



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
C UTLÄGGNINGSSKRIFT 63567

Patentti myönnetty 11 07 1983

(45) Patent meddelat

(51) Kv.Ik.³/Int.Cl.³ C 07 D 307/68

(21) Patentihakemus — Patentansöknings	750920
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	26.03.75
(23) Aikupäivä — Giltighetsdag	26.03.75
(41) Tulit julkaistui — Blivit offentlig	03.10.75
(44) Nähtävöksiannon ja kuuljulkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	31.03.83
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	02.04.74
10.02.75 Sveitsi-Schweiz(CH) 4572/74, 1591/75	

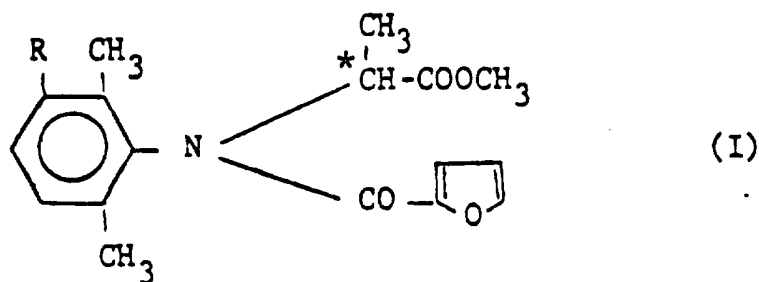
(71) Ciba-Geigy AG, CH-4002 Basel, Sveitsi-Schweiz(CH)

(72) Adolf Hubele, Magden, Sveitsi-Schweiz(CH)

(74) Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab

(54) Fungisidisen vaikutuksen omaava substituoitu furaani-2-karbonihappo-anilidi ja sen käyttö - Substituerad furan-2-karbonsyra-anilid med fungicidisk verkan och dess användning

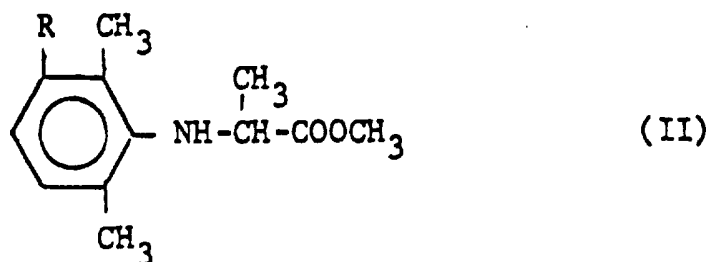
Tämä keksintö koskee fungisidisen vaikutuksen omaavia substituoituja furaani-2-karbonihappoanilideja, joiden kaava on



jossa R tarkoittaa vetyatomia tai metyyliiryhmä. Symboli *C tarkoittaa asymmetristä hiiliatomia.

Kaavan I mukaiset substituoidut furaani-2-karbonihappoanilidit valmistetaan esimerkiksi asyloimalla sinänsä tunnetulla tavalla yhdiste, jonka kaava on

63567



jossa R on vetyatomi tai metyyliryhmä, furaani-(2)-karbonihapolla, sen happohalogenidilla, happoanhydridillä tai esterillä, joissakin tapauksissa myös sen amidilla käyttämällä mukana inerttiä liuotinta tai ilman sitä (mahdollisesti halogenoituja hiilivetyjä, eetteriä, DMF ja muita) lämpötila-alueella 0-180°C.

Hyötykasvien bakteeri- ja sienisairaudet riippuvat kahdesta tekijästä. Kasvien viljelyksessä pyritään ensinnäkin ensisijaisesti nostamaan satoa ja parantamaan laatua. Usein menettävät kasvit tällöin kuitenkin osan luonnollisesta vastustuskyvystään parasitteja vastaan. Kokemus on toisaalta osoittanut että bakteerit ja tuhosienet vuosien kuluessa ovat muuttuneet resistentteiksi tunnettuja pestisidejä vastaan suuremmassa mittakaavassa.

