



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.³: C 07 D 211/14
C 07 D 265/30
A 01 N 43/40
A 01 N 43/84



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

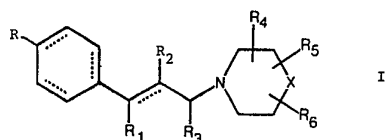
⑪

636 609

⑲ Gesuchsnummer:	12912/77	⑦③ Inhaber:	F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel
⑳ Anmeldungsdatum:	24.10.1977		
㉑ Priorität(en):	22.11.1976 AT 8660/76		
㉒ Patent erteilt:	15.06.1983		
㉓ Patentschrift veröffentlicht:	15.06.1983	⑦② Erfinder:	Dr. Albert Pfiffner, Bülach Dr. Klaus Bohnen, Dielsdorf

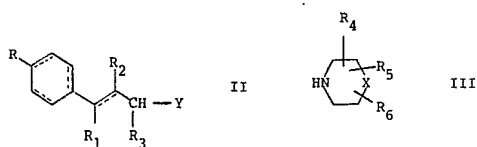
⑤④ Verfahren zur Herstellung von heterocyclischen Verbindungen.

- ⑤⑦ Es wird ein Verfahren zur Herstellung der neuen fungizid wirksamen Verbindungen der Formel



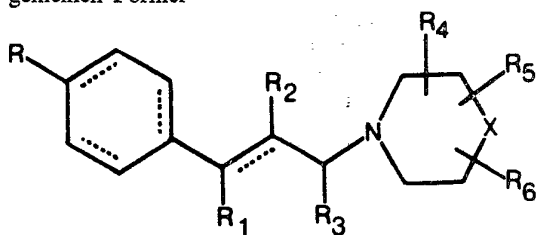
(Y ist Chlor, Brom oder Jod)
Es werden ferner ein Verfahren zur Herstellung von Säureadditionssalzen basischer Verbindungen der Formel I und fungizide Mittel, die als Wirkstoffe Verbindungen der Formel I enthalten, beschrieben. Die Verbindungen I eignen sich auch zur Herstellung ihrer N-Oxide, die ebenfalls fungizide Eigenschaften besitzen.

worin R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, X und die gestrichelten Bindungen die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen besitzen, beschrieben. Gemäss diesem Verfahren wird ein Halogenid der Formel II mit einer Verbindung der Formel III umgesetzt:

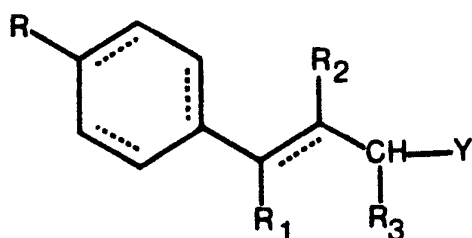


PATENTANSPRÜCHE

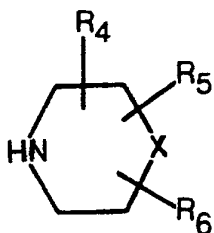
1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



worin R Alkyl mit 4-12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3-7 Kohlenstoffatomen, mono-nieder Alkyl substituiertes Cycloalkyl mit 4-7 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylalkyl mit 4-12 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Aryl-nieder-alkyl mit 7-12 Kohlenstoffatomen; R₁, R₂ und R₃ Wasserstoff oder Alkyl mit 1-8 Kohlenstoffatomen; und R₄, R₅ und R₆ Wasserstoff oder Alkyl mit 1-8 Kohlenstoffatomen sind, wobei zwei der Substituenten R₄, R₅ und R₆ jeweils mit dem gleichen Kohlenstoffatom verknüpft sein können oder zusammen einen ankondensierten alicyclischen oder aromatischen Sechsring bilden; mit der Massgabe, dass im Falle R in der Bedeutung tert. Butyl vorliegt, mindestens einer der Substituenten R₁ und R₃ Alkyl mit 2-8 Kohlenstoffatomen oder R₂ Wasserstoff oder Alkyl mit 2-8 Kohlenstoffatomen oder mindestens einer der Substituenten R₄, R₅ und R₆ Alkyl mit 5-8 Kohlenstoffatomen bedeutet; X eine Methylengruppe oder ein Sauerstoffatom bedeutet; und die gestrichelten Bindungen hydriert sein können, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Halogenid der Formel

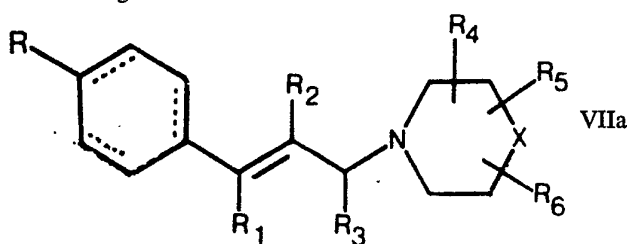


worin R, R₁, R₂, R₃ und die gestrichelten Bindungen die oben angegebene Bedeutung besitzen und Y Chlor, Brom oder Jod bedeutet, mit einer Verbindung der Formel

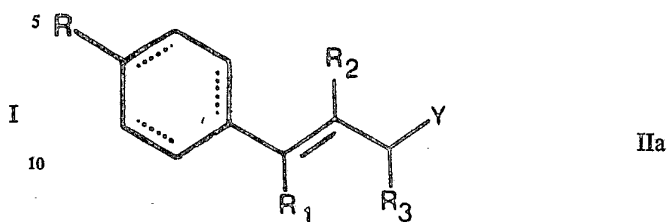


worin R₄, R₅, R₆ und X die oben angegebene Bedeutung besitzen, umgesetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel

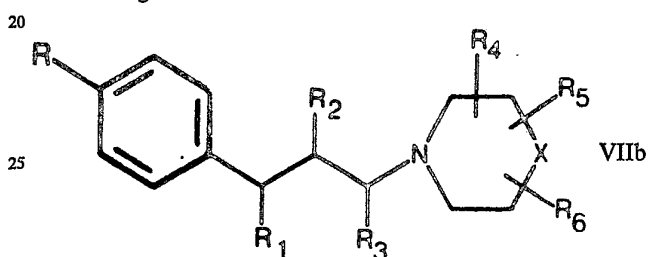


worin R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, X und die gestrichelten Bindungen die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel

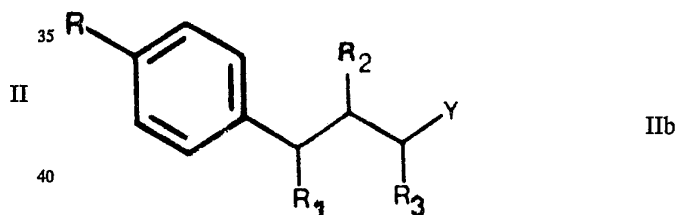


worin R, R₁, R₂, R₃ und Y die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, in Diäthyläther bei einer Temperatur zwischen 0°C und der Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches umgesetzt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel



worin R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ und X die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



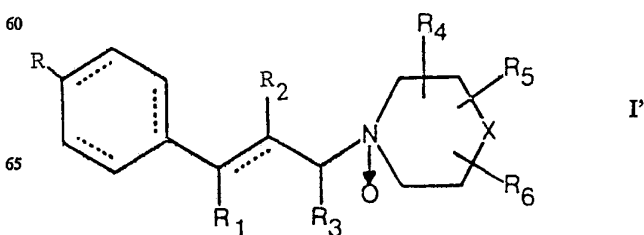
worin R, R₁, R₂, R₃ und Y die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen,

in Äthylenglykol oder Glycerin in einem Temperaturbereich zwischen 50°C und 150°C umgesetzt.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 und 3 zur Herstellung von 4-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-2,6-dimethyl-morpholin, dadurch gekennzeichnet, dass man 3-(4-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propylbromid mit 2,6-Dimethyl-morpholin umgesetzt.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel I, die basischen Charakter aufweist, mit einer Säure umgesetzt.

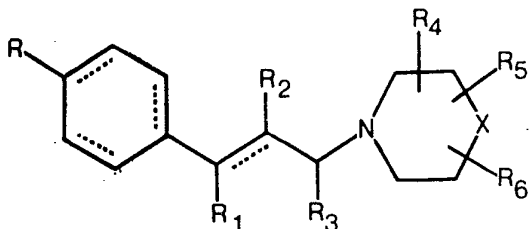
6. Verwendung einer gemäß Anspruch 1 hergestellten Verbindung der allgemeinen Formel I zur Herstellung eines N-Oxids der allgemeinen Formel



worin R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , X und die gestrichelten Bindungen die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der Formel I mit Wasserstoffperoxid oder einer Persäure oxydiert.

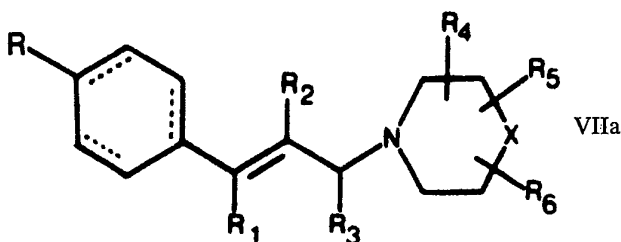
7. Verwendung nach Anspruch 6 einer gemäß einem der Ansprüche 2 bis 4 hergestellten Verbindung.

8. Fungizides Pflanzenschutzmittel, dadurch gekennzeichnet, dass es eine wirksame Menge von mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel



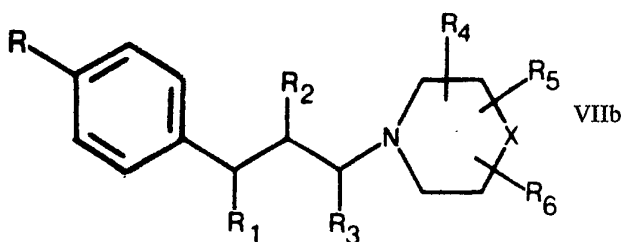
worin R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , X und die gestrichelten Bindungen die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, oder von mindestens einem Säureadditionssalz solcher Verbindungen, die basischen Charakter aufweisen, und inertes Trägermaterial enthält.

9. Mittel gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass es eine wirksame Menge von mindestens einer Verbindung der Formel



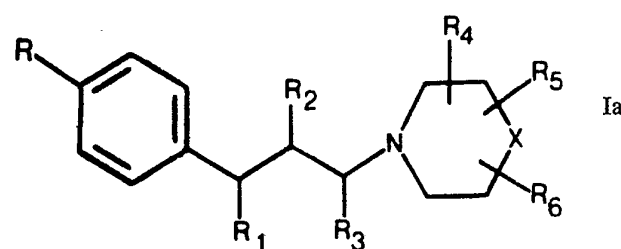
worin R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , X und die gestrichelten Bindungen die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, enthält.

10. Mittel gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass es eine wirksame Menge von mindestens einer Verbindung der Formel



worin R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 und X die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, enthält.

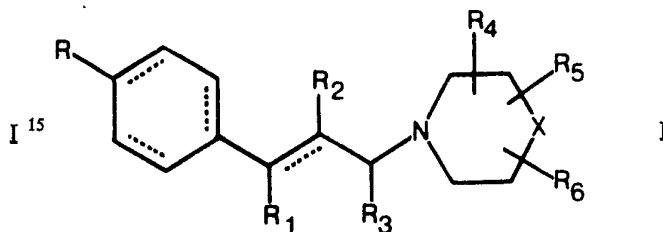
11. Mittel gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass es eine wirksame Menge von mindestens einer Verbindung der Formel



worin R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 und X die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, enthält.

