1 aufgeführt.

Beispiel 42

Herstellung von N-n-Octyl-cis-3-[2-[ethyl-N-(2-chlor-5-methylphenyl)malonamid]thio]-acrylamid

Einer gerührten, gekühlten (0°C) Lösung aus 2,0 g (0,013 Mol) Ethylmalonylchlorid in 10 ml Methylenchlorid unter Stickstoff wurde über einen Zeitraum von einer halben Stunde eine Lösung aus 1,88 g (0,013 Mol) 2-Chlor-5-methylanilin in 10 ml Methylenchlorid tropfenweise beigegeben. Nach der Zugabe wurde das Reaktionsgemisch auf Zimmertemperatur gebracht und 2 Stunden lang gerührt. Dann wurde das Gemisch auf 0°C abgekühlt und über einen Zeitraum von 2 Stunden eine Lösung aus 1,87 ml (0,013 Mol) Triethylamin in 10 ml Methylenchlorid tropfenweise hinzugefügt. Nach der Beigabe wurde das Reaktionsgemisch in einem Gefrierapparat kühlgestellt. Nach 12 Stunden wurde das Gemisch auf Zimmertemperatur gebracht und sofort dreimal mit Wasser gespült, um die Salze zu entfernen. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und gefiltert. Nach Entfernung des Lösungsmittels blieben 2,8 g (84% Ausbeute) Ethyl-N-2-chlor-5-methylphenylmalonamid in Form eines festen Gerbstoffs übrig. In einem offenen getrockneten 1-l-Kolben wurden unter Stickstoff 0,12 g (0,005 Mol) hexangespültes Natriumhydrid in 15 ml Tetrahydrofuran (frisch destilliert aus Natriumbenzophenonketyl) gegeben. Diesem Schlamm wurde eine Lösung aus 1,28 g (0,005 Mol) besagtem Ethyl-N-2-chlor-5-methylphenylmalonamids in 10 ml frisch destilliertem Tetrahydrofuran unter Rühren über einen Zeitraum von einer halben Stunde tropfenweise beigegeben. Das Gemisch wurde anschließend weitere anderthalb Stunden lang gerührt. In dieser Zeit wurde das Gemisch homogen. Das Gemisch wurde nunmehr auf 0°C abgekühlt und eine Lösung aus 1,06 g (0,005 Mol) 2-n-Octyl-4-isothiazolin-3-on in 10 ml frisch destilliertem Tetrahydrofuran tropfenweise unter Rühren dazugegeben. Nach der Beigabe wurde das Gemisch auf

Zimmertemperatur gebracht und 2 1/2 Stunden lang gerührt. Anschließend wurde das Gemisch in 10%ige wäßrige Chlorwasserstoffsäure gegeben und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden mit Wasser gespült, bis die Lösung im pH-Wert neutral war.

Die organische Lösung wurde mit Sole gespült, über Magnesiumsulfat getrocknet und gefiltert. Nach Entfernen der Lösungsmittel blieb ein Rohöl übrig. Nach Reinigung mittels Chromatographie (Kieselsäuregel, Ethylacetat/Hexan eluent) verblieben 0,3g (13% Ausbeute) N-n-Octyl-cis-3-[2-{ethyl-N-(2-chlor-5-methylphenyl)-malonamid}thio]-acrylamid in Form eines blaßgelben Feststoffs mit einem Schmelzpunkt von 114°C. Diese Struktur ist aus Tabelle 1 ersichtlich.

Beispiel 61

Herstellung von N-n-Octyl-cis-3-[2-(N-benzyl-N'-n-octylmalondiamid)thio]acrylamid

Einer gerührten, gekühlten (0°C) Lösung aus 14g (0,093 Mol) Ethylmalonylchlorid in 50ml Methylenchlorid unter Stickstoff wurde über einen Zeitraum von einer halben Stunde tropfenweise eine Lösung aus 10g (0,093 Mol) Benzylamin in 50ml Methylenchlorid beigemengt. Nach der Beigabe wurde das Reaktionsgemisch auf Zimmertemperatur gebracht und 2 Stunden lang gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf 0°C abgekühlt und eine Lösung aus 13ml (0,093 Mol) Triethylamin in 50ml Methylenchlorid über einen Zeitraum von 2 Stunden tropfenweise hinzugefügt. Um ein effektives Rühren des Salzschlammes zu gewährleisten, wurde weiteres Methylenchlorid dazugegeben. Nach der Beigabe wurde die Mischung in einem Gefrierapparat kühlgehalten. Nach 12 Stunden wurde die Reaktion auf Zimmertemperatur gebracht und sofort dreimal mit Wasser gespült, um die Salze zu entfernen. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und gefiltert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels verblieb ein Rohprodukt, das mittels Blitzchromatographie (Kieselsäuregel, 50%iges Ethylacetat/Hexan eluent) gereinigt wurde und 12,5g (61% Ausbeute) Ethyl-N-benzylmalonamid ergab.

Eine Lösung aus 1,1g (5,0 Mol) Ethyl-N-benzylmalonamid in 30ml Toluol wurde unter Stickstoff und unter Rückflußkühlung erhitzt, und es wurden 1,29g (10,0 Mol) n-Octylamin hinzugegeben. Die Reaktion wurde unter Rückflußkühlung 5 Stunden lang erhitzt, und 5ml N,N-Dimethylformamid wurden beigemengt. Dieses Gemisch wurde 12 Stunden lang in Rückfluß gehalten und anschließend in 5%ige wäßrige Chlorwasserstoffsäure gegeben. Die organische Schicht wurde mit gesättigtem wäßrigem Natriumbicarbonat, Wasser und Sole gespült und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtrierung und Entfernen der Lösungsmittel verblieb ein festes Rohprodukt, das aus 50%igem Ethylacetat/Hexan auskristallisiert wurde und 0,8g (53% Ausbeute) N-n-Octyl-N'-benzylmalonamid ergab.

In einen ofengetrockneten 1-l-Kolben wurden unter Stickstoff 0,071g (2,8mMol) hexangespültes Natriumhydrid in 10ml Tetrahydrofuran (frisch destilliert aus Natriumbenzophenonketyl) gegeben. Diesem Schlamm wurde eine Lösung aus 0,8g (2,6mMol) N-n-Octyl-N'-benzylmalonid in 10ml frisch destilliertem Tetrahydrofuran über einen Zeitraum von einer halben Stunde unter Rühren tropfenweise beigegeben. Das Gemisch wurde dann weitere anderthalb Stunden lang bei 0°C gerührt und anschließend eine Stunde lang leicht erwärmt. Nunmehr wurde die Mischung auf 0°C abgekühlt und eine Lösung aus 0,55g (2,6mMol) 2-n-Octyl-4-isothiazolin-3-on in 10ml frisch destilliertem Tetrahydrofuran tropfenweise unter Rühren beigegeben. Nach der Beigabe wurde die Mischung auf Zimmertemperatur gebracht und 2 weitere Stunden lang gerührt. Dann wurde sie in 10%ige wäßrige Chlorwasserstoffsäure gegeben und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden solange mit Wasser gespült, bis ihr pH-Wert neutral war. Die organische Lösung wurde mit Sole gespült, über Magnesiumsulfat getrocknet und gefiltert. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel verblieb ein festes Rohprodukt. Die Auskristallisierung aus Ethylacetat/Hexan ergab 0,36g (27% Ausbeute) N-n-Octyl-cis-3-[2-(N-benzyl-N'-n-octylmalondiamid)thio]acrylamid in Form eines weißen kristallinen Feststoffs mit einem Schmelzpunkt von 131–135°C. Das ist aus Tabelle 1 ersichtlich.

Beispiel 67

Herstellung von N-n-Octyl-cis-3-[2-(1,3-diphenyl-1,3-propandionyl)thio]acrylamid

Einer gerührten Lösung aus 2,25g (0,01 Mol) 1,3-Diphenyl-1,3-propandion in 25ml N,N-dimethylformamid unter Stickstoff wurde tropfenweise 10ml (0,01 Mol) einer 1-M-Lösung Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran beigemengt. Nach 15 Minuten wurde eine Lösung aus 2,13g (0,01 Mol) 2-n-Octyl-4-isothiazolin-3-on in 5ml N,N-dimethylformamid dazugegeben. Die Reaktion wurde eine Woche lang gerührt und anschließend in 10%ige wäßrige Chlorwasserstoffsäure gegeben. Dieses Gemisch wurde nunmehr dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden mit Sole gespült, über Magnesiumsulfat getrocknet und gefiltert. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel verblieb ein festes Rohprodukt, das mittels Blitzchromatographie (Kieselsäuregel, Ethylacetat/Hexan eluent) gereinigt wurde und 0,1g N-n-Octyl-cis-3-[2-(1,3-diphenyl-1,3-propandionyl)thio]acrylamid in Form eines weißen Feststoffs mit einem Schmelzpunkt von 137–139°C ergab. Siehe Tabelle 1.

Beispiel 68

Herstellung von N-n-Octyl-cis-3-[2-{1-phenyl-3-(1-methylpyrrol-2-yl)-1,3-propandionyl}thio]acrylamid

Einer gerührten, gekühlten (5°C) Schlamm aus 0,96g (0,04 Mol) hexangespültem Natriumhydrid in 2,72g (0,02 Mol) Methylbenzoat unter Stickstoff wurde eine Lösung aus 5,0g (0,04 Mol) 2-Acetyl-1-methylpyrrol in 30ml Ethylether beigemengt. Dann wurden einige Tropfen Ethanol dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 5°C 12 Stunden lang gerührt. Dann wurde das Gemisch in Wasser gegeben und mit Ethylether extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden mit Sole gespült, über Magnesiumsulfat getrocknet und gefiltert. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel verblieb ein wachsartiger Feststoff, der mittels Blitzchromatographie (Kieselsäuregel, Ethylacetat/Hexan als Eluent) gereinigt wurde und 0,8g 1-(1-Methylpyrrol-2-yl)-3-phenyl-1,3-propandion ergab.