Näinollen on olemassa suuri tarve mikrobisideistä, joita hyötykasvit sietävät ja jotka tuhoavat niiden välittömät parasitit.

Hyötykasveja ovat esimerkiksi vilja, maissi, riisi, vihannekset, sokerijuurikas, soija, maapähkinä, hedelmäpuut, koristekasvit, ennenkaikkea kuitenkin viiniköynnös, humala, kurkkukasvit (kurkku, kurpitsa, melonit), koisokasvit (solanacee), kuten peruna, tupakka ja tomaatti sekä myös banaani-, kaakao- ja luonnonkautsukasvit.

Nyt on yllättävästi todettu, että kaavan I mukaisilla yhdisteillä voidaan tällaisten ja läheistä sukua olevien hyötyviljelmien kasveissa tai kasvinosissa (hedelmissä, kukissa, lehvistössä, varsisissa, mukuloissa, juurissa) esiintyvät sienet ehkäistä tai hävittää, jolloin myös jälkeempään kasvavat kasvinosat ovat suojatut tällaisia sieniä vastaan. Tehoaineet ovat tehokkaista seuraaviin luokkiin kuuluvia fytopatogeenisiä sieniä vastaan: Ascomycetes (esim. Erysiphacear); Basidiomycetes, kuten ennenkaikkea ruostesienet; Fyngi imperfecti; ennenkaikkea kuitenkin erityisesti Phycomycetes-luokkaan kuuluvat Oomycetes, kuten Phytophthora, Peronospora, Pseudo-

peronospora, Pythium tai Plasmopara. Tämän lisäksi vaikuttavat kaavan I mukaiset yhdisteet systeemisesti.

Niitä voidaan lisäksi käyttää peittäusaineina siementen (hedelmien, mukuloiden, jyvien) ja kasvipistokkaiden käsittelemiseksi niiden suojaamiseksi sienitulehduksia vastaan sekä maaperässä esiintyviä fytopatogeenisiä sieniä vastaan.

Kaavan I mukaiset substituoidut furaani-2-karbonihappoanilidit ovat mikrobisidisia tehoaineita, jotka käytössä ovat huomattavan ylivoimaisia verrattuna tavallisiin kaupassa esiintyviin valmisteisiin ja tunnettuihin analogisiin samaan käyttötarkoitukseen käytettäviin yhdisteisiin, mikä ilmenee jäljempänä esitetystä vertailukokeista.

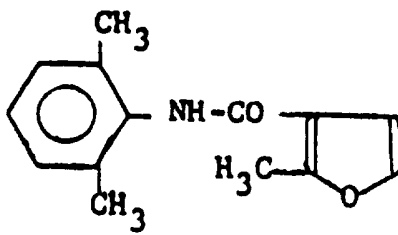
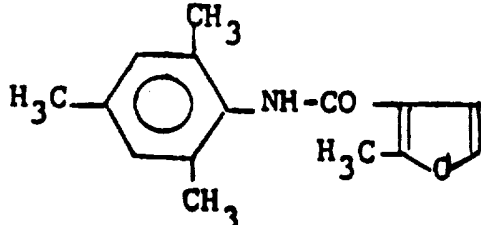
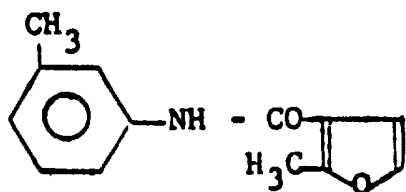
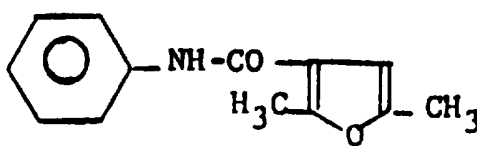
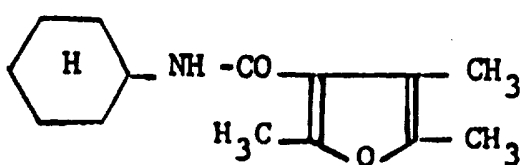
DE-kuulutusjulkaisusta 1 768 686 tunnettu 2,5-di-metyylifuraani-3-karbonihappo-anilidi ja sen vastaava 2'-toluididi ovat tällaisia kasvifungisideja. Tämän yhdistetyypin vaikutusrajat ovat kuitenkin suhteellisen korkeissa annostusmäärissä, kuten vertailukokeista ilmenee.