12. Mittel gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass es 4-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-2,6-dimethyl-morpholin enthält.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung 10 von heterocyclischen Verbindungen der allgemeinen Formel



20 worin R Alkyl mit 4-12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3-7 Kohlenstoffatomen, mono-nieder Alkyl substituiertes Cycloalkyl mit 4-7 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylalkyl mit 4-12 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Aryl-nieder-alkyl mit 7-12 Kohlenstoffatomen; R_1 , R_2 und R_3 Wasserstoff oder 25 Alkyl mit 1-8 Kohlenstoffatomen; und R_4 , R_5 und R_6 Wasserstoff oder Alkyl mit 1-8 Kohlenstoffatomen sind, wobei zwei der Substituenten R_4 , R_5 und R_6 jeweils mit dem gleichen Kohlenstoffatom verknüpft sein können oder zusammen einen ankondensierten alicyclischen oder aromatischen 30 Sechsring bilden; mit der Massgabe, dass im Falle R in der Bedeutung tert. Butyl vorliegt, mindestens einer der Substituenten R_1 und R_3 Alkyl mit 2-8 Kohlenstoffatomen oder R_2 Wasserstoff oder Alkyl mit 2-8 Kohlenstoffatomen oder mindestens einer der Substituenten R_4 , R_5 und R_6 Alkyl mit 35 5-8 Kohlenstoffatomen bedeutet; X eine Methylengruppe oder ein Sauerstoffatom bedeutet; und die gestrichelten Bindungen hydriert sein können, und von Säureadditionssalzen solcher Verbindungen, die basischen Charakter aufweisen.

40 Soweit nicht anders angegeben umfasst der Ausdruck «nieder Alkyl» Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen wie Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl und tert.-Butyl.

Alkylreste mit 4 bis 12 Kohlenstoffatomen sind gerad- 45 kettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffreste wie beispielsweise Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Neopentyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,1-Dimethylpentyl, 1,1-Diäthylpropyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1-Isopropyl-3-methyl-but-1-yl, 1-Äthyl-1-methyl-butyl und Dodecyl. Der Ausdruck Cycloalkylalkyl umfasst 50 insbesondere auch solche Reste, in welchen der Alkylteil verzweigt ist.

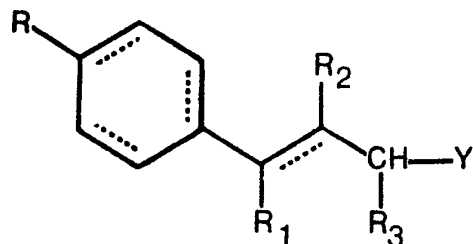
Der Ausdruck Aryl-nieder Alkyl umfasst sowohl im Arylring mono- oder di-nieder Alkyl als auch im nieder Alkylteil mono- oder di-nieder Alkyl substituierte Reste wie 55 beispielsweise Benzyl, Phenyläther, nieder Alkyl substituiertes Benzyl, wie Methylbenzyl, Dimethylbenzyl oder Naphthylmethyl oder wie beispielsweise 2-Phenyl-propan-2-yl oder 1-phenyl-1-äthyl.

Verbindungen der Formel I, soweit diese basischen Charakter aufweisen, bilden Salze mit organischen und anorganischen Säuren. Als Salze für die Verbindungen der Formel I kommen insbesondere Salze mit physiologisch verträglichen Säuren in Frage. Hierzu gehören vorzugsweise 60 die Halogenwasserstoffsäuren, wie z.B. die Chlorwasserstoffsäure und die Bromwasserstoffsäure, ferner Phosphorsäure, Salpetersäure, ausserdem mono- und bifunktionelle Carbonsäuren und Hydroxycarbonsäuren, wie z.B. Essigsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Zitronen-

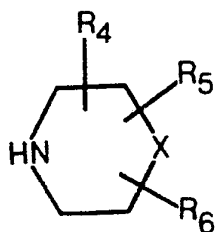
säure, Salizylsäure, Sorbinsäure und Milchsäure, und schliesslich Sulfonsäuren, wie die 1,5-Naphthalin-disulfonsäure. Die Herstellung von derartigen Salzen erfolgt in an sich bekannter Weise.

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung der erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen der Formel I zur Herstellung ihrer N-Oxide sowie fungizide Mittel, welche als Wirkstoffe die Verbindungen der Formel I oder ihre Säureadditionssalze enthalten.

Das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, dass man ein Halogenid der Formel



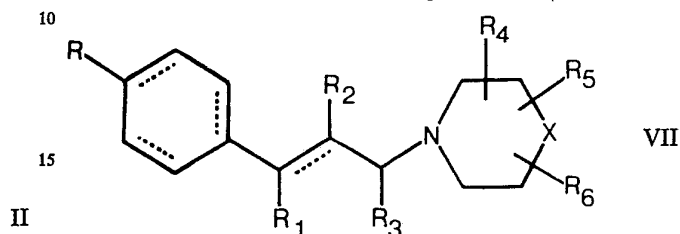
worin R, R₁, R₂, R₃ und die gestrichelten Bindungen die in Formel I angegebene Bedeutung besitzen und Y Chlor, Brom oder Jod bedeutet, mit einer Verbindung der Formel



worin R₄, R₅, R₆ und X, die in Formel I angegebene Bedeutung besitzen, umsetzt.

Die Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I, die basischen Charakter aufweisen, werden hergestellt, indem man eine erhaltene Verbindung der Formel I, die basischen Charakter besitzt, mit einer Säure umsetzt.

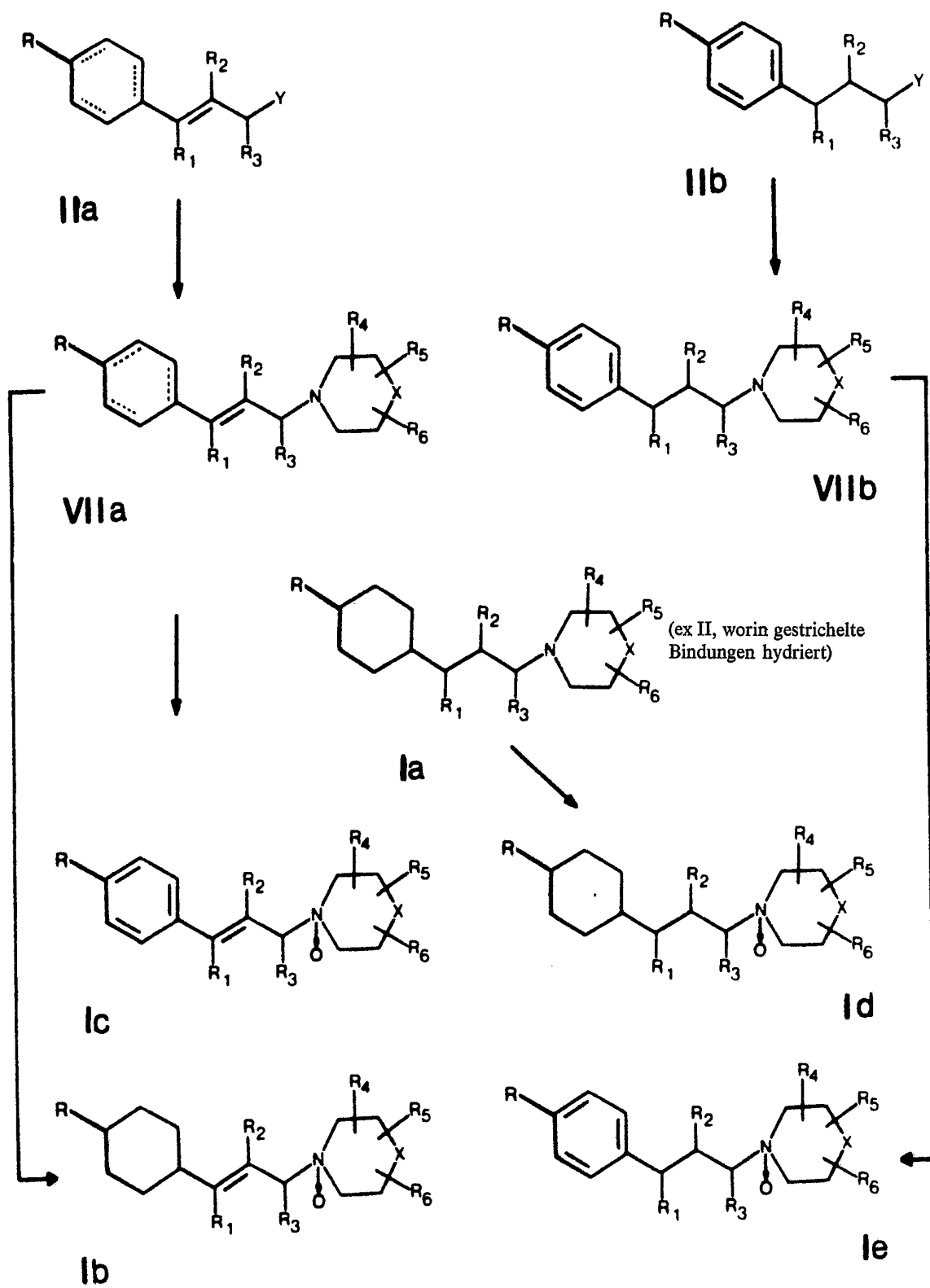
Zur Herstellung eines N-Oxids einer Verbindung der Formel I behandelt man eine Verbindung der Formel



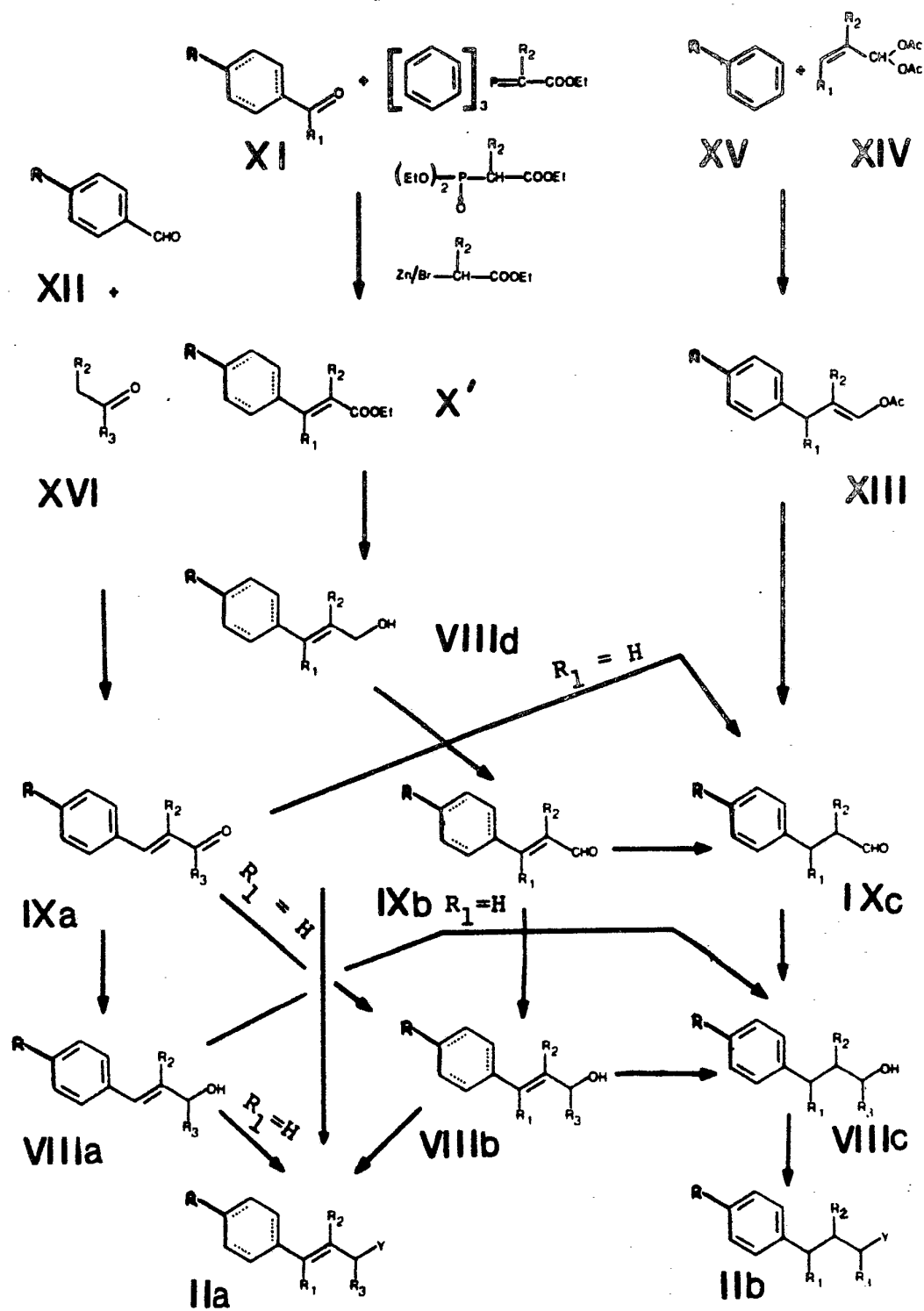
worin R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ und X und die gestrichelten Bindungen die in Formel I angegebene Bedeutung besitzen, mit Wasserstoffperoxid oder Persäuren.