Einer gerührten Lösung aus 0,78g (0,0034 Mol) 1-(1-Methylpyrrol-2-yl)-3-phenyl-1,3-propandion in 5ml N,N-dimethylformamid unter Stickstoff wurden 3,4ml (0,0034 Mol) einer 1-M-Lösung aus Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran beigemengt. Nach 10 Minuten wurde eine Lösung aus 0,73g (0,0034 Mol) 2-n-Octyl-4-isothiazolin-3-on in 5ml N,N-dimethylformamid dazugegeben. Nach 12 Stunden wurden weitere 3,4ml der 1-M-Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung dazugegeben. Nach 12 weiteren Stunden wurde das Reaktionsgemisch mit 10%iger wäßriger Chlorwasserstoffsäure verdünnt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden mehrfach mit Wasser und einmal mit Sole gespült und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel und der Auskristallisierung des Rohproduktes aus Ethylacetat/Hexan verblieben 0,28g (19% Ausbeute) N-n-Octyl-cis-3-[1-phenyl-3-(1-methylpyrrol-2-yl)-1,3-propandionyl]thio(-acrylamid in Form eines weißen Feststoffs mit einem Schmelzpunkt von 131–132°C. Siehe Tabelle 1.

Die Zwischenprodukte für die Beispiele 70–75, bei denen in gleicher Weise wie in Beispiel 1 A vorgegangen wurden, wurden folgendermaßen hergestellt:

A. Herstellung des 2-Benzyl-4-isothiazolin-3-on-Zwischenproduktes für Beispiel 70

Einer Aufschlämmung aus 58,2 g (0,15 Mol) N,N'-bis-benzyl-3,3'-dithiodipropionamid in 500 ml Ethylendichlorid wurde bei einer Temperatur von 10–15°C 63,6 g (0,473 Mol) Sulfurylchlorid tropfenweise beigegeben. Das Ergebnis war eine klare, leicht bernsteinfarbene Lösung. Nachdem diese Lösung über Nacht gerührt worden war, wurde sie auf etwa die Hälfte ihres Volumens konzentriert. Ein cremefarbener Feststoff wurde ausgefällt und durch Filtrieren gesammelt. Er ergab 36,1 g 2-Benzyl-4-isothiazolin-3-on Chlorwasserstoffsalt. Im Filtrat wurden weitere 1,5 g Feststoff ausgefällt, erwiesen sich jedoch als Ausgangsmaterial. Nun wurde das Filtrat zu einem braunen Öl verdampft. Das Öl wurde in Benzen erneut aufgelöst, mit entfärbendem Kohlenstoff behandelt und nochmals verdampft. Das verbliebene leicht bernsteinfarbene Öl verfestigte sich im Laufe der Zeit. Dieser leichte Gerbstoff wurde aus Heptan auskristallisiert und ergab 8,0 g (12% Ausbeute) 2-Benzyl-5-chlor-4-isothiazolin-3-on Chlorwasserstoffsalt in Form weißer Kristalle, dessen Schmelzpunkt bei 58–59°C lag. Der Chlorwasserstoff der ungechlorten Benzylverbindung wurde durch Zerreiben mit Wasser in eine freie Base umgewandelt und unter Vakuumbedingungen getrocknet, so daß 27,0 g (47% Ausbeute) 2-Benzyl-4-isothiazolin-3-on-Zwischenprodukt mit einem Schmelzpunkt von 78–80°C verblieben.

B. Herstellung des 2-(Beta-phenethyl)-4-isothiazolin-3-on-Zwischenproduktes für Beispiel 71

Einem Schlamm aus 103,9 g (0,25 Mol) N,N'-bis-(beta-phenethyl)-3,3'-dithiodipropionamid in 1000 ml Ethylendichlorid wurden im Laufe einer Stunde bei 10–15°C 101,3 g (0,75 Mol) Sulfurylchlorid beigegeben. Nach der Beigabe wurde das Gemisch auf Zimmertemperatur gebracht. Der gelbliche Schlamm wurde konzentriert, indem etwa zwei Drittel des Ethylendichlorids entfernt wurden, und der ausgefallte Feststoff wurde ausgefiltert und mit Ether gespült. Der Feststoff wurde einem Gemisch aus 350 ml Wasser und 200 ml Chloroform beigegeben. Dann wurde unter Rühren portionsweise festes Natriumbicarbonat dazugegeben, bis die wäßrige Phase einen pH-Wert von 7–8 aufwies. Die Schichten wurden getrennt und die wäßrige Phase mit zusätzlichem Chloroform extrahiert. Die kombinierten Chloroformschichten wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert, so daß ein weißer Feststoff verblieb, der aus einer Benzen/Hexanmischung auskristallisiert wurde und 44,8 g (44% Ausbeute) 2-(Beta-phenethyl)-4-isothiazolin-3-on-Zwischenprodukt mit einem Schmelzpunkt von 76–78°C ergab.

C. Herstellung des 2-(p-Chlorbenzyl)-4-isothiazolin-3-on-Zwischenproduktes für Beispiel 72

Im Laufe einer Stunde, in der die Reaktionstemperatur auf 47°C stieg, wurde einem Schlamm aus 292,0 g (0,639 Mol) N,N'-bis-(4-chlorbenzyl)-3,3'-dithiodipropionamid in 2 l Ethylacetat 136,0 g (1,9717 Mol) Chlor beigegeben. Das Gemisch wurde auf Zimmertemperatur gebracht, entgast und auf 10°C abgekühlt. Der Feststoff wurde ausgefiltert, mit 200 ml Wasser verrieben, gefiltert und getrocknet. Der getrocknete Feststoff wurde in 500 ml kochendem Ethylacetat aufgelöst und gefiltert, um nichtumgesetzte Ausgangsamide zu entfernen. Die Ethylacetatlösung ergab nach der Abkühlung einen kristallinen Feststoff, der ausgefiltert und getrocknet wurde, so daß 132,2 g (46% Ausbeute) 2-(p-Chlorbenzyl)-4-isothiazolin-3-on-Zwischenprodukt mit einem Schmelzpunkt von 88–90°C verblieben.

D. Herstellung des 2-Phenyl-4-methyl-5-chlor-4-isothiazolin-3-on-Zwischenproduktes für Beispiel 73

400 ml Ethylacetat wurden im Laufe einer Stunde bei 0°C mit 155,2 g (0,4 Mol) N,N'-bis-phenyl-3,3'-dithiodiisobutyramid in 40 gleichen Portionen und 116,5 g (1,64 Mol) Chlor vermisch. Während der Beigabe wurde die Temperatur bei 0,5°C gehalten. Das Gemisch wurde dann auf 15°C erwärmt. Unter vermindertem Druck wurde die Lösung nunmehr verdampft, wonach ein braunes Öl verblieb, das sich im Laufe der Zeit teilweise verfestigte. Dieses Material wurde in warmem Ethanol aufgelöst. Beim Abkühlen trennte sich ein rosa Feststoff ab, der ausgefiltert wurde. Das Filtrat wurde zu einem dunklen Öl verdampft. Das Öl wurde mit Ether extrahiert. Nach der Verdampfung des Ethers verblieben 112,7 g eines gelben Breis. 3 g dieses Breis wurden auf einer trockenen Kieselsäuresäule chromatographiert und mit Toluol entwickelt. Der Hauptteil (1,92 g) mit einem R-Wert von ungefähr 0,7 wurde aus der Kieselsäure mit Ether extrahiert, welches anschließend verdampft wurde. Im Laufe der Zeit verfestigte sich das Restöl. Dieses Material wurde aus Ethanol auskristallisiert und ergab cremefarbenes 2-Phenyl-4-methyl-5-chlor-4-isothiazolin-3-on-Zwischenprodukt mit einem Schmelzpunkt von 60–68°C.

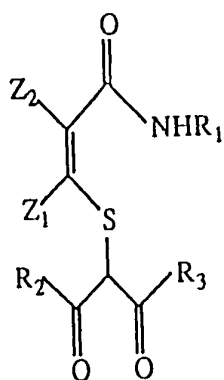
E. Herstellung des 2-(p-Chlorphenyl)-5-chlor-4-isothiazolin-3-on-Zwischenproduktes für Beispiel 74

Im Laufe von 30 Minuten wurden einer Aufschlämmung aus 21 g (0,05 Mol) N,N'-bis-(p-chlorphenyl)-3,3'-dithiodipropionamid in 75 ml Ethylacetat bei 15°C 18,6 g (0,26 Mol) Chlor beigegeben. Nach Beendigung der Zugabe wurde das Gemisch einige Stunden stehengelassen und dann gefiltert. Der gesammelte Feststoff wurde mit Methanol verrieben und ergab einen weißen Feststoff. Dieses Material wurde aus 140 ml Toluol kristallisiert und mit Aktivkohle entfärbt, so daß 5,82 g (19,5% Ausbeute) 2-(p-Chlorphenyl)-5-chlor-4-isothiazolin-3-on-Zwischenprodukt mit dem Schmelzpunkt von 117–119°C übrigblieben.