DE-hakemusjulkaisusta 20 06 471 tunnetaan suuri lukumäärä furaani-3-karboniamideja fungisideina ja insektisideina. Erityisesti on korostettu niiden vaikutusta ruostesieniin. Vertailuun on käytetty rakenteellisesti läheisimpiä tai parhaimman tehon omaavia yhdisteitä. Homologisia valmisteita on kuvattu myös DE-hakemusjulkaisuisissa 20 19 535 ja 23 23 197 fungisideina.

63567

Koe 1Vaikutus *Phytophthora infestans*'ia vastaan tomaatissa

Vertailuyhdisteinä käytettiin seuraavia tunnettuja yhdisteitä

- Yhd. A  (DE-hak.
julk. 2006471
s. 13 ja 18)
- Yhd. B  (DE-hak.
julk. 2006471
s. 13)
- Yhd. C  (DE-hak.
julk. 2006471,
s. 13)
- Yhd. D  (DE-kuul.
julk. 1768686,
esimerkki 1)
- Yhd. E  (DE-hak.
julk. 2006471
s. 19, 4. yhd.)

Yli 50 %:n sienitartunta tarkoittaa että ko. käytetty tehoaine on käytännön tarkoituksia varten tehoton. Muuta arvosteluasteikkoa ei käytetä.

a) Parantava vaikutus

Lajia "Roter Gnom" olevia tomaatintaimia ruiskutetaan kolmen viikon viljelyn jälkeen sienien parveiluitiösuspensiolla ja haudotaan kammiossa 18-20°C:ssa ja kylmätetyssä ilmankosteudessa. Kastelu keskeytetään 24 tunnin jälkeen. Taimien kuivumisen jälkeen nämä ruiskutetaan puurolla, joka sisältää ruiskutusjauheeksi formuloitua yhdistettä alempana mainituissa konsentraatioissa. Ruiskutetun aineen kuivaamisen jälkeen taimet asetetaan jälleen kosteuskammioon neljäksi päiväksi. Tämän ajan jälkeen esiintyvien tyypillisten lehtitäplien lukumäärää ja kokoa pidetään kokeiltujen aineiden tehokkuuden arvosteluperustana. Vertailukohteena käytetään tartutettuja, mutta käsittelemättömiä kontrollitaimia.

Kok. yhdiste	Koekonsentraatio	Sienitartunta
1	0,06 % tehoainetta	5-10 %
	0,02	5-10
2	0,06	5-10
	0,02	5-20
A	0,06	20-40 %
	0,02	yli 50 %
B	0,06	20-40 %
	0,02	20-40 %
C	0,06	yli 50 %
	0,02	yli 50 %
D	0,06	yli 50 %
	0,02	yli 50 %
E	0,06	yli 50 %
	0,02	yli 50 %

b) Preventatiivi-systeeminen vaikutus

Ruiskutusjauheeksi formuloitua yhdistettä levitetään ruiskutuspuurona 3 viikkoa vanhojen ruukkuihin istutettujen tomaattitaimien laji "Roter Gnom" mullan pinnalle, niin että konsentraatio juurien kohdalla on 0,006 % vast. 0,002 % tehoainetta (laskettuna maaperän tilavuudesta). Pidetään huoli siitä, ettei ruiskutuspuuro

pääse kosketukseen maanpinnan yläpuolella olevien kasvinosien kanssa. 48 tunnin kuluttua tartutetaan käsitellyt kasvit sienien itiösuspensiolla. Sienitartunta arvostellaan tartutettujen kasvien inkuboinnin jälkeen 5 päivää 20°C:ssa ja kyllästetyssä ilman- kosteudessa. Tämän ajan jälkeen esiintyvien lehtitäplien lukumäärää ja kokoa pidetään kokeiltavien aineiden tehokkuuden mittana verrattuna tartutettuihin, mutta käsittelemättömiin kontrollikasveihin.

