

Chiralität und Pflanzenschutz

Von Gerardo M. Ramos Tombo* und Daniel Belluš*

Professor Kurt Schaffner zum 60. Geburtstag gewidmet

Die moderne agrochemische Industrie sucht intensiver denn je nach neuartigen Mitteln zur Bekämpfung von Schädlingen (Unkräuter, Schadinsekten, Pflanzenpathogene). In dem komplexen und kostspieligen Auswahl- und Optimierungsprozeß werden sehr unterschiedliche wissenschaftliche Wege beschritten und modernste Technologien eingesetzt. Ziele einer solchen interdisziplinären Optimierung sind vor allem die Reduzierung der Aufwandmengen, eine Erhöhung der Selektivität in der Wirkung gegen die Zielorganismen und eine optimale ökologische Verträglichkeit. Besteht ein vielversprechendes Pflanzenschutzmittel aus einem Racemat oder einem Diastereomergemisch, liegt es in der Hand der Chemiker, den Optimierungsprozeß durch die Synthese jedes einzelnen Stereoisomers für Testzwecke zu bereichern. Falls sich ein einzelnes Stereoisomer dem Racemat als biologisch überlegen erweist, wird die Entwicklung eines ökonomisch und ökologisch geeigneten Produktionsverfahrens zu einer erheblichen Herausforderung. Der durchschnittliche Preis eines Pflanzenschutzmittels liegt niedriger als jener von Pharmazeutika. Diese Tatsache schränkt den Spielraum der Chemiker, welche an der Synthese und der Produktion stereochemisch reiner Pflanzenschutzmittel beteiligt sind, zwar ein, fordert aber auch ihre wissenschaftlichen Fähigkeiten und ihre Phantasie heraus. Glücklicherweise gehen mit den bereits erwähnten Zielsetzungen einer modernen, umweltbewußten Pflanzenschutzforschung auch Fortschritte auf dem Gebiet der asymmetrischen Synthese einher. So nimmt es nicht wunder, daß in den letzten Jahren beachtliche chemische, biologische und agronomische Kenntnisse über enantiomerenreine Agrochemikalien gesammelt werden konnten. Dieses Wissen dürfte weit über deren bloße Synthese hinaus von Bedeutung sein.

1. Einleitung

Die Pionierarbeiten von *Louis Pasteur* zur Racematspaltung an Weinsäure haben im 19. Jahrhundert zur Erkenntnis geführt, daß optische Aktivität eine Folge molekularer Asymmetrie ist. In der Folgezeit wurde man sich der Bedeutung der Stereoisomerie von Molekülen, sowohl für deren physikalisch-chemische als auch deren biologische Eigenschaften immer mehr bewußt^[1]. Chiralität ist zwar keine Voraussetzung für biologische Aktivität, doch gibt es viele

bioaktive Moleküle mit einem oder mehreren stereogenen Zentren, deren gewünschte biologische Wirkung eng mit einer bestimmten absoluten Konfiguration zusammenhängt^[2, 3]. Die Stereoisomere können sich aber nicht nur in der biologischen Hauptaktivität unterscheiden^[4], sondern auch in der Aufnahme, dem Transport und der Ausscheidung im Zielorganismus sowie im Metabolismus und in ihrer toxischen Wirkung. Schon vor vielen Jahren wurden deshalb die Vorteile der Anwendung stereochemisch reiner Verbindungen erkannt, zuerst bei Pharmazeutika^[2], später auch bei Agrochemikalien^[3]. Dennoch wurden aufgrund der praxisbedingten Einschränkungen nur wenige Substanzen tatsächlich als Einzelisomere weiterentwickelt, die meisten davon natürlichen Ursprungs. Lange gab es keine allgemeine Methodik für die Synthese enantiomerenreiner Verbindungen, und die

[*] Dr. G. M. Ramos Tombo, Prof. Dr. D. Belluš
Forschung und Entwicklung Pflanzenschutz
Division Agro, Ciba-Geigy AG
CH-4002 Basel (Schweiz)

Trennung von Enantiomeren in industriellem Maßstab war oft schwierig, ineffizient und teuer. In den vergangenen 15 Jahren wurden jedoch in beiden Bereichen deutliche Fortschritte erzielt^[5]. Auf keinem anderen Gebiet der organischen Synthese wird, wie *Seebach*^[6] kürzlich feststellte, so viel publiziert wie auf jenem der Synthese enantiomerenreiner Verbindungen. Die drastisch verbesserten Synthese- und Analysemethoden schufen die Basis für die systematische Untersuchung der Auswirkungen von Stereoisomerie auf die biologischen Eigenschaften. Keineswegs überraschend begann daher der Teil der chemischen Industrie, der sich mit der Synthese, der Entwicklung und dem Verkauf biologisch aktiver Verbindungen beschäftigt, auf diesem Gebiet immer aktiver zu werden. Mittlerweile sind viele wirtschaftliche industrielle Synthesen von enantiomerenreinen Verbindungen bekannt, wobei katalytische Prozesse in naher Zukunft in den Mittelpunkt des Interesses rücken dürften^[8].

In der modernen agrochemischen Forschung und Entwicklung werden heutzutage *alle vier grundlegenden Methoden zur Einführung von Chiralität* (Abb. 1) angewandt, sowohl zur Bereitstellung von kleinen, stereochemisch reinen Proben zu Testzwecken als auch zur Synthese im technischen Maßstab. In vielen Fällen bringt die Entwicklung und Anwendung von enantiomerenreinen Verbindungen, neben der Befriedigung der intellektuellen Neugier, ökonomische und ökologische Vorteile gegenüber der Anwendung von Racematen oder Diastereomergemischen, so zum Beispiel niedrigere Aufwandsmengen, kleinere oder keine Phytotoxizität, die Möglichkeit, einen Wirkmechanismus aufklären zu können sowie niedrigere Kosten für Produktion, Transport und Lagerung.

Es fällt nicht leicht, genaue Informationen über die Zahl der chiralen synthetischen Agrochemikalien zu erhalten, welche zur Zeit in enantiomerenreiner Form angewandt werden. Nach Schätzungen verschiedener Quellen dürften aber ca. 10% der gegenwärtig verkauften Agrochemikalien^[3,9]

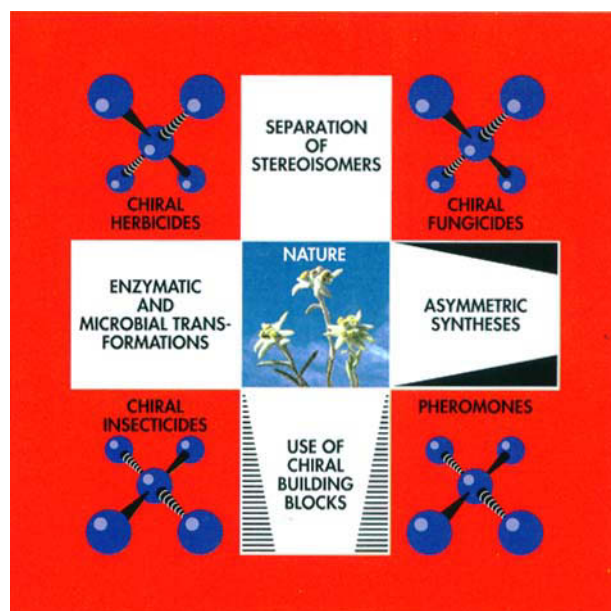


Abb. 1. Ein chirales Schweizer Tetraeder mit der Natur im Zentrum als Quelle chiraler Verbindungen für vier prinzipielle Wege (innerhalb des Kreuzes) zu enantiomerenreinen Pflanzenschutzmitteln (außerhalb des Kreuzes)^[7]. In diesem Jahr sind es 700 Jahre (1291–1991), in denen über die optische (optimale) Drehung des Schweizerkreuzes regelmäßig in Abstimmungen entschieden wird, sei es in der Landsgemeinde durch Handzeichen oder an der Urne. Es dreht beständig nach *rechts*! – Das Bild im Innern des Kreuzes, aber auch die ganze Collage ist ein Tribut an die Herkunft des Jubilars Kurt Schaffner.

und 20–30% der momentan bei führenden agrochemischen Firmen entwickelten Verbindungen^[10] ein oder mehrere stereogene Zentren aufweisen. Zwar wird eine Mehrzahl dieser Produkte schließlich als Einzelisomer verkauft werden, doch ist die Realität im Pflanzenschutz weit von einem Schwarz-weiß-Bild „gutes Enantiomer – schlechtes Racemat“ entfernt, wie wir in diesem Übersichtsartikel an konkreten Beispielen zeigen werden. Häufig ist man in der agrochemischen



Gerardo M. Ramos Tombo wurde am 4. August 1952 in Rosario, Uruguay, geboren und studierte Chemie in Montevideo (B.Sc. 1976) und an der Eidgenössischen Technischen Hochschule (ETH) in Zürich (Diplom 1979), wo er 1983 seine Dissertation über „Intramolekulare nucleophile Additionen an isolierten C-C-Doppelbindungen in sterisch komprimierten Olefinalkoholen und -aminen“ (Prof. O. Jeger, Prof. C. Ganter) abschloß und dafür die Silbermedaille der ETH erhielt. Ende 1983 trat er in die Zentralen Forschungslaboratorien der Ciba-Geigy AG in Basel ein, wo er sich mit der Verwendung von Enzymen für die organische Synthese befaßte. 1987 wechselte er in die Division Agro, wo er jetzt die Abteilung „Chemie-Grundlagen“ leitet. Seine Forschungsaktivitäten liegen auf dem Gebiet der asymmetrischen Synthese, vor allem im Entwurf und der Entwicklung industriell brauchbarer Synthesemethoden.



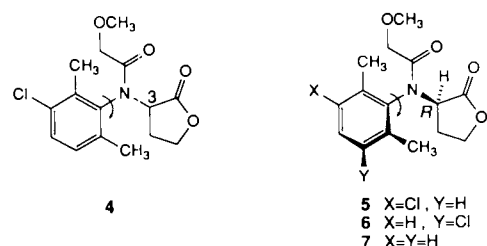
Daniel Belluš wurde am 8. März 1938 in Trnava, Tschechoslowakei, geboren und studierte Chemie an der Slowakischen Technischen Universität in Bratislava. 1960 erhielt er seinen Dipl. Ing. Chem., promovierte 1967 mit einer Arbeit auf dem Gebiet der Photochemie von Polymeren und ging 1967 als Postdoktorand an die ETH Zürich (Prof. O. Jeger, Prof. K. Schaffner). Seit 1969 ist er in der Ciba-Geigy AG in Basel tätig, jetzt als Leiter des Konzernbereiches Forschung. Seit 1980 unterrichtet er auch an der Universität Freiburg (Schweiz). Sein Forschungsinteresse konzentriert sich auf die Reaktivität kleiner Ringe, die Photochemie sowie auf Cycloadditionen, Umlagerungen („Reaktionen ohne Reagentien“) und Pflanzenschutzmittel (1985–1991). Ca. 50 Patente und 80 Artikel aus diesen Bereichen wurden von ihm publiziert. Den Wissenschaftspreis der Stadt Basel (1982) und die Ehrendoktorwürde (Dr. sc. techn. h.c.) von seiner Alma mater (1991) nennt Daniel Belluš seine geschätztesten Ehrungen.

herbizider Wirkung ist, dessen Enantiomer (*S*)-**2** hingegen hohe herbizide und keine fungizide Aktivität entfaltet^[16].

Erste Versuche einer großtechnisch durchführbaren Racematspaltung an **2** oder einer enantioselektiven Synthese von (*R*)-**2** blieben erfolglos. Alle weiteren Arbeiten in dieser Richtung wurden eingestellt, nachdem als Resultat eines intensiven Optimierungsprogramms das biologisch aktivere Analogon Metalaxyl (*rac*-**3**) gefunden worden war^[17]. In diesem Fall erhielt man die reinen Enantiomere von **3** durch Trennung der Enantiomere einer Vorstufe mittels Kristallisation diastereomerer Salze^[17]. Biologische in-vitro-Tests an *Phytophthora infestans* und *Phytium ultimum* zeigten, daß (*R*)-**3** ungefähr 1000mal aktiver als (*S*)-**3** ist. In-vivo-Versuche ergaben jedoch kleinere Aktivitätsunterschiede; je nach Pathogen erwies sich (*R*)-**3** als 3–10mal aktiver als (*S*)-**3**^[16, 18]. Im Unterschied zu **2** entfaltet *rac*-**3** keine phytotoxische Wirkung, weshalb eine Trennung der Enantiomere nicht notwendig war.

In verschiedenen biologischen Studien wird darauf hingewiesen, daß die Acylanilid-Fungizide einen doppelten Wirkmechanismus zu haben scheinen^[14]. Danach wären die Effekte auf das Pilzwachstum abhängig von der Stereochemie des Wirkstoffes, jene auf die Plasmamembran und die Keimung hingegen von der stereochemischen Homogenität unabhängig^[16]. Außerdem deutet eine vergleichende Studie der biochemischen und physiologischen Effekte der Stereoisomere von **3** darauf hin, daß (*R*)- und (*S*)-**3** zwar den gleichen Wirkmechanismus aufweisen, daß aber beträchtliche Unterschiede in deren Fähigkeit bestehen, den Rezeptor zu erreichen oder an ihn zu binden^[19].