F. Herstellung des 2-(p-Chlorphenyl)-4-methyl-4-isothiazolin-3-on-Zwischenproduktes für Beispiel 75

In einen 2 l fassenden Kolben, der mit einem mechanischen Rührwerk, zwei Einfülltrichtern und einem Thermometer versehen war, wurde 1 l Ethylacetat gefüllt, das auf –5°C bis 0°C abgekühlt war. Gleichzeitig wurden über einen Zeitraum von 75 Minuten und bei Aufrechterhaltung einer Temperatur von 0°C N,N'-bis-(p-chlorphenyl)-3,3'-dithiodiisobutyramid (116,3 g, 0,254 Mol), Sulfurylchlorid (141,7 g, 1,05 Mol) und Pyridin (40,0 g, 0,05 Mol) dazugegeben. Das Gemisch wurde auf Zimmertemperatur gebracht und anschließend mittels eines Trockeneisbades auf –40°C abgekühlt. Der feste Niederschlag wurde ausgefiltert, mit kaltem Ethylacetat gespült, mit einem Liter Wasser verrieben, erneut gefiltert und getrocknet und ergab 48 g 2-(p-Chlorphenyl)-4-methyl-4-isothiazolin-3-on und 2-(p-Chlorphenyl)-4-methyl-5-chlor-4-isothiazolin-3-on in einem Mischungsverhältnis von 2:1. Das getrocknete Feststoffgemisch, 45,5 g, und Sulfurylchlorid, 19,0 g (0,135 Mol), wurden gleichzeitig über einen Zeitraum von einer Stunde bei 0°C 300 ml Ethylacetat beigegeben. Nach der Beigabe wurde das Gemisch auf Zimmertemperatur gebracht und über Nacht gerührt. Die feste Aufschlämmung wurde ausgefiltert und mit Natriumbicarbonatlösung behandelt. Der behandelte Feststoff wurde entfernt, getrocknet und aus 2-Propanol auskristallisiert, so daß 9,5 g 2-(p-Chlorphenyl)-4-isothiazolin-3-on-Zwischenprodukt mit einem Schmelzpunkt von 157–159°C verblieben.

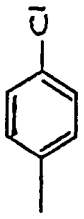
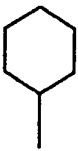
Die nachstehende Tabelle 1 bezieht sich in jedem Fall auf Verbindungen mit der Formel



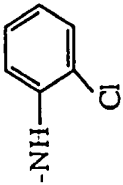
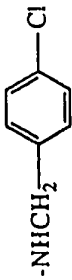
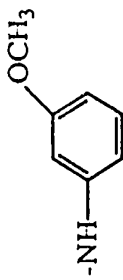
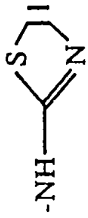
wobei W₁ und W₂ COR₂ und COR₃ sind.

II,

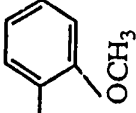
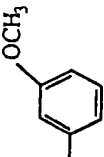
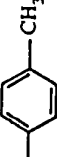
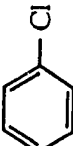
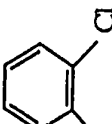
Tabelle 1
Struktur der Verbindungen bezogen auf Formel II

Beispiel	Schmelzpunkt (°C)	R ₁	Z ₂	Z ₁	R ₂	R ₃
1A	87-89	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-CH ₃	-CH ₃
1B	164-166		-CH ₃ -Cl	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
2	34-36	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-Cl	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
3	123-125	-(CH ₂) ₄ CH ₃	-H	-H	-CH ₃	-CH ₃
4	86-87	-(CH ₂) ₆ CH ₃	-H	-H	-CH ₃	-CH ₃
5	91-94	-(CH ₂) ₅ CH ₃	-H	-H	-CH ₃	-CH ₃
6	162-164	 (Cyclohexyl)	-Cl	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
7	oil	-(CH ₂) ₅ CH ₃	-Cl	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
8	195-199	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅
9	147-152	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ - (R ₂ +R ₃ zusammen)	-CH ₃
10	77-81	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-C ₂ H ₅	-CH ₃
11	84-86	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-CH ₃	-OC ₂ H ₅
12	91-94	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-CH ₃	-NHCH ₂ Ø
13	97-98	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-NH(CH ₂) ₃ CH ₃
14	106-112	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-NHCH ₂ CH(CH ₃) ₂

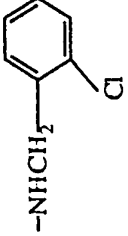
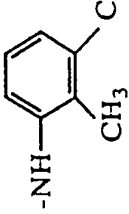
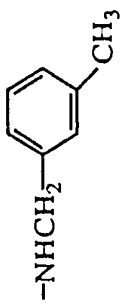
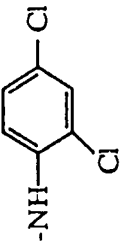
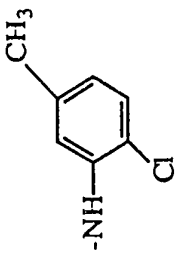
Fortsetzung Tabelle 1

Beispiel	Schmelzpunkt (°C)	R ₁	Z ₂	Z ₁	R ₂	R ₃
15	100-102	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-NH(CH ₂) ₂ CH ₃
16	146-147	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-NHCH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
17	110-111	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-NH(CH ₂) ₅ CH ₃
18	110-112	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-NH(CH ₂) ₇ CH ₃
19	152-154	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
20	(NMR-Werte)*	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-NHCH ₂ Ø
						
21	(NMR-Werte)*	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-NHCH ₂ - 
22	145-148	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-NHCH ₂ - 
23	122-124	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-NH(CH ₂) ₁₁ CH ₃
24	106-108	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-NH- 
25	158-160	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-NH(CH ₂) ₉ CH ₃
26	105-106.5	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-NH(CH ₂) ₅ ON
27	98-100	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-NH(CH ₂) ₅ ON

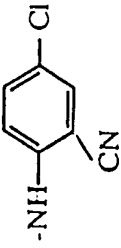
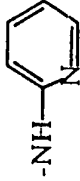
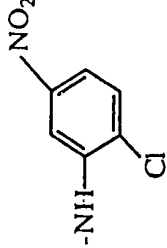
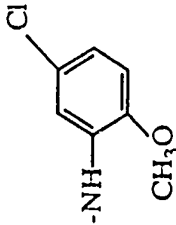
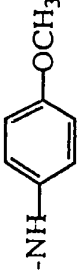
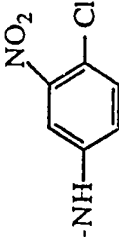
Fortsetzung Tabelle 1

Beispiel	Schmelzpunkt (°C)	R ₁	Z ₂	Z ₁	R ₂	R ₃
28	117-119	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-C ₂ H ₅	-NH- 
29	81-83	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-CH ₃	-  (cyclopropyl)
30	99-102	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-CH ₃	-NH- 
31	130-133	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-CH ₃	-NHØ
32	114-115	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-NHCH ₂ - 
33	125-126	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-NHCH ₂ - 
34	130-133	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-NH- 
35	94-96	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-NH- 
36	128-131	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-NH- 

Fortsetzung Tabelle 1

Beispiel	Schmelzpunkt (°C)	R ₁	Z ₂	Z ₁	R ₂	R ₃
37	109-112	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-NHCH ₂ CH=CH ₂ 
38	138-140	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	
39	108-110	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	
40	127-129	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	
41	(NMR-Werte)*	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	
42	114	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	

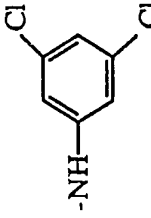
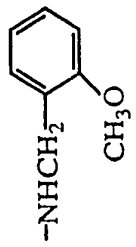
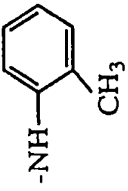
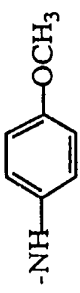
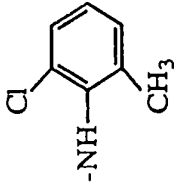
Fortsetzung Tabelle 1

Beispiel	Schmelzpunkt (°C)	R ₁	Z ₂	Z ₁	R ₂	R ₃
43	(NMR-Werte)*	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	
44	154-155	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	
45	117-119	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	
46	118-120	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	
47	(NMR-Werte)*	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-CH ₃	
48	(NMR-Werte)*	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	

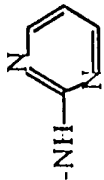
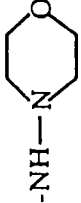
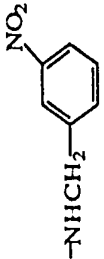
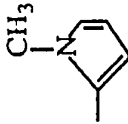
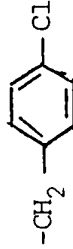
Fortsetzung Tabelle 1

Beispiel	Schmelzpunkt (°C)	R ₁	Z ₂	Z ₁	R ₂	R ₃
49	(NMR-Werte)*	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	
50	129-131	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	
51	89-93	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	
52	127-133	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	
53	105-108	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	
54	105-107	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	

Fortsetzung Tabelle 1

Beispiel	Schmelzpunkt (°C)	R ₁	Z ₂	Z ₁	R ₂	R ₃
55	118-122	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	
56	98-100	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	
57	88-104	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-CH ₃	
58	139-141	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	
59	152-154	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	
60	102-105	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	