Kok. yhdiste	Koekonsentraatio	Sienitartunta
1	0,006 %	5-10 %
	0,002	5-10 %
2	0,006	5-10 %
	0,002	5-10 %
A	0,006	20-40 % x)
	0,002	20-40 % x)
B	0,006	20-40 %
	0,002	yli 50 %
C	0,006	yli 50 % xx)
	0,002	yli 50 % x)
D	0,006	20-40 %
	0,002	yli 50 %
E	0,006	yli 50 %
	0,002	yli 50 %

x) heikosti fytotoksinen

xx) ei siedettävä fytotoksisiteetti

Koe II

Vaikutus *Plasmopara viticola*'a vastaan (Bert. et Curt.) (Berl. et DeToni) viiniköynnöksessä

a) Residuaali-estävä vaikutus

Kasvihuoneessa viljellään viinipistokkaita, laji "Chasselas". 10-lehti-vaiheessa ruiskutetaan kolme tainta ruiskutusjauheeksi formuloidusta yhdisteestä valmistetulla puurolla. Ruiskutetun aineen kuivaamisen jälkeen taimet tartutetaan tasaisesti lehtien alapinnalta sienien itiösuspensiolla. Taimet pidetään sen jälkeen 8 päivää kosteuskammiossa. Tämän ajan jälkeen esiintyy selviä sairausoireita kontrollitaimissa. Käsitellyissä taimissa esiintyvien tartuntakohtien lukumäärää ja kokoa käytettiin kokeiltavien aineiden tehokkuuden arvosteluperustana. Vertailuun käytettiin kokeessa I mainittuja tekniikan tason yhdisteitä.

63567

Kok. yhdiste	Koekonsentraatio	Sienitartunta
1	0,02	0-5 %
	0,006	0-5 %
2	0,02	0-5 %
	0,006	0-5 %
A	0,02	20-40 %
	0,006	yli 50 %
B	0,02	20-40 %
	0,006	yli 50 %
C	0,02	yli 50 %
	0,006	yli 50 %
D	0,02	yli 50 %
	0,006	yli 50 %
E	0,02	yli 50 %
	0,006	yli 50 %

b) Parantava vaikutus

Viinipistokkaita, laji "Chasselas", viljeltiin kasvihuoneessa ja tartutettiin 10-lehti-vaiheessa *Plasmopara viticola*'n itiösuspensiolla lehtien alapinnalta. Pidettiin 24 tuntia kosteuskammiossa, minkä jälkeen taimet ruiskutettiin tehoainepuorolla, joka oli valmistettu yhdisteen ruiskutusjauheesta. Sen jälkeen taimet pidettiin edelleen 7 päivää kosteuskammiossa. Tämän ajan jälkeen esiintyi sairausoireita kontrollitaimissa. Käsitellyissä taimissa esiintyvien tartuntakohtien lukumäärää ja kokoa käytettiin kokeiltavien aineiden tehokkuuden arvosteluperustana.

Kok. yhdiste	Konsentraatio	Sienitartunta kokeessa a) ja b)
1	0,05 %	0-5 %
	0,02 %	0-5 %
1a	0,02 %	0-5 %
2	0,05 %	0-5 %
	0,02 %	0-5 %

Koe III

Vaikutus *Pythium debaryanum*'ia vastaan *Beta vulgaris*'essa (sokerijuurikas)

a) Vaikutus maaperäkäsittelyn jälkeen

Sieni istutetaan steriileihin kauranjyviin ja lisätään multa-

hiekkaseokseen. Näin tartutettu multa täytetään kukkaruukkuihin, joihin istutetaan sokerijuurikkaan siemeniä. Heti kylvön jälkeen ruiskutusjauheeksi formuloidut koevalmisteet levitetään vesipitoisena suspensiona mullalle (0,002 % yhdistettä laskettuna mullan tilavuudesta).