Clozylacon **4**^[20] ist ein neues, sich im Erprobungsstadium befindendes Acylanilid-Fungizid, speziell geeignet für Bodenapplikation gegen *Oomyceten*^[21], wo ein Schutz vor diesen Pathogenen über relativ lange Zeitperioden nötig ist.



Schema 2. Stereoisomerie beim sich im Erprobungsstadium befindlichen Fungizid Clozylacon **4** und dessen Vorstufe **7**.

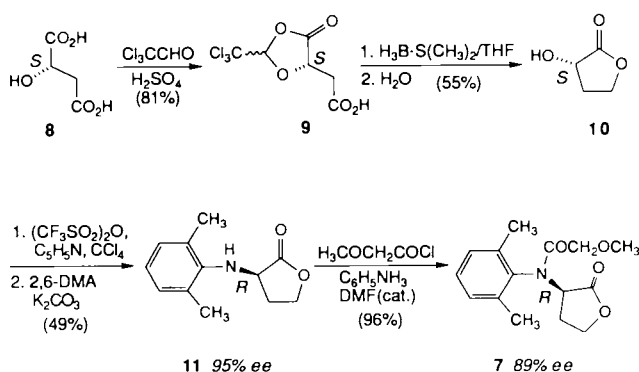
4 enthält zwei Chiralitätselemente: das asymmetrische Zentrum C(3) und, wegen gehinderter Rotation um die C-N-Bindung (in Schema 2 markiert mit einem Pfeil), eine Chiralitätsachse. Seine vier Stereoisomere wurden mit unterschiedlichen Methoden getrennt^[22]. Die diastereomeren Enantiomerenpaare **5**, *ent*-**5** und **6**, *ent*-**6** ließen sich entweder durch Kristallisation oder chromatographisch trennen. Die beiden Racemate wurden anschließend durch MPLC an Triacetylcellulose in ihre Enantiomere aufgetrennt. Eine effizientere analytische Trennung in einem Schritt gelang durch HPLC an Tris(3-methylbenzoyl)cellulose^[22].

Die biologischen Tests zeigten, daß die gewünschte fungizide Aktivität nur von **5**, dem Isomer mit der absoluten Konfiguration $\alpha S, 3R$, stammt^[22].

Bei den Arbeiten an einem wirtschaftlichen Verfahren zur stereoselektiven Synthese von **5** stand die Entwicklung eines enantioselektiven Zugangs zu dessen Vorstufe **7** im Vordergrund. Es war nämlich bekannt, daß die Chlorierung von **7** ein Gemisch der Diastereomere **5** und **6** ergibt, die durch Kristallisation getrennt werden können. Auch war eine Methode gefunden worden, nach welcher **6** zu einem Gemisch aus **5** und **6** epimerisiert werden kann, was die Wiederverwendung des unerwünschten Isomers **6** ermöglicht^[22].

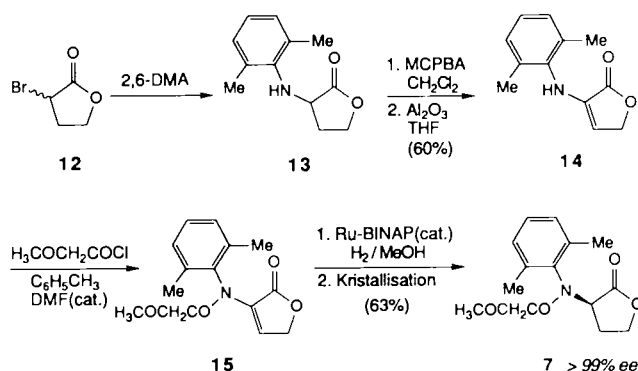
Es wurden zwei konzeptionell verschiedene enantioselektive Synthesewege zum Zielmolekül **7** entwickelt^[23]:

- Ausgehend von (*S*)-Äpfelsäure **8** aus dem „chiral pool“ mit der benötigten absoluten Konfiguration und der richtigen Anzahl C-Atome für den Butyrolacton-Ring von **7** über das Hydroxylacton (*S*)-**10** (Schema 3).
- Über eine enantioselektive Modifikation der bereits in einer Pilotanlage durchgeführten technischen Synthese von **1–4**, bei welcher die chirale Information in einer Ru- oder Rh-katalysierten Hydrierung der prochiralen Enamid-Zwischenstufe **15** eingeführt wird (Schema 4)^[15].



Schema 3. Synthese von **7** ausgehend von (*S*)-Äpfelsäure **8**. 2,6-DMA = 2,6-Dimethylanilin, DMF = Dimethylformamid.

Das Schlüsselintermediat des Weges a ist (*S*)-3-Hydroxybutyrolacton **10** mit der zum Zielmolekül **7** inversen absoluten Konfiguration. Eine nucleophile Substitution an der aktivierten 3-Stellung führt unter Inversion der Konfiguration zur korrekten Stereochemie. Zwar ist der Acylierungsschritt zu **7** von partieller Racemisierung begleitet, doch kann durch einmaliges Umkristallisieren optisch reines **7** erhalten werden.



Schema 4. Synthese von **7** über die enantioselektive homogene katalytische Hydrierung von **15**. MCPBA = *meta*-Chlorperbenzoesäure.

Der Schlüsselschritt des Weges b ist die enantioselective Hydrierung des Enamids **15**. Dieser Typ eines *N*-Acyl-substituierten Enamids wurde noch nie vorher hydriert. Deshalb wurden verschiedene Rh- und Ru-Katalysatoren getestet und ein ausgedehntes Screening experimenteller Bedingungen durchgeführt. Die besten Resultate wurden mit dem [Ru(OAc)₂(*S*)-BINAP]-Katalysator (BINAP = 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl) erreicht (95% Ausbeute; 66% *ee*). Wie zuvor wurde optisch reines **7** durch einmaliges Umkristallisieren des Rohprodukts aus der Hydrierung erhalten. Da auch bei einem Substrat/Katalysator-Verhältnis von 4000 : 1 keine Desaktivierung des Katalysators beobachtet wurde, bietet sich dieser Ru-BINAP-Komplex, der Katalysator der Wahl für die Synthese von **7**, auch für eine Produktion im industriellen Maßstab an.

2.2. Triazol-Fungizide

Die Triazol-Fungizide bilden die wichtigste Gruppe der Ergosterol-Biosynthese-Inhibitoren (EBI)^[14]. Primärer Wirkmechanismus der 1,2,4-Triazol-Fungizide ist die Hemmung der Cytochrom-P-450-abhängigen C(14)-Demethylierung von Lanosterol **16** (Abb. 3) und von 24-Methylen-24,25-dihydrolanosterol, beides Zwischenstufen der Sterol-Biosynthese in Pilzen^[24]. Neben ihrer fungiziden Wirkung zeigen einige dieser Verbindungen auch pflanzenwachstumsregulierende Aktivität. Dieser Effekt läßt sich oft mit der Hemmung der Cytochrom-P-450-abhängigen C(4)-Oxidation von *ent*-Kaurin **17** (Abb. 3), einer Zwischenstufe in der Biosynthese von Gibberellin, erklären. Sie wurde zur Entwicklung mehrerer Triazol-enthaltender Pflanzenwachstumsregulatoren genutzt^[24].

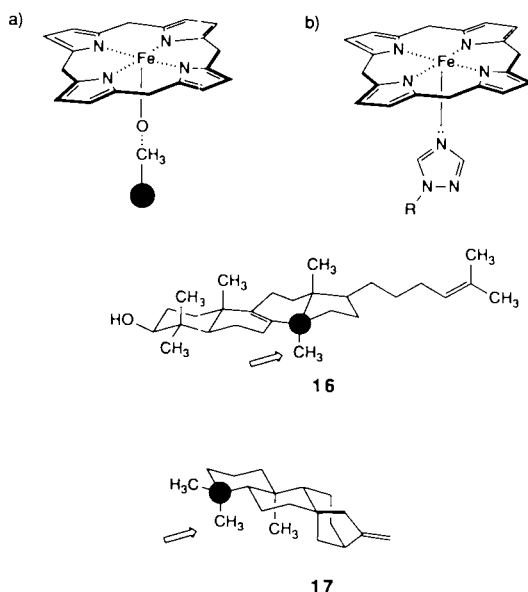
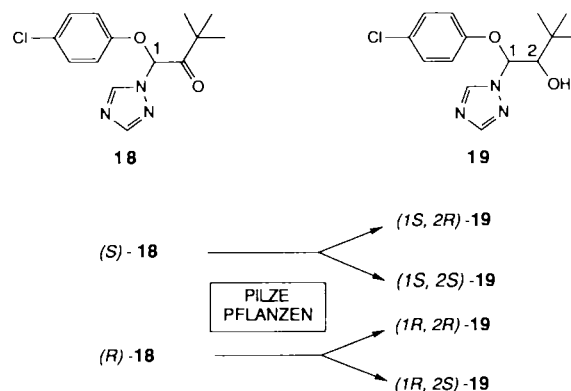


Abb. 3. Hypothetisches Inhibitionsmodell für das System Triazol-Cytochrom-P450^[24]. a) Normaler oxidativer Prozeß für die C(14)-Demethylierung von Lanosterol **16** (EBI) oder die C(4)-Oxidation von *ent*-Kaurin **17** (PGR). b) Die starke Bindung eines 1,2,4-Triazolrestes hemmt die Oxidation.

Zu den bezüglich des Einflusses der Stereoisomerie auf die biologische Aktivität am besten untersuchten 1,2,4-Triazol-Fungiziden gehören Triadimefon **18** und Triadimenol **19**

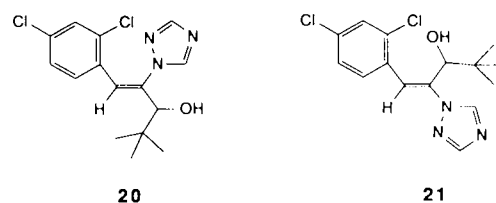
(Schema 5). **18** ist ein sehr schwach wirksames Fungizid, bei dem keine signifikanten Unterschiede in der Aktivität der beiden Enantiomere (*S*)- und (*R*)-**18** festgestellt wurden^[25]. Sowohl in Pilzen als auch in Pflanzen wird **18** durch die Reduktion der Carbonylgruppe in **19** umgewandelt. Diese Reduktion ist von einer beträchtlichen Steigerung der fungiziden Aktivität begleitet, weil **19** das aktive Prinzip ist. Im Gegensatz zu **18** kann die fungizide Wirkung beim daraus entstehenden **19** eindeutig dem Isomer (1*S*,2*R*)-**19** zugeschrieben werden.



Schema 5. Die Isomere von Triadimefon **18** und Triadimenol **19**.

Der stereochemische Verlauf der Reduktion von **18** zu **19** und damit auch die daraus resultierende biologische Aktivität sind stark abhängig vom jeweiligen Pilzorganismus. Die experimentellen Arbeiten, welche sich mit den Zusammenhängen zwischen Fungitoxizität und der Art und Geschwindigkeit der stereoselektiven metabolischen Transformation von **18** zu **19** befassen, sind kürzlich in Übersichtsartikeln zusammengefaßt worden^[14, 24].

1-Vinyltriazole sind eine Gruppe von Verbindungen, die sowohl als Fungizide als auch als Pflanzenwachstumsregulatoren entwickelt wurden. Der Einfluß der Stereoisomerie auf beide Aktivitäten wurde an den beiden isomeren Verbindungen **20** und **21** untersucht (Schema 6)^[26].

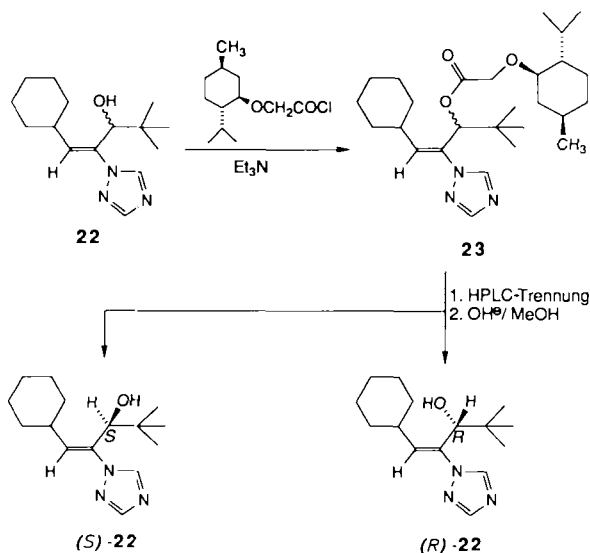


Schema 6. Isomere 1-Vinyltriazole: Die biologische Aktivität konzentriert sich auf das (*E*)-Isomer **21** (Diniconazol).

Die biologische Aktivität konzentriert sich auf das (*E*)-Isomer **21**. Beim Racemat **21** (Diniconazol) beschränkt sich die fungizide Wirkung auf das (*R*)-Enantiomer, während das (*S*)-Enantiomer die Gibberellin-Biosynthese hemmt und dadurch als Pflanzenwachstumsregulator wirkt.