Fortsetzung Tabelle 1

Beispiel	Schmelzpunkt (°C)	R ₁	Z ₂	Z ₁	R ₂	R ₃
61	131-135	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-(CH ₂) ₇ CH ₃	
62	163-165 (dec)	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	
63	116-121	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	
64	148-151	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	
65	136-138	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	
66	(NMR-Werte)*	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	
67	137-139	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-Ø	-Ø
68	130-132	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-Ø	
69	100-105	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-Ø
70	143.5-145	-CH ₂ Ø	-H	-H	-CH ₃	-CH ₃
71	136-139	-CH ₂ CH ₂ Ø	-H	-H	-CH ₃	-CH ₃
72	134-137		-H	-H	-CH ₃	-CH ₃

Fortsetzung Tabelle 1

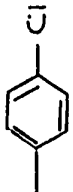
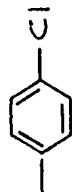
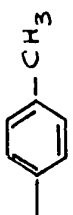
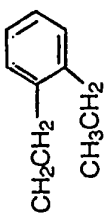
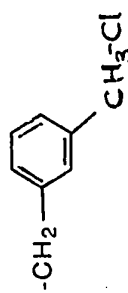
Beispiel	Schmelzpunkt (°C)	R ₁	Z ₂	Z ₁	R ₂	R ₃
73	107-112	- Ø	- Cl	- CH ₃	- CH ₃	- CH ₃
74	164-166		- Cl	- H	- CH ₃	- CH ₃
75	120-125		- H	- CH ₃	- CH ₃	- CH ₃
76			- Cl	- CH ₃	- CH ₃	- CH ₃
77			- Cl	- Cl	- CH ₃	- CH ₃
78			- Cl	- CH ₃	- CH ₃	- CH ₃

Tabelle 2
NMR-Werte für verschiedene Beispiele

Beispiel	NMR-Werte
20	¹ H-NMR 60 MHz (CDCl ₃ , Me ₄ Si) δ 0,8 (br t, CH ₂ -CH ₃), 1,0-1,6 (m), 1,3 (t, J = 8 Hz, O-CH ₂ -CH ₃), 3,25 (m, NH-CH ₂ -), 4,25 (s, S-CH), 4,3 (q, OCH ₂ -CH ₃), 5,95 (d, J = 10 Hz, C=CH-CO), 7,1 (d, J = 10 Hz, C=CH-S), 7,2 (m, aromatischer H), 8,2 (br s, NH), 8,35 ppm (d, J = 3 Hz, NH).
21	¹ H-NMR 60 MHz (CDCl ₃ , d ⁶ -Aceton d ⁶ -DMSO, Me ₄ Si) δ 0,8 (br t, CH ₂ -CH ₃), 1,0-1,6 (m), 1,3 (t, J = 8 Hz, OCH ₂ -CH ₃), 3,25 (m, NH-CH ₂), 3,75 (s, OCH ₃), 4,2 (q, OCH ₂ -CH ₃), 4,55 (s, S-CH), 6,0 (d, J = 10 Hz, C=CH-CO), 7,1 (d, J = 10 Hz, C=CH-S), 7,2 (m, aromatischer H), 8,4 ppm (m, NH).
41	¹ H-NMR 60 MHz (CDCl ₃ , Me ₄ Si) δ 0,8 (br t, CH ₂ -CH ₃), 1,0-1,6 (m), 1,3 (t, J = 8 Hz, OCH ₂ -CH ₃), 3,25 (m, NH-CH ₂), 4,15 (s, S-CH), 4,2 (q, OCH ₂ -CH ₃), 5,95 (d, J = 10 Hz, C=CH-CO), 7,0 (d, J = 10 Hz, C=CH-S), 7,2 (m, aromatischer H), 8,0 (m, aromatischer H), 9,0 ppm (s, NH).
43	¹ H-NMR 60 MHz (CDCl ₃ , Me ₄ Si) δ 0,8 (br t, CH ₂ -CH ₃), 1,0-1,6 (m), 1,3 (t, J = 8 Hz, OCH ₂ -CH ₃), 3,3 (m, NH-CH ₂), 4,35 (s, S-CH), 4,35 (q, OCH ₂ -CH ₃), 6,05 (d, J = 10 Hz, C=CH-CO), 7,1 (d, J = 10 Hz, C=CH-S), 7,6 (m, aromatischer H), 8,2 (d, J = 10 Hz, NH), 9,7 ppm (br s, NH).
47	¹ H-NMR 60 MHz (CDCl ₃ , Me ₄ Si) δ 0,8 (br t, CH ₂ -CH ₃), 1,0-1,6 (m), 2,25 (s, COCH ₃), 3,3 (m, NH-CH ₂), 3,7 (s, OCH ₃), 5,8-7,4 (m, aromatischer H & CH=CH), 8,4 ppm (br s, NH).
48	¹ H-NMR 60 MHz (CDCl ₃ , Me ₄ Si) δ 0,8 (br t, CH ₂ -CH ₃), 1,0-1,6 (m), 1,3 (t, J = 8 Hz, OCH ₂ -CH ₃), 1,3 (m, NH-CH ₂), 4,2 (q, OCH ₂ -CH ₃), 4,5 (s, S-CH), 5,9 (d, J = 10 Hz, C=CH-CO), aromatischer H und C=CH-S, 8,2 ppm (m, NH). ¹ H-NMR 60 MHz (CDCl ₃ , Me ₄ Si) δ 0,8 (br t, CH ₂ -CH ₃), 1,0-1,6 (m), 1,3 (t, J = 8 Hz, OCH ₂ -CH ₃), 3,2 (m, NH-CH ₂), 4,1 (q, OCH ₂ -CH ₃), 4,3 (s, S-CH), 4,4 (m, CH ₂ -pyr), 5,9 (d, J = 10 Hz, C=CH-CO), 6,5 (m), 7,0 (d, J = 10 Hz, C=CH-S), 7,0-8,0 (m), 8,4 ppm (m). ¹ H-NMR 200 MHz (CDCl ₃ , Me ₄ Si) δ 0,35 (t, J = 6 Hz, CH ₂ -CH ₃), [1,1-1,4 (m), 1,25 (t, J = 8 Hz, OCH ₂ -CH ₃)], 1,4-1,6 (m, NH-CH ₂ -CH ₂), 3,0 (m, -NH-CH ₂ -pyr), 3,7 (dq, NH-CH ₂), 4,15 (s, S-CH), 4,2 (q, OCH ₂ -CH ₃), 5,8 (d, J = 9 Hz, C=CHCO), 7,05 (d, J = 9 Hz, C=CH-S), 7,1 (m), 8,5 ppm (m, NH).
Beispiel Nr.	Name
1A	N-n-Octyl-cis-3-[3-(2,4-pentandionyl)thio]acrylamid
1B	N-(p-Chlorphenyl)-2-methyl-3-chlor-cis-3-thio(1-acetylpropan-2-on-1-yl)acrylamid
2	N-n-Octyl-2,3-dichlor-cis-3-[3-(2,4-pentandionyl)thio]acrylamid
3	N-n-Pentyl-cis-3-[3-(2,4-pentandionyl)thio]acrylamid
4	N-n-Heptyl-cis-3-[3-(2,4-pentandionyl)thio]acrylamid
5	N-n-Hexyl-cis-3-[3-(2,4-pentandionyl)thio]acrylamid
6	N-Cyclohexyl-2,3-dichlor-cis-3-[3-(2,4-pentandionyl)thio]acrylamid
7	N-n-Hexyl-2,3-dichlor-cis-3-[3-(2,4-pentandionyl)thio]acrylamid
8	N-n-Octyl-cis-3-[4-(3,5-heptandionyl)thio]acrylamid
9	N-n-Octyl-cis-3-[2-(5,5-dimethyl-1,3-cyclohexandionyl)thio]acrylamid
10	N-n-Octyl-cis-3-[3-(2,4-hexandionyl)thio]acrylamid
11	N-n-Octyl-cis-3-[2-(ethoxy-3-oxobutanoyl)thio]acrylamid
12	N-n-Octyl-cis-3-[2-(N-benzylacetacetamid)thio]acrylamid
13	N-n-Octyl-cis-3-[2-(ethyl-N-n-butylmalonamid)thio]acrylamid
14	N-n-Octyl-cis-3-[2-(ethyl-N-(2-methylpropyl)malonamid)thio]acrylamid
15	N-n-Octyl-cis-3-[2-(ethyl-N-n-propylmalonamid)thio]acrylamid
16	N-n-Octyl-cis-3-[2-(ethyl-N-(1-methylpropyl)malonamid)thio]acrylamid
17	N-n-Octyl-cis-3-[2-(ethyl-N-n-hexylmalonamid)thio]acrylamid
18	N-n-Octyl-cis-3-[2-(ethyl-N-n-octylmalonamid)thio]acrylamid
19	N-n-Octyl-cis-3-[2-(N,N'-di-n-propylmalonodiamid)thio]acrylamid
20	N-n-Octyl-cis-3-[2-(ethyl-N-benzylmalonamid)thio]acrylamid
21	N-n-Octyl-cis-3-[2-(ethyl-N-(2-chlorphenyl)malonamid)thio]acrylamid
22	N-n-Octyl-cis-3-[2-(ethyl-N-(4-chlorbenzyl)malonamid)thio]acrylamid
23	N-n-Octyl-cis-3-[2-(ethyl-N-(3-methoxyphenyl)malonamid)thio]acrylamid
24	N-n-Octyl-cis-3-[2-(ethyl-N-n-dodecylmalonamid)thio]acrylamid
25	N-n-Octyl-cis-3-[2-(ethyl-N-(2-thiazoyl)malonamid)thio]acrylamid
26	N-n-Octyl-cis-3-[2-(ethyl-N-n-decylmalonamid)thio]acrylamid
27	N-n-Octyl-cis-3-[2-(ethyl-N-(5-cyanpentyl)malonamid)thio]acrylamid
28	N-n-Octyl-cis-3-[2-(ethyl-N-(2-thiophenylmethyl)malonamid)thio]acrylamid
29	N-n-Octyl-cis-3-[2-(1-cyclopropyl-1,3-butandionyl)thio]acrylamid
30	N-n-Octyl-cis-3-[2-(N-(2-methoxyphenyl)acetacetamid)thio]acrylamid
31	N-n-Octyl-cis-3-[2-(N-phenylacetacetamid)thio]acrylamid
32	N-n-Octyl-cis-3-[2-(ethyl-N-(3-methoxybenzyl)malonamid)thio]acrylamid
33	N-n-Octyl-cis-3-[2-(ethyl-N-(4-methylbenzyl)malonamid)thio]acrylamid
34	N-n-Octyl-cis-3-[2-(ethyl-N-(4-chlorphenyl)malonamid)thio]acrylamid
35	N-n-Octyl-cis-3-[2-(ethyl-N-(2,3-dichlorphenyl)malonamid)thio]acrylamid
36	N-n-Octyl-cis-3-[2-(ethyl-N-cyclopropylmalonamid)thio]acrylamid
37	N-n-Octyl-cis-3-[2-(ethyl-N-(2-propenyl)malonamid)thio]acrylamid
38	N-n-Octyl-cis-3-[2-(ethyl-N-(2-chlorbenzyl)malonamid)thio]acrylamid
39	N-n-Octyl-cis-3-[2-(ethyl-N-(2-methyl-3-chlorphenyl)malonamid)thio]acrylamid
40	N-n-Octyl-cis-3-[2-(ethyl-N-(3-methylbenzyl)malonamid)thio]acrylamid

