

- [23] R. R. Schmidt, *Synthesis* 1972, 333.
 [24] K. Bott, *Tetrahedron Lett.* 1969, 1747.
 [25] K. Bott, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 766, 51 (1972).
 [26] K. Bott, *Chem. Commun.* 1969, 1349.
 [27] D. R. Kell, F. J. McQuillin, *Chem. Commun.* 1970, 599.
 [28] D. R. Kell, F. J. McQuillin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1972, 2100.
 [29] T. Sasaki, S. Eguchi, T. Toru, *Chem. Commun.* 1968, 780.
 [30] P. T. Lansbury, *Acc. Chem. Res.* 5, 311 (1972).
 [31] M. Hanack, *Angew. Chem.* 90, 346 (1978); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17, 333 (1978).

3-Phenylpropylamine, eine neue Stoffklasse systemisch wirksamer Fungicide

Von Walter Himmeli und Ernst-Heinrich Pommer^[*]

Professor Matthias Seefelder zum 60. Geburtstag gewidmet

Die biologische Wirksamkeit von 3-Phenylpropylaminen ist nicht ausschließlich konstitutionsbedingt. Es konnte nachgewiesen werden, daß die fungicide Wirkung von (partiell hydrierten) Verbindungen aus dieser Stoffklasse auch durch die Molekülgestalt wesentlich beeinflußt wird. Eine Optimierung der Konfigurationsmerkmale – durch viele Beispiele illustriert, die ihrerseits nur ein kleiner Teil der geprüften Verbindungen sind – führt zu Substanzen mit hervorragenden Eigenschaften, z. B. *N*-[3-(4-*tert*-Butyl-1-cyclohexenyl)-2-methylpropyl]-*cis*-2,6-dimethylmorpholin.

1. Einleitung: Bedeutung der Fungicide für den Getreidebau

Amine wie *N*-Tridecyl-2,6-dimethylmorpholin (Tridemorph) und *N*-Cyclododecyl-2,6-dimethylmorpholin (Dodemorph) wirken bei Getreide gegen spezielle Pilzarten. Auch andere 2,6-Dimethylmorpholine mit geeigneten Substituenten am Stickstoff und auch am Heterocyclus haben sehr gute fungicide Eigenschaften, insbesondere gegen echte Mehltau-pilze^[1].

Im intensiven Getreideanbau spielen heute neben einer ausgewogenen Düngung gezielte Pflanzenschutzmaßnahmen eine bedeutende Rolle. Während zunächst der Schwerpunkt auf dem Gebiet der Unkraut- und Ungräserbekämpfung lag, so ist, abgesehen von der seit langer Zeit üblichen Saatgutbeizung, in den letzten zehn bis fünfzehn Jahren die Anwendung von Fungiciden zur Bekämpfung von Fuß-, Blatt- und Ährenkrankheiten als wichtiger Faktor zur Ertragssicherung und -steigerung erkannt worden. Bei der Mehltaubekämpfung in Gerste gelang 1971 durch Einführung des systemischen Fungicids Tridemorph ein Durchbruch; je nach Krankheitsbefall können Ertragssteigerungen um zehn Prozent und wesentlich mehr erreicht werden. Dieses Fungicid ist auch gegen Weizenmehltau gut wirksam, jedoch beobachteten wir bei einigen Weizensorten und unter ungünstigen Anwendungsbedingungen, daß die Pflanzenverträglichkeit nicht zufriedenstellend ist. Die Suche nach neuen Wirkstoffen ohne diesen Mangel, die aber gleichzeitig auch noch gegen andere bedeutende pflanzenpathogene Pilze wirksam

sind, z. B. Getreiderostpilze, war der Ausgangspunkt für diese Arbeit.

Unter den Schädlingen, die Blattkrankheiten des Getreides verursachen, sind die echten Mehltaupilze aus der Gattung *Erysiphe* sowie die Rostpilze aus der Gattung *Puccinia* als die wichtigsten anzusehen. Man schätzt, daß allein in Westeuropa eine Getreideanbaufläche von mehr als sechs Millionen Hektar befallsgefährdet ist. Da der Landwirt u. a. aus ökonomischen Gründen möglichst geringe Mengen an Pflanzenbehandlungsmitteln verwenden möchte, bevorzugt er Fungicide, die ein breites Wirkungsspektrum aufweisen und damit die Anwendung von mehreren, spezifisch wirksamen Produkten überflüssig machen. Die Wirksamkeit herkömmlicher Fungicide, beispielsweise Dithiocarbamate, wird dadurch begrenzt, daß sie im wesentlichen die Pflanzenoberfläche nur durch direkten Kontakt mit der Pilzspore schützen; dabei sind sie Regen, Luft, Wind, Licht usw. ausgesetzt und können bei schnellem Neuzuwachs vielen Pflanzeiteilen keinen Schutz geben. Von einem systemischen Fungicid erwartet man dagegen folgende Eigenschaften:

1. leichte Aufnahme über Blätter und Wurzeln, unabhängig von der Pflanzenart;
2. schnellen Transport und schnelle Verteilung in der ganzen Pflanze, unabhängig davon, ob es sich um einjährige oder verholzte Pflanzen (Bäume) handelt;
3. breites fungicidas Wirkungsspektrum;
4. auch nach Erreichung fungitoxischer Konzentrationen im Pflanzengewebe gute Verträglichkeit; anhaltende Wirksamkeit auch bei „Verdünnung“ des Fungicids infolge Neuzuwachs;
5. Abbau der fungicid wirksamen Substanz zu unbedenklichen Metaboliten innerhalb eines bestimmten Zeitraums zwischen letzter Applikation und Ernte.