Ruukut sijoitetaan sitten 2-3 viikoksi kasvihuoneeseen 20-24°C:seen. Multa pidetään tällöin tasaisen kosteana ruiskuttamalla kevyesti vedellä. Koe arvostellaan määrittämällä sokerijuurikkaan taimien kasvu sekä terveiden ja sairaiden taimien lukumäärä.

b) Vaikutus peittäuskäsittelyn jälkeen

Sieni istutetaan steriileihin kauranjyviin ja lisätään multa-hiekkaseokseen. Näin tartutetulla mullalla täytetään kukkaruukkuja, joihin kylvetään sokerijuurikkaan siemeniä, jotka on peitattu peittäusjauheeksi formuloiduilla koevalmisteillä (0,1 % yhdistettä laskettuna siemenpainosta). Kylvetyt ruukut pidetään sitten 2-3 viikkoa kasvihuoneessa 20-24°C:ssa. Multa pidetään tällöin tasaisesti kosteana suihkuttamalla kevyesti vedellä. Arvostellaan määrittämällä sokerijuurikkaan taimien kasvu sekä terveiden ja sairaiden taimien lukumäärä.

Tehoaineella 1, 1a tai 2 suoritettujen käsittelyjen jälkeen itivät sekä koeolosuhteissa a) että b) enemmän kuin 85 % sokerijuurikkataimista ja niillä oli tasaisen terve ulkonäkö. Käsittelemättömistä kontroleista iti vähemmän kuin 20 % taimista ja osalla niistä oli sairas ulkonäkö.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi käytetyt kaavan III mukaiset lähtöyhdisteet voidaan valmistaa julkaisuissa *Journal of Organic Chemistry*, 30, s. 4101 (1965), *Tetrahedron* 1967, s. 487 tai s. 493 selitettyjen menetelmien mukaisesti.

Yleisen kaavan I mukaisilla yhdisteillä on propionihappoesteriketjussaan asymmetrinen hiiliatomi *C ja ne voidaan tavanomaisin menetelmin jakaa optisiin antipodeihin. Enantiomeerisellä D-muodolla on voimakkaampi mikrobisidinen vaikutus, joten D-konfiguraation omaavia yhdisteitä pidetään tehoaineina parempina. D-muodoilla on etanolissa tai asetonissa negatiivinen kiertokulma.

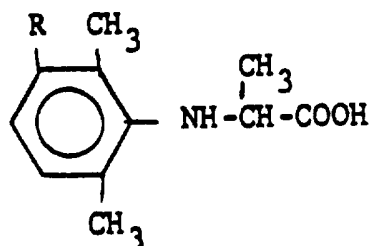
Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden puhtaiden D-antipodien valmistamiseksi furanoyloidaan kaavan II mukaisen esterin optinen

D-konfiguraatio edellä kuvatulla tavalla.

Optisen isomerian ohella esiintyy tapauksessa $R = \text{CH}_3$ atropi-isomeria fenyyli - $\text{N} \leq$ -akseliin nähden, johtuen siitä, että läsnäoleva di-orto-substituutio ja aniliinityyppessä olevat molemmat tilaa vievät sivuketjut estävät kiertoliikkeen fenyyli-N-yksinkertaisen sidoksen ympäri. Tämä erityinen substituenttijärjestelmä estää vapaan kiertoliikkeen molekyyliakselin ympäri sekä tasomaisen järjestelmän ja johtaa aina atropi-isomeerien muodostumiseen, joiden substituentit, fenyylirengas ja typpisivuketjut sijaitsevat toisiinsa nähden pystysuorasti.