Beispiel Nr.	Name
41	N-n-Octyl-cis-3-(2-[ethyl-N-(2,4-dichlorphenyl)malonamid]thio)acrylamid
42	N-n-Octyl-cis-3-(2-[ethyl-N-(2-chlor-5-methylphenyl)malonamid]thio)acrylamid
43	N-n-Octyl-cis-3-(2-[ethyl-N-(2-cyano-4-chlorphenyl)malonamid]thio)acrylamid
44	N-n-Octyl-cis-3-(2-[ethyl-N-(2-pyridyl)malonamid]thio)acrylamid
45	N-n-Octyl-cis-3-(2-[ethyl-N-(2-chlor-5-nitrophenyl)malonamid]thio)acrylamid
46	N-n-Octyl-cis-3-(2-[ethyl-N-(2-methoxy-5-chlorphenyl)malonamid]thio)acrylamid
47	N-n-Octyl-cis-3-(2-[N-(4-methoxyphenyl)acetacetamid]thio)acrylamid
48	N-n-Octyl-cis-3-(2-[ethyl-N-(3-nitro-4-chlorphenyl)malonamid]thio)acrylamid
49	N-n-Octyl-cis-3-(2-[ethyl-N-((3-pyridyl)methyl)malonamid]thio)acrylamid
50	N-n-Octyl-cis-3-(2-[ethyl-N-(3-chlor-4-methoxyphenyl)malonamid]thio)acrylamid
51	N-n-Octyl-cis-3-(2-[ethyl-N-(3-(4-morpholin)propyl)malonamid]thio)acrylamid
52	N-n-Octyl-cis-3-(2-[ethyl-N-(3,4-dichlorphenyl)malonamid]thio)acrylamid
53	N-n-Octyl-cis-3-(2-[ethyl-N-(2-methoxyphenyl)malonamid]thio)acrylamid
54	N-n-Octyl-cis-3-(2-[ethyl-N-(3-methylphenyl)malonamid]thio)acrylamid
55	N-n-Octyl-cis-3-(2-[ethyl-N-(3,5-dichlorphenyl)malonamid]thio)acrylamid
56	N-n-Octyl-cis-3-(2-[ethyl-N-(2-methoxybenzyl)malonamid]thio)acrylamid
57	N-n-Octyl-cis-3-(2-[N-(2-methylphenyl)acetacetamid]thio)acrylamid
58	N-n-Octyl-cis-3-(2-[ethyl-N-(4-methoxyphenyl)malonamid]thio)acrylamid
59	N-n-Octyl-cis-3-(2-[ethyl-N-(2-chlor-6-methylphenyl)malonamid]thio)acrylamid
60	N-n-Octyl-cis-3-(2-[ethyl-N-(4-methoxybenzyl)malonamid]thio)acrylamid
61	N-n-Octyl-cis-3-(2-[N-benzyl-N'-n-octylmalondiamid]thio)acrylamid
62	N-n-Octyl-cis-3-(2-[ethyl-N-(2-pyrimidinyl)malonamid]thio)acrylamid
63	N-n-Octyl-cis-3-(2-[ethyl-N-(4-morpholino)malonamid]thio)acrylamid
64	N-n-Octyl-cis-3-(2-[ethyl-N-(4-nitrobenzyl)malonamid]thio)acrylamid
65	N-n-Octyl-cis-3-(2-[ethyl-N-(3-nitrobenzyl)malonamid]thio)acrylamid
66	N-n-Octyl-cis-3-(2-[ethyl-N-(2-(2-pyridyl)ethyl)malonamid]thio)acrylamid
67	N-n-Octyl-cis-3-(2-(1,3-diphenyl-1,3-propandionyl)thio)acrylamid
68	N-n-Octyl-cis-3-(2-(1-phenyl-3-(1-methylpyrrolyl-2-yl)-1,3-propandionyl)thio)acrylamid
69	N-n-Octyl-cis-3-(2-(ethoxy-3-phenyl-3-oxopropanoyl)thio)acrylamid
70	N-Benzyl-cis-3-thio-(1-acetylpropan-2-on-1-yl)acrylamid
71	N-(beta-Phenethyl)-cis-3-thio-(1-acetylpropan-2-on-1-yl)acrylamid
72	N-(p-Chlorbenzyl)-cis-3-thio-(1-acetylpropan-2-on-1-yl)acrylamid
73	N-Phenyl-2-methyl-3-chlor-cis-3-thio-(1-acetylpropan-2-on-1-yl)acrylamid
74	N-(p-Chlorphenyl)-3-chlor-cis-3-thio-(1-acetylpropan-2-on-1-yl)acrylamid
75	N-(p-Chlorphenyl)-2-methyl-cis-3-thio-(1-acetylpropan-2-on-1-yl)acrylamid
76	N-(p-Tolyl)-2-methyl-3-chlor-cis-3-thio-(1-acetylpropan-2-on-1-yl)acrylamid
77	N-(beta-(o-Ethylphenethyl))-2,3-dichlor-cis-3-thio-(1-acetylpropan-2-on-1-yl)acrylamid
78	N-(m-Methylbenzyl)-2-methyl-3-chlor-cis-3-thio-(1-acetylpropan-2-on-1-yl)acrylamid

Beispiel 79**Microbizide Aktivität**

Die Verbindungen der Beispiele 1 A, 1 B, 2, 6, 18, 42, 49, 69 und 73 wurden mittels folgender Vorfahren getestet, deren Ergebnisse aus Tabelle 3 hervorgehen.

Beim Versuch zur Bestimmung der Abtötungsgeschwindigkeit (Speed of Kill Test = SOK) wird der Verlust der Lebensfähigkeit der Zellen in einer wäßrigen Suspension von Bakterienzellen über einen Zeitraum von vier Stunden gemessen, in dem diese Zellen mit einer bestimmten Konzentration der Versuchsverbindung in synthetischem Hartwasser (SHW) in Berührung kommen. In einer 5:3:2-Lösung aus Aceton, Methanol und Wasser wird eine Stammlösung oder -Dispersion der Versuchsverbindung, normalerweise mit einprozentiger Konzentration, angefertigt. Das SHW wird hergestellt, indem einem Liter sterilisiertem, entionisiertem Wasser folgende Lösungen beigegeben werden:

1. 2 ml einer Lösung bestehend aus 31,74 g $MgCl_2$ und 73,99 g $CaCl_2$ in 1000 ml sterilem destilliertem Wasser, das hitzesterilisiert wurde;

2. 4 ml einer Lösung, bestehend aus 56,03 g $NaHCO_3$ in 1000 ml Wasser, das filtersterilisiert wurde.

Die kombinierte Lösung wird dann filtersterilisiert, um SHW zu erhalten. Ein Teil der Stammlösung wird dann in das SHW dispensiert, so daß eine Anfangskonzentration der Versuchsverbindung von 500 ppm entsteht.

Unmittelbar vor Versuchsbeginn enthält jeder Behälter in der Verdünnungsreihe – ausgenommen der erste Behälter – den gleichen Anteil SHW-Mischung mit der Testverbindung. Der erste Behälter enthält das doppelte Volumen SHW mit der Anfangskonzentration der Versuchsverbindung. Eine Hälfte des SHW aus dem ersten Behälter wird in den zweiten Behälter gefüllt. Nach dem Mischen wird eine Hälfte des entstandenen Volumens vom zweiten in den dritten Behälter gefüllt. Dieser Kreislauf wird so oft wiederholt, bis man Konzentrationen von 500, 250, 125, 63, 31, 16, 8 und 4 ppm erhalten hat.