Die untersuchten fungicid wirksamen 3-Phenylpropylamine zeichnen sich durch systemische Eigenschaften aus. Da es

[*] Dr. W. Himmeli
Hauptlaboratorium der BASF Aktiengesellschaft
D-6700 Ludwigshafen

Dr. E.-H. Pommer
Versuchsstation Limburgerhof der BASF Aktiengesellschaft
D-6703 Limburgerhof

das Ziel war, Wirkstoffe mit der erwähnten Wirkungsbreite zu finden, wurden für die biologischen Prüfungen Pilze aus den Gattungen der echten Mehltäupilze und der Getreiderostpilze ausgewählt; als Kulturpflanzen wurden Weizen, Gerste sowie Hafer verwendet.

Die in diesem Beitrag genannten Verbindungen wurden nach den gängigen präparativen Methoden synthetisiert. Stereoisomere Formen ließen sich in Laborkolonnen mit vierzig bis achtzig Stufen trennen. Die Zuordnung der Konfigurationen gelang durch ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie^[*].

2. 3-Phenylpropylamine mit optimaler Konstitution bezüglich der fungiciden Wirkung

2.1. Auffinden der Stoffklasse

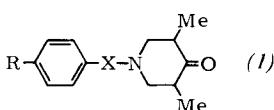
Anstelle von Morpholinderivaten (Tetrahydro-1,4-oxazinderivaten) lassen sich auch Derivate anderer cyclischer Amine für diese Untersuchungen verwenden. So wirken 2,6-Dimethylmorpholine^[1,2] und 3,5-Dimethyl-4-piperidone^[3,4] mit jeweils dem gleichen *N*-Substituenten etwa gleich stark fungicid. Im folgenden werden beide Stoffklassen geprüft.

Aryloxyalkylamine^[1a], bei denen der Stickstoff Teil eines Morphinringes ist, haben ebenfalls eine recht günstige Wirkung gegen Gerstenmehltau. Die Wirkung gegen Weizenmehltau ist allerdings nicht stark genug. In manchen Fällen genügt auch die Verträglichkeit im Weizen nicht den Ansprüchen des Marktes.

2.2. Bedeutung der Alkylenkette für die fungicide Wirkung

3,5-Dimethyl-4-piperidone^[2b] mit einem geeigneten Arylalkylrest am Stickstoffatom zeigen fungicide Wirkung gegenüber Weizenmehltau, Gerstenmehltau und Weizenbraunrost^[3,4]. Die Phytotoxizität dieser Stoffklasse ist relativ gering.

Tabelle 1. Abhängigkeit der fungiciden Wirkung von der Alkylenkette zwischen Aromat und Heterocyclicus. GM = Gerstenmehltau, WM = Weizenmehltau, HK = Haferkronenrost. Konzentration des Wirkstoffs und biologische Bewertung siehe Text.



Verb.	R	$-\text{X}-$	GM	WM	HK
(1a)	H	$-\text{CH}_2-$	5		
(1b)	H	$-\text{CHMe}-\text{CH}_2-$	2		
(1c)	H	$-\text{CH}_2-\text{CHMe}-$	2	2	5
(1d)	OCH_3	$-\text{CHMe}-\text{CH}_2-$	2	0	
(1e)	H	$-\text{CHMe}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2	0	5

Die Wirkstofflösung wird durch Aufnehmen des Wirkstoffs in Aceton, Zusatz eines Netzmittels und Verdünnung mit Wasser bereitet. Die Konzentration an Wirkstoff beträgt 0.05 Gew.-% (Tabelle 1 bis 13).

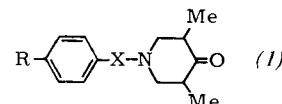
Die fungicide Wirkung wird in den Tabellen wie folgt bewertet: 0 = kein Pilzbefall, abgestuft bis 5 = Totalbefall. A be-

[*] Für die NMR-Spektren danken wir Dr. W. Bremser und Herrn A. Hardt, BASF/Hauptlaboratorium.

deutet angedeutete, B mittlere und C starke Blattschäden, keine Angabe: keine Pflanzenschäden.

Die Abhängigkeit der fungiciden Wirkung von der Kettenlänge kommt bei den Verbindungen in Tabelle 1 sehr deutlich zum Ausdruck. Mit zunehmender Länge der Kette zwischen Aromat und Cycloamin steigt auch die Wirkung gegen Gerstenmehltau. Das Benzylderivat (1a) ist gegenüber Mehltäupilzen wirkungslos. Bei β -Phenylethylresten am Stickstoff wie in (1b) bis (1d) ist bereits eine sehr deutliche Wirkung zu erkennen.