Die nachstehend angegebenen römischen Ziffern beziehen sich auf die vorstehend angegebenen Strukturformeln und/oder auf die im nachstehenden Reaktionsschema angegebenen Strukturformeln und/oder auf die bei der nachstehenden Beschreibung der Herstellung der Ausgangsmaterialien angegebenen Strukturformeln. In den beiden Reaktionsschemata A und B sind die im Text angegebenen Formeln teilweise aufgeschlüsselt. So umfasst beispielsweise die oben angegebene Formel I die im Reaktionsschema A angegebenen Formeln Ia, VIIa und VIIb. In den Reaktionsschemata A und B besitzen die Symbole R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, X und die gestrichelten Bindungen die in Formel I und Y die in Formel II angegebenen Bedeutungen. Im Reaktionsschema B bedeutet Et den Äthylrest und Ac den Acetylrest.

Reaktionsschema A



Reaktionsschema B

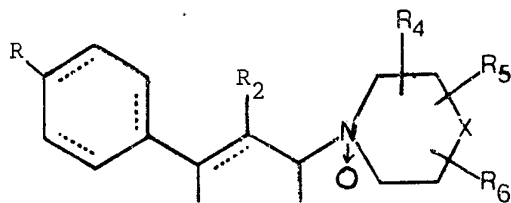


Im erfindungsgemässen Verfahren wird ein Halogenid der Formel II mit einem Amin der Formel III in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise in einem Äther wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder Dioxan in Gegenwart einer Base wie beispielsweise Triäthylamin oder einem Überschuss an Amin der Formel III umgesetzt.

Dient ein Halogenid der Formel II,a als Ausgangsmaterial, so wird vorzugsweise als Lösungsmittel Diäthyläther verwendet. Als Reaktionstemperatur eignet sich besonders ein Intervall zwischen 0°C und Rückflusstemperatur. Bevorzugt ist die Siedetemperatur des Reaktionsgemisches.

Wird die Alkylierung desamins mit einer Verbindung der Formel II,b durchgeführt, so sind als inerte Lösungsmittel höher siedende Alkohole bevorzugt. Besonders bevorzugt sind Äthylenglykol oder Glycerin. Das Gemisch wird vorzugsweise in einem Temperaturbereich zwischen 50°C und 150°C zur Reaktion gebracht. Besonders bevorzugt ist als Lösungsmittel Äthylenglykol und eine Temperatur von 100-110°C.

Die Verbindungen der Formel I werden in ihre N-Oxide, d.h. in die Verbindungen der Formel



worin R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, X und die gestrichelten Bindungen die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, übergeführt, indem man eine Verbindung der Formel I mit Wasserstoffperoxyd oder einer Persäure behandelt. Wenn eine Verbindung der Formel I,a, VII,a oder VII,b (vgl. Reaktionsschema A) als Ausgangsmaterial dient, kann diese Reaktion mit Wasserstoffperoxyd durchgeführt werden. Als Lösungsmittel dienen in diesem Fall Alkohole wie Methanol, Äthanol oder Isopropanol, wobei letzterer bevorzugt ist. Bevorzugte Reaktionstemperaturen liegen zwischen 0° und 50°C, besonders bevorzugt bei 40°C.

Dient eine Verbindung der Formel I,a oder VII,b als Ausgangsmaterial, so wird die Reaktion vorzugsweise mit Persäuren wie beispielsweise Peressigsäure, Perbenzoesäure, Metachlorperbenzoesäure, Peradipinsäure usw. oder mit Wasserstoffperoxyd in den entsprechenden Säuren oder Säureanhydriden durchgeführt. Als Lösungsmittel für die Persäuren dienen vorzugsweise halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Methylchlorid, Chloroform oder Äthylchlorid. Als Reaktionstemperaturen eignen sich die gleichen wie vorstehend für die Reaktion mit Wasserstoffperoxyd beschrieben.

Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel I sind solche worin R in der Bedeutung 1,1-Dimethylpropyl vorliegt. Eine weitere Gruppe von bevorzugten Verbindungen der Formel I sind solche, worin R den Phenylrest bedeutet.

Bevorzugte Verfahrensendprodukte der Formel I sind:

- 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-piperidin
- 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-3-methyl-piperidin
- 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-3,5-dimethyl-piperidin
- 4-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-2,6-dimethyl-morpholin
- 1-[3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-propyl]-piperidin
- 1-[3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-propyl]-3-methyl-piperidin

- 1-[3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-propyl]-3,5-dimethyl-piperidin
- 4-[3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-propyl]-2,6-dimethyl-morpholin
- 4-[3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-2-propenyl]-2,6-dimethyl-morpholin
- 1-[3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-2-propenyl]-piperidin
- 1-[3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-2-propenyl]-3-methyl-piperidin
- 1-[3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-2-propenyl]-3,5-dimethyl-piperidin
- 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-2-propenyl]-piperidin
- 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-2-propenyl]-3-methyl-piperidin
- 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-2-propenyl]-3,5-dimethyl-piperidin
- 4-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-2-propenyl]-2,6-dimethyl-morpholin
- 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-propyl]-piperidin
- 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-propyl]-3-methyl-piperidin
- 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-propyl]-3,5-dimethyl-piperidin
- 4-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-propyl]-2,6-dimethyl-morpholin
- 1-[3-(p-1,1-Dimethyl-pentyl)-phenyl]-2-methyl-propyl]-3-methyl-piperidin
- 1-[3-(p-1,1-Dimethyl-pentyl)-phenyl]-2-methyl-propyl]-piperidin
- 4-[3-(4-Biphenyl)-2-methyl-propyl]-2,6-dimethyl-morpholin
- 1-[3-(p-(α,α -Dimethyl-benzyl)-phenyl)-2-methyl-propyl]-piperidin
- 1-[3-(p-(α,α -Dimethyl-benzyl)-phenyl)-2-methyl-propyl]-3-methyl-piperidin
- 1-[3-(p-(α,α -Dimethyl-benzyl)-phenyl)-2-methyl-propyl]-3,5-dimethyl-piperidin
- 4-[3-(p-(α,α -Dimethyl-benzyl)-phenyl)-2-methyl-propyl]-2,6-dimethyl-morpholin
- 1-[3-(p-(α,α -Dimethyl-benzyl)-phenyl)-2,3-dimethyl-2-propenyl]-3,5-dimethyl-piperidin
- 1-[3-(p-(α,α -Dimethyl-benzyl)-phenyl)-2,3-dimethyl-propyl]-3,5-dimethyl-piperidin
- 1-[3-(4-(1-Cyclohexyl-1-methyl-äthyl)-cyclohexyl)-2-methyl-propyl]-piperidin
- 4-[3-(4-(1-Cyclohexyl-1-methyl-äthyl)-cyclohexyl)-2-methyl-propyl]-2,6-dimethyl-morpholin
- 1-[3-(p-(1-Cyclohexyl-1-methyl)-phenyl)-2-methyl-propyl]-piperidin
- 1-[3-(p-(1-Cyclohexyl-1-methyl)-2-methyl-propyl)-3,5-dimethyl-piperidin
- 4-[3-(p-(1-Cyclohexyl-1-methyl)-phenyl)-2-methyl-propyl]-2,6-dimethyl-morpholin

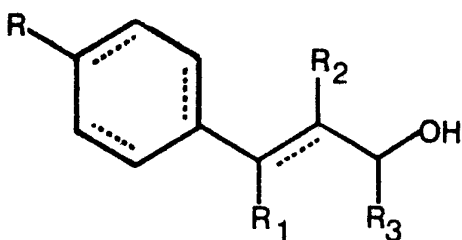
Weitere Verfahrensendprodukte der Formel I sind:

- 4-[3-(p-Neopentyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-2,6-dimethyl-morpholin
- 1-[3-(p-Neopentyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-piperidin
- 1-[3-(p-Neopentyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-3-methyl-piperidin
- 1-[3-(p-Isobutyl)-2-methyl-propyl]-piperidin
- 4-[3-(p-Isobutyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-2,6-dimethyl-morpholin;

1-{3-[p-(1,1-Diäthyl-propyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-piperidin;
 1-[3-(p-Biphenyl)-2-methyl-propyl]-piperidin
 1-[3-(p-Biphenyl)-2-methyl-propyl]-3-methyl-piperidin
 1-[3-(p-tert-Butyl-phenyl)-2-äthyl-propyl]-piperidin
 1-[3-(p-tert-Butyl-phenyl)-2-äthyl-propyl]-3-methyl-piperidin
 1-[2-(p-tert-Butyl-benzyl)-3-methyl-butyl]-piperidin
 1-[2-(p-tert-Butyl-benzyl)-3-methyl-butyl]-3-methyl-piperidin
 1-[2-(p-tert-Butyl-benzyl)-decyl]-piperidin
 1-[2-(p-tert-Butyl-benzyl)-decyl]-3-methyl-piperidin
 1-{3-[p-(1-Äthyl-1-methyl-butyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-piperidin
 4-{3-[p-(1-Äthyl-1-methyl-butyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-2,6-dimethyl-morpholin
 1-{3-[p-(1,2-Dimethyl-propyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-piperidin
 4-{3-[p-(1,2-Dimethyl-propyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-2,6-dimethyl-morpholin
 1-{3-[p-(1-Isopropyl-3-methyl-butyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-piperidin
 4-{3-[p-(1-Isopropyl-3-methyl-butyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-2,6-dimethyl-morpholin
 1-{3-[p-(2-Cyclohexyl-1,1-dimethyl-äthyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-piperidin
 4-{3-[p-(2-Cyclohexyl-1,1-dimethyl-äthyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-2,6-dimethyl-morpholin
 1-{3-[p-(1-Propyl-1-methyl-pentyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-piperidin
 4-{3-[p-(1-Propyl-1-methyl-pentyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-2,6-dimethyl-morpholin
 1-{3-[p-(1-Propyl-1-methyl-pentyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-3,5-dimethyl-piperidin
 1-[3-(4-Biphenyl)-2-methyl-propyl]-3-äthyl-piperidin
 1-[3-(4-Benzyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-piperidin
 4-[3-(4-Benzyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-2,6-dimethyl-morpholin.

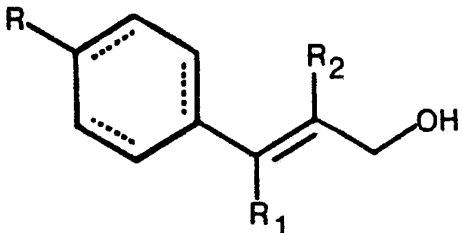
Die Ausgangsmaterialien der Formel II sind teilweise neu.