Mikäli ei suoriteta synteesiä puhtaiden isomeerien eristämiseksi, saadaan jäljempänä mainittu yhdiste 2 neljän isomeerin seoksena. Enantiomeerisen D-muodon edullisempi fungisidinen vaikutus (verrattuna D,L-muotoon ja L-muotoon) säilyy kuitenkin ennallaan eikä atropi-isomeria mainittavammin vaikuta siihen.

Lähtöaineena käytettävä kaavan II mukainen eetterin D-muoto valmistetaan esim. saattamalla raseeminen yhdiste, jonka kaava on



(III)

(R = H tai CH₃)

reagoimaan sinänsä tunnetulla tavalla N-pitoisen optisesti aktiivisen emäksen, kuten α -fenyylietyyliamiinin kanssa vastaavaksi suolaksi ja kiteyttämällä suola fraktioivasti ja vapauttamalla sen jälkeen optisella D-antipodilla rikastettu kaavan III mukainen happo ja mahdollisesti toistamalla (myös monikertaisesti) suolanmuodostus, kiteyttämällä ja vapauttamalla kaavan III mukainen α -anilinopropionihappo saadaan jaksottain ensin puhdasta D-muotoa, josta sitten voidaan tavanomaiseen tapaan, esim. HCl:n tai H₂SO₄:n läsnäollessa metanolilla valmistaa haluttu esteri.

63567

Kaavan I mukaisiin yhdisteisiin voidaan niiden vaikutusspekt-
rin laajentamiseksi sekoittaa muita sopivia pestisidejä tai kasvien
kasvua edistäviä tehoaineita.

Valmisteissa sopivat kantajat tai lisäaineet
voivat olla kiinteitä tai nestemäisiä ja vastaavat valmistustek-
niikassa yleisesti käytettyjä aineita, ne voivat esim. olla luon-
nollisia tai regeneroituja mineraalisia aineita, liuotin-, disper-
gointi-, kostutus-, tartunta-, sakeuttamis-, side- tai lannoite-
aineita.

Tehoainepitoisuus on 0,1-90 % kaupallisissa aineissa.

Sopivia käsittelymuotoja (jolloin suluissa annetut painopro-
senttimäärät tarkoittavat tehoaineen edullisia määriä) ovat esi-
merkiksi:

Kiinteät käyttömuodot: Pölytysaineet ja siroteaineet (enintään
10 %), granulaatit, päällystegranulaatit,
kyllästysgranulaatit ja homogeenigranulaat-
tit (1-80 %);

Nestemäiset käsittelymuodot:

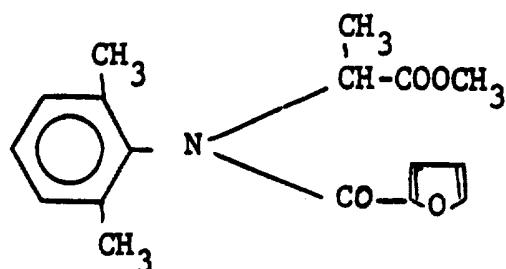
a) Veteen dispergoitavat tehokonsentraatit: Suihkutusjauheet (wet-
table powders) ja tahnat (25-90 % kaupallisissa pakkauksissa, 0,01-
15 % käyttövalmiissa liuoksessa);

emulsio- ja liuotinkonsentraatit (10-50 %; 0,01-15 % käyttövalmiis-
sa liuoksessa);

b) Liuokset (0,1-20 %).