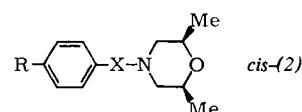
Tabelle 2. Abhängigkeit der fungiciden Wirkung von der Alkylenkette zwischen Aromat und Heterocyclicus. GM = Gerstenmehltau, WM = Weizenmehltau, HK = Haferkronenrost.



Verb.	R	$-\text{X}-$	GM	WM	HK
(1f)	H	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2	3	5
(1e)	H	$-\text{CHMe}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2	0	5
(1g)	H	$-\text{CHMe}-\text{CH}_2-\text{CHMe}-\text{CH}_2-$	0	5	5
(1h)	H	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHEt}-\text{CH}_2-$	0 C	3	5
(1i)	H	$-\text{CHMe}-\text{CH}_2-\text{CHEt}-\text{CH}_2-$	2	3 A	5 A
(1j)	H	$-(\text{CH}_2)_3-\text{CHMe}-\text{CH}_2-$	0	5	

Recht gute Wirkungen gegen beide Mehltauarten werden bei 3-Phenylpropylaminen^[4-9] gefunden (siehe Tabelle 2). Während (1f) mit unsubstituierter Kette relativ gut gegen Gerstenmehltau wirkt, ist die Wirkung gegen Weizenmehltau nur mäßig. Ist die Trimethylenkette substituiert, so ändert sich das Wirkungsniveau. So ist Verbindung (1e) mit einer Methylgruppe in α -Stellung zur Phenylgruppe gegen Weizenmehltau sehr gut wirksam. Wird die Kette auf vier oder fünf Glieder verlängert und zugleich mit niederen Alkylgruppen substituiert, so ist generell eine günstige Wirkung gegen Gerstenmehltau, jedoch eine stark abgeschwächte Wirkung gegen Weizenmehltau zu registrieren.

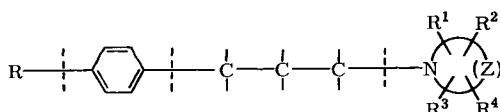
Tabelle 3. Abhängigkeit der fungiciden Wirkung von der Alkylenkette zwischen Aromat und Heterocyclicus. GM = Gerstenmehltau, WM = Weizenmehltau, WB = Weizenbraunrost.



Verb.	R	$-\text{X}-$	GM	WM	WB
cis-(2a)	H	$-\text{CH}_2-\text{CHEt}-\text{(CH}_2)_2-$	0	5	5
cis-(2b)	H	$-(\text{CH}_2)_2-\text{CHEt}-\text{(CH}_2)_2-$	0	0	5
cis-(2c)	H	$-\text{CHMe}-\text{CH}_2-\text{CHMe}-\text{CH}_2-$	0	5	5

Auch bei *cis*-2,6-Dimethylmorpholin, bei denen sich am Stickstoffatom ein Arylalkylrest befindet, sind die gleichen Struktur-Wirkungs-Verhältnisse zu erkennen. Eine Alkylenkette mit mehr als drei Gliedern scheint die Wirkung gegenüber Weizenmehltau und -braunrost zu verschlechtern (Tabelle 3).

Ein Optimum der Wirkung gegen Getreideschadpilze ist bei dem hier besprochenen Molekültyp bei einer Kette aus drei (substituierten) Methylengruppen erreicht. Diese Befunde veranlassen uns, den weiteren Arbeiten das in Abbildung 1 aufgezeichnete Moleküllmodell zugrundezulegen.



Substituent sechsgliedriger Alkylen-Carbocyclus Amin-kette komponente

Abb. 1. Molekülmodell zur Veranschaulichung der Arbeitshypothese.

Die Substitution der Alkylenkette hat große Bedeutung für die Wirkung. Eine Methylgruppe in α -Stellung zum Stickstoff verursacht meistens eine deutliche Wirkungsverschlechterung gegenüber Gerstenmehltau und einen fast vollständigen Wirkungsverlust gegenüber Weizenbraunrost [siehe (1l), Tabelle 6]. Auch beim Einbau von Methylgruppen in entsprechende Derivate des β -Phenylethylamins [siehe (1c)] ist mit einem starken Wirkungsabfall zu rechnen. Es wurde deshalb in erster Linie der Effekt von Alkylgruppen am mittleren C-Atom und am γ -C-Atom der Kette studiert.

Tabelle 4. Abhängigkeit der fungiciden Wirkung von der Alkylenkette zwischen Aromat und Heterocyclus. GM = Gerstenmehltau, WM = Weizenmehltau, WB = Weizenbraunrost.

Verb.	R ¹	R ²	GM WM WB		
			GM	WM	WB
(3a)	Me	H	2	5	
(3b)	H	Me	2	5	
(3c)	Et	Me	5	5	
(3d)	n-Pr	Et	5	5	
(3e)	n-Bu	n-Pr	2	3	3

Verbindungen vom Typ (3), die am mittleren C-Atom und/oder am γ -C-Atom der Trimethylenkette mit Alkylgruppen substituiert sind, haben generell ein niedrigeres Wirkungsniveau (Tabelle 4). Die Wirkung dieser Verbindungen kann jedoch durch Substitution der Phenylgruppe stark erhöht werden (siehe dazu Tabelle 6 und 7).