Kürzlich wurde über die Synthese und die biologischen Eigenschaften der Isomere eines verwandten Vinyltriazols, Triapentenol **22** berichtet (Schema 7)^[27].

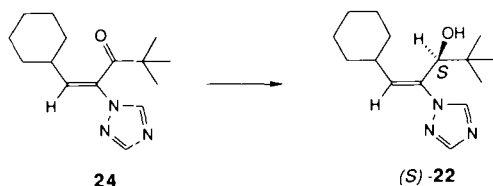
Kleine Mengen der beiden Enantiomere (*S*)- und (*R*)-**22** wurden durch die chromatographische Trennung der diaste-



Schema 7. Trennung kleiner Mengen der Enantiomere von Triapentenol **22**.

reomeren Ester **23** erhalten. Die stereoselektive Synthese von (*S*)- und (*R*)-**22** basierte auf einer enantioselectiven Reduktion des entsprechenden Enons **24** mit Metallhydriden in Gegenwart chiraler Aminoalkohole (Schema 8).

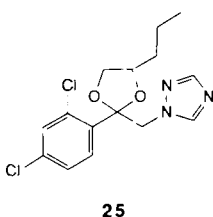
Auch im Falle von **22** beschränkt sich die fungizide Aktivität auf das (*R*)-Enantiomer, während (*S*)-**22** einen wachstumsregulierenden Effekt auf Pflanzen hat^[27].



Schema 8. Enantioselective Reduktion von **24** zu (*S*)-**22** [27]. Mit LiAlH_4 /(–)-*N*-Methylephedrin beträgt die Ausbeute 85% (*ee* > 95%), mit $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ /(*S*)-Diphenylprolinol 87% (*ee* 83%).

Kürzlich wurde über bemerkenswerte Unterschiede in der in-vitro-Aktivität der Stereoisomere **34–37** (vgl. Schema 12) des Dioxolano-1,2,4-triazol-Fungizids Propiconazol **25** (Schema 9) gegen *Ustilago mudis* berichtet^[28]. Die Isomere mit der absoluten Konfiguration 2*S* (**34**, **36**) erwiesen sich als stärkere Ergosterol-Biosynthese-Hemmer.

Da die bekannte Synthese dieser Stereoisomere von **25** ein ziemlich ineffizientes Herstellungsverfahren von enantiomerenreinem (*R*)- und (*S*)-1,2-Pentandiol **27** enthält, bei dem man von der entsprechenden 2-Aminovaleriansäure ausging

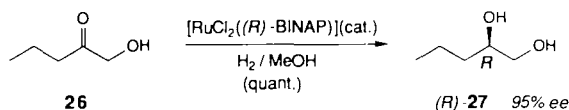


Schema 9. Das breit wirksame Fungizid Propiconazol **25** (vgl. auch Schema 12).

und die Diastereomere des Endproduktes chromatographisch trennte^[28], war eine auch in größerem Maßstab durchführbare Synthese vonnöten. Schlüsselschritt der neuen stereoselektiven Synthese aller vier Stereoisomere **34–37** von **25** ist die katalytische enantioselective Herstellung von (*R*)-**27** und (*S*)-**27** aus einer achiralen Vorstufe^[29]. Zwei Wege wurden untersucht, beide mit ermutigenden Resultaten:

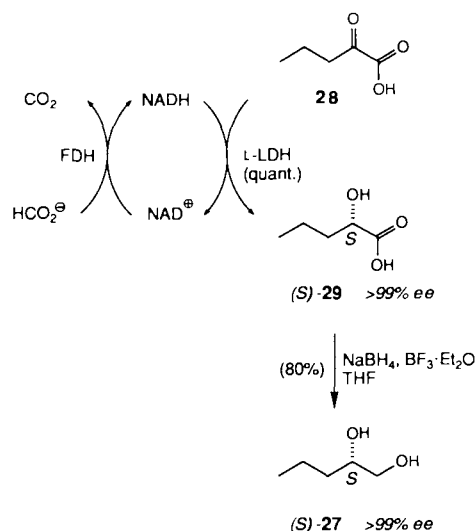
- die Hydrierung von 1-Hydroxypentan-2-on **26**, katalysiert durch einen Ru-BINAP-Komplex (Schema 10);
- die enzymatische Reduktion von 2-Oxopentansäure **28** mit (*L*)-Lactatdehydrogenase (Schema 11).

Die enantioselective Hydrierung von **26** mit einem Ru-BINAP-Komplex^[30] als Katalysator verläuft mit ausgezeichneter Enantioselectivität und Effizienz. Das hohe Substrat/Katalysator-Verhältnis macht dieses Verfahren sehr attraktiv für eine großtechnische Herstellung von (*R*)- und (*S*)-**27**^[31]. Die Verwendung von $[\text{RuCl}_2(\text{R})\text{-BINAP}]$ führt in quantitativer Ausbeute zu (*R*)-**27** mit einem *ee*-Wert > 95%. (*S*)-**27** kann in ähnlichen optischen und chemischen Ausbeuten erhalten werden, wenn der Ru-Komplex mit dem enantiomeren Liganden (*S*)-BINAP eingesetzt wird.



Schema 10. Enantioselective homogene katalytische Hydrierung von 1-Hydroxypentan-2-on **26**.

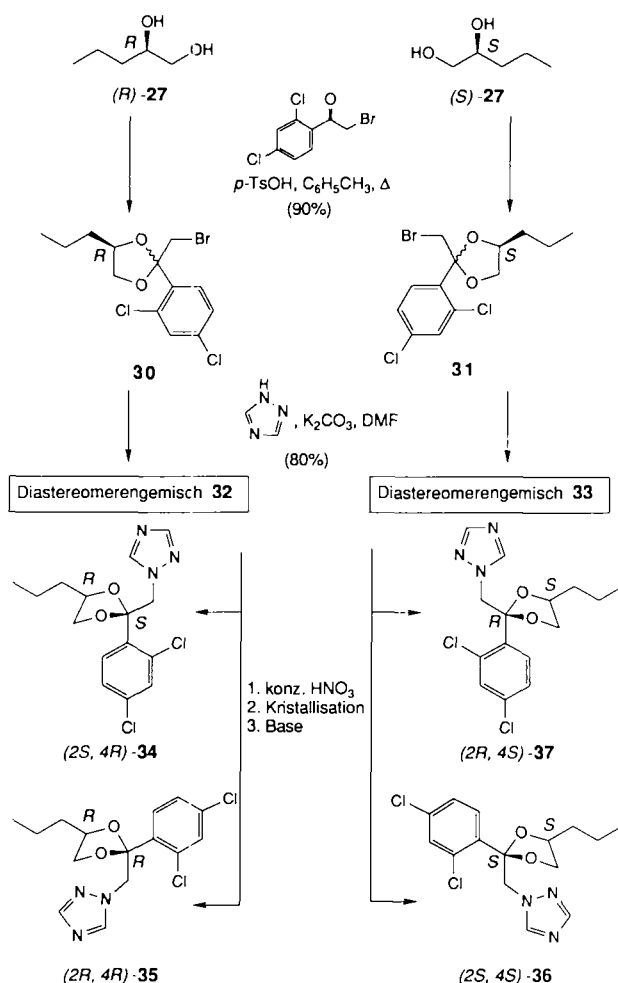
Die enantioselective Reduktion von α -Ketosäuren mit *L*-Lactatdehydrogenase (*L*-LDH) ist ein wohl bekanntes Verfahren^[32]. Bei der Synthese von (*S*)-**29** aus **28** wurde der benötigte NADH-Cofaktor mittels Formiat-Oxidation durch Formiatdehydrogenase (FDH) erneut in die aktive Form überführt (Schema 11). Der Prozeß wurde entweder diskontinuierlich oder kontinuierlich im Enzymmembranreaktor durchgeführt^[33]. Die enantiomerenreine (*S*)-Hydroxysäure **29** wurde in quantitativer Ausbeute erhalten und di-



Schema 11. Enantioselective enzymatische Reduktion von 2-Oxopentansäure **28**. *L*-LDH = Lactatdehydrogenase aus Rinderherz; FDH = Formiatdehydrogenase aus Hefe.

rekt mit in situ hergestelltem Boran in ebenfalls hoher Ausbeute zu (*S*)-**27** reduziert. Auf ähnliche Weise und in ähnlich hoher optischer und chemischer Ausbeute wurde aus der gleichen Vorstufe **28** unter Verwendung von D-LDH (aus Hefe zugänglich) das enantiomere (*R*)-**27** hergestellt.

Die Synthese der Diastereomergemische **32** und **33** wurde nach Standardverfahren durchgeführt (Schema 12)^[28]. Die Trennung der Mischungen **32** und **33** in die jeweiligen Einzelisomere von **25**, die Verbindungen **34** und **35** sowie **36** und **37**, gelang durch Kristallisation der entsprechenden Nitrate. Feldversuche mit den in der Folge in großen Mengen



Schema 12. Die Stereoisomere **34**–**37** von Propiconazol **25**. *p*-TsOH = *p*-Toluolsulfonsäure.

erhältlichen Stereoisomeren **34**–**37** zeigten, daß die verschiedenen pathogenen Organismen die Stereoisomere zu unterscheiden vermögen. Die fungizide Aktivität sowie der schwache regulatorische Effekt auf das Pflanzenwachstum waren jedoch nicht im gesamten Bereich der Zielorganismen konstant (Abb. 4).

Der außergewöhnliche kommerzielle Erfolg von Propiconazol **25** basiert daher auf der gleichzeitigen Anwendung aller vier Stereoisomere (**34**–**37**), die samt und sonders eine starke und erwünschte Wirkung auf ein breites Spektrum pflanzenpathogener Pilze zeigen.

Der Erfolg von **25** ist verlockend, deshalb wird intensiv nach weiteren Triazol-Fungiziden gesucht. Man fand, daß in

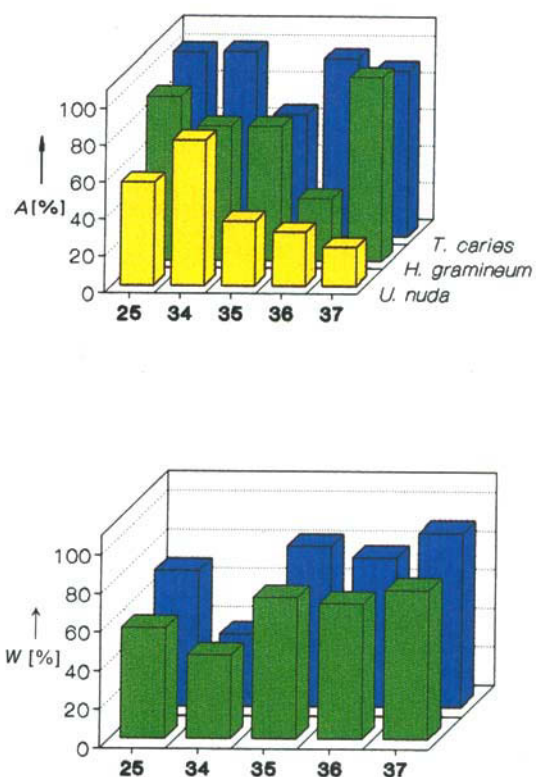


Abb. 4. Biologische Aktivität von Propiconazol **25** und seinen Stereoisomeren **34**–**37** als Samenbeizmittel. Oben: Fungizide Aktivität *A* gegen *Ustilago nuda*, *Helminthosporium gramineum* und *Tilletia caries*. % -Werte relativ zu unbehandelten Kontrollproben. Unten: Pflanzenwachstumsregulierende Wirkung auf Gerste (grün) und Weizen (blau). % -Werte: Relatives (bezogen auf unbehandelte Kontrollproben) Wachstum *W* bei Wachstumsstufe 11–12.

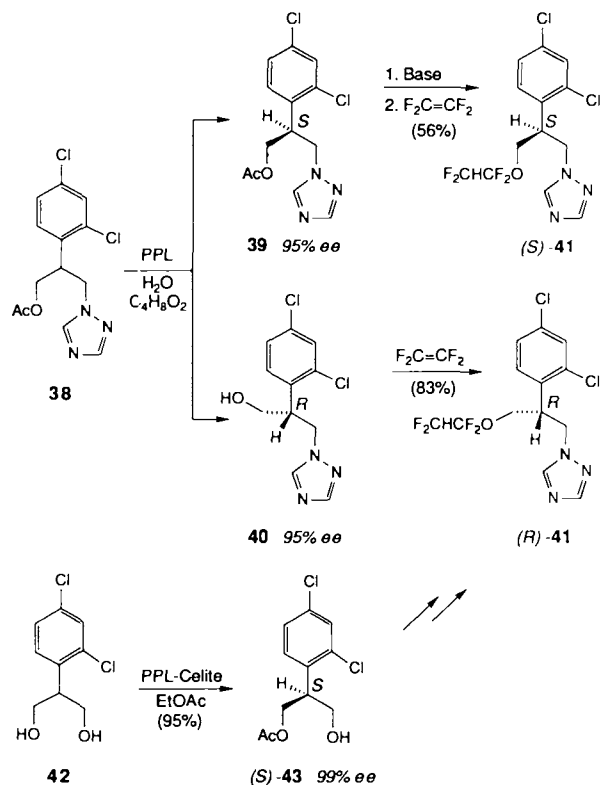
einigen Fällen die fungizide Aktivität eindeutig mit einem Einzelisomer verbunden ist.