Jeder Behälter wird nunmehr mit einer Zellsuspension der *Pseudomonas fluorescens*-Bakterien beimpft. Die Bakterien wurden auf einem einprozentigen Schrägagarröhrchen gezüchtet und 18–24 Stunden bei 30°C inkubiert. Danach wurde das Röhrchen mit 4 ml sterilem Wasser gespült. Dies wurde zu einer Dichte von 60 bis 80 NTU (Nephelometrische Trübungseinheiten) verdünnt. Jeweils 100 ml SHW mit den verschiedenen Konzentrationen der Versuchsverbindung wurden 0,75 ml Impfmateriale der 60–80 NTU-Lösung beigegeben. Nach vier Stunden vom Zeitpunkt der Zugabe an bei 30°C werden 5 µl der Lösung in 100 µl einer Nährlösung gegeben, um noch lebende Zellen festzustellen. Diese Mischung wird für 24 Stunden bei 30°C inkubiert, bevor die Konzentration in ppm festgestellt wird, bei der jede Verbindung mehr als 99,999% der Zellen in der SHW-Lösung vernichtet hat.

Der Wert der minimalen Hemmkonzentration (Minimum Inhibitory Concentration = MIC) wird mit einem zweifachen Verdünnungsversuch unter Zuhilfenahme einer Nährlösung ermittelt, der folgendermaßen abläuft: In einer 5:3:2-Lösung aus Aceton, Methanol und Wasser wird eine Stammlösung oder Dispersion der Versuchsverbindung, normalerweise mit einprozentiger Konzentration, hergestellt. Ein Teil der Stammlösung wird in das Kulturmedium gegeben und bildet so eine Anfangskonzentration von 500 ppm Verbindung.

Vor Beginn des Versuchs enthält jeder Behälter der Verdünnungsreihe, außer dem ersten Behälter, ein gleiches Volumen verbindungsfreier Nährlösung. Der erste Behälter enthält das doppelte Volumen an Nährlösung mit der Anfangskonzentration der Testverbindung. Eine Hälfte der Nährlösung des ersten Behälters wird in den zweiten Behälter gefüllt. Nach dem Mischen wird eine Hälfte des daraus entstandenen Gemischs vom zweiten in den dritten Behälter gefüllt. Der ganze Kreislauf wird so oft wiederholt, bis man Konzentrationen von 500, 250, 125, 63, 31, 16, 8 und 4 ppm erhält.

Anschließend wird jedes Gefäß mit einer Zellsuspension des entsprechenden Versuchsorganismus beimpft. Bakterien werden in Nährlösungen und Pilze an Schrägagars über einen Zeitraum und bei einer Temperatur gezüchtet, die für die zu testende Species geeignet sind. Am Ende der Wachstumsperiode wird die Nährlösung verwirbelt, um die Zellen zu verteilen. Bei Pilzen werden die Sporen gewonnen, indem Wasser auf das Gefälle pipettiert wird und die Sporen mit einer sterilen Schlaufe entnommen werden. Die Zell-/Sporensuspension wird standardisiert, indem Inkubationszeit, Temperatur und Verdünnungsvolumen kontrolliert werden. Dann wird die Suspension verwendet, um die Behälter, die die Nährlösung mit der Verbindung enthalten, zu beimpfen. Die Behälter werden bei geeigneten Temperaturen inkubiert. Nach der Inkubation werden die Behälter auf Wachstum/Nichtwachstum hin untersucht. Die minimale Hemmkonzentration (MIC) wird als niedrigste Konzentration der Verbindung definiert, bei der das Wachstum der Versuchsorganismen vollständig zum Stillstand kommt. Zu den Organismen, die zur Demonstration der microbiziden Aktivität getestet wurden, gehören:

Bakterien

Pseudomonas fluorescens (Ps. fl), gramnegativ
Pseudomonas aeruginosa (Ps. ae), gramnegativ
Escherichia coli (E. c), gramnegativ
Staphylococcus aureus (S. a), grampositiv

Pilze

Aspergillus niger (A. n)
Aureobasidium pullulans (A. p)

Tabelle 3

SOK- und MIC-Versuchsergebnisse in ppm

Verbindg. d. Beisp.	SOK	Ps. fl	Ps. ae	E. c	S. a	A. n	A. p
1 A	>500	>500	<4	>500	<4	8	<4
1 B	32	<4	<4	<4	<4	<4	<4
2	>500	>500	<4	>500	<4	8	<4
6	>500	>500	32	500	16	125	<4
18	16	<4	>500	250	8	<4	<4
42	125	8	>500	500	8	<4	16
49	>500	>500	<4	>500	<4	<4	<4
69	>500	>500	32	500	16	125	<4
73	<4	<4	8	<4	<4	<4	32

Die Verbindungen der Beispiele 1–68 und 70–75 wurden auch den folgenden Verfahren zur Bestimmung der microbiziden Aktivität unterworfen, deren Ergebnisse aus Tabelle 4 hervorgehen.

Versuch zur Bestimmung der Abtötungsgeschwindigkeit

Der SOK-Test mißt die Lebensfähigkeit von *Pseudomonas fluorescens*-Impfmateriale in synthetischem Hartwasser (SHW), wenn es 24 Stunden lang einer 100-ppm-Acetonlösung einer gegebenen Verbindung ausgesetzt ist.

Eine Acetonlösung der Verbindung wurde mit 10000 ppm vorbereitet und 0,1 ml davon wurden in 9,8 ml SHW gegeben. 0,1 ml des Ps.fl-Impfmateriale mit 10000000 Zellen pro ml wurden dem SHW zugefügt, so daß 10 ml Lösung vor der Aufbereitung 24 Stunden lang in tryptischer Sojanährlösung (Tryptic Soy Broth = TSB) inkubiert wurde.

Um die lebenden Zellen aufzubereiten und zu messen, wurden 2,5 ml der SHW-Mischung in ein Reservoir gefüllt, aus dem dann achtmal 2,5 µl in Mikrotitermulden gefüllt wurden, die 225 µl TSB enthielten. Jede der 8 Übertragungen wurde dann siebenmal in Serie verdünnt, wonach 8 Wiederholungen von 8 Verdünnungen entstanden. Die Konzentration, bei der keine lebenden Zellen mehr festgestellt wurden, wurde benutzt, um die logarithmische Reduktion rückzurechnen. Die Daten wurden in die Datenbank eingegeben und die logarithmische Reduktion automatisch errechnet.

Test zur Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration

Der MIC-Test mißt die Lebensfähigkeit von *Pseudomonas fluorescens*-Impfmateriale in TSB, wenn es 72 Stunden lang verschiedenen Konzentrationen der Testverbindung ausgesetzt ist.

125 µl Aliquot mit 10000 ppm Versuchsverbindung in Aceton wurde 4,88 ml TSB beigemischt und ergab eine 250-ppm-Lösung. Von dieser Lösung wurden 100 µl in die erste Reihe zweier Mikrotiterplattensäulen gegeben. Beide Wiederholungen und fünf weitere Verbindungen wurden in Serie 1:1 bis zu einer Abschlußkonzentration von 0,8 ppm in TSB verdünnt.

Die Beimpfung wurde vorgenommen, indem eine 24stündige Ps. fl-Kultur zu 4 ml pro 36 ml Phosphatpufferlösung verdünnt wurde. Für die Übertragung von 1,5 µl dieser Zellsuspension in die Mikrotiterplatten wurde ein Dynatech-Autoinoculator verwendet. Die Platten wurden 3 Tage lang bei 30 °C inkubiert, bevor die niedrigste Konzentration, bei der es kein Wachstum mehr gibt, in der Datenbank registriert wurde. Die Daten des SOK- und MIC-Tests mit Ps. fl, Ps. ae, E. c und S. a-Bakterien sowie *Candida albicans* (C. alb), A. n und A. p-Pilzen sind Tabelle 4 zu entnehmen.