Tabelle 5. Abhängigkeit der fungiciden Wirkung von Heteroatomen in der Alkylenkette zwischen Aromat und Heterocyclus. GM = Gerstenmehltau, WM = Weizenmehltau, WB = Weizenbraunrost.

Verb.	R	---X---	GM WM WB		
			GM	WM	WB
(1e)	H	$\text{---CHMe---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$	2	0	5 [a]
(1k)	H	$\text{---O---CHMe---CH}_2\text{---}$	3		
(1l)	H	$\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CHMe---}$	2	3	5
(1m)	H	$\text{---NMe---CH}_2\text{---CHMe---}$	2	5	5
cis-(2d)	H	$\text{---O---CHMe---CH}_2\text{---}$	5	3	5
cis-(2e)	t-Bu	$\text{---O---CHMe---CH}_2\text{---}$	3	3	3
cis-(2f)	c-Hex	$\text{---O---CHMe---CH}_2\text{---}$	0		

[a] Haferkronenrost.

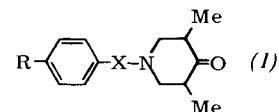
In welchem Umfang der Ersatz eines C-Atoms durch ein Heteroatom in der Alkylenkette die Wirkung verändert, kann aus Tabelle 5 ersehen werden. Wird das C-Atom in α -

Stellung zum Aromaten durch ein Sauerstoffatom ersetzt, so sinkt die Fungicidwirkung. Auch beim Ersatz durch eine Methylaminogruppe verschlechtert sich die Wirkung gegen Pilze. Wegen der unterschiedlichen Substitution der Kette ist allerdings der Vergleich (1e)/(1k) nicht exakt; auch (3b) (Stereoisomerengemisch; siehe Tabelle 4) und cis-(2d) sind nicht genau zu vergleichen.

2.3. Einfluß der Substitution des Aromaten auf die fungicide Wirkung

Eine sehr deutliche Steigerung der fungiciden Wirkung ließ sich durch *p*-Substitution des Aromaten erreichen.

Tabelle 6. Abhängigkeit der fungiciden Wirkung bei Variation der Substituenten am Aromaten und zugleich der Substitutionsstelle der Methylgruppe in der Trimethylenkette. GM = Gerstenmehltau, WM = Weizenmehltau, WB = Weizenbraunrost.

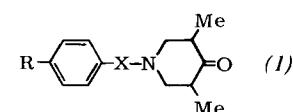


Verb.	R	---X---	GM	WM	WB
(1e)	H	$\text{---CHMe---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$	2	0	5 [a]
(1f)	H	$\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$	2	3	5 [a]
(1l)	H	$\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CHMe---}$	2	3	5
(1n)	i-Pr	$\text{---CHMe---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$	0 A	3	3
(1o)	t-Bu	$\text{---CHMe---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$	0	2	2

[a] Haferkronenrost.

Tabelle 6 zeigt, daß eine Isopropylgruppe in *p*-Stellung der Phenylgruppe die Wirkung erhöhen kann. Eine *tert*-Butylgruppe an der gleichen Stelle steigert die Wirkung noch deutlicher. Dies gilt für Gerstenmehltau und Weizenmehltau in gleicher Weise wie für Weizenbraunrost.

Tabelle 7. Abhängigkeit der fungiciden Wirkung von der Substitution des Aromaten und der Substitution der Trimethylenkette. GM = Gerstenmehltau, WM = Weizenmehltau, WB = Weizenbraunrost.



Verb.	R	---X---	GM	WM	WB
(1f)	H	$\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$	2	3	5 [a]
(1e)	H	$\text{---CHMe---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$	2	0	5 [a]
(1n)	i-Pr	$\text{---CHMe---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$	0 A	3	3
(1o)	t-Bu	$\text{---CHMe---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$	0 A	2	2
(1p)	i-Pr	$\text{---CH}_2\text{---CHMe---CH}_2\text{---}$	0	0	0
(1q)	t-Bu	$\text{---CH}_2\text{---CHMe---CH}_2\text{---}$	0	0	0

[a] Haferkronenrost.

Einbau einer Methylgruppe in die Trimethylenkette und zugleich *p*-Substitution des Aromaten führen zu einem sehr guten fungiciden Gesamtniveau (siehe Tabelle 7). Den entscheidenden Anstieg in der fungiciden Wirkung und damit den Durchbruch zu einer Nutzung bei Weizenkulturen brachte der Einbau einer Methylgruppe am mittleren C-Atom der Trimethylenkette. Die Isopropylgruppe als Substituent am Aromaten führt bei der hier gewählten Testkonzentration (0.05 Gew.-%) zur gleichen Wirkung wie die *tert*-Butylgruppe. Wird jedoch in stärker verdünnter Lösung gear-

beitet, so ist die *tert*-Butylverbindung (*1q*) deutlich wirksamer als die Isopropylverbindung (*1p*).

2.4. Bedeutung der Cycloaminkomponente für die fungicide Wirkung

Wie aus Tabelle 7 hervorgeht, ist 3-(*p*-*tert*-Butylphenyl)-2-methylpropyl von der Konstitution her der „optimale Arylalkylrest“. Cycloamine, die am Stickstoff mit diesem Rest substituiert sind, zeigen generell eine sehr gute Wirkung gegen Gerstenmehltau, Weizenmehltau und Weizenbraunrost.