Das *R*-Enantiomer von Tetraconazol **41** erwies sich zum Beispiel als klar fungitoxischer als das *S*-Enantiomer. Beide Enantiomere ließen sich in optischen Ausbeuten von > 95% *ee* erhalten, entweder via Schweinepankreas-Lipase (PPL)-katalysierter Hydrolyse des racemischen Acetates **38** oder via PPL-katalysierter Monoacetylierung der prochiralen Diolvorstufe **42** (Schema 13)^[34].

Das im Erprobungsstadium befindliche Triazol-Fungizid **47** mit der Codenummer SSF-109 enthält einen Cycloheptanring, eine bei biologisch aktiven 1,2,4-Triazol-Fungiziden einzigartige Struktureinheit. Die *cis*-Verbindung **47** zeigt im allgemeinen in vitro und in vivo stärkere fungizide Aktivität als das *trans*-Isomer **50**. Letzteres hat dagegen eine viel stärkere pflanzenwachstumsregulierende Wirkung^[35]. Die *cis*-Verbindung **47** wurde via Chelat-kontrollierte Addition der entsprechenden Grignard-Verbindung an das Triazolyl-Cycloheptanon **46** synthetisiert (Schema 14). Das *trans*-Isomer **50** konnte in geringer Ausbeute via Oxiran aus dem Bromhydrin **49** erhalten werden^[36].

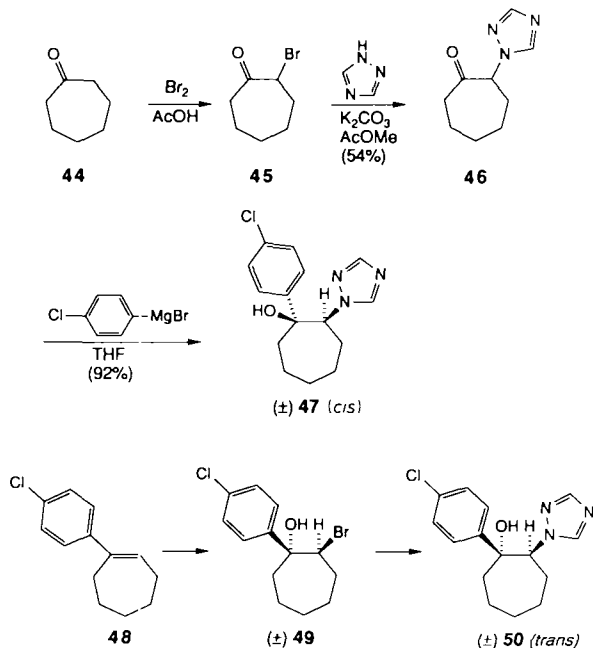
Die Racematspaltung an *cis*-**47** gelang durch chromatographische Trennung der entsprechenden diastereomeren L-Menthoxycetate. Die absolute Konfiguration der beiden Enantiomere ist noch nicht bekannt. Biologische Tests ergaben, daß das Enantiomer (–)-**47** etwa 2–4mal aktiver ist als das (+)-Enantiomer, interessanterweise sowohl als Fungizid als auch als Pflanzenwachstumsregulator^[35].

Zieht man die Vielfalt der zuvor diskutierten Strukturen in Betracht, so kann man von einer recht hohen strukturellen



Schema 13. Chemoenzymatische Synthese der beiden Enantiomere von Tetraconazol **41**.

Flexibilität der Sterol-Bindungsstelle an der beteiligten Cytochrom-P-450-Oxygenase für die C(14)-Demethylierung ausgehen. Diese Flexibilität in der chemischen Struktur des Inhibitors ist im allgemeinen von einer bemerkenswerten stereochemischen Selektivität begleitet. Gegenwärtig müssen



Schema 14. Synthese der *cis*- und *trans*-Triazolylcycloheptanole **47** und **50**.

aber Schlußfolgerungen und Verallgemeinerungen über strukturelle oder stereochemische Erfordernisse ziemlich spekulativ bleiben, da detailliertere Substrat-Rezeptor-Studien fehlen.

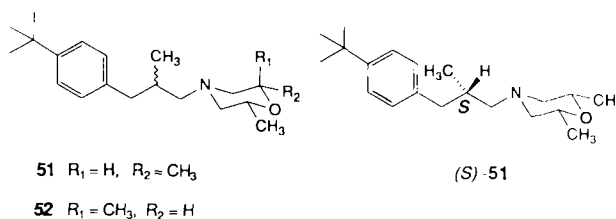
2.3. Morpholin-Derivate

Wie im vorigen Abschnitt erwähnt, beeinflussen die Triazol-Fungizide die Sterol-Biosynthese in Pilzen durch Hemmung der C(14)-Demethylierung von Lanosterol oder 24-Methylen-24,25-dihydrolanosterol. Die Morpholin-Fungizide inhibieren ebenfalls die Sterol-Biosynthese, jedoch nicht die C(14)-Demethylase, sondern die Enzyme Δ^{14} -Reduktase und $\Delta^8 \rightarrow \Delta^7$ -Isomerase^[37].

Wegen ihrer guten Wirkung gegen Getreidemehltau und -rostarten wurden die Morpholin-Fungizide hauptsächlich zur Anwendung in Getreide entwickelt. Aufgrund ihres andersartigen Wirkmechanismus boten sie sich als wertvolle Mischpartner für Triazol-Fungizide an. So sind Morpholin-Fungizide in der Lage, Stämme von echtem Mehltau in Getreide zu bekämpfen, die weniger empfindlich auf Triazol-Fungizide geworden sind^[38]. Dieses Mischen von Fungiziden, von denen jedes durch Hemmung verschiedener Enzyme des gleichen Biosyntheseweges wirkt, erwies sich als sehr wirksames Antiresistenz-Konzept.

Das wichtigste Beispiel für diese Verbindungsklasse ist Fenpropimorph **51**, das aus einer Vielzahl *p*-Alkyl-substituierter 3-Phenylpropylamine zur Weiterentwicklung als Fungizid mit Anwendung in Getreide ausgewählt wurde^[39].

Schon seit längerem ist bekannt, daß die racemische Verbindung **51** mit einer *cis*-2,6-Dimethylmorpholin-Teilstruktur eine klar höhere fungizide Aktivität aufweist als die entsprechende Verbindung **52** mit einer *trans*-2,6-Dimethylmorpholin-Teilstruktur (Schema 15)^[39]. Die *cis*- und *trans*-



Schema 15. Die Stereoisomere von Fenpropimorph **51**.

Isomere **51** und **52** sind destillativ trennbar. Auch ließ sich **52** mit Pd-Katalysatoren bei hohen Temperaturen in das thermodynamisch stabilere **51** umwandeln^[40]. Eine großtechnische Produktion des *cis*-Stereoisomers **51** in einer Reinheit von > 98% ist demnach möglich.

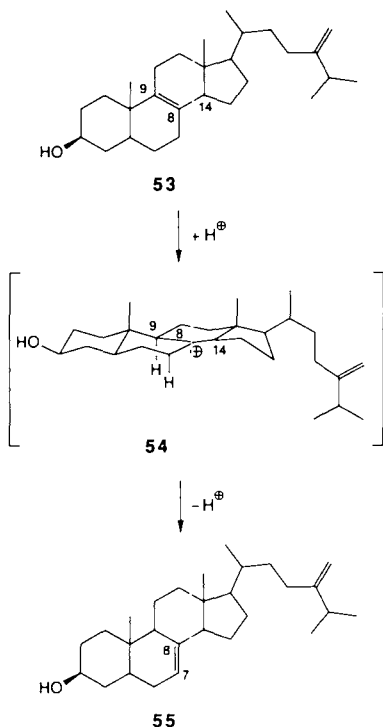
Das *cis*-Racemat **51** ließ sich durch Kristallisation der diastereomeren Salze der (–)-Camphersulfonsäure spalten^[41]. Die absolute Konfiguration der Einzelisomere wurde röntgenstrukturanalytisch ermittelt^[39].

Umfangreiche biologische Tests zeigten, daß die Wirkung von (*S*)-**51** gegen Gerstenmehltau ähnlich der von Fenpropimorph (*rac*-**51**) und gegen Weizenmehltau und -rost besser als die von *rac*-**51** ist. Dagegen ähnelt (*R*)-**51** in seiner Wirkung gegen Gerstenmehltau *rac*-**51**, während seine Wirkung gegen Weizenmehltau und -rost jedoch deutlich schwächer ist^[39, 42].

Kürzlich wurde vom gezielten Entwurf neuer potentieller Inhibitoren der $\Delta^8 \rightarrow \Delta^7$ -Sterol-Isomerase im Ergosterol-Biosyntheseweg von Pilzen berichtet^[43]. Weil weder die $\Delta^8 \rightarrow \Delta^7$ -Isomerase aus Pilzen noch jene aus Hefe bis zur Homogenität gereinigt oder kristallisiert wurden, basierte

dieser Entwurf sowohl auf dem vermuteten Mechanismus der enzymatischen Umwandlung als auch auf der Struktur der Rezeptor-wirksamen natürlichen Substrate.

Die Einzelheiten des vermuteten Mechanismus der $\Delta^8 \rightarrow \Delta^7$ -Isomerisierung sind in Schema 16 dargestellt. Der Prozeß beginnt mit der Protonierung von **53** von der α -Seite, was zur Bildung des instabilen C(8)-Carbokations **54** führt. Die anschließende Abspaltung des α -Wasserstoffs an C(7) ergibt Episterol **55**.

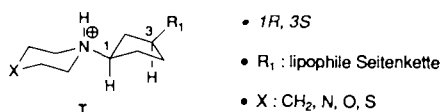


Schema 16. Umwandlung von Fecosterol **53** in Episterol **55**, katalysiert durch das Enzym $\Delta^8 \rightarrow \Delta^7$ -Sterol-Isomerase.

Auf dieser Grundlage wurden die folgenden Punkte in die Arbeitshypothese eingeschlossen, die erstmals von *Benveniste* umrissen wurde^[44]:

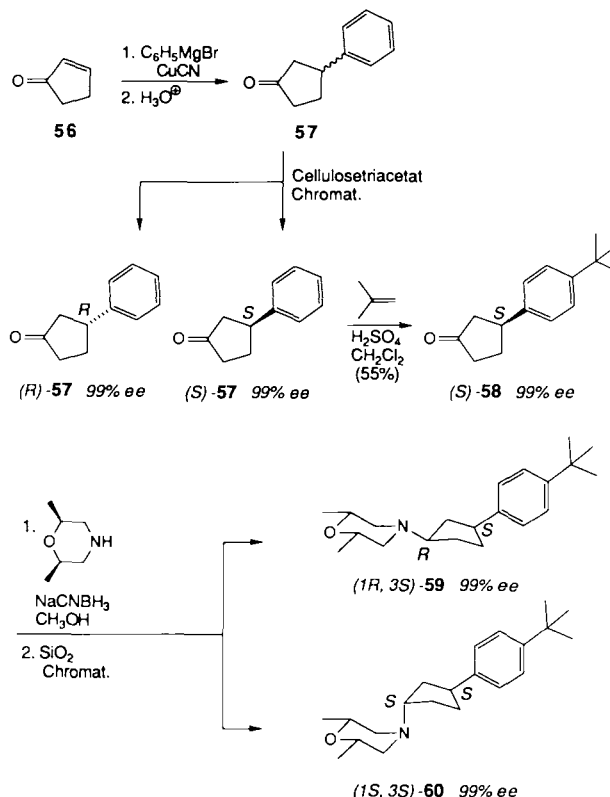
- Nachahmung des C(8)-Carbokations durch ein positiv geladenes Stickstoffatom trotz der daraus folgenden anderen Geometrie^[44], daher
- Verwendung tertiärer Amine mit pK_a -Werten, die es ermöglichen, daß sie sowohl als freie Basen eingesetzt werden können (dies ist vorteilhaft für ihre Durchlässigkeit durch biologische Membranen) als auch bei physiologischem pH am Stickstoff protoniert werden können;
- Simulation von Strukturelementen der beteiligten Steroide, z. B. der Ringe C und D inklusive deren Stereochemie und Lipophilie.

Auf diesen drei Prinzipien aufbauend entwarfen *Huxley-Tencer et al.* die möglichen Übergangszustands-Analoga der allgemeinen Struktur **I** (Schema 17) und synthetisierten eine



Schema 17. Allgemeine Struktur eines Inhibitors des Enzyms $\Delta^8 \rightarrow \Delta^7$ -Sterol-Isomerase.

Vielzahl entsprechender Verbindungen^[43a]. Maximale fungizide Aktivität wurde mit *cis*-2,6-Dimethylmorpholin als Aminteil und mit einer *p-tert*-Butylphenylgruppe an C(3) erreicht. Die Verbindungen wurden zuerst nichtstereoselektiv synthetisiert. Ziel war es, nach der Trennung alle möglichen Stereoisomere zu erhalten (Schema 18).