Die Halogenide der Formel II können aus dem entsprechenden Alkohol der Formel



VIII

oder

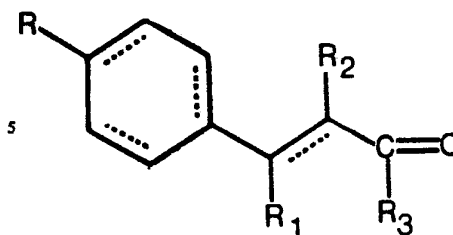


VIII d

mit einem Phosphorhalogenid wie beispielsweise Phosphortribromid, Phosphortrichlorid, Phosphorpentabromid oder Phosphorpentachlorid mit oder ohne Zusatz einer tertiären Base in an sich bekannter Weise hergestellt werden.

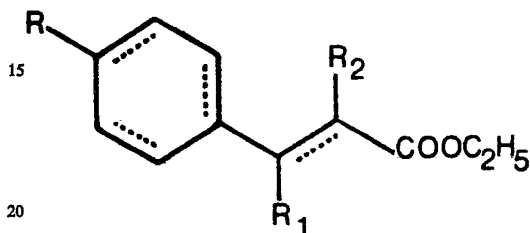
Der Alkohol der Formel VIII oder VIII,d wird aus einer Verbindung der Formel

8



IX

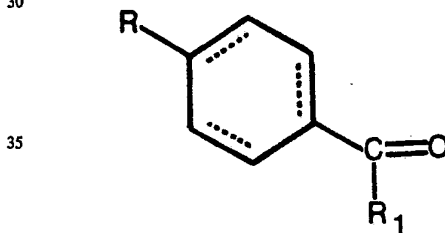
10
oder



X

durch Reduktion mit einem geeigneten komplexen Hydrid in an sich bekannter Weise erhalten. Geeignete komplexe Hydride zur Reduktion einer Verbindung der Formel IX sind beispielsweise Borhydride wie Natriumborhydrid oder Alanate wie Lithiumaluminiumhydrid. Zur Reduktion einer Verbindung der Formel X ist Lithiumaluminiumhydrid geeignet. Die Verbindungen der Formeln IX und X werden aus dem Aldehyd bzw. Keton der Formel

30



XI

35

40 durch eine Wittig-, Horner- oder Reformatzky-Reaktion gewonnen (vgl. Reaktionsschema B).

Als Beispiel für die Wittig- und die Horner-Reaktion wird auf Synthesis (1974), Seite 122ff verwiesen. In dieser Literaturstelle ist auch die einschlägige Sekundärliteratur zitiert. Beispiele für die Reformatzky-Reaktion sind in Bull. Soc. Chim. France (1961), Seite 2145ff beschrieben. In dieser Literaturstelle ist auch eine ausführliche Bibliographie zur Reformatzky-Reaktion angegeben.

Zur Herstellung einer Verbindung der Formel IX,a, 50 worin R₂ und R₃ Alkyl oder R₂ Alkyl und R₃ Wasserstoff bedeuten, wird der Aldehyd der Formel XII mit dem Keton bzw. Aldehyd der Formel XVI im Sinne einer an sich bekannten Claisen-Schmidt-Kondensation umgesetzt. Einschlägige Literatur ist in «Namenreaktionen der organischen Chemie», Dr. Alfred Hüthig Verlag GmbH, Heidelberg 1961, Seite 94, angegeben.

Eine Verbindung der Formel IX,c wird aus einer Verbindung der Formel XIII durch Verseifung in an sich bekannter Weise gewonnen. Die Reaktion wird beispielsweise 60 wie in Bull. Soc. Chim. France (1961), Seite 1194ff beschrieben, durchgeführt. Die Verbindung der Formel XIII wird aus den Verbindungen XV und XIV durch Friedel-Crafts-Reaktion ebenfalls in an sich bekannter Weise hergestellt. Es kann beispielsweise diese Friedel-Crafts-Reaktion in Analogie zu den Beispielen, die in der vorstehend genannten Literaturstelle angegeben sind, durchgeführt werden.

Eine Verbindung der Formel VIII,d wird zu einer Verbindung der Formel IX,b in an sich bekannter Weise oxy-

diert. Beispielsweise können die in J. Org. Chem. 39, 3304 (1974) beschriebenen Methoden zur Anwendung gelangen.

Die Verbindung der Formel IX,b oder IX,c kann in an sich bekannter Weise mittels Grignard-Reaktion in die Verbindung der Formel VIII,b oder VIII,c übergeführt werden. Liegt R_3 in Verbindung IX,a in der Bedeutung Wasserstoff vor, so wird mittels Grignard-Reaktion ebenfalls die Verbindung VIII,b erhalten, worin R_3 von Wasserstoff verschieden ist. Bezüglich der Grignard-Reaktion wird auf die Monographie «Grignard Reactions of Nonmetallic Substrates», Verlag Prentice-Hall Inc., New York 1954, verwiesen.

Eine Verbindung der Formel IX,a IX,b, VIII,a oder VIII,b wird in eine Verbindung der Formel IX,c oder VIII,c in an sich bekannter Weise übergeführt, indem man das Ausgangsmaterial in einem Alkohol, vorzugsweise Methanol oder Äthanol, gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser und wasserlöslichen anorganischen Basen wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Calciumhydroxid, löst und in Gegenwart von Palladiumkohle bei Raumtemperatur hydriert.

Bevorzugte Ausgangsmaterialien der Formel IX,b und IX,c sind:

p-tert-Amyl- α,β -dimethyl-zimtaldehyd
 p-(α,α -Dimethyl-benzyl)- α,β -dimethyl-zimtaldehyd
 3-(p-Isobutyl-phenyl)-2-methyl-propionaldehyd
 3-(p-Neopentyl-phenyl)-2-methyl-propionaldehyd
 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propionaldehyd
 3-[p-(1,1-Dimethyl-pentyl)-phenyl]-2-methyl-propionaldehyd
 3-[p-(1,1-Diäthyl-propyl)-phenyl]-2-methyl-propionaldehyd
 3-(p-tert-Butyl-phenyl)-2-äthyl-propionaldehyd
 3-(p-tert-Butyl-phenyl)-2-isopropyl-propionaldehyd
 3-(p-Cyclohexyl-phenyl)-2-methyl-propionaldehyd
 3-p-Biphenyl-2-methyl-propionaldehyd
 3-(p-tert-Butyl-phenyl)-2-octyl-propionaldehyd
 3-[p-(1-Propyl-1-methyl-pentyl)-phenyl]-2-methyl-propionaldehyd
 3-[p-(1-Äthyl-1-methyl-butyl)-phenyl]-2-methyl-propionaldehyd
 3-[p-(1,2-Dimethyl-propyl)-phenyl]-2-methyl-propionaldehyd
 3-[p-(1-Isopropyl-3-methyl-butyl)-phenyl]-2-methyl-propionaldehyd
 3-[p-(α,α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2-methyl-propionaldehyd
 3-[4-(1-Cyclohexyl-1-methyl-äthyl)-cyclohexyl]-2-methyl-propionaldehyd
 3-[p-(1-Cyclohexyl-1-methyl)-phenyl]-2-methyl-propionaldehyd.

Bevorzugte Ausgangsmaterialien der Formel II,a im erfindungsgemässen Verfahren sind:

3-(p-tert-Amyl-phenyl)-1-methyl-allylbromid
 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-allylbromid
 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-3-methyl-allylbromid
 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-1,2-dimethyl-allylbromid
 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-1,3-dimethyl-allylbromid
 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-allylbromid
 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-1,2,3-trimethyl-allylbromid
 3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-allylbromid
 3-[p-(α,α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2,3-dimethyl-allylbromid.

Bevorzugte Ausgangsmaterialien der Formel II,b im erfindungsgemässen Verfahren sind:

3-(p-tert-Amyl-phenyl)-1-methyl-propylbromid
 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propylbromid
 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-3-methyl-propylbromid

3-(p-tert-Amyl-phenyl)-1,2-dimethyl-propylbromid
 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-1,3-dimethyl-propylbromid
 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-propylbromid
 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-1,2,3-trimethyl-propylbromid
 3-(4-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propylbromid
 3-[p-(α,α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2,3-dimethyl-propylbromid.

Die Verbindungen der Formeln I und I' besitzen fungizide Wirkung und können dementsprechend zur Bekämpfung von Fungi in der Landwirtschaft und im Gartenbau Verwendung finden. Die Verbindungen eignen sich besonders zur Bekämpfung von echten Mehltaupilzen wie beispielsweise Erysiphe graminis (Getreidemehltau), Erysiphe cichoracearum (Gurkenmehltau), Podosphaera leucotricha (Apfelmehltau), Sphaerotheca pannosa (Rosenmehltau), Oidium tuckeri (echter Rebmehltau); Rostkrankheiten wie beispielsweise solche der Gattungen Puccinia, Uromyces und Hemileia insbesondere Puccinia graminis (Getreideschwarzrost), Puccinia coronata (Haferkronenrost), Puccinia sorghi (Maisrost), Puccinia striiformis (Getreidegelbrost), Puccinia recondita (Getreidebraunrost), Uromyces fabae und appendiculatus (Buschbohnenrost) sowie gegen Hemileia vastatrix (Kaffeerost) und Phragmidium mucronatum (Rosenrost).

Ferner wirken verschiedene dieser Verbindungen auch gegen folgende phytopathogenen Pilze:

Ustilago avenae (Flugbrand), Venturia inaequalis (Apfelschorf), Cercospora arachidicola (Erdnuss-Blattfleckkrankheit), Ophiobolus graminis (Getreide-Fusskrankheit), Septoria nodorum (Getreideblatt- und Spelzbräune) oder Marssonina rosae (Rosen-Sternrusstau). Einzelne Substanzen aus dieser Verbindungsklasse besitzen ausgeprägte Nebenwirkungen gegen verschiedene Species folgender Gattungen: Rhizoctonia, Tilletia, Helminthosporium sowie auch teilweise gegen Perospora, Coniophora, Lenzites, Corticium, Thielaviopsis und Fusarium.

Ausserdem wirken Verbindungen der Formeln I und I' auch gegen phytopathogene Bakterien wie beispielsweise Xanthomonas vesicatoria, Xanthomonas oryzae und andere Xanthomonaden sowie auch gegen verschiedene Arten von Erwinia, z.B. Erwinia tracheiphila.

Gewisse Verbindungen der Formeln I und I' wirken auch als Insektizide und Akarizide, wobei sich zum Teil auch Insektenwuchs-regulatorische Effekte und anti-feedant-Wirkungen zeigen. So erbrachte z.B. 1-{3-[p-Isopropyl-3-methyl-butyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-3,4-dimethyl-piperidin im Larvizid-Test mit Adoxophyes orana in einer Dosierung von 10^{-6} g/cm² eine Wirkung von 100%.

Wie aus den nachstehenden biologischen Beispielen hervorgeht, wirken die Verbindungen der Formeln I und I' unter Gewächshausbedingungen bereits bei einer Konzentration von 5 mg bis 500 mg Wirksubstanz pro Liter Spritzbrühe. Im Freiland werden vorteilhaft Konzentrationen von 100 g bis 2500 g Wirksubstanz der Formel I oder I' pro Hektar und Behandlung zur Anwendung gebracht. Beispielsweise wird zur erfolgreichen Getreidemehltaubekämpfung eine Konzentration von 200 g bis 1000 g, vorzugsweise 200 g bis 600 g Wirksubstanz pro Hektar und Anwendung mit Vorteil benutzt. Zur Getreiderostbekämpfung werden vorzugsweise Konzentrationen von 500 g bis 2500 g, besonders bevorzugt hinsichtlich der wirksamsten Vertreter 500 g bis 2000 g Wirksubstanz pro Hektar und Anwendung eingesetzt.