Tabelle 8. Abhängigkeit der fungiciden Wirkung bei Variation des mit dem „optimalen Arylalkylrest“ substituierten Cycloamins. GM = Gerstenmehltau, WM = Weizenmehltau, WB = Weizenbraunrost.



Verb.	$-Z-$	GM	WM	WB
(4a)	$-(CH_2)_4-$	0	0	0
(4b) [a]	$-(CH_2)_5-$	0	0	0
(4c)	$-(CH_2)_6-$	0	0	0
(4d)	$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$	0	0	0
(4e)	$-(CH_2)_2-NMe-(CH_2)_2-$	0	0	0
(4f)	$-CH_2-CHMe-S-CHMe-CH_2-$	0	0	0

[a] Fenpropidin.

Die Wirkungsunterschiede der hier in einer Konzentration von 0.05 Gew.-% geprüften Cycloaminderivate (4) (Tabelle 8) machen sich erst bei niedrigeren Konzentrationen bemerkbar. Eine sehr gute Wirkung haben allgemein Piperidinderivate wie (4b). C-4 des Piperidinringes kann auch durch Heteroatome wie Sauerstoff [(4d)], Schwefel [(4f)] oder Stickstoff [(4e)] ersetzt werden. Besonders günstig wirken Methylgruppen in 3- und 5-Stellung des sechsgliedrigen Aminringes [siehe z. B. (4f)] (siehe dazu Tabelle 12 und 13).

Tabelle 9. Abhängigkeit der fungiciden Wirkung bei Variation des mit dem „optimalen Arylalkylrest“ substituierten Cycloamins. GM = Gerstenmehltau, WM = Weizenmehltau, WB = Weizenbraunrost.



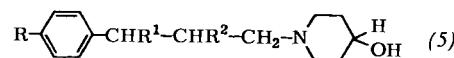
Verb.	$-Z-$	GM	WM	WB
(4g)	$-CH_2-CH(CH_2OH)-(CH_2)_3-$	0	0	0
(4h)	$-(CH_2)_2-CHOAc-(CH_2)_2-$	0	0	0
(4i)	$-CH_2-CHMe-(CH_2)_3-$	0	0	0
(4j)	$-CH_2-CHMe-CH_2-CHMe-CH_2-$	0	0	0
(4k)	$-CH_2-C(Me)_2-(CH_2)_3-$	0	0	0
(4l)		0	0	0

Tabelle 9 zeigt, daß bei Substitution des sechsgliedrigen Aminringes mit Alkyl- oder auch mit Hydroxymethylgruppen ebensowenig ein Abfall der Wirkung eintritt wie bei Benzoanellierung.

Am Beispiel des Sechsring-Amins 4-Hydroxypiperidin, das in seiner Polarität völlig verschieden von den bisher verwendeten Cycloaminen ist, wurde die Abhängigkeit der fungiciden Wirkung von der Substitution geprüft (Tabelle 10). Es ergab sich die gleiche Abhängigkeit wie bei den Piperido-

nen (Tabelle 7). Der „optimale Aralkylrest“ erwies sich auch bei den Verbindungen (5) als der beste.

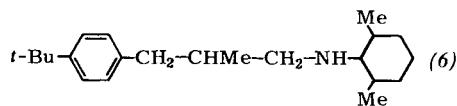
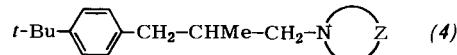
Tabelle 10. Abhängigkeit der fungiciden Wirkung vom Arylalkylrest am Stickstoffatom von 4-Hydroxypiperidin. GM = Gerstenmehltau, WM = Weizenmehltau, WB = Weizenbraunrost.



Verb.	R	R ¹	R ²	GM	WM	WB
(5a)	<i>i</i> -Pr	Me	H	0	2	5
(5a) · HCl				3	2	5
(5b)	<i>t</i> -Bu	Me	H	0	2	5
(5b) · HCl				0	2	5
(5c)	<i>i</i> -Pr	H	Me	0	2	5
(5c) · HCl				0	2	2
(5d)	<i>t</i> -Bu	H	Me	0	0	0
(5d) · HCl				0	0	0

Während bei allen Variationen (siehe Tabelle 7 und 10) bei geringfügigen Abweichungen von der optimalen Konstitution zuerst die Wirkung gegen Weizenbraunrost nachläßt, kann bei einer weiteren Abwandlung des sonst sehr günstigen Verbindungstyps mit sechsgliedrigen Cycloaminen ein vollkommen anderes Verhalten registriert werden (Tabelle 11).

Tabelle 11. Abhängigkeit der fungiciden Wirkung bei Variation des mit dem „optimalen Arylalkylrest“ substituierten Cycloamins oder Amins. GM = Gerstenmehltau, WM = Weizenmehltau, WB = Weizenbraunrost.