Esimerkki 1:

N-(1'-metoksykarbonyylietyyli)-N-(furaani-(2'')-karbonyyli)-2,6-
dimetyylaniliini

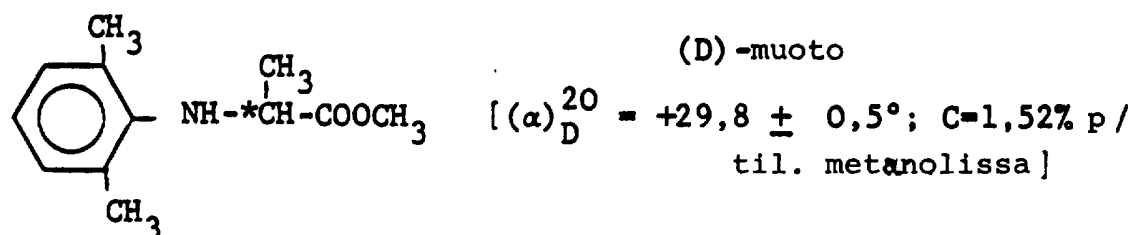


(Yhdiste n:o 1)

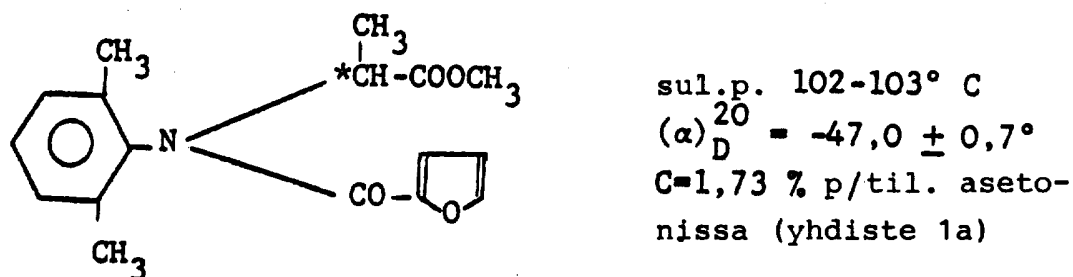
63567

18,2 g:aan N-(1'-metoksykarbonyylietyyli)-2,6-dimetyyliani-
liinia 10 ml:ssa vedetöntä tolueenia ja 0,2 ml:ssa dimetyyliform-
amidia lisättiin tiptoittain samalla hämmentäen 12,6 g furaani-2-
karbonihappokloridia. Kun heikosti eksoterminen reaktio oli päät-
tynyt kuumennettiin 5 tuntia palautusjäähdyttäen ja muodostunut
kloorivety poistettiin täysin johtamalla typpeä seoksen läpi.
Liuottimen poistamisen jälkeen tislattiin tyhjössä. K.p. 166-
168°C:ssa/0,06 torria tislautuva tuote jäähmettyi seisoessaan.
Röntgenjauhdediagrammat osoittivat että yhdiste oli polymorfinen.
Uudelleenkiteyttämisen jälkeen etyyliasetaatti/petrolieetteristä
saatiin yhtenäisesti kiteinen tuote, sul.p. 85-86°C. Saanto 72,2
% teor.

Jos edellä lähtöaineena käytetään N-(1'-metoksykarbonyyli-
etyyli)-2,6-dimetyylianiilinin D-konfiguraatiota

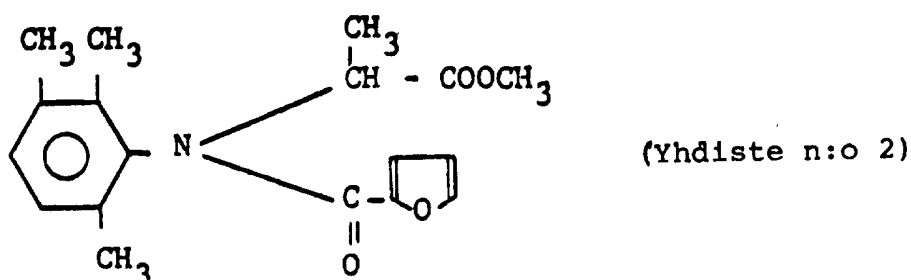


saadaan vastaavalla tavalla N-(1'-metoksykarbonyyli)-N-
(furaani-(2'')-karbonyyli)-2,6-dimetyylianiilinin D-muoto