Ein Teil der Verbindungen der Formeln I und I' zeichnet sich durch hohe systematische Wirkungsentfaltung aus. Durch Sekundärverteilung der Wirksubstanz (Gasphasen-

wirkung) können auch nicht behandelte Pflanzenteile geschützt werden.

Für praktische Zwecke können die Verbindungen der Formeln I und I' als für Wirbeltiere weitgehend ungiftig qualifiziert werden. Die Toxizität der Verbindungen der Formeln I und I' liegt im Durchschnitt oberhalb 1000 mg pro kg Körpergewicht beim akuten Toxizitätstest an der Maus. Einzelne Vertreter zeigen LD₅₀-Werte an der Maus zwischen 400 und 1000 mg pro kg Körpergewicht, andere Vertreter zeigen LD₅₀-Werte, die zwischen 1000 und 10 000 mg pro kg Körpergewicht im akuten Toxizitätstest an der Maus liegen.

Die nachstehend beschriebenen biologischen Versuche illustrieren die Wirkung der Verbindungen der Formeln I und I' und die Resultate sind in den Tabellen zusammengefasst.

a) *Erysiphe graminis*

30-40 Gerstenkeimlinge der Sorte HERTA (verteilt auf 2 Töpfe mit 7 cm Durchmesser) wurden jeweils im Einblattstadium mit einer wässrigen Dispersion der Testsubstanz (wie allgemein üblich aufbereitet als Spritzpulver) allseitig gründlich besprüht und anschliessend bei 22-26°C, 80% rel. Luftfeuchtigkeit und einer Photoperiode von 16 Stunden im Gewächshaus weiterkultiviert. Die Infektion erfolgte 2 Tage nach der Behandlung durch Bestäuben der Versuchspflanzen mit Konidien von *Erysiphe graminis*. 7 Tage nach der Infektion wurde die durch *Erysiphe graminis* befallene Blattfläche in % gegenüber derjenigen der infizierten, nicht behandelten Kontrolle ermittelt. Die Resultate sind in Tabelle I zusammengefasst.

b) *Puccinia coronata*

30-40 Haferkeimlinge der Sorte FLAEMINGSKRONE (verteilt auf 2 Töpfe mit 7 cm Durchmesser) wurden jeweils im Einblattstadium mit einer wässrigen Dispersion der

Testsubstanz (wie allgemein üblich aufbereitet als Spritzpulver) allseitig gründlich besprüht und anschliessend in einer Klimakabine bei 17°C, 70-80% rel. Luftfeuchtigkeit und einer Photoperiode von 16 Stunden weiterkultiviert. Nach 2 Tagen erfolgte die Infektion der Versuchspflanzen durch Besprühen mit in dest. Wasser suspendierten Uredosporen (300 000 Sporen/ml) von *Puccinia coronata*. Danach wurden die Pflanzen während 24 Stunden bei 20°C und einer Luftfeuchtigkeit von über 90% im Dunkeln inkubiert und anschliessend in ein Gewächshaus mit einer Temperatur von 22-26°C, einer rel. Luftfeuchtigkeit von 70% und einer Photoperiode von 18 Stunden überführt. Am 9. Tage nach der Infektion wurde die durch *Puccinia coronata* befallene Blattfläche in % gegenüber der infizierten, nicht behandelten Kontrolle ermittelt. Die Resultate sind in Tabelle I zusammengefasst.

c) *Venturia inaequalis*

3 Apfelpflänzchen (verteilt auf 3 Töpfe mit 5 cm Durchmesser) aus Samen der Sorte GOLDEN DELICIOUS wurden im 4- bis 5-Blattstadium mit einer wässrigen Dispersion der Testsubstanz (wie allgemein üblich aufbereitet als Spritzpulver) allseitig gründlich besprüht. Die behandelten Pflanzen wurden anschliessend während 2 Tagen bei 17°C, 70-80% rel. Luftfeuchtigkeit und einer Photoperiode von 14 Stunden weiterkultiviert. Danach erfolgte die Infektion der Apfelsämlinge durch Besprühen mit in dest. Wasser suspendierten Konidien (200 000 Konidien/ml) von *Venturia inaequalis*. Nach der Infektion wurden die Pflanzen im Dunkeln während 48 Stunden bei 16-18°C und einer rel. Luftfeuchtigkeit von über 90% inkubiert und anschliessend in ein schattiertes Gewächshaus mit einer Temperatur von 22-26°C und einer rel. Luftfeuchtigkeit von über 80% überführt. Am 13. Tage nach der Infektion erfolgte die Ermittlung der durch *Venturia inaequalis* befallenen Blattfläche gegenüber der infizierten, nicht behandelten Kontrolle. Die Resultate sind in Tabelle II zusammengefasst.

TABELLE I

Substanz	Konzentration (im mg/l Spritzbrühe)	Wirkung (in %)	
		<i>Erysiphe graminis</i>	<i>Puccinia coronata</i>
1-{3-[p-(1,1-Diäthyl-propyl)- -phenyl]-2-methyl-propyl}-piper- idin	500	100	—
	160	100	100
	50	97	50
	16	85	10
	5	55	0
1-{3-[p-(1,1-Diäthyl-propyl)- -phenyl]-2-methyl-propyl}-3- -methyl-piperidin	500	100	100
	160	100	100
	50	100	90
	16	95	10
	5	75	0
1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2- -methyl-propyl]-piperidin	500	100	100
	160	100	98
	50	100	87
	16	90	20
	5	85	10
1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl- -propyl]-3-methyl-piperidin	500	100	100
	160	100	100
	50	100	93
	16	95	40
	5	60	0

TABELLE I (Fortsetzung)

Substanz	Konzentration (im mg/l Spritzbrühe)	Wirkung (in %)	
		Erysiphe graminis	Puccinia coronata
1-{3-[p-(1,1-Dimethyl-pentyl)-phe- nyl]-2-methyl-propyl}-piperidin	500	100	100
	160	100	35
	50	95	10
	16	85	0
	5	75	0
1-{3-[p-(1,1-Dimethyl-pentyl)-phe- nyl]-2-methyl-propyl}-3-methyl- piperidin	500	100	—
	160	100	100
	50	98	92
	16	85	80
	5	75	20
4-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl- propyl]-2,6-dimethyl-morpholin	500	100	100
	160	95	95
	50	93	70
	16	85	10
	5	65	0
1-[3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2- methyl-propyl]-piperidin	500	100	100
	160	95	100
	50	85	98
	16	80	60
	5	65	0
1-[3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2- methyl-2-propenyl]-piperidin	500	100	—
	160	95	98
	50	85	93
	16	65	65
	5	60	0
1-{3-[p-(1-Isopropyl-3-methyl- -butyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}- piperidin	500	100	—
	160	98	100
	50	80	30
	16	75	10
	5	55	0
1-{3-[p-(1-Äthyl-1-methyl-butyl)- -phenyl]-2-methyl-propyl}-piperidin	500	—	100
	160	100	98
	50	90	45
	16	40	20
	5	5	0
4-{3-[p-(1-Äthyl-1-methyl-butyl)- -phenyl]-2-methyl-propyl}-2,6-di- methyl-morpholin	500	—	100
	160	98	100
	50	85	50
	16	20	10
	5	0	0
4-[3-(4-Biphenyl)-2-methyl- -propyl]-2,6-dimethyl-morpholin	500	100	—
	160	100	100
	50	93	90
	16	85	20
	5	75	10
1-{3-[p-(α,α -Dimethyl-benzyl)- -phenyl]-2-methyl-propyl}-piperidin	500	—	100
	160	100	100
	50	95	100
	16	75	85
	5	70	65
1-{3-[p-(α,α -Dimethyl-benzyl)- -phenyl]-2-methyl-propyl}-3-methyl- piperidin	500	100	100
	160	100	100
	50	98	100
	16	90	100
	5	85	97

TABELLE I (Fortsetzung)

Substanz	Konzentration (in mg/l Spritzbrühe)	Wirkung (in %)	
		Erysiphe graminis	Puccinia coronata
4-{3-[p-(α,α -Dimethyl-benzyl)- -phenyl]-2-methyl-propyl}-2,6- -dimethyl-morpholin	500	100	100
	160	100	100
	50	95	100
	16	95	98
	5	90	40

TABELLE II
(*Venturia inaequalis*)

Substanz	Konzentration (in mg/l Spritzbrühe)	Wirkung (in %)
1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)- -2-methyl-propyl]-piperidin	500	100
	160	10
	50	0
	16	0
	5	0
1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)- -2-methyl-propyl]-3-methyl- -piperidin	500	100
	160	80
	50	50
	16	0
	5	0
1-{3-[p-(1,1-Dimethyl- -pentyl)-phenyl]-2-methyl- -propyl}-piperidin	500	100
	160	95
	50	90
	16	30
	5	10
4-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)- -2-methyl-propyl]-2,6-di- methyl-morpholin	500	100
	160	100
	50	90
	16	50
	5	10
4-{3-[p-(α,α -Dimethyl- -benzyl)-phenyl]-2-methyl- -propyl}-2,6-dimethyl- -morpholin	500	100
	160	100
	50	100
	16	90
	5	70
4-{3-[p-(1-Äthyl-1-methyl- -butyl)-phenyl]-2-methyl- -propyl}-2,6-dimethyl- -morpholin	500	100
	160	100
	50	95
	16	50
	5	30

Die Verwendung der erfindungsgemässen Mittel kann nach den im Pflanzenschutz üblichen Applikationsmethoden erfolgen. Ein Gemisch kann in geeigneten Lösungsmitteln gelöst, in Emulsionen oder Dispersionen übergeführt, oder auf geeignete Trägerstoffe aufgebracht werden. Ausser den inerten Verteilungsmitteln kann man der Mischung auch noch konventionelle insektizide, akarizide, bakterizide und/oder andere fungizide Verbindungen zusetzen, so dass man Pflanzenschutzmittel mit einer grossen Wirkungsbreite erhält. Genannt seien beispielsweise: O,O-Dimethyl-S-(1,2-dicarbäthoxyäthyl)-dithiophosphat, O,O-Diäthyl-O-(p-nitrophenyl)-thiophosphat, γ -Hexachlorcyclohexan, 2,2-bis-(p-

-Äthylphenyl)-1,1-dichloräthan, p-Chlorbenzyl-p-chlorphenyl-sulfid, 2,2-bis-(p-Chlorphenyl)-1,1,1-trichloräthanol, Zink-äthyl-bisdithiocarbamat, N-Trichlormethyl-thiotetrahydrophthalimid, Schwefel usw.

Zur Herstellung von pulverförmigen Präparaten kommen verschiedene inerte pulverförmige Trägerstoffe in Frage, wie z.B. Kaolin, Bentonit, Talkum, Schlammkreide, Magnesiumcarbonat oder Kieselgur. Die aktiven Komponenten werden mit solchen Trägerstoffen vermischt, z.B. durch Zusammenmahlen; oder man imprägniert den inerten Trägerstoff mit einer Lösung der aktiven Komponenten und entfernt dann das Lösungsmittel durch Abdunsten, Erhitzen oder durch Absaugen unter vermindertem Druck. Solche pulverförmigen Präparate können als Stäubemittel mit Hilfe der üblichen Verstäubergeräte auf die zu schützenden Pflanzen aufgebracht werden. Durch Zusatz von Netz- und/oder Dispergiermitteln kann man solche pulverförmige Präparate mit Wasser leicht benetzbar machen, so dass sie in Form von wässrigen Suspensionen als Spritzmittel anwendbar sind.