Tabelle 4

SOK- und MIC-Versuchsergebnisse in ppm

Verbind. d. Beispiele	SOK	A.n	A.p	C.alb	E.c	Ps.ae	Ps.fl	S.a
1A	>100	>500	*	*	*	*	>500	*
1B	1-100	4-8	<4	<4	<4	8	4-16	<4
2	>100	>500	*	*	*	*	>500	*
3	>100	31-63	8	31	125-250	>500	>500	125
4	>100	16-63	<4	<4	>500	>500	>500	63
5	>100	31-63	<4	16	>500	>500	>500	63-125
6	<100	>500	*	*	*	*	>500	*
7	>100	8-63	8	31	125	500	250-500	125
8	>100	>500	*	*	*	*	>500	*
9	>100	>500	*	*	*	*	>500	*
10	>100	>500	*	*	*	*	>500	*
11	>100	4-8	<4	<4	>500	>500	250-500	>500
12	>100	4-16	8	16	>500	>500	125-500	>500
13	*	*	*	*	*	*	*	*
14	*	*	*	*	*	*	*	*
15	>100	63	*	*	*	*	>500	*
16	>100	>500	*	*	*	*	>500	*
17	>100	>500	*	*	*	*	>500	*
18	>100	>500	*	*	*	*	>500	*
19	>100	>500	*	*	*	*	>500	*
20	>100	>500	*	*	*	*	>500	*
21	>100	8	*	*	*	*	>500	*
22	>100	>500	*	*	*	*	>500	*
23	>100	>500	*	*	*	*	>500	*
24	>100	250	*	*	*	*	>500	*
25	>100	>500	*	*	*	*	>500	*
26	>100	>500	*	*	*	*	>500	*
27	>100	>500	*	*	*	*	>500	*
28	>100	16-31	**	63	500	500	500	500
29	>100	8-31	125	31	>500	>500	>500	>500
30	>100	31-63	250	8	>500	500	>500	>500
31	>100	250	*	*	*	*	>500	*
32	>100	500	*	*	*	*	>500	*
33	>100	250-500	*	*	*	*	>500	*
34	>100	>500	*	*	*	*	>500	*
35	>100	8-16	<2	4	>250	>250	500	>250
36	>100	8-16	<2	31	>250	>250	500	125
37	>100	4-8	<2	8	>250	>250	500	31
38	>100	125-250	*	*	*	*	>500	*
39	>100	500	*	*	*	*	>500	*
40	>100	125-250	*	*	*	*	>500	*
41	>100	8-31	8	63	>500	>500	>500	>500
42	*	*	*	*	*	*	*	*
43	*	*	*	*	*	*	*	*
44	>100	250	*	*	*	*	>500	*
45	>100	4-8	<2	4	>250	>250	>250	63
46	>100	250	*	*	*	*	>500	*
47	>100	4-16	<2	4	>250	>250	>250	31
48	>100	4-31	<2	31	>250	>250	>250	>250
49	*	*	*	*	*	*	*	*
50	>100	**	<2	63-250	>250	>250	>250	>250
51	>100	<2	<2	<2	>250	>250	>250	31
52	>100	>500	*	*	*	*	>500	*
53	>100	500	*	*	*	*	>500	*
54	>100	>500	*	*	*	*	>500	*
55	>100	>500	*	*	*	*	>500	*
56	>100	250	*	*	*	*	>500	*
57	>100	250	*	*	*	*	>500	*
58	>100	250	*	*	*	*	>500	*
59	>100	250	*	*	*	*	>250	*
60	>100	>250	*	*	*	*	>250	*
61	>100	>250	*	*	*	*	>250	*
62	>100	>250	*	*	*	*	>250	*
63	>100	2-16	<2	<2	250	>250	>250	31
64	>100	>250	*	*	*	*	>250	*
65	>100	>250	*	*	*	*	>250	*

Verbind. d. Beispiele	SOK	A.n	A.p	C.alb	E.c	Ps.ae	Ps.fl	S.a
66	> 100	< 2	< 2	< 2	> 250	> 250	> 250	63
67	*	*	*	*	*	*	*	*
68	> 100	*	*	*	*	*	> 250	*
70	100	125-500	31	31-63	63-125	500	> 500	31
71	100	63-500	8-16	31	250	> 500	> 500	63
72	> 100	31-500	16	63	63	> 500	> 500	31
73	> 100	< 4	16	16	< 4	16-31	16	8
74	> 100	> 500	*	*	*	*	> 500	*
75	> 100	31-63	4-8	16	63-125	> 500	> 500	125

* Versuch wurde nicht durchgeführt
** Versuch war nicht reproduzierbar

Beispiel 80

Die Verbindungen der Beispiele 1-68 und 70-75 wurden zur Ermittlung ihrer fungiziden Aktivität den folgenden Testverfahren unterworfen, deren Ergebnisse in Tabelle 5 zusammengefaßt sind.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden auf ihre fungizide Aktivität in vivo gegen Falschen Mehltau an Gurken (*cucumber downy mildew*, CDM), Reisbräune (*rice blast*, RB), Reisbrand (*rice sheath blight*, RSB), Dörrfleckenkrankheit an Tomaten (*tomato late blight*, TLB), Echten Weizenmehltau (*wheat powdery mildew*, WPM), Weizenstengelrost (*wheat stem rust*, WSR) und Weizenblattrost (*wheat leaf rust*, WLR) getestet. Bei Getreideversuchen (außer bei Reis, der für den Reisbräunetest verwendet wurde) wurden die Pflanzen 24 Stunden vor der Behandlung mit der Fungizidverbindung beschnitten, um gleiche Pflanzengrößen zu haben und um die Behandlung mit der Verbindung und die Beimpfung mit dem Pilz zu erleichtern. Die Verbindungen wurden in einer 2:1:1-Lösung, bestehend aus Wasser, Aceton und Methanol, aufgelöst, auf die Pflanzen gesprüht und trocken gelassen (vier bis sechs Stunden), und anschließend wurden die Pflanzen mit dem Pilz infiziert. Bei jedem Versuch wurden Kontrollpflanzen verwendet, die mit der Mischung aus Wasser, Aceton und Methanol besprüht und mit dem Pilz infiziert wurden. Die übrige Technologie für jeden der Versuche ist im folgenden angegeben, und die Ergebnisse werden als Prozentsatz erfolgreicher Krankheitsbekämpfung (Anteil der Pflanzen, die mit den erfindungsgemäßen Verbindungen behandelt wurden und im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollpflanzen keine Anzeichen oder Symptome der Krankheit aufwiesen) dargestellt.

Falscher Mehltau an Gurken

Auf Blättern von lebenden Marketer-Gurkenpflanzen wurden bei konstanter Zimmertemperatur von 65-75°F (18-24°C), hoher Luftfeuchtigkeit und mittelstarker Lichtintensität *Pseudoperonospora cubensis* 7 bis 8 Tage lang gehalten. Eine Wassersuspension mit den Sporen der infizierten Blätter wurde hergestellt, und die Sporenkonzentration wurde auf 100 000 pro ml Wasser eingestellt.

Dann wurden die Marketer-Gurkensetzlinge beimpft, indem die Unterseite der Blätter mit einem DeVilbiss-Atomiseur besprüht wurde, bis sich an den Blättern kleine Tropfen bildeten. Die beimpften Pflanzen wurden 24 Stunden lang in einer Dunstammer bei etwa 70°F (21°C) inkubiert und anschließend 6 bis 7 Tage in einem Raum mit kontrollierter Temperatur unter Dunst bei 65 bis 75°F (18-24°C) inkubiert. Sieben Tage nach der Beimpfung wurde der Grad erfolgreicher Krankheitsbekämpfung (in Prozent) festgestellt.

Reisbräune

Nato-Reispflanzen wurden mit *Piricularia oryzae* (ungefähr 20 000 Konidien pro ml) beimpft, indem die Blätter und Stengel mit einer Luftbürste besprüht wurden, bis sich ein einheitlicher Film von Impfmateriel auf den Blättern gebildet hatte. Die beimpften Pflanzen wurden 24 Stunden lang in einer feuchten Umgebung (75-85°F = 24-29°C) gehalten und dann in ein Gewächshaus (70-75°F = 21-24°C) gebracht. Sieben bis acht Tage nach der Beimpfung wurde der Grad erfolgreicher Krankheitsbekämpfung (in Prozent) ermittelt.

Reisbrand

In einem sterilisierten Gemisch aus gestoßenen Reissamen und Kartoffeldextroselösung (100 g Reissamen pro 30 ml Kartoffeldextroselösung) wurden in einem 500 ml fassenden Erlenmeyerkolben *Pellicularia filamentosa* (f. sp. *saziki*) gezüchtet. Nach 10 Tagen wurde die Kultur vermischt, um ein einheitliches Impfmateriel zu erhalten. Ungefähr ein Teelöffel Impfmateriel wurde auf die Erdoberfläche jedes mit Lebonnet-Reiskeimlingen bepflanzten Topfes (75 mm Durchmesser) gegeben. Die beimpften Keimlinge wurden 5 Tage lang in einem Feuchtraum (85-90°F = 29-32°C) inkubiert. Unmittelbar nach der Entnahme der Keimlinge aus diesem Feuchtraum wurde der Grad erfolgreicher Krankheitsbekämpfung (in Prozent) ermittelt.

Dörrfleckenkrankheit an Tomaten

In kontrollierter Umgebung (65-70°F = 18-21°C) 100% relative Luftfeuchtigkeit) wurden *Phytophthora infestans* an vier Wochen alten Pixie-Tomatenpflanzen gezüchtet. Nach Lagerung wurden die Sporen mit Wasser von den Blättern gespült und mit einem DeVilbiss-Atomiseur auf drei Wochen alten Pixie-Tomatenpflanzen verteilt, die zuvor mit einem Experimentalfungizid besprüht worden waren. Die beimpften Pflanzen wurden 24 Stunden lang bei 70°F (21°C) und konstantem Dunst in einem Feuchtraum gelagert. Dann wurden die Pflanzen wie vorher beschrieben in eine kontrollierte Umgebung gebracht und weitere drei Tage dort belassen. Vier Tage nach der Beimpfung und fünf Tage nach der Behandlung mit den Verbindungen wurde der Grad erfolgreicher Krankheitsbekämpfung (in Prozent) ermittelt.

Echter Weizenmehltau

In einem Raum mit kontrollierter Temperatur (65-75°F = 18-24°C) wurden auf Pennol-Weizenkeimlingen *Erysiphe graminis* (f. sp. *tritici*) gezüchtet. Die Mehltasporen wurden von den Kulturpflanzen auf Pennol-Weizenkeimlinge geschüttelt, die zuvor mit einer Fungizidverbindung besprüht worden waren. Die beimpften Keimlinge wurden bei 65-75°F (18-24°C) in einem Raum mit kontrollierter Temperatur gehalten und subirrigiert. Der Grad erfolgreicher Krankheitsbekämpfung (in Prozent) wurde 8 bis 10 Tage nach der Beimpfung ermittelt.