Verb.	$-Z-$	GM	WM	WB
(4m)	$-(CH_2)_2-C(Me)_2-CH_2-CHMe-CH_2-$	0	3	0
(4n)	$-CHMe-CH_2-CHMe-(CH_2)_2-$	0	3	0
(4o)	$-CHMe-(CH_2)_2-CHMe-CH_2-$	3	0	
(4p)		0	5	0
(6)	siehe oben	0	3	0

Bei Alkylsubstitution eines solchen Cycloamins (vgl. dazu Tabelle 8) bleibt zwar die Wirkung gegen Weizenbraunrost erhalten, die Wirkung gegen Weizenmehltau sinkt dagegen auf ein sehr niedriges Niveau.

3. Bedeutung der Konfiguration für die fungicide Wirkung

3.1. Einfluß von Konfigurationsmerkmalen der Cycloaminkomponente

Die Spezifität der Wirkung gegen Pilze, die durch Konfigurationsmerkmale der Cycloaminkomponente hervorgerufen wird, kann aus den Tabellen 12 und 13 ersehen werden.

Die Verbindungen *cis*-(2*g*) bis *cis*-(2*j*) wirken wesentlich günstiger als ihre *trans*-Analoga. Auch hier ist recht deutlich zu erkennen, daß bei geringfügigen Variationen der optima-

Tabelle 12. Abhängigkeit der fungiciden Wirkung vom Arylalkylrest am Stickstoffatom von *trans*-2,6-Dimethylmorpholin. GM = Gerstenmehltau, WM = Weizenmehltau, WB = Weizenbraunrost.

Verb.	R	R ¹	R ²			
				GM	WM	WB
<i>trans</i> -(2g)	<i>i</i> -Pr	Me	H	3	2	5
<i>trans</i> -(2g) · HCl				3	2	5
<i>trans</i> -(2h)	<i>t</i> -Bu	Me	H	2	0	5
<i>trans</i> -(2h) · HCl				0	0	5
<i>trans</i> -(2i)	<i>i</i> -Pr	H	Me	0	0	3
<i>trans</i> -(2i) · HCl				0	0	0
<i>trans</i> -(2j)	<i>t</i> -Bu	H	Me	0	0	0
<i>trans</i> -(2j) · HCl				0	0	0

Tabelle 13. Abhängigkeit der fungiciden Wirkung vom Arylalkylrest am Stickstoffatom von *cis*-2,6-Dimethylmorpholin. GM = Gerstenmehltau, WM = Weizenmehltau, WB = Weizenbraunrost.

Verb.	R	R ¹	R ²			
				GM	WM	WB
<i>cis</i> -(2g)	<i>i</i> -Pr	Me	H	0	0	5
<i>cis</i> -(2g) · HCl				0	0	3
<i>cis</i> -(2h)	<i>t</i> -Bu	Me	H	0	0	3
<i>cis</i> -(2h) · HCl				0	0	3
<i>cis</i> -(2i)	<i>i</i> -Pr	H	Me	0	0	0
<i>cis</i> -(2i) · HCl				0	0	0
<i>cis</i> -(2j)	<i>t</i> -Bu	H	Me	0	0	0
<i>cis</i> -(2j) · HCl				0	0	0

len Konstitutions- und Konfigurationsbedingungen zuerst die Wirkung gegen Weizenbraunrost abfällt. Für einen Rückgang der Wirkung gegen Weizenmehltau sind generell stärkere Abweichungen von diesen optimalen Bedingungen erforderlich.

Da das *cis*-2,6-Dimethylmorpholinderivat *cis*-(2j) bessere fungicide Eigenschaften als *trans*-(2j) hat, wurde die Umwandlung des *trans*- in das *cis*-Derivat untersucht. Diese Isomerisierung gelingt mit Palladiumkatalysatoren bei erhöhter Temperatur^[10]. Die beiden stereoisomeren Formen lassen sich ohne Schwierigkeiten durch Fraktionierung trennen. Dadurch ist es möglich, konfigurativ einheitliches *cis*-(2j) mit einer Reinheit von mehr als 98% zu verwenden.

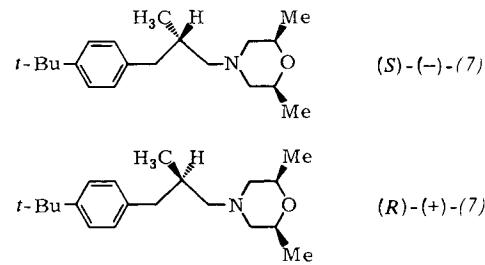
Die zur Weiterentwicklung vorgesehene Verbindung *N*-[3-(*p*-*tert*-Butylphenyl)-2-methylpropyl]-*cis*-2,6-dimethylmorpholin *cis*-(2j) zeichnet sich durch eine günstige LD₅₀ aus; sie beträgt für Ratten p.o. 3515 mg/kg. Nach bisherigen Erfahrungen reichen 500–750 g Wirkstoff/ha aus, um Getreidebestände mindestens drei bis vier Wochen frei von Mehltau und Rost zu halten^[2].