Zur Herstellung emulgierbarer Konzentrate können die aktiven Stoffe beispielsweise mit einem Emulgiermittel gemischt oder auch in einem inerten Lösungsmittel gelöst und mit einem Emulgator gemischt werden. Durch Verdünnen solcher Konzentrate mit Wasser erhält man gebrauchsfertige Emulsionen.

Die Wirkstoffe der Formeln I und I' sind teilweise aufgrund ihrer fungistatischen und fungiziden Wirkung auch geeignet zur Bekämpfung von Infektionen, die durch Pilze und Hefen hervorgerufen werden, beispielsweise der *Genera Candida*, *Trichophyten* oder *Histoplasma*. Sie sind insbesondere wirksam gegen *Candida*-Arten wie *Candida albicans* und eignen sich vorzugsweise zur lokalen Therapie oberflächlicher Infektionen der Haut und der Schleimhäute, insbesondere des Genitaltraktes, beispielsweise Vaginitis, speziell verursacht durch *Candida*. Die Applikationsform der Wahl ist die lokale, so dass die Wirkstoffe als therapeutisch aktive Präparate in Form von Salben, Zäpfchen, Suppositorien, Ovula oder anderen geeigneten Formen zur Anwendung kommen können.

Die Herstellung der pharmazeutischen Präparate kann in an sich bekannter Weise durch Vermischen der Wirkstoffe mit üblichen organischen oder anorganischen inerten Trägermaterialien und/oder Hilfsstoffe, wie Wasser, Gelatine, Milchsücker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole, Vaseline, Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netz- oder Emulgiermittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer, erfolgen.

Die Dosierung erfolgt nach individuellen Erfordernissen, jedoch dürfte eine Applikation von täglich 1-2 Tabletten die 100 mg Wirkstoff enthalten während weniger Tage eine bevorzugte Dosierung darstellen. Die Salben enthalten zweckmässigerweise 0,3%-5%, vorzugsweise 0,5%-2%, besonders bevorzugt 0,5%-1% an Wirkstoff. Die nachstehenden Versuchsberichte und die in Tabelle III angegebenen

Resultate geben dem Fachmann ebenfalls die notwendige Information für die Dosierung der Wirkstoffe.

a) *Test: Candida albicans in vitro*

Methode: Eine standardisierte Suspension der Hefeform von *Candida albicans* Stamm H 29 (ca. 300 Zellen/5 ml, das Fünzigfache der zum Angehen der Kultur notwendigen geringsten Keimzahl) wird gleichzeitig mit geeigneten Präparatlösungen in verflüssigten und auf 50°C abgekühlten Agarnährboden nach Rowley und Huber eingegossen. Lösung der Präparate in Wasser oder Polyäthylenglykol (Carbowax 400). Präparate, die weder in Wasser noch in Polyäthylenglykol löslich sind, werden fein suspendiert. Endkonzentrationen der Präparate im Nährboden 100, 10 und 1 mcg/ml. Endkonzentration von Polyäthylenglykol 5%. 7 Tage Bebrütung bei 37°C.

Auswertung: Ablesung des Pilzwachstums mit bloßem Auge.

Resultate: Angabe der minimalen Präparatkonzentration in mcg/ml, die das Wachstum des Pilzes vollständig verhindert (MHC). Die Resultate sind für einige Beispiele in der nachstehenden Tabelle III zusammengefasst.

b) *Test: Trichophyton mentagrophytes in vitro*

Methode: Eine standardisierte Suspension der Hefeform von Konidien (Sporen) von *Trichophyton mentagrophytes* Stamm 109 (ca. das Fünzigfache der zum Angehen der Kultur notwendigen geringsten Keimzahl) wird gleichzeitig mit geeigneten Präparatlösungen in verflüssigten und auf 50°C abgekühlten Agarnährboden nach Rowley und Huber ein-

gegossen. Lösung der Präparate in Wasser oder Polyäthylenglykol (Carbowax 400). Präparate, die weder in Wasser noch in Polyäthylenglykol löslich sind, werden fein suspendiert. Endkonzentrationen der Präparate im Nährboden 100, 10, 1, 0,1 und 0,01 mcg/ml. Endkonzentration von Polyäthylenglykol 5%. 7 Tage Bebrütung bei 37°C.

Auswertung: Ablesung des Pilzwachstums mit bloßem Auge.

Resultate: Angabe der minimalen Präparatkonzentration in mcg/ml, die das Wachstum des Pilzes vollständig verhindert (MHC). Die Resultate sind für einige Beispiele in der nachstehenden Tabelle III zusammengefasst.

c) *Test: Histoplasma capsulatum in vitro*

Methode: Eine standardisierte Suspension der Hefeform von *Histoplasma capsulatum* Stamm Hist 2 (ca. das Fünzigfache der zum Angehen der Kultur notwendigen geringsten Keimzahl) wird gleichzeitig mit geeigneten Präparatlösungen in verflüssigten und auf 50°C abgekühlten Agarnährboden nach Rowley und Huber eingegossen. Lösung der Präparate in Wasser oder Polyäthylenglykol (Carbowax 400). Präparate, die weder in Wasser noch in Polyäthylenglykol löslich sind, werden fein suspendiert. Endkonzentration der Präparate im Nährboden 100, 10, 1, 0,1 und 0,01 mcg/ml. Endkonzentration von Polyäthylenglykol 5%. 12 Tage Bebrütung bei 28°C.

Auswertung: Ablesung des Pilzwachstums mit bloßem Auge.

Resultate: Angabe der minimalen Präparatkonzentration in mcg/ml, die das Wachstum des Pilzes vollständig verhindert (MHC). Die Resultate sind für einige Beispiele in der nachstehenden Tabelle III zusammengefasst.

TABELLE III

MHC (µg/ml)

Substanz	<i>Candida albicans</i>	TRICHOPHYTON mentagr.	HISTOPLASMA capsulatum
1-[3-(p-Isobutyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-piperidin	10	1	1
1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-piperidin	10	0,01	0,01
1-{3-[p-(α,α-Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-piperidin	10	1	0,01
4-{3-[p-(α,α-Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-2,6-dimethyl-morpholin	0,01	1	0,01
4-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-2,6-dimethyl-morpholin	1	0,1	0,1
1-{3-[p-(1,1-Dimethyl-pentyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-piperidin	1	0,1	0,01
1-{3-[p-(1,1-Dimethyl-pentyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-3-methyl-piperidin	1	1	0,01
1-{3-[p-(α,α-Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-3-methyl-piperidin	1	1	0,01
1-{3-[p-(1,2-Dimethyl-propyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-piperidin	10	1	0,1

MHC = minimale Hemmkonzentration

Die angegebenen Werte stellen grösstenteils Maximalwerte dar, d.h. die minimale Hemmkonzentration kann tiefer liegen.

Die Wirkstoffe der Formeln I und I' zeigen die vorstehend beschriebene antimykotische Wirkung ebenfalls in «in vivo»-Versuchen.

Die nachstehenden Beispiele illustrieren die Erfindung. Alle Temperaturen sind in °C angegeben.

I. Herstellung des in den biologischen Versuchen verwendeten Spritzpulvers und weiterer Formulierungen:

1. *Spritzpulver für alle Verbindungen der Formeln I und I'*

Beispiel 1

	w/w % *
Wirkstoff	25,0
a) Silcasil S (BAYER)	25,0
b) Tylose MH 1000 (HOECHST)	1,0
Na-oleat	2,0
c) Imbentin N-52 (KOLB)	3,0
d) Ekapersol N (UGINE-KUHLMANN)	10,0
Kaolin B 24	34,0
	100,0

- a) feinteilige hydratisierte Kieselsäure
- b) Methylhydroxyäthylcellulose
- c) Nonylphenol-Äthylenoxid-Addukt
- d) Na-Salz der Dinaphthylmethandisulfosäure

* Gewichtsprozent

Die festen Wirkstoffe werden mit Silcasil S vermischt bzw. flüssige Wirkstoffe auf Silcasil S aufgezogen. Die übrigen Zuschlagsstoffe werden zugegeben und das Ganze in einer geeigneten Vorrichtung homogen vermischt. Das entstandene Pulver wird nun in einem geeigneten Mahlaggregat (z.B. Stiftenmühle, Hammermühle, Kugelmühle, Luftstrahlmühle usw.) feingemahlen und hernach nochmals gemischt.

2. *Saatbeizmittel für alle Verbindungen der Formeln I und I'*

Beispiel 2

	% w/w
Wirkstoff	20,0
Ca-silikat	20,0
Rotes Eisenoxidpigment	8,0
Roter Xanthan-Farbstoff (Color Index: Solvent Red 49)	0,5
Stärkehydrolysat-Pulver (Dextrin)	2,0
Sulfitzellstoffablauge-Pulver	3,2
Na-Butylnaphthylsulfonat	2,0
Kaolin b 24	44,3
	100,0

Der feste Wirkstoff wird mit Calciumsilikat vermischt bzw. flüssiger Wirkstoff auf Calciumsilikat aufgezogen. Die übrigen Zuschlagsstoffe werden zugegeben und das Ganze gemischt und gemahlen (vgl. Beispiel 1). Das vorliegende rote Pulver kann tel quel als Trockenbeizmittel oder mit Wasser verdünnt als Nassbeizmittel für Saatgut verwendet werden.

3. *Emulgierbare Konzentrate für öllösliche Verbindungen der Formeln I und I'*

Beispiel 3

	g/L
Wirkstoff (z.B. 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-piperidin usw.)	500
Ricinusöl-Äthylenoxid-Addukt	100
Ca-Salz der Dodecylbenzolsulfonsäure	50
10 Aromatisches Lösungsmittel (Gemisch von C ₁₀ -Alkyl-benzolen)	ad 1000 ml

Der Wirkstoff wird in einem Anteil des aromatischen Lösungsmittels gelöst, hernach die übrigen Zuschlagsstoffe 15 zugesetzt, gelöst und mit dem Lösungsmittel zur Marke gestellt. Das vorliegende Produkt wird zur Herstellung der gebrauchsfertigen Spritzbrühe in Wasser gegeben, wobei eine für Stunden stabile Emulsion (O/W) entsteht.

20 4. *Wasserlösliche Konzentrate für wasserlösliche Verbindungen der Formeln I und I'*

Beispiel 4

	g/L
25 Wirkstoff (z.B. 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-piperidin-1-oxid usw.)	250
Isopropanol	300
Wasser, entionisiert	ad 1000 ml

30 Der Wirkstoff wird in Isopropanol gelöst und mit Wasser zur Marke gestellt. Dieses bis -5°C kältestabile Konzentrat kann zur Herstellung der gebrauchsfertigen Spritzbrühe mit Wasser entsprechend verdünnt werden, wobei eine molekulardisperse Lösung entsteht.

Beispiel 5

	g/L
Wirkstoff (z.B. 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-piperidin-1-oxid usw.)	250
40 Dispersion eines Copolymeren Vinylacetat/Äthylen, Festkörpergewicht ca. 50%	50
Wasser, entionisiert	ad 1000 ml

Der Wirkstoff wird in einem Anteil Wasser gelöst, hier 45 auf die Copolymer-Dispersion zugerührt und mit Wasser zur Marke gefüllt. Die entstandene homogene Dispersion kann mit der entsprechenden Menge Wasser zur gebrauchsfertigen Spritzbrühe verdünnt werden. Die Copolymer-Dispersion verleiht der Brühe eine bessere Haftung auf den 50 oberirdischen Pflanzenteilen.

5. *Formulierungen für Verbindungen der Formel I mit einem protonisierbaren Stickstoff*

Dieser Formulierungstyp enthält Salze und Molekül- 55 und Additionsprodukte der erfindungsgemässen Substanzen, z.B.



60 wobei HW eine Säure oder ein Säuregemisch bedeutet, welche bzw. welches vorzugsweise einen pK-Wert von < 5,0 aufweist.