Schema 18. Stereoselektive Synthese der $\Delta^8 \rightarrow \Delta^7$ -Sterol-Isomerase-Inhibitoren (1*R*,3*S*)-**59** und (1*S*,3*S*)-**60**. Die entsprechenden Verbindungen mit der inversen absoluten Konfiguration an C(3) wurden analog aus (*R*)-**57** erhalten. Chromat. = Chromatographie.

Die absoluten Konfigurationen dieser Verbindungen wurden durch Vergleich der optischen Drehungen der enantiomeren Ketone (*R*)- und (*S*)-**57** mit bekannten Werten bestimmt^[45]. Die Enantiomere von **57** erhielt man durch präparative HPLC an Triacetylcellulose. Die Einführung der *tert*-Butylgruppe in die *para*-Stellung des Phenylrings von (*R*)- bzw. (*S*)-**57** gelang regioselektiv und ohne Racemisierung. Die reduktive Aminierung der enantiomerenreinen Ketone (*R*)- und (*S*)-**58** ergab die Zielverbindungen **59** und **60** als Diastereomergemische, die sich chromatographisch trennen ließen. In allen Fällen konnte die relative *cis*- oder *trans*-Stereochemie des Cyclopentan-Ringes 1H -NMR-spektroskopisch mit NOE-Effekten bestimmt werden^[43a].

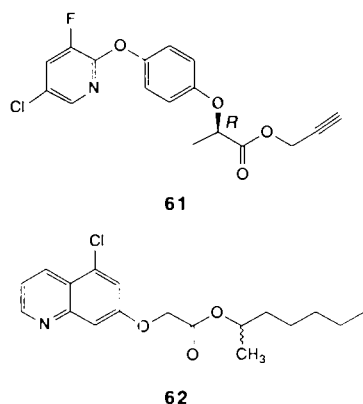
In-vitro- und in-vivo-Tests ergaben, daß (1*R*,3*S*)-**59**, wie aufgrund der natürlichen absoluten Konfiguration des Steroidringes D erwartet, die aktivste Verbindung ist. In Gewächshausversuchen an *Erysiphe graminis* auf Gerste wurde für (1*R*,3*S*)-**59** ein EC_{50-85} -Wert^[46] festgestellt, der etwa 20mal niedriger als jener von Fenpropimorph **51** lag. Die Bestimmung der fungiziden Aktivität der Isomere von **59** ergab folgende Reihenfolge (in vitro und in vivo): (1*R*,3*S*) > (1*R*,3*R*) > (1*S*,3*S*) > (1*S*,3*R*)^[43]. Es scheint, daß die absolute Konfiguration *R* an C(1) des geplanten Inhibitors, die der

absoluten Konfiguration an C(14) des natürlichen Substrates entspricht, für die hemmende Wirkung von **59** entscheidend ist als die absolute Konfiguration an C(3). Die letztere simuliert wohl eher die ziemlich bewegliche Seitenkette in **54**.

3. Unkrautbekämpfung

Die Strukturvielfalt von Verbindungen mit herbizider Wirkung ist groß. Bei vielen Herbiziden mit stereogenen Zentren sind die Zusammenhänge zwischen Stereoisomerie und biologischer Aktivität nicht bekannt. Die Stereoselektivität von 2-Aryloxypropionsäure-Derivaten, die sich vorzüglich zur Bekämpfung einkeimblättriger Unkräuter durch Beeinflussung ihrer Auxine eignen, wurde dagegen sorgfältig untersucht und kürzlich in einem Übersichtsartikel zusammengefaßt^[47].

Ein sehr interessantes Beispiel aus dieser Verbindungsklasse wurde 1989 von *Amrein* et al. und von *Cornes* et al. präsentiert^[48]. Die Kombination der Verbindungen **61** und **62** mit den Code-Nummern CGA 184927 bzw. CGA 185072 (Schema 19) ist eine Herbizid(**61**)/Safener(**62**)-Mischung (4:1-Verhältnis) für die selektive postemergente Bekämpfung annueller Grasunkräuter in Weizen, Roggen und Triticale.



Schema 19. Eine 4:1-Mischung des Herbizids **61** mit dem Safener **62** bewirkt ausgezeichnete postemergente Kontrolle einjähriger Gräser in Weizen, Roggen und Triticale.

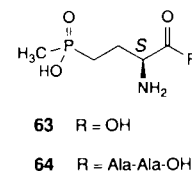
Die herbizide Wirkung von **61** beschränkt sich auf das (*R*)-Enantiomer, während sich die Enantiomere des Safeners **62** in ihrer Wirkung nicht unterscheiden^[48]. Es konnte gezeigt werden, daß die Fähigkeit von **62**, Weizen vollständig und Gerste teilweise vor Schäden durch das Herbizid **61** zu schützen, mit dessen Fähigkeit zusammenhängt, den Herbizid-Metabolismus in diesen Getreiden zu stimulieren^[49].

Forschungsarbeiten über die Stereoselektivität einiger älterer chiraler Verbindungen aus der wichtigen Gruppe der Photosynthesemmer (hauptsächlich Harnstoffe und Cyanacrylat-Derivate) wurden kürzlich in einem Übersichtsartikel zusammengefaßt^[50].

Im folgenden wollen wir uns auf einige neue chirale Herbizide mit hoher biologischer Aktivität konzentrieren, deren enantioselektive Herstellung äußerst intensive Synthesemühungen erforderte.

3.1. (*S*)-Phosphinotricin

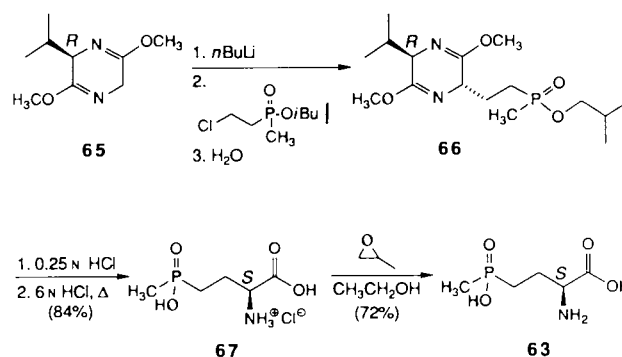
(*S*)-Phosphinotricin **63** ist eine in der Natur vorkommende phosphorhaltige Aminosäure. Sie wurde erstmals durch Hydrolyse des antibiotisch wirksamen Tripeptids Bialaphos **64** (Schema 20) isoliert^[51].



Schema 20. (*S*)-Phosphinotricin **63**, eine natürlich vorkommende, phosphorhaltige Aminosäure, wurde zum ersten Mal aus dem antibiotischen Tripeptid **64** isoliert.

Racemisches Phosphinotricin ist die aktive Komponente des breit wirksamen, unselektiven Herbizids mit dem „common name“ Glufosinat-Ammonium. Dessen herbizide Aktivität scheint auf der Hemmung des Ammoniak-fixierenden Enzyms Glutaminsynthetase zu beruhen^[52]; die Aktivität wird dem (*S*)-Enantiomer von **63** zugeschrieben^[53].

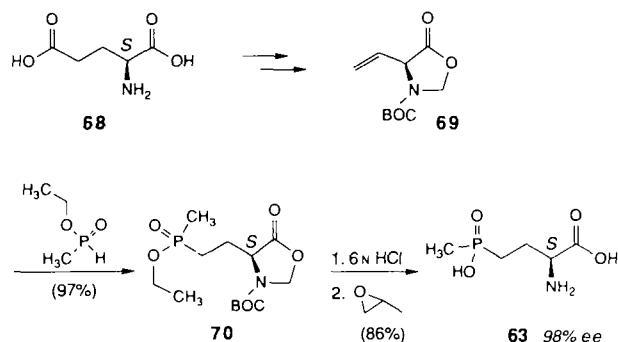
Für die Synthese von **63** gibt es außer der enantioselektiven Imin-Alkylierung^[54] und der enzymkatalysierten Racematspaltung^[55] auch enantioselektive Herstellungsmethoden mit präparativem Potential^[56, 57]. So ergab zum Beispiel die Alkylierung des enantiomerenreinen Schöllkopfschen Bislactim-Ethers **65**, der aus (*R*)-Valin erhalten wurde, nach einer zweistufigen Hydrolyse und unter Rückgewinnung von (*R*)-Valinmethylester **63** in optischer Ausbeute von 93% *ee* (Schema 21)^[56, 58].



Schema 21. Der Bislactim-Ether-Weg zu Phosphinotricin **63**.

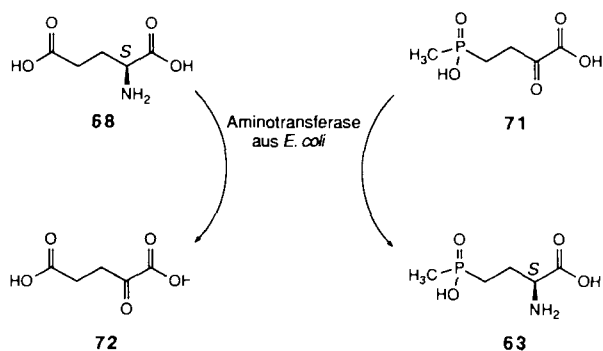
Ein anderer Weg nutzt die einfache Verfügbarkeit der Chiral-pool-Substanz (*S*)-Glutaminsäure **68**. Die Umwandlung von **68** in das geschützte (*S*)-Vinylglycin-Derivat **69** kann in bekannter Weise in drei Schritten bewerkstelligt werden^[59]. Die regioselective Addition von Ethylmethylphosphonit an **69** ergibt nach Abspaltung der Schutzgruppe (*S*)-**63** in hoher optischer Reinheit von 98% *ee* (Schema 22)^[56].

Kürzlich wurde noch ein alternativer, enzymatischer Prozeß beschrieben (Schema 23), der noch bessere Aussichten auf eine großtechnische Herstellung von **63** eröffnet^[57]. Eine Aminotransferase, welche die α -Ketosaure **71** zu **63** transaminieren kann, wurde aus *Escherichia coli* K-12 isoliert.



Schema 22. Ein Chiral-pool-Weg zu Phosphinotricin **63**. BOC = *tert*-Butoxycarbonyl.

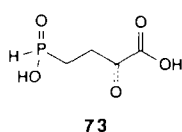
Substratspezifische Studien legen nahe, daß dieses Enzym mit der 4-Aminobutyrat-2-ketoglutarat-Transaminase (ED 2.6.1.19) identisch ist. Die Transaminase wurde durch Kopplung an einen Epoxid-aktivierten Träger immobilisiert und so in einem Säulenenzymreaktor zur kontinuierlichen Produktion von **63** benutzt. Durch Verwendung eines vierfachen Überschusses an Glutamat bezüglich der α -Ketosäure **71** ließ sich das Reaktionsgleichgewicht in Richtung des gewünschten Produktes **63** verschieben. Unter diesen Bedingungen konnten Ausbeuten an **63** von mehr als 90 % mit Produktionsgeschwindigkeiten von $50 \text{ g L}^{-1} \text{ h}^{-1}$ erzielt werden. Das nicht umgesetzte Glutamat ließ sich wiederverwenden^[57a].



Schema 23. Enzymatische Synthese von Phosphinotricin **63**.

Darüber hinaus wurde das Gen der Transaminase kloniert und in *E. coli* exprimiert. Die Transaminase-Expression in Transformanten von *E. coli* konnte gegenüber jener im Wildtyp um den Faktor 80 gesteigert werden. Die exprimierte Transaminase erreichte einen Anteil am totalen bakteriellen Proteingehalt von bis zu 20 %. Die rohen Proteinextrakte der Transformanten wurden nach Hitze-Fällung zu zuvor beschriebenen Produktion von **63** in einem Enzymreaktor eingesetzt^[57b].

Interessanterweise ist die Transaminierung von **73** (Schema 24) der aminosäurebildende Schritt in der Biosynthese

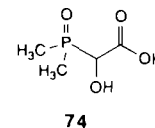


Schema 24. Die biosynthetische Vorstufe von Phosphinotricin **63**.

von Bialaphos **64**. Die Methylierung am Phosphor erfolgt in einem späteren Schritt^[60].

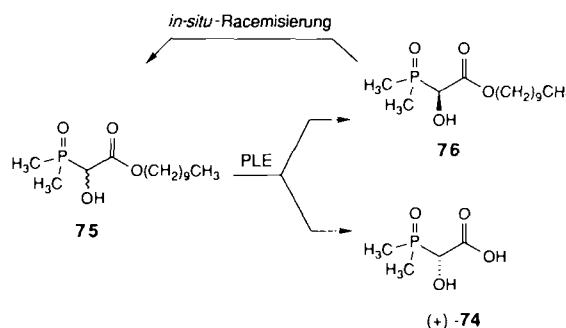
3.2. 2-Dimethylphosphinoyl-2-hydroxyessigsäure

Die racemische 2-Dimethylphosphinoyl-2-hydroxyessigsäure **74** mit der Codennummer HOE 063 704^[61] ist ein neues phosphorhaltiges Herbizid im Erprobungsstadium. Seine herbizide Aktivität basiert auf der Hemmung der Acetolactat-Reduktoisomerase, einem wichtigen Enzym in der Biosynthese von verzweigten Aminosäuren (Schema 25)^[62].