Weizenstengelrost

In einem Gewächshaus wurden 14 Tage lang *Puccinia graminis* (f. sp. tritici Sorte 158-2) auf Wanzer-Weizenkeimlingen gezüchtet. Aus den Sporen der infizierten Pflanzen wurde eine Wassersuspension hergestellt, und die Sporenkonzentration wurde auf 200 000 Sporen pro ml entionisiertem Wasser eingeregelt. Die Wanzer-Weizenkeimlinge, die mit der Fungizidverbindung vorbehandelt worden waren, wurden beimpft, indem durch einen DeVilbiss-Atomiseur mit einem Druck von 0,35 kp/m² solange Stengelrostsporensuspension aufgesprüht wurde, bis sie herunterlief. Nach der Beimpfung wurden die Pflanzen bei etwa 75°F (24°C) in eine feuchte Umgebung gebracht, wo sie 12 Stunden lang bei vollständiger Dunkelheit, gefolgt von 3 bis 4 Stunden Licht mit einer Intensität von 500 footcandles (etwa 5380 lux), verblieben. Die Temperatur in diesem Raum stieg nicht über 85°F (29°C). Nach Ablauf der Lichtperiode wurden die Pflanzen in ein Gewächshaus gebracht, wo sie zwei Wochen lang wachsen konnten. Danach wurde der Grad erfolgreicher Krankheitsbekämpfung (in Prozent) ermittelt.

Weizenblattrost

Über einen Zeitraum von 14 Tagen wurden in einem Gewächshaus an sieben Tage altem Weizen (Fielder) *Puccinia recondita* (f. sp. tritici Sorten PKB und PLD) gezüchtet. Die Sporen wurden mittels Zyklonvakuum oder Aluminiumfolie von den Blättern gesammelt. Die Sporen wurden dann mittels eines 250-Mikron-Siebs gereinigt, gelagert oder frisch verwendet. Im Falle der Lagerung wurden versiegelte Tüten in einem Ultralowfroster verwendet. Gelagerte Sporen müssen vor ihrer Verwendung einem zweiminütigen Hitzeschock bei 40°F unterzogen werden. Die Sporensuspension wird aus trockenen Uredia und 20 mg (9,5 Millionen) pro ml Soltrolöl hergestellt. Die Suspension wird in Gelatine kapseln gefüllt (Fassungsvermögen 0,7 ml), die zum Ölatomiseur gehören. Für je 20 der quadratischen, 50 mm großen Töpfe mit sieben Tage altem Fielder-Weizen wird eine Kapsel verwendet. Nach mindestens 15minütigem Warten ist das Öl von den Blättern des Weizens verdampft, und die Pflanzen werden in eine dunkle Dunstammer (18–20°C und 100% relative Luftfeuchtigkeit) gebracht. Dort bleiben sie 24 Stunden. Anschließend werden sie in ein Gewächshaus gebracht und nach 10 Tagen auf Krankheitsanzeichen hin untersucht. Schutz- und Heilversuche wurden einen Tag nach bzw. zwei Tage vor dem Besprühen der Pflanzen mit den Versuchsschemikalien durchgeführt.

Tabelle 5 – Kontrollwerte* des Pilzes

Verbind. d. Beispiels	CDM	RB	RSB	TLB	WPM	WSR	WLR
1 A	100/200	98/200	**	100/200	25/300	50/100	–/–
1 B	100/200	80/200	0/300	90/300	0/300	70/300	–/–
2	85/300	0/300	0/300	10/300	78/300	85/150	–/–
3	98/300	0/300	0/300	40/100	0/100	60/300	–/–
4	98/200	60/300	0/300	100/200	0/100	80/300	–/–
5	100/200	90/200	0/300	95/200	0/300	70/300	–/–
6	85/200	70/200	0/200	0/300	0/300	0/300	–/–
7	95/300	–/–	0/300	20/300	0/300	60/300	–/–
8	95/200	95/200	0/200	92/200	0/200	60/200	–/–
9	99/200	50/200	0/200	70/200	0/200	60/200	–/–
10	100/200	95/200	0/200	98/200	30/200	80/200	–/–
11	85/200	0/200	0/200	0/200	50/200	–/–	50/200
12	100/200	75/200	25/200	100/100	75/200	–/–	75/200
13	99/200	50/200	0/200	80/200	75/200	–/–	50/200
14	95/200	0/200	0/200	50/200	75/200	–/–	50/200
15	100/200	40/200	25/5200	89/200	25/200	–/–	62/200
16	42/200	40/200	0/200	47/200	0/200	–/–	72/200
17	100/200	0/200	0/200	90/200	0/200	–/–	75/200
18	97/200	25/200	90/300	92/200	0/200	–/–	74/200
19	95/200	0/200	0/200	89/200	25/200	–/–	62/200
20	100/200	90/200	0/200	90/200	0/200	–/–	75/200
21	97/200	100/200	0/200	97/200	62/200	–/–	75/200
22	100/200	90/200	0/200	99/100	37/200	–/–	50/200
23	92/200	50/200	0/200	100/200	47/200	–/–	50/200
24	100/200	0/200	0/200	50/200	0/200	–/–	50/200
25	100/200	0/200	50/200	80/200	0/200	–/–	75/200
26	100/200	50/200	0/200	80/200	50/200	–/–	75/200
27	100/200	98/200	0/200	100/200	0/200	–/–	**
28	96/200	25/200	0/200	50/200	0/200	–/–	**
29	95/200	77/200	0/200	85/200	0/200	–/–	0/200
30	100/200	90/200	0/200	80/200	0/200	–/–	0/200
31	100/200	95/200	0/200	95/200	0/200	–/–	50/200
32	99/200	95/200	0/200	100/200	0/200	–/–	75/200
33	99/200	90/200	0/200	95/200	0/200	–/–	0/200
34	85/100	0/100	0/100	50/100	50/100	–/–	50/100
35	99/100	0/100	0/100	95/100	0/100	–/–	50/100

Tabelle 5 – Kontrollwerte* des Pilzes

Verbind. d. Beispiels	CDM	RB	RSB	TLB	WPM	WSR	WLR
36	100/100	90/100	0/100	47/100	0/100	-/-	50/100
37	100/100	95/100	0/100	95/100	50/100	-/-	75/100
38	99/100	50/100	0/100	95/100	0/100	-/-	0/100
39	100/100	50/100	0/100	100/100	50/100	-/-	75/100
40	99/100	50/100	0/100	100/100	0/100	-/-	75/100
41	100/100	99/100	0/100	87/100	50/100	-/-	0/100
42	-/-	-/-	-/-	91/100	-/-	-/-	-/-
43	100/100	100/100	0/100	80/100	50/100	-/-	75/100
44	-/-	50/100	0/100	0/100	0/100	-/-	75/100
45	-/-	0/100	0/100	0/100	0/100	-/-	50/25
46	-/-	80/100	50/100	0/100	0/100	-/-	50/100
47	100/100	0/100	0/100	80/100	0/100	-/-	0/100
48	99/100	0/100	0/100	99/100	0/100	-/-	50/100
49	85/100	0/100	0/100	90/100	50/100	-/-	0/100
50	85/100	0/100	0/100	0/100	0/100	-/-	50/100
51	99/100	0/100	0/100	0/100	0/100	-/-	0/100
52	99/100	80/100	0/100	80/100	0/100	-/-	0/100
53	100/100	90/100	0/100	97/100	0/100	0/100	0/100
54	97/100	87/100	0/100	80/100	0/100	0/100	0/100
55	85/100	95/100	0/100	80/100	50/100	-/-	0/100
56	100/100	90/100	0/100	80/100	0/100	-/-	0/100
57	0/100	80/100	100/100	0/100	50/100	-/-	0/100
58	100/100	0/100	0/100	0/100	0/100	-/-	0/100
59	99/100	50/100	0/100	95/100	0/100	-/-	50/100
60	99/100	0/100	0/100	80/100	0/100	-/-	0/100
61	99/100	0/100	0/100	0/100	0/100	-/-	0/100
62	85/100	0/100	0/100	0/100	0/100	-/-	0/100
63	99/100	0/100	0/100	0/100	0/100	-/-	0/100
64	100/100	0/100	0/100	0/100	50/100	-/-	50/100
65	100/100	0/100	0/100	80/100	0/100	-/-	50/100
66	100/100	0/100	0/100	40/100	0/100	-/-	0/100
67	-/-	90/100	0/100	0/100	0/100	0/100	0/100
68	-/-	80/100	0/100	60/100	0/100	0/100	0/100
70	70/300	0/300	0/300	0/300	0/300	40/300	-/-
71	90/200	94/200	0/300	20/300	0/300	40/300	-/-
72	95/300	89/200	0/300	15/300	0/300	30/300	-/-
73	49/100	50/100	**	35/100	0/300	50/100	-/-
74	85/100	50/100	0/100	0/100	0/100	-/-	50/100
75	0/100	50/100	0/100	0/100	60/100	-/-	50/100

* Werte angegeben als Prozentsatz Kontrollergebnis/ppm der Anwendungskonzentration

** Versuch war nicht reproduzierbar

-/- Versuch wurde nicht durchgeführt

Die Erfindung ist für die Fachleute detailliert genug beschrieben worden, um sie nachvollziehen und nutzen zu können, doch sind aus den Darstellungen zudem noch verschiedene Alternativen, Modifizierungen und Verbesserungen ersichtlich.