3.2. Einfluß des Chiralitätszentrums in der 2-Methyltrimethylenkette

Durch die Methylgruppe am mittleren C-Atom der Trimethylenkette entsteht dort ein Chiralitätszentrum. Die Trennung der beiden enantiomeren Formen der Verbindung *cis*-(2j) gelang auf klassischem Wege mit Camphersulfonsäure^[11]. Die Prüfung der Enantiomere (−)-(7) und (+)-(7) ge-

gen die Getreideschadpilze ergab einen sehr deutlichen Wirkungsunterschied (Tabelle 14).

Tabelle 14. Wirkungsunterschiede der Enantiomere mit unterschiedlicher Anordnung am Chiralitätszentrum in der 2-Methyltrimethylenkette.



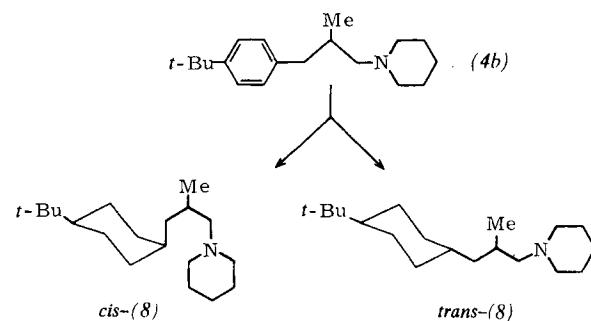
Verb.	c [%]	Weizenmehltau	Weizenbraunrost
<i>(S)</i> -(−)-(7)	0.012	0	0
	0.006	0	0
	0.003	0	0
<i>(R)</i> -(+)-(7)	0.012	0	2
	0.006	2	3
	0.003	3	3
Kontrolle	—	4	4

Während die links drehende Form sehr gut gegen Weizenmehltau und Weizenbraunrost wirkt, ist die Wirkung der rechtsdrehenden Form gegen Weizenmehltau nur sehrmäßig und gegen Weizenbraunrost kaum vorhanden.

Die Röntgen-Strukturanalyse^[*] des Hydrochlorids der linksdrehenden Form zeigte, daß es sich um das (*S*)-Enantiomer handelt [(*S*)-(−)-(7) · HCl].

3.3. Einfluß von Konfigurationsmerkmalen bei 3-(*tert*-Butylcyclohexyl)-2-methylpropylaminderivaten auf die fungicide Wirkung

Werden 3-(*p*-*tert*-Butylphenyl)-2-methylpropylamine, bei denen der Stickstoff Teil eines Cycloamins ist, katalytisch zu den Cyclohexanderivaten hydriert, so entstehen zwei stereoisomere Formen mit unterschiedlicher Stellung der Substituenten an C-1 und C-4 des Cyclohexanringes^[12].



Die Prüfungen gegenüber Getreidepilzen (siehe Tabelle 15) zeigten sehr deutlich die stärkere Wirksamkeit der 1,4-*trans*-Produkte.

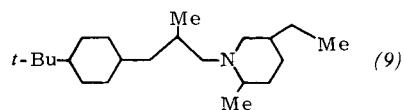
[*] Die Röntgen-Strukturanalyse verdanken wir Dr. E. Hädicke, BASF/Ammolaboratorium.

Tabelle 15. Wirkungsunterschiede der beiden stereoisomeren Formen des perhydrierten Fenpropidins.

Verb.	c [%]	Weizenmehltau	Weizenbraunrost
cis-(8)	0.025	0	3
	0.012	0	3
	0.006		3
	0.003	0	3
	0.0015	0	4
	0.00075	1	5
trans-(8)	0.003	0	0
	0.0015	0	3
	0.00075	0	4

Während gegenüber Weizenmehltau kaum ein Unterschied zwischen *cis*-(8) und *trans*-(8) erkannt werden kann, hat nur die *trans*-Form gegenüber Weizenbraunrost eine sehr gute Wirkung. Ähnlich verhalten sich auch Derivate anderer Amine.

Wird 5-Ethyl-2-methylpiperidin als Aminkomponente der perhydrierten Verbindung gewählt [9], so können durch destillative Trennung drei Fraktionen gewonnen werden. Die bei der tiefsten Temperatur siedende Fraktion I wirkt nicht gegen Weizenmehltau und Weizenbraunrost. Fraktion II hat eine gute Wirkung gegen Weizenmehltau, jedoch keine Wirkung gegen Weizenbraunrost. Die höchstsiedende Fraktion III ist sowohl gegen Weizenmehltau als auch gegen Weizenbraunrost sehr gut wirksam.



3.4. Fungicide Wirkung von *N*-[3-(4-*tert*-Butyl-1-cyclohexyl)-2-methylpropyl]-*cis*-2,6-dimethylmorpholin (11)

Werden Cycloamine vom Typ (10) mit 3-(4-*tert*-Butylcyclohexyl)-2-methylpropylrest am Stickstoff durch katalytische Hydrierung aus den aromatischen Vorprodukten hergestellt und wird die Hydrierung bei etwa halbem Umsatz abgebrochen, so findet man neben dem Ausgangsmaterial und den beiden Cyclohexanverbindungen noch ein 1-Cyclohexenylderivat. Durch mehrfache Fraktionierung gelingt es z. B., das Cyclohexenylderivat (11) auf über 85% anzureichern (siehe Abb. 2).