Schema 25. Das sich im Erprobungsstadium befindende Herbizid HOE 063 704 **74**.

Zur Herstellung von (+)-**74** wurde der racemische Ester **75** durch Schweineleber-Esterase (PLE) hydrolysiert. Der verbleibende Ester **76** racemisierte unter den Reaktionsbedingungen spontan, was einen Umsatz in Richtung (+)-**74** von 95 % ermöglichte^[61]. Die Zuordnung der absoluten Konfigurationen, dargestellt in Schema 26, erfolgte in Analogie zu (*R*)-Acetolactat ((*R*)-Acetylmilchsäure). Die Bestimmung der absoluten Konfiguration steht noch aus.

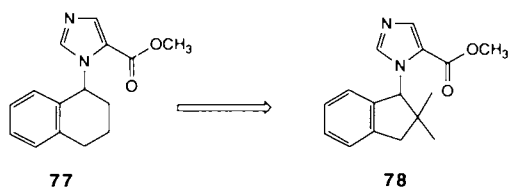


Schema 26. Enzymatische Racematspaltung an **75**. Über die absoluten Konfigurationen und die *ee*-Werte wurde noch nicht berichtet.

Wie in-vivo-Studien zeigten, ist (+)-**74** das biologisch aktive Isomer. In-vitro-Experimente mit aus *Daucus carota* und *Escherichia coli* isolierter Acetolactat-Reduktoisomerase ergaben, daß (+)-**74** doppelt so aktiv wie racemisches **74** ist^[61].

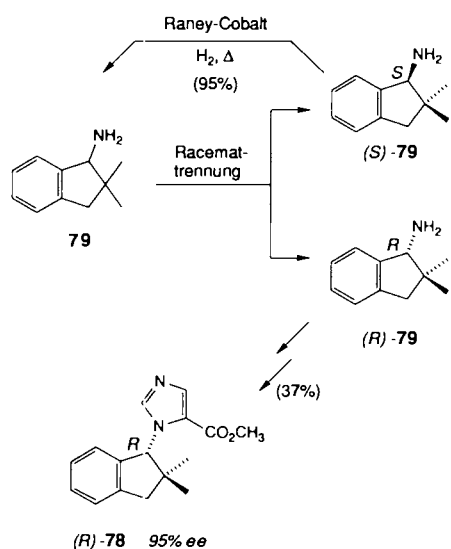
3.3. Imidazol-5-carbonsäureester

Im Verlauf eines Standard-Screeningprogramms wurde bei der Verbindung **77**, welche zur Gruppe der Imidazol-5-carbonsäureester mit hypnotischer und antimycotischer Wirkung gehört, unerwartete herbizide Aktivität gefunden^[63]. Die nachfolgende Strukturoptimierung führte zu **78** (Schema 27) als aktivster Substanz in dieser Reihe. Im Standardtest gegen *Digitaria sanguinalis* war der Sterol-Biosynthesehemmer **78** viermal aktiver als **77**^[63].



Schema 27. Das Herbizid **78**, Resultat intensiver präparativer Arbeiten zur Optimierung der herbiziden Aktivität von **77**[62].

Die Stereoisomere von **78** wurden in enantiomerenreiner Form über eine von den entsprechenden Aminen (*R*)- oder (*S*)-**79** ausgehenden und viele Stufen umfassende Synthese hergestellt, welche entweder eine Thorpe^[64] oder eine Jones-Cyclisierung^[65] zum Aufbau des Imidazolrestes benützte. Die benötigten enantiomerenreinen Amine wurden durch Spaltung von racemischem **79** mit *L*-*N*-Benzoylglutaminsäure erhalten^[6,3]. Es konnte auch ein Verfahren entwickelt werden, nach welchem sich das unerwünschte Enantiomer in hoher Ausbeute (>90%) wieder der Reaktion zuführen läßt^[66]. Bei diesem Verfahren wird das unerwünschte Enantiomer mit Raney-Cobalt ohne Verwendung eines Lösungsmittels behandelt (Schema 28).



Schema 28. Stereoselektive Synthese von (*R*)-**78** via Racematspaltung mit (*S*)-*N*-Benzoylglutaminsäure und Wiederverwendung des unerwünschten Stereoisomers (*S*)-**79**.

Die Verbindung (*R*)-**78** erwies sich als doppelt so aktiv wie das Racemat **78**. Ihr Enantiomer (*S*)-**78** war im *D. sanguinalis*-Test völlig inaktiv. Ähnliche Resultate wurden für die Stereoisomere von **77** erhalten, obwohl in diesem Fall das (*S*)-Enantiomer eine meßbare Aktivität aufwies (Abb. 5).

Ein Modell einer herbiziden Pharmacophor-Struktur wurde auf der Basis von Konformationsanalysen, Kraftfeld- und MO-Rechnungen sowie CAMM-Überlagerungsstudien (CAMM = Computer Assisted Molecular Modeling) von **77** mit einer Gruppe hochaktiver und einer Gruppe schwach aktiver oder inaktiver Analoga vorgeschlagen^[63]. Betrachtet man in der Gruppe der hochaktiven Analoga die Orientierung des Phenylrings in Bezug auf den Imidazolrest, so findet man eine lipophile Tasche, welche für die Aktivität relevant scheint. Die Methylester-Gruppe zeigt von der lipophilen

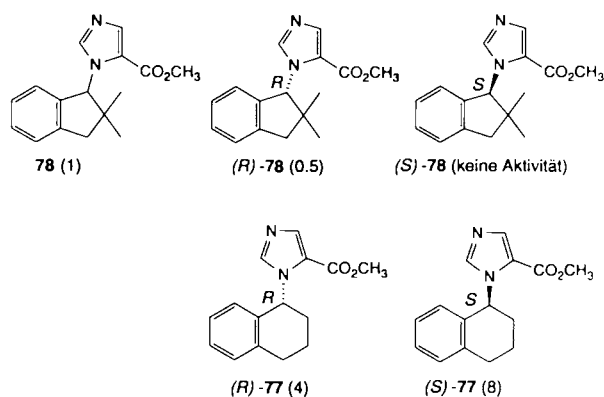


Abb. 5. Aktivitäten einiger Imidazol-5-carbonsäure-Derivate, ausgedrückt in relativen Aufwandsmengen (in Klammern) gegen *Digitaria sanguinalis*.

Gruppe weg. Die Region unter dem Phenylring muß frei bleiben (Abb. 6)^[63].

Die beobachteten Unterschiede in der biologischen Aktivität der Stereoisomere von **77** und **78** entsprechen diesem Modell. Die Überlagerung des inaktiven (*S*)-**78** mit dem ak-

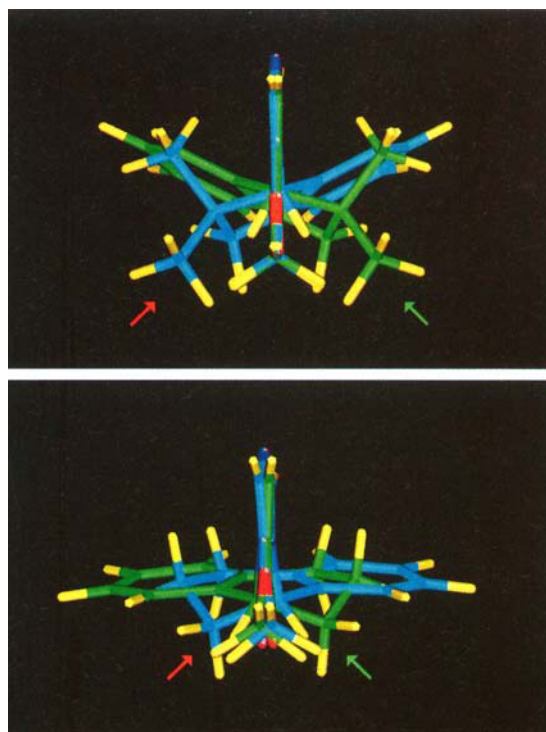
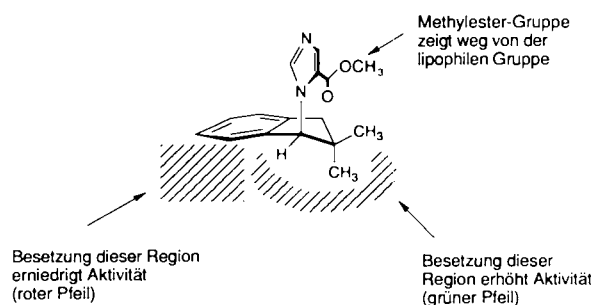
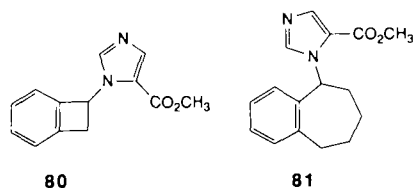


Abb. 6. CAMM-Überlagerungsstudien an **77** und **78**. Oben: Vorgeschlagene herbizide Pharmacophorstruktur, erläutert an der Verbindung (*R*)-**78**. Mitte: Überlagerung (bezüglich Imidazolring) von (*R*)-**78** (grün) und (*S*)-**78** (blau). Unten: Überlagerung (bezüglich Imidazolring) von (*R*)-**77** (grün) und (*S*)-**77** (blau).

tiven (*R*)-**78** zeigt, daß in (*S*)-**78** die Methylgruppe *trans* zum Imidazolring die Region unter der Phenylringebene besetzt. Obwohl (*R*)-**77** zweimal so aktiv ist wie (*S*)-**77**, weist letzteres doch eine gewisse Wirkung auf. In diesem Fall zeigen Überlagerungsstudien, daß beim weniger aktiven Stereoisomer die dem Rezeptor „verbotene“ Region zwar nicht besetzt ist, daß aber die lipophile Tasche weniger gefüllt ist. Überlagerungsstudien wurden auch benützt, um die Inaktivität der racemischen Verbindungen **80** und **81** vorauszusagen. Es



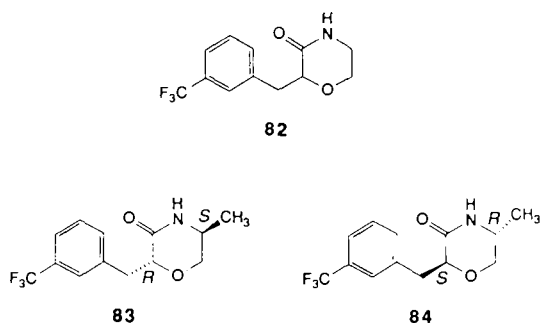
Schema 29. Imidazol-5-carbonsäure-Derivate, die keine Aktivität als Herbizide aufweisen.

konnte gezeigt werden, daß weder der Vier- noch der Siebenring zu einer korrekten Orientierung der Phenylringebene bezüglich des Imidazolrests führt (Schema 29)^[63].

3.4. Weitere Strukturtypen

Über ein interessantes Beispiel für die Optimierung von in-vitro-Aktivität mit „computer modeling“ berichteten kürzlich Mitchell und Bartlett^[67].

Beim Ketomorpholin **82** (Schema 30), das präemergente herbizide Aktivität aufweist, handelt es sich um einen neu entdeckten Hemmer der Phytoen-Desaturase. Nach Überlagerungsstudien mit strukturell unterschiedlicher Inhibitoren, für welche Struktur-Aktivitäts-Studien zugänglich waren, wurde ein Strukturmodell entworfen. Nach Anpassung von **82** an dieses Modell wurde eine pseudoaxiale Ausrichtung des Benzylsubstituenten an C(2) postuliert. Das Modell sagte auch voraus, daß ein Methylsubstituent an C(5), *trans* zum Benzylrest, tolerierbar wäre. Die zwei *trans*-Stereoisomere



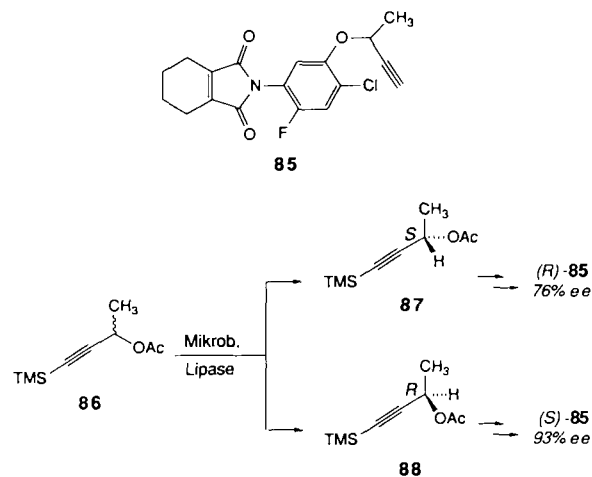
Schema 30. Das herbizid wirksame Ketomorpholin **82** und die Strukturanaloga **83** und **84**. Nur das Stereoisomer **83** weist eine herbizide Aktivität auf.

83 und **84** wurden stereoselektiv hergestellt. Ein in-vitro-Test zeigte, daß sich die Aktivität auf das (2*R*,5*S*)-Isomer **83** beschränkt^[67].