65 In Frage kommen vorzugsweise organische Säuren, welche Salze bilden, die in Wasser, in Gemischen von Wasser mit wasserlöslichen Lösungsmitteln und in nicht polaren Lösungsmitteln löslich sind.

Die Herstellung der Salze erfolgt vorzugsweise in situ bei der Formulierung der erfindungsgemässen Wirkstoffe durch Zugabe der stöchiometrischen Mengen der Formel HW in Anwesenheit von Wasser und/oder organischen Lösungsmitteln oder festen Trägerstoffen bei üblichen Temperaturen.

Beispiel 6

	g/L
Wirkstoff (z.B. 4-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-2,6-dimethyl-morpholin)	250
Essigsäure (100%) (pK: 4,75)	35
Milchsäure (90%) (pK: 3,08)	25
Isopropanol	300
Wasser, entionisiert	ad 1000 ml

Isopropanol wird vorgelegt und der Wirkstoff darin gelöst. Unter Rühren werden die Milch- und die Essigsäure zugegeben, wobei eine relativ starke Wärmetönung entsteht. Mit Wasser wird zur Marke aufgefüllt. Die entstandene klare, praktisch farblose Lösung (ein wasserlösliches Konzentrat) kann mit Wasser zu einer gebrauchsfertigen Spritzbrühe verdünnt werden.

Beispiel 7

	g/L
Wirkstoff (z.B. 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-piperidin)	250
Methansulfonsäure	84
Wasser, entionisiert	ad 1000 ml

Ein Teil des Wasser wird vorgelegt und unter Rühren tropfenweise die Methansulfonsäure zugegeben, wobei eine sehr starke Wärmetönung entsteht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit Wasser zur Marke aufgefüllt. Die entstandene klare, schwach gelbliche Lösung (ein wasserlösliches Konzentrat) kann mit Wasser zu einer gebrauchsfertigen Spritzbrühe verdünnt werden.

Beispiel 8

	g/L
Wirkstoff (z.B. 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-piperidin)	250
Bis-(2-äthylhexyl)-phosphorsäure	140
Tensiofix BS (Emulgator)	100 (*)
Aromatisches Lösungsmittel (Gemisch von C ₁₀ -Alkylbenzolen)	ad 1000 ml

(*) Produkt der Firma TENSIA, Liège, Belgien: Gemisch aus Nonylphenol-Äthylenoxid-Addukten, Dodecylbenzolsulfonsäure-Calcium-Salz und Lösungsmittel

Der Wirkstoff wird in einem Teil des benötigten aromatischen Lösungsmittels gelöst und hierauf die Bis-(2-äthylhexyl)-phosphorsäure tropfenweise eingerührt, wobei eine Wärmetönung entsteht. Die noch warme Mischung wird mit dem Emulgator versetzt und nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur mit dem aromatischen Lösungsmittel zur Marke gestellt. Zur Herstellung der gebrauchsfertigen Spritzbrühe wird das vorliegende Produkt (ein emulgierbares Konzentrat) in Wasser eingerührt, wobei eine Emulsion (O/W) entsteht.

Beispiel 9

	g/L
Wirkstoff (z.B. 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-piperidin)	250
5 Phosphorsäuremono- und -diester aus Nonylphenolpolyglycoläther	386
Dimethylformamid	200
1,1,1-Trichloräthan	ad 1000 ml

10 Der Wirkstoff wird in Dimethylformamid gelöst und hierauf der Phosphorsäureester tropfenweise eingerührt, wobei eine merkliche Wärmetönung entsteht. Nach dem Abkühlen wird mit 1,1,1-Trichloräthan zur Marke gefüllt. Zur Herstellung der fertigen Spritzbrühe wird das vorliegende Produkt (ein emulgierbares Konzentrat) in Wasser

15 eingerührt, wobei eine für Stunden stabile Emulsion (O/W) entsteht.
Ein typisches Merkmal dieser Formulierung ist die Verwendung einer tensioaktiven Säure, welche den Zusatz eines

20 Emulgators überflüssig macht.

Beispiel 10

	w/w %
Wirkstoff (z.B. 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-piperidin)	25,0
Sulfaminsäure	9,0
Silcasil S	25,0
Mischung aus 85 % Na-Dioctylsulfosuccinat und 15 % Na-benzoat	1,0 (*)
30 Diammoniumhydrogenphosphat	40,0

(*) Produkt (Aerosol OT-B) der American Cyanamid; US-Pat. Nr. 2 441 341.

35 Der Wirkstoff wird mit Silcasil S vermischt, wobei ein trockenes Pulver entsteht. Hierauf werden die restlichen Zuschlagstoffe beigemischt und das Ganze in einem geeigneten Mahlapparat (vgl. Beispiel 1) feingemahlen. Zur Herstellung der fertigen Spritzbrühe wird das vorliegende Produkt (ein wasserlösliches Pulver) mit Wasser verdünnt.

II. Herstellung der Wirkstoffe:

Beispiel 11

45 Zu einer Lösung von 45,2 g 3,5-Dimethyl-piperidin in 200 ml abs. Äther werden 62 g 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-allylbromid in 150 ml Äther getropft und 16 Stunden am Rückfluss erhitzt. Das 3,5-Dimethyl-piperidin-Hydrobromid wird abfiltriert und mit Äther nachgewaschen.

50 Die Ätherlösung wird mit 2n Salzsäure extrahiert und mit 50%iger Natronlauge alkalisch gestellt. Die alkalisch-wässrige Lösung wird erneut mit Äther extrahiert, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Durch Destillation wird reines 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-2-propenyl]-3,5-dimethyl-piperidin, Sdp. 155°C/0,04 Torr, erhalten.

In analoger Weise erhält man ausgehend von:

3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-allylbromid und 2,6-Dimethyl-morpholin das 4-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-2-propenyl]-2,6-dimethyl-morpholin, Sdp. 152°C/0,05 Torr

3-(p-Cyclohexyl-phenyl)-2-methyl-allylbromid und Piperidin das 1-[3-(p-Cyclohexyl-phenyl)-2-methyl-2-propenyl]-piperidin, Sdp. 165°C/0,01 Torr

65 3-[p-(α,α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2,3-dimethyl-allylbromid und 3,5-Dimethyl-piperidin das 1-{3-[p-(α,α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2,3-dimethyl-2-propenyl}-3,5-dimethyl-piperidin, Sdp. 176-178°C/0,04 Torr

3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-allylbromid und Piperidin das 1-[3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-2-propenyl]-piperidin, Sdp. 110-118°C/0,023 Torr

3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-allylbromid und 2,6-Dimethyl-morpholin das 4-[3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-2-propenyl]-2,6-dimethyl-morpholin, Sdp. 120 bis 127°C/0,029 Torr.

Beispiel 12

Zu einer Lösung von 5,8 g 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-piperidin in 20 ml Isopropanol tropft man bei 40°C 7,2 g 30%iges Wasserstoffperoxid zu und wiederholt diese Zugabe nach 24 Stunden. Nach 60stündigem Nachrühren bei 40°C wird abgekühlt und der Überschuss an Wasserstoffperoxid durch Zugabe von Platin-Schwamm zerstört. Die Reaktionslösung wird abfiltriert, eingedampft, in 50 ml Wasser aufgenommen und mit Hexan extrahiert. Die wässrige Reaktionslösung wird anschliessend eingedampft und der Rückstand am Hochvakuum getrocknet. Man erhält reines 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-piperidin-1-oxid^o n_D²⁰: 1,5180.

In den nachstehenden Beispielen wird die Herstellung der Ausgangsmaterialien beschrieben:

Beispiel 13

Zu einer Lösung von 1,56 g Kaliumhydroxid in 113 ml Methanol werden unter Stickstoffbegasung 162,2 g p-tert-Amyl-benzaldehyd zugegeben und anschliessend bei 40°C während 6 Stunden 48,8 g Propionaldehyd zugetropft. Anschliessend wird noch 1 Stunde bei 40°C weitergerührt, 2 ml Essigsäure zugegeben und am Rotationsverdampfer eingengt. Die ölige Suspension wird in Äther aufgenommen, mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch Destillation wird reines 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-acrolein vom Siedepunkt 117-120°C/0,035 Torr, erhalten.

In analoger Weise erhält man aus:

p-(1-Äthyl-1-methyl-butyl)-benzaldehyd und Propionaldehyd das 3-[p-(1-Äthyl-1-methyl-butyl)-phenyl]-2-methyl-acrolein, Sdp. 107-112°C/0,05 Torr

p-(1,2-Dimethyl-propyl)-benzaldehyd und Propionaldehyd das 3-[p-(1,2-Dimethyl-propyl)-phenyl]-2-methyl-acrolein, Sdp. 110°C/0,05 Torr

p-(1-Isopropyl-3-methyl-butyl)-benzaldehyd und Propionaldehyd das 3-[p-(1-Isopropyl-3-methyl-butyl)-phenyl]-2-methyl-acrolein, Sdp. ca. 105-110°C/0,05 Torr (Kugelform)

p-(α,α-Dimethyl-benzyl)-benzaldehyd und Propionaldehyd das 3-[p-(α,α-Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2-methyl-acrolein, Sdp. 167-177°C/0,05 Torr

p-(2-Cyclohexyl-1,1-dimethyl-äthyl)-benzaldehyd und Propionaldehyd das 3-[p-(2-Cyclohexyl-1,1-dimethyl-äthyl)-phenyl]-2-methyl-acrolein, Sdp. 143-148°C/0,04 Torr

p-(1-Propyl-1-methyl-pentyl)-benzaldehyd und Propionaldehyd das 3-[p-(1-Propyl-1-methyl-pentyl)-phenyl]-2-methyl-acrolein, Sdp. 136°C/0,05 Torr

p-(1-Cyclohexyl-1-methyl)-benzaldehyd und Propionaldehyd das 3-[p-(1-Cyclohexyl-1-methyl)-phenyl]-2-methyl-acrolein, Sdp. 130-145°C/0,05 Torr

p-Benzyl-benzaldehyd und Propionaldehyd das 3-(p-Benzyl-phenyl)-2-methyl-acrolein, Sdp. 155°C/0,04 Torr

p-tert-Butyl-benzaldehyd und Decanal das 3-(p-tert-Butyl-phenyl)-2-octyl-acrolein, Sdp. 141-154°C/0,02 Torr und

p-Phenyl-benzaldehyd und Propionaldehyd das 3-(p-Biphenyl)-2-methyl-acrolein, Smp. 95°C.

Beispiel 14

432,62 g 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-acrolein werden in 2500 ml Methanol gelöst und unter Eiskühlung portionenweise mit 38 g Natriumborhydrid versetzt. Anschliessend wird 2,5 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt, auf 2500 ml eiskalte 2n Salzsäure gegossen und mit Hexan erschöpfend extrahiert. Die vereinigten Hexanextrakte werden mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Vakuumdestillation liefert reines 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-allylkohol, Sdp. 128 bis 133°C/0,04 Torr.

Beispiel 15

72 g 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-allylkohol und 7,2 ml Pyridin in 500 ml n-Pentan werden auf -5°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden unter Rühren während 2 Stunden 40,2 g Phosphortribromid in 500 ml n-Pentan zugetropft und 3 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 500 g Eis gegossen und 30 Minuten verrührt, die Pentanphase abgetrennt und die wässrige Phase mit n-Pentan nachextrahiert. Die vereinigten n-Pentanphasen werden mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das resultierende, rohe 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-allylbromid wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt, NMR: 60 Mc, CDCl₃ → 1-CH₂ = 3,9 und 4,1 ppm (2s).

Anmerkung:

Substituierte Allylbromide der allgemeinen Formel II,a (vgl. Reaktionsschema A und B) sind thermisch instabil. Bei deren Destillation findet teilweise Zersetzung statt. Es ist deshalb vorteilhaft, die aus der Reaktion erhaltenen Allylbromide ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe einzusetzen.