Esimerkki 2:

N-(1'-metoksykarbonyyli-etyyli)-N-(furaani-(2'')-karbonyyli)-2,3,6-
trimetyylianiiliini



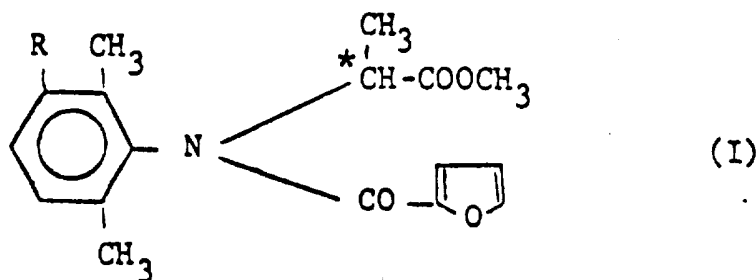
63567

Suspensiota, jossa on 51,5 g /0,382 moolia) 2,3,6-trimetyyli-aniliniä, 35,3 g NaHCO₃:ta ja 126 ml (1,15 moolia) 2-bromipropionihappometyyliesteriä, hämmennetään 6 tuntia 130°C:n haudelämpötilassa, jäädytetään suola suodatetaan pois ja tislataan. Sadaan 67,3 g α-(2,3,6-trimetyyli-anilino)-propionihappometyyliesteriä, k.p. 144-146°C (9 torria).

Suspensioon, jossa on 33-5 g (0,152 moolia α-(2,3,6-trimetyyli-anilino)-propionihappometyyliesteriä ja 18 g (0,17 moolia) soodaa 200 ml:ssa absoluuttista bentseeniä, lisätään tipoitain 16,7 ml (0,17 moolia) furaani-2-karbonihappokloridia 60-70°C:ssa ja pidetään vielä 4 tuntia tässä lämpötilassa. Jäähdyttämisen, suodattamisen ja suodoksen haihduttamisen jälkeen kiteytetään lopputuote isopropyylieetteristä. Saanto 86 % N-(1'-metoksikarbonyylietyyli)-N-(furaani-(2'')-karbonyyli)-2,3,6-trimetyyli-aniliniä, sul.p. 98-102°C.

Patenttivaatimukset:

1. Fungisidisen vaikutuksen omaava substituoitu furaani-2-karbonihappoanilidi, t u n n e t t u siitä, että sen kaava on



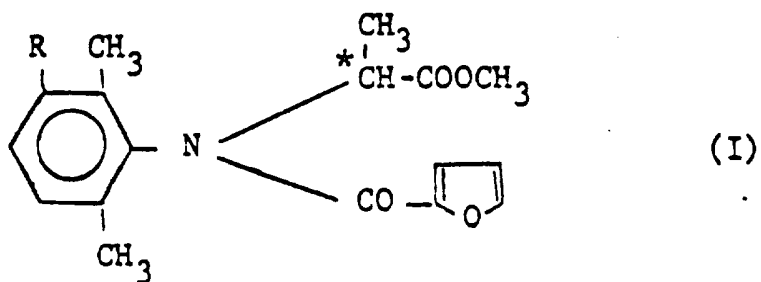
jossa R tarkoittaa vetyatomia tai metyyliryhmää.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen anilidi, t u n n e t t u siitä, että se on enantiomeerisenä D-konfiguraationa.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen anilidin käyttö fungisidissä valmisteessa yhdessä sopivien kantaja- tai levitysaineiden kanssa.

Patentkrav:

1. Substituerad furan-2-karbonsyra-anilid med fungicidisk verkan, k ä n n e t e c k n a d därav, att den uppvisar formeln



vari R betecknar en väteatom eller en metylgrupp.

2. Anilid enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att den är i den enantiomera D-konfigurationen.

3. Användning av aniliden enligt patentkravet 1 i ett fungicidiskt medel tillsammans med lämpliga bär- eller fördelningsmedel.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

—