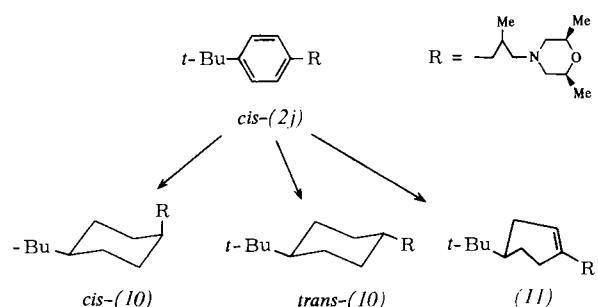


Abb. 2. Partielle Hydrierung von *cis*-(2j) zu (11).

Die Wirkung von Verbindung (11) gegen Weizenmehltau und Weizenbraunrost kann, wie Tabelle 16 zeigt, als sehr gut bezeichnet werden. (11) wirkt wesentlich besser als die 1,4-*cis*-Cyclohexanverbindung *cis*-(10).

Tabelle 16. Fungicide Wirkung des Cyclohexenylderivats (11).

Systemische Wirkung gegen Weizenmehltau			
Weizenmehltau c [%]	Weizenbraunrost c [%]	Weizenmehltau c [%]	Weizenbraunrost c [%]
0.025	0 B	0.025	0
0.012	0	0.012	0
0.006	0	0.006	0

[a] Mehltaubefall auf den unbehandelten Folgeblättern.

Die Molekülgestalt von (11) ähnelt der des Edukts *cis*-(2j) und der der gleichfalls sehr gut wirksamen 1,4-*trans*-Cyclohexanverbindung *trans*-(10). Demnach scheint die Molekülgestalt bei dieser Stoffklasse für die fungicide Wirkung von großer Bedeutung zu sein.

4. Schlußfolgerung

In diesem Beitrag wurde gezeigt, daß die fungicide Wirkung der 3-Phenylpropylamine hauptsächlich durch die räumliche Form der Moleküle bedingt ist. Wenn ein Molekül mehrere Chiralitätszentren enthält, lohnt es sich auch, eine Optimierung bezüglich der Konfigurationsmerkmale vorzunehmen. Die hierfür erforderliche Mühe zahlt sich in Form einer besseren fungiden Wirkung und damit in einer geringeren Aufwandmenge aus. Diese geringere Menge steigert den Ertrag genauso wie eine größere Menge eines Stereoisomerengemisches. Die Getreidekultur wird jedoch bei Anwendung des optimalen Molekültyps wesentlich weniger belastet.

Eingegangen am 17. Dezember 1979 [A 306]

- [1] a) K. H. König, E. H. Pommer, W. Sanne, Angew. Chem. 77, 327 (1965); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 4, 336 (1965); b) K. H. Büchel: Pflanzenschutz und Schädlingsbekämpfung. Thieme, Stuttgart 1977, S. 149; c) R. Wegler: Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel. Springer, Berlin 1970, S. 123.
- [2] a) K. Bohnen, S. Pfiffner: Fenpropemorph, ein neues systemisches Fungicid zur Bekämpfung von echten Mehltau- und Rostkrankheiten im Getreidebau. Internationales Symposium über Pflanzenschutz, Gent (8. Mai 1979); b) E. H. Pommer, W. Himmeli: Die Bekämpfung wichtiger Getreidekrankheiten mit Fenpropemorph, einem neuen Morpholinnderivat. Internationales Symposium über Pflanzenschutz, Gent (8. Mai 1979).
- [3] W. Himmeli, K. H. König, N. Götz, B. Zeeh, DOS 2720612 (1978), BASF; Chem. Abstr. 90, 121425j (1979).
- [4] N. Götz, W. Himmeli, B. Zeeh, E. H. Pommer, DOS 2753278 (1979), BASF; Chem. Abstr. 91, 107899f (1979).
- [5] W. Himmeli, E. H. Pommer, N. Götz, DOS 2656747 (1976), BASF; Chem. Abstr. 89, 109522k (1978).
- [6] W. Himmeli, E. H. Pommer, N. Götz, B. Zeeh, DOS 2727482 (1977), BASF; Chem. Abstr. 90, 159004a (1979).
- [7] A. Pfiffner, K. Bohnen, DOS 2752096 (1977), Hoffmann-La Roche; österr. Priorität: A 8660 76 (1976); Chem. Abstr. 89, 129409g (1978).
- [8] A. Pfiffner, K. Bohnen, DOS 2752135 (1977), Hoffmann-La Roche; österr. Priorität: A 8660 76 (1976); Chem. Abstr. 89, 197339j (1978).
- [9] E. Buschmann, B. Zeeh, N. Götz, unveröffentlicht; Dtsch. Pat.-Anm. P 2830127 (1978), BASF.
- [10] N. Götz, W. Himmeli, L. Hupfer, unveröffentlicht; Dtsch. Pat.-Anm. P 2830998 (1978), BASF.
- [11] W. Himmeli, H. Siegel, E. H. Pommer, unveröffentlicht; Dtsch. Pat.-Anm. P 2907614 (1979), BASF.
- [12] W. Himmeli, E. H. Pommer, unveröffentlicht; Dtsch. Pat.-Anm. P 2921131 (1979), BASF.