N-Phenyltetrahydrophthalimide bilden eine bekannte Klasse prä- und postemergenter Herbizide, welche gegen-

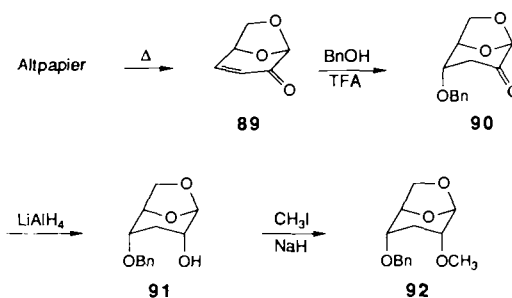
wärtig eine Renaissance erleben. Aus dieser Verbindungs-klasse ist **85** mit der Codenummer S-23 121 ein hochaktives postemergentes Getreideherbizid^[68]. Die Selektivität dieser Verbindung ist offenbar mit dem 1-Methyl-2-propynyloxy-substituenten verknüpft.

Die Stereoisomere von **85** wurden enantioselektiv aus den entsprechenden Vorstufen **87** oder **88** synthetisiert (Schema 31)^[69]. Die Enantiomere (*S*)- und (*R*)-**85** zeigten jedoch keine Selektivität bei der Hemmung der Protoporphyrin-IX-Synthese^[68].



Schema 31. Chemoenzymatischer Weg zu den Stereoisomeren von **85**.

Bei der bicyclischen Verbindung **92** handelt es sich um ein strukturell neuartiges Herbizid mit noch unbekanntem Wirkmechanismus^[70]. Es kann auf höchst kunstvolle Weise in stereochemisch einheitlicher Form über eine vierstufige Synthese aus Altpapier hergestellt werden; der erste Schritt besteht in einer Pyrolyse bei 350 °C (Schema 32)^[70].

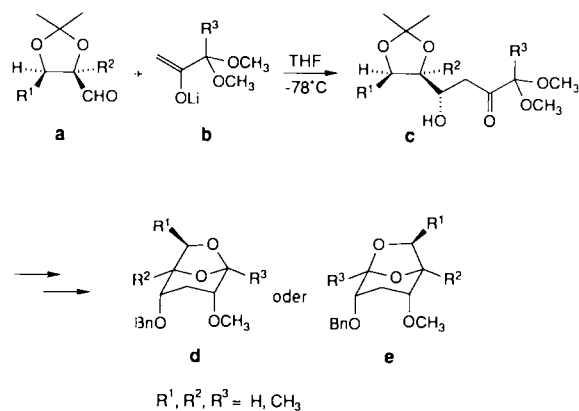


Schema 32. Stereoselektive Synthese des 6,8-Dioxabicyclo[3.2.1]octan-Derivates **92**. Das Ausgangsmaterial **89** wird aus Cellulose durch Pyrolyse erhalten. Bn = Benzyl, TFA = Trifluoressigsäure.

Eine Anzahl von Strukturanaloga, vor allem vom Typ **d** und **e**, mit zum Teil anderen Konfigurationen an C(2) und C(4) wurden ebenfalls stereoselektiv synthetisiert^[71]. Dabei war der zentrale Schritt eine Aldolreaktion zwischen einem chiralen Aldehyd des Typs **a** und einem Enolat des Typs **b** (Schema 33).

Trotz beträchtlichem Syntheseaufwand blieb die ursprüngliche Verbindung **92** die aktivste dieser Reihe.

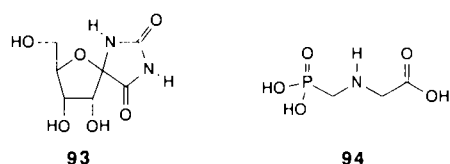
Das kürzlich beschriebene Herbizid Hydantocidin **93** enthält ein einzigartiges Strukturmerkmal, nämlich eine an C(1)



Schema 33. Aldol-Weg zu polysubstituierten 6,8-Dioxabicyclo[3.2.1]octan-Derivaten.

von D-Ribofuranose spiroanellierte Hydantoineinheit (Schema 34)^[72].

Die Verbindung **93**, die aus einer *Streptomyces hygrosopicus*-Kultur (SANK 63 584) isoliert wurde, soll interessante Eigenschaften aufweisen: niedrige Toxizität, systemischer Wirkmechanismus, breites Spektrum und geringe Selektivität. Ihre Wirkung als Herbizid ähnelt der von Glyphosate **94**^[72, 73].



Schema 34. Zwei Herbizide mit ähnlicher herbizider Wirkung: Hydantocidin **93** und Glyphosate **94**.

Hydantocidin **93** und alle seine 15 Stereoisomere wurden aus Weinsäurederivaten synthetisiert. Die Synthese der D-Serie aus D-Ethyltartrat ist in Schema 35 dargestellt^[73].

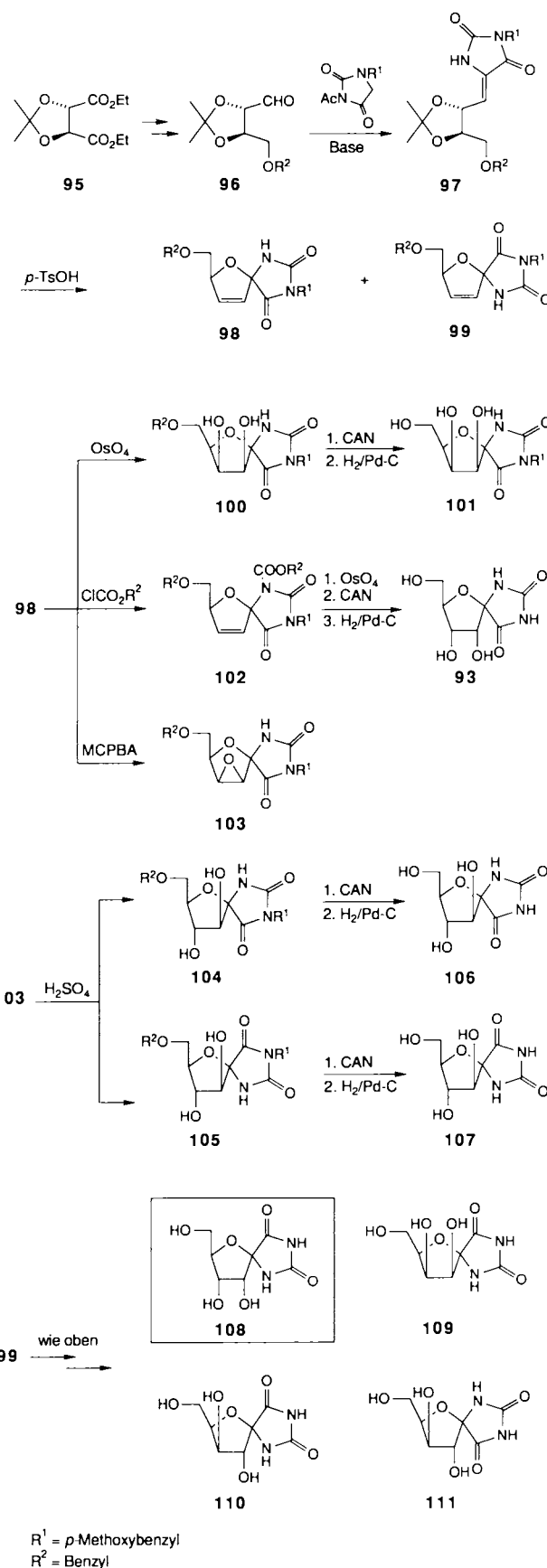
In Analogie dazu wurde die L-Serie aus L-Ethyltartrat synthetisiert^[73]. Nicht nur die präparative Arbeit von S. Sugai et al., sondern auch die Stereoselektivität der biologischen Aktivität ist beeindruckend: nur das N^1 - β -D-Isomer **93** und in weit geringerem Maße das N^1 - α -D-Isomer **108** zeigen herbizide Eigenschaften^[73].

4. Insektenbekämpfung

In den letzten Jahren wurde viel Arbeit dafür investiert, den Zusammenhang zwischen der Stereochemie und der biologischen Aktivität synthetischer und natürlicher Insektizide besser zu verstehen. Die Thematik ist kürzlich in einem Übersichtsartikel zusammengefaßt worden^[3].

4.1. Organophosphate

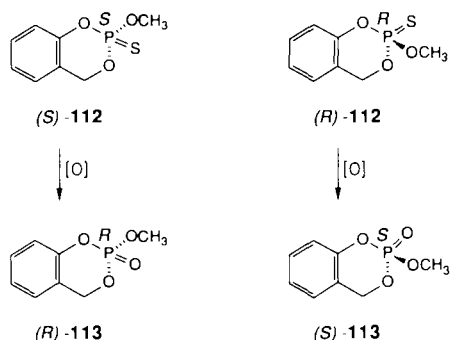
Enantiomere von chiralen Organophosphaten können sehr unterschiedliche biochemische und toxikologische Eigenschaften haben^[74]. Eine kürzlich erschienene Studie von Hirashima et al.^[75] beschreibt das komplexe Zusammenspiel



Schema 35. Stereoselektive Synthese von Hydantocidin **93** und allen seinen 15 Stereoisomeren. CAN = Cer(IV)-ammoniumnitrat.

stereochemischer, toxikologischer und metabolischer Faktoren beim Insektizid Salithion **112** und dessen Oxygenierungsprodukt Salioxon **113** (Schema 36).

Enantiomerenreines (*S*)- und (*R*)-**112** erhielt man durch Trennung von diastereomeren (*S*)-Prolinmethylester-Derivaten mittels Kristallisation, gefolgt von säurekatalysierter Methanolyse^[75a]. Oxygenierung der Salithion-Enantiomere mit MCPBA ergab die entsprechenden Salioxon-Enantiomere (*R*)- und (*S*)-**113** (vgl. Schema 36)^[75b].



Schema 36. Die Stereoisomere von Salithion **112** und Salioxon **113**.

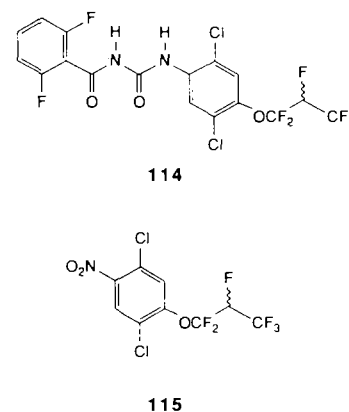
(*S*)-**112** hatte stärkere insektizide Wirkung als (*R*)-**112** bei topikalischer Anwendung an weiblichen erwachsenen *Musca domestica*. Dieses Resultat ist im Einklang mit den relativen Aktivitäten dieser Enantiomere bei der in-vivo-Hemmung der Acetylcholinesterase (AChE). Das (*R*)-Enantiomer von **112** zeigte dagegen stärkere larvizide Aktivität gegen *Tribolium castaneum*.

Dagegen war (*R*)-**113** in vitro ein stärkerer Hausfliegen-AChE-Inhibitor als das (*S*)-Enantiomer, das sich bei *T. castaneum* als der potentere Larven-AChE-Inhibitor erwies. In allen Fällen zeigte die oxygenierte Form **113** höhere AChE-hemmende Wirkung als die Vorstufe **112**. Es liegt nahe zu vermuten, daß im Insektenmetabolismus die Umsetzung von **112** zu **113** erfolgt. Die umgekehrte Stereospezifität der Salithion-Enantiomere (*R*)- und (*S*)-**112** in ihrer insektiziden Wirkung gegen *M. domestica* und ihrer larviziden Wirkung gegen *T. castaneum* könnte auf einem stereochemisch begründeten Unterschied in der intrinsischen Aktivität der Salioxon-Enantiomere (*S*)- und (*R*)-**113** als AChE-Hemmer beider Spezies beruhen^[75c].

4.2. Benzoylharnstoffe

Benzoylharnstoffe sind Regulatoren des Insektenwachstums, deren Wirkung auf der Hemmung der Chitinsynthese beruht und die so die Bildung des Insektencuticulums stören^[76]. Ein interessantes Beispiel aus dieser Stoffklasse, bei welchem Stereoisomerie auftritt, stellten kürzlich *Drabek* et al. vor (Schema 37)^[77].

Bei der Verbindung **114** mit der Codenummer CGA 184 699 handelt es sich um einen Benzoylharnstoff mit günstigen ökologischen Eigenschaften und hervorragender insektizider Aktivität. Beide Enantiomere von **114** erhielt man in reiner Form aus den entsprechenden Zwischenprodukten (+)- und (–)-**115**. Letztere wurden durch säulenchromatographische Trennung von racemischem **115** an Tribenzoylcellulose erhalten^[77]. Die absoluten Konfigurationen konnten weder bei **114** noch **115** bestimmt werden.



Schema 37. Das Benzoylharnstoff-Insektizid **114**. Seine Vorstufe **115** wurde säulenchromatographisch an Tribenzoylcellulose getrennt.

Wider Erwarten (Chiralitätszentrum in einer polyfluorierten Seitenkette eines großen Moleküls) zeigten die Enantiomere von **114** doch unterschiedliche insektizide in-vitro-Aktivität gegen *Heliothis virescens* L1. Das (+)-Enantiomer war um den Faktor 1.7 besser als das Racemat **114** und um den Faktor 2.2 besser als das (–)-Enantiomer. Allerdings waren die Aktivitätsunterschiede der Enantiomere von **114** im Feldversuch nicht meßbar und rechtfertigten die sehr teure und aufwendige chromatographische Trennung nicht. Deshalb wird **114** als Racemat zum Handelsprodukt entwickelt werden.