In analoger Weise erhält man ausgehend von:

3-[p-(α,α-Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2,3-dimethyl-allylkohol das 3-[p-(α,α-Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2,3-dimethyl-allylbromid, NMR: 60 Mc, CDCl₃ → 1-CH₂ = 3,96 und 4,16 ppm (2s)

3-(p-Cyclohexyl-phenyl)-2-methyl-allylkohol das 3-(p-Cyclohexyl-phenyl)-2-methyl-allylbromid, Sdp. 152°C/0,01 Torr (Zers.) und

3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-allylkohol das 3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-allylbromid, Sdp. 111 bis 115°C/0,05 Torr.

Beispiel 16

Eine Mischung von 46,3 g 4-tert-Amyl-cyclohexan-1-carboxaldehyd, 92,3 g (α-Carbäthoxy-äthyliden)-triphenylphosphoran und 7,6 g Benzoesäure in 250 ml Toluol wird 3,5 Stunden unter Stickstoffbegasung am Rückfluss erhitzt und das Toluol abgedampft. Der ölige-kristalline Rückstand wird in 1600 ml Methanol-Wasser (4:1) gelöst und mit Hexan erschöpfend extrahiert. Die vereinigten Hexanextrakte werden mit Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Durch Destillation wird reiner 3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-acrylsäure-äthylester, Sdp. 113-115°C/0,03 Torr, erhalten.

In analoger Weise erhält man ausgehend von:

p-Cyclohexyl-benzaldehyd den 3-(p-Cyclohexyl-phenyl)-2-methyl-acrylsäure-äthylester, Sdp. 150°C/0,03 Torr, Smp. 42°C.

Beispiel 17

Zu einer Lösung von 25,3 g Natrium in 1100 ml abs. Alkohol werden bei Raumtemperatur 261,8 g Triäthyl- α -phosphoniumpropionat zugetropft. Nach einer Rührdauer von 5 Minuten werden 190,3 g p-tert-Amyl-acetophenon in 15 Minuten zugetropft und 24 Stunden am Rückfluss gekocht. Die erkaltete Reaktionslösung wird eingedampft, auf Eis gegossen und mit Äther erschöpfend extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Durch Destillation wird reiner 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-acrylsäure-äthylester erhalten, Sdp. 113°C/0,04 Torr.

In analoger Weise erhält man ausgehend von: p-(α , α -Dimethyl-benzyl)-acetophenon den 3-[p-(α , α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2,3-dimethyl-acrylsäure-äthylester, n_D^{20} : 1,5492.

Beispiel 18

Zu einer Lösung von 85 g 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-acrylsäure-äthylester in 400 ml abs. Toluol wird während 90 Minuten bei 25-30°C 110 g einer 70%igen Natrium-dihydro-bis-(2-methoxyäthoxy)-aluminat-Lösung in Toluol zugetropft und anschliessend 2 Stunden bei 40°C erwärmt. Dann wird auf -10°C abgekühlt, mit 300 ml 2n Natronlauge tropfenweise versetzt, die Toluolphase abgetrennt und die wässrig-alkalische Phase zweimal mit 300 ml Toluol nachextrahiert. Die vereinigten Toluolphasen werden mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Durch Destillation wird reiner 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-allylalkohol, n_D^{20} : 1,5311, erhalten.

In analoger Weise erhält man ausgehend von:

3-(p-Cyclohexyl-phenyl)-2-methyl-acrylsäure-äthylester den 3-(p-Cyclohexyl-phenyl)-2-methyl-allylalkohol, Sdp. 140°C/0,01 Torr, Smp. 40,5°C
3-[p-(α , α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2,3-dimethyl-acrylsäure-äthylester den 3-[p-(α , α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2,3-dimethyl-allylalkohol, GC: Retentionszeit 3,8 Min. (OV-1 3%, Gaschrom Q, 80/100 mesh, 3m $\times$ 3mm, Inj- und Säulen T = 250°C).

Beispiel 19

Zu einer auf -10°C gekühlten Mischung von 637 g p-tert-Amylbenzol, 211 g Titan-tetrachlorid und 3 g Borfluoridäther lässt man unter Rühren während 1,5 Stunden eine Mischung von 172 g α -Methyl-allylidendiacetat und 160 g p-tert-Amylbenzol zutropfen. Anschliessend wird 45 Minuten bei -10°C nachgerührt, das Reaktionsgemisch zwecks Hydrolyse des Titan-tetrachlorids auf ein Gemisch von 800 ml Eiswasser und 140 ml konz. Salzsäure gegossen, die organische Schicht abgetrennt, mit Wasser und 5%iger Natriumbicarbonatlösung neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und der Überschuss an p-tert-Amylbenzol am Wasserstrahlvakuum abdestilliert. (Sdp. 108°C/20 Torr). Der Rückstand, rohes 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-1-propenyl-acetat, wird in 190 ml Methanol aufgenommen, mit einer Lösung von 80 g Kaliumcarbonat in 145 ml Wasser versetzt und unter intensivem Rühren bis zur vollständigen Verseifung am Rückfluss erhitzt. Das Methanol wird abdestilliert, die organische Phase abgetrennt und destilliert. Man erhält reinen 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propionaldehyd vom Sdp. 109-111°C/0,06 Torr.

In analoger Weise erhält man ausgehend von:

p-Neopentyl-benzol und α -Methyl-allylidendiacetat den 3-(p-Neopentyl-phenyl)-2-methyl-propionaldehyd, Sdp. 92-94°C/0,04 Torr

p-(1,1-Dimethyl-pentyl)-benzol und α -Methyl-allylidendiacetat den 3-[p-(1,1-Dimethyl-pentyl)-phenyl]-2-methyl-propionaldehyd, Sdp. 107-109°C/0,02 Torr
p-(1,1-Diäthyl-propyl)-benzol und α -Methyl-allylidendiacetat den 3-[p-(1,1-Diäthyl-propyl)-phenyl]-2-methyl-propionaldehyd, Sdp. 107-111°C/0,025 Torr
p-tert-Butyl-benzol und α -Äthyl-allylidendiacetat den 3-(p-tert-Butyl-phenyl)-2-äthyl-propionaldehyd, Sdp. 97-99°C/0,03 Torr und
p-tert-Butyl-benzol und α -Isopropyl-allylidendiacetat den 3-(p-tert-Butyl-phenyl)-2-isopropyl-propionaldehyd, Sdp. 113-115°C/0,03 Torr.

Beispiel 20

110 g 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-acrolein, 4,75 g 5% Palladium auf Kohle und 0,390 g Calciumhydroxid werden unter Stickstoffspülung vorgelegt und eine Lösung von 7,6 ml Wasser in 285 ml Methanol zugegeben. Bei Raumtemperatur wird bis zur Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff hydriert, vom Katalysator abfiltriert, eingedampft und der Rückstand destilliert. Es wird reiner 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propionaldehyd vom Siedepunkt 109-111°C/0,06 Torr erhalten.

In analoger Weise erhält man aus:

3-[p-(1-Äthyl-1-methyl-butyl)-phenyl]-2-methyl-acrolein den 3-[p-(1-Äthyl-1-methyl-butyl)-phenyl]-2-methyl-propionaldehyd, Sdp. 105°C/0,05 Torr
3-[p-(1,2-Dimethyl-propyl)-phenyl]-2-methyl-acrolein den 3-[p-(1,2-Dimethyl-propyl)-phenyl]-2-methyl-propionaldehyd, Sdp. 80°C/0,04 Torr,
3-[p-(1-Isopropyl-3-methyl-butyl)-phenyl]-2-methyl-acrolein den 3-[p-(1-Isopropyl-3-methyl-butyl)-phenyl]-2-methyl-propionaldehyd, Sdp. 95-100°C/0,05 Torr (Kugelrohr),
3-[p-(α , α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2-methyl-acrolein den 3-[p-(α , α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2-methyl-propionaldehyd, Sdp. 165-170°C/0,5 Torr
3-[p-(2-Cyclohexyl-1,1-dimethyl-äthyl)-phenyl]-2-methyl-acrolein den 3-[p-(2-Cyclohexyl-1,1-dimethyl-äthyl)-phenyl]-2-methyl-propionaldehyd, Sdp. 141-143°C/0,045 Torr
3-[p-(1-Propyl-1-methyl-pentyl)-phenyl]-2-methyl-acrolein den 3-[p-(1-Propyl-1-methyl-pentyl)-phenyl]-2-methyl-propionaldehyd, Sdp. 129-134°C/0,05 Torr
3-[p-(1-Cyclohexyl-1-methyl)-phenyl]-2-methyl-acrolein den 3-[p-(1-Cyclohexyl-1-methyl)-phenyl]-2-methyl-propionaldehyd, Sdp. 136-141°C/0,05 Torr
3-(p-Benzyl-phenyl)-2-methyl-acrolein den 3-(p-Benzyl-phenyl)-2-methyl-propionaldehyd, Sdp. 149-154°C/0,04 Torr
3-(p-tert-Butyl-phenyl)-2-octyl-acrolein den 3-(p-tert-Butyl-phenyl)-2-octyl-propionaldehyd, Sdp. 144-156°C/0,028 Torr
3-(p-Biphenyl)-2-methyl-acrolein den 3-(p-Biphenyl)-2-methyl-propionaldehyd, Smp. 60-61°C.

Beispiel 21

70 g 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-allylalkohol werden in 700 ml Alkohol gelöst, unter Stickstoffbegasung mit 7 g 5% Palladium auf Kohle versetzt und bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert. Anschliessend wird vom Katalysator filtriert und der Alkohol abgedampft. Durch Destillation wird reines 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propanol, Sdp. 124-129°C/0,04 Torr erhalten.

Beispiel 22

32,2 g 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propanol werden während 2 Stunden bei 20-30°C zu 21,8 g Phosphortri-

bromid getropft und 16 Stunden stehen gelassen. Es wird anschliessend während 1,5 Stunden auf 55-60°C erhitzt, auf ca. 10°C abgekühlt und vorsichtig auf Eis gegossen, die wässrige Lösung mit Äther erschöpfend extrahiert, die vereinigten Ätherphasen mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Durch fraktionierte Destillation wird reines 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propylbromid, Sdp. 117-119°C/0,035 Torr erhalten.

III. Herstellung pharmazeutischer Präparate:

1. Vaginaltabletten

Beispiel 23

Vaginaltabletten enthaltend		
Wirkstoff entsprechend Tabelle III	100 mg	50 mg
sek.-Calciumphosphat . 2H ₂ O	300 mg	400,0 mg
STA-RX 1500		
(direkt pressbare Stärke)	203 mg	261,5 mg
Milchzucker (sprühgetrocknet)	100 mg	400,0 mg
Polyvinylpyrrolidon K 90	30 mg	25,0 mg
Zitronensäure (wasserfrei)	5 mg	5,0 mg
Magnesiumstearat	7 mg	6,0 mg
	745 mg	695,0 mg

2. Salben

Beispiel 24

Salbe für topische Applikation enthaltend	
5 Wirkstoff entsprechend Tabelle III	1,00 g
Cetylalkohol	3,60 g
Wollfett	9,00 g
Vaseline weiss	79,00 g
Paraffinöl	7,40 g
10	100,00 g

15 3. Crème

Beispiel 25

Crème für topische Applikation enthaltend	
Wirkstoff entsprechend Tabelle III	1,00 g
20 Polyoxyäthylenstearat (MYRJ 52)	3,00 g
Stearylalkohol	8,00 g
Paraffinöl int. dickflüssig	10,00 g
Vaseline weiss	10,00 g
CARBOPOL 934 Ph	0,30 g
25 NaOH reinst	0,07 g
Wasser entsalzt	ad 100,00 g