4.3. Pheromone

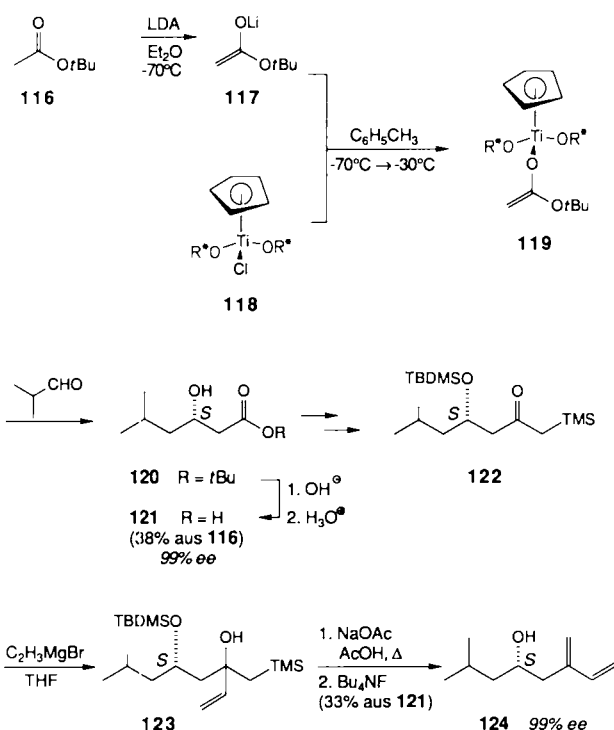
Pheromone sind Semiochemikalien (*semion* (griech.) = Zeichen, Merkmal, Signal), welche zwischen Individuen derselben Spezies wirken. Seit der ersten Isolierung eines Pheromons aus dem echten Seidenspinner durch *Butenandt* et al. im Jahre 1959^[78] wurden über 100 chirale Pheromone isoliert und identifiziert. Hervorragende präparative Arbeit wurde geleistet, um zu enantiomerenreinen Pheromonen zu gelangen; bislang vor allem mit dem Ziel, die absolute Konfiguration der Naturstoffe zu bestimmen. *Mori* publizierte kürzlich einen ausgezeichneten Übersichtsartikel zu diesem Thema^[79].

Pheromone sind sehr oft Mischungen, deren Komponenten synergetisch wirken und die dazu in einem bestimmten Verhältnis vorhanden sein müssen. Dieser Synergismus verbindet oft Doppelbindungs-Isomere und/oder Stereoisomere aufgrund einer oder mehrerer stereogener Zentren im Molekül. Der Zusammenhang zwischen Stereoisomerie und biologischer Aktivität kann mannigfaltig sein: in manchen Fällen wirkt nur ein Isomer, in anderen beide, sei es als Synergist, Inhibitor oder als unabhängige aktive Verbindung^[80].

4.3.1. (*S*)-Ipsenol

Mehrere Borkenkäferarten, insbesondere die Käfer der Gattungen *Ips* und *Pityokteinus*, sind gefährliche Schädlinge für Nadelwälder in der ganzen Welt. (*S*)-Ipsenol **124** ist ein Aggregationspheromon mehrerer Spezies der erwähnten Gattungen^[81]. Die absolute Konfiguration wurde von *Mori* 1976 durch chemische Korrelation zugeordnet^[82].

Über die enantioselektive Synthese von (*S*)-Ipsenol **124** im 50 g-Maßstab, einer größeren Menge, die für ausgedehnte Feldversuche zur Bekämpfung der Population von *Pityokteinus curvidens* benötigt wurde, berichteten kürzlich Oertle et al. (Schema 38)^[83].



Schema 38. Enantioselektive Synthese von (*S*)-Ipsenol **124** im 2 Mol-Maßstab. LDA = Lithiumdiisopropylamid, OR* = 1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden- α -D-glucufuranos-3-*O*-yl, TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Das entscheidende Intermediat, die β -Hydroxysäure **121**, wurde über eine enantioselektive Aldolreaktion unter Verwendung des chiralen Titankomplexes **118** in enantiomerenreiner Form (*ee* \geq 99%) erhalten^[85]. Die anschließende Umwandlung der Carboxygruppe von **121** folgte, abgesehen von einigen Modifikationen, der siliciumgesteuerten Dien-synthese von Jenkins et al.^[86]. So wurden in einem einzigen Ansatz, ausgehend von 160 g der β -Hydroxysäure **121**, 56 g enantiomerenreines (*ee* \geq 99%) (*S*)-Ipsenol hergestellt.

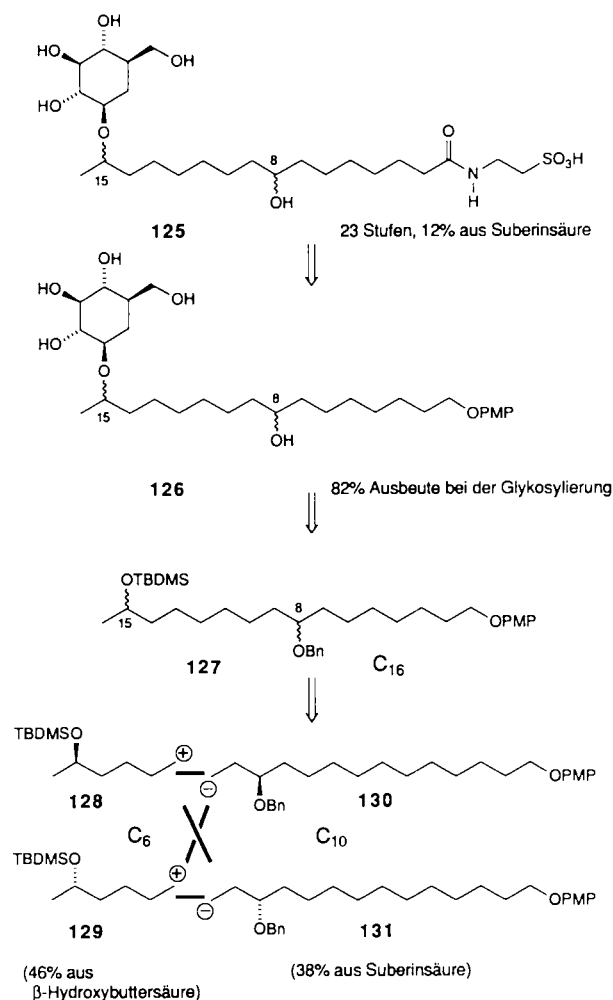
4.3.2. Das die Eiablage verhindernde Pheromon (ODP) der Kirschfruchtfliege

Die Kirschfruchtfliege (*Rhagoletis cerasi*) legt ein einziges Ei in eine halbreife Kirsche. In Feldversuchen wurde demonstriert, daß doppelte oder dreifache Eiablage in dieselbe Frucht wesentlich weniger oft erfolgt, als man bei zufälliger Eiablage hätte erwarten dürfen^[87]. Deshalb wurde die Hypothese aufgestellt, daß die Weibchen die Frucht markieren^[88]. Da von Larven heimgesuchte Früchte vom Verbraucher nicht akzeptiert werden, sollen Kirschen vor der Eiablage durch die Fruchtfliege geschützt werden.

Die Isolierung und Reinigung der aktiven Komponente aus Exkrementen machte eine partielle Strukturanalyse von ODP **125** möglich^[89]. **125** enthält neben dem Zuckerrest

zwei stereogene Zentren an C(8) und C(15). Weil die spektroskopische Bestimmung der absoluten Konfiguration nicht möglich war, wurden alle vier Stereoisomere (bezüglich C(8)/C(15)) stereoselektiv hergestellt^[90]. Das allgemeine retrosynthetische Konzept ist in Schema 39 dargestellt.

Wie erwartet, erwies sich die Glycosylierung zu einem β -Glycosid-Derivat als äußerst schwierig. Schließlich konnte unter Verwendung von Tetra-*O*-pivaloylglucopyranosylfluorid nach Kunz et al.^[91] eine hochstereoselektive Glycosylierung erreicht werden. Die absolute Stereochemie von natürlichem ODP wurde unter Verwendung spektroskopischer Daten und mit vergleichenden Untersuchungen der biologischen Aktivität bestimmt. Es konnte gezeigt werden, daß natürliches ODP als Diastereomerenmischung (8*RS*,15*R*)-**125** vorliegt^[92]. Weil die Stereochemie am C(8) nicht kontrolliert



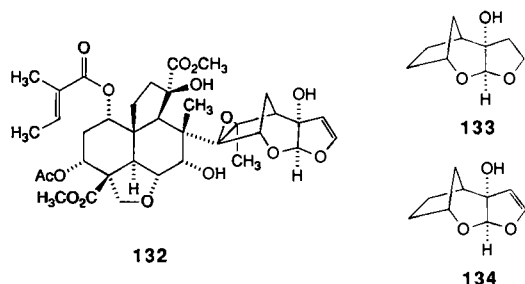
Schema 39. Retrosynthetisches Konzept einer enantioselektiven Synthese aller vier C(8)/C(15)-Stereoisomere von **125**. PMP = *p*-Methoxyphenyl.

werden muß, gelang es, eine viel kürzere, auch für die großtechnische Herstellung von naturidentischem ODP geeignete Synthese zu entwickeln^[92]. 1989 konnte in Feldversuchen in der Schweiz der Befall durch Kirschfruchtfliegen-Eier durch das Spraysen von 10 mg L⁻¹ (8*RS*,15*R*)-**125** auf Kirschbäume beträchtlich gesenkt werden (1.85–2.5% Befall bei behandelten Bäumen im Vergleich zu 21.4–23.4% Befall bei unbehandelten Bäumen)^[92].

4.4. Fraßhemmende Mittel für Insekten

Fraßhemmende Mittel für Insekten (antifeedants) sind gegenwärtig wegen ihrer Wirkung auf eine ganze Anzahl bedeutender Schädlinge von großem Interesse^[93]. Ein fraßhemmendes Mittel ist eine chemische Verbindung, welche die Nahrungsaufnahme hemmt, das Insekt jedoch nicht direkt tötet^[94]. Das Insekt bleibt oft in der Nähe der Quelle dieses fraßhemmenden Wirkstoffes und stirbt vermutlich durch Verhungern. Der gegenwärtige Kenntnisstand ermöglicht noch keine Verallgemeinerungen bezüglich des Wirkmechanismus der bekannten fraßhemmenden Verbindungen^[95].

Beträchtliche Aufmerksamkeit zog kürzlich der hochwirksame natürliche fraßhemmende Wirkstoff Azadirachtin **132** (Schema 40), der vom Neem-Baum *Azadirachta indica* isoliert wurde, auf sich^[96].



Schema 40. Azadirachtin **132** und zwei synthetische Substrukturen mit ähnlicher fraßhemmender Wirkung gegen *S. littoralis*.

Das große Interesse an **132** ist in dessen außergewöhnlicher biologischer Aktivität begründet. **132** ist der stärkste je isolierte Fraßhemmer gegen *Lepidopterus*-Arten. Es führt, bei einer Konzentration von nur 10 ppm, zu einer Sterberate von 100% und wirkt, unter anderem, auf so unterschiedliche Weise wie durch Fraßhemmung, Wachstumsabbruch und Hemmung der Häutung. Trotz dieser extrem hohen Toxizität gegen gewisse Insekten ist es offenbar unschädlich gegenüber höheren Lebewesen und zeigt keine Phytotoxizität^[94b]. Zwar ist es möglich, Extrakte von Samen des Neem-Baums im Pflanzenschutz einzusetzen, doch ist **132** selbst ziemlich instabil. Sein keineswegs reichliches Vorkommen in Pflanzen macht es schwierig, reines **132** für den Pflanzenschutz zu erhalten. An der Totalsynthese von **132** wird gearbeitet^[97]; allerdings wird die Synthese eines strukturell so komplexen und chemisch instabilen Moleküls mit 16 Asymmetriezentren kaum großtechnisch nutzbar sein. Als Alternative wurden Substrukturen von **132**, zum Beispiel **133** und **134**, synthetisiert und auf ihre fraßhemmende Wirkung getestet^[97a]. Beide Verbindungen waren aktiv gegen *Spodoptera littoralis*, wobei sich **134** bei einer Konzentration von 10 ppm als fast so wirksam wie der Naturstoff **132** erwies.

4.5. Pyrethroide

Die insektiziden Eigenschaften des Pyrethrum-Pulverextraktes aus den Blütenköpfchen einiger *Chrysanthemum*-Arten, insbesondere von *Chrysanthemum cinerariifolium*, sind seit über 100 Jahren gut dokumentiert. Vor einigen Jahren wurden davon jährlich ca. 23 000 Tonnen produziert^[98a].

Die Blumen, die in Kenia gepflanzt und geerntet werden, enthalten im Durchschnitt 1.3% der enantiomerenreinen (1*R*)-*trans*-Chrysanthemumsäureester **135–137** und (1*R*)-*trans*-*E*-Pyrethrinsäureester **138–140** (Tabelle 1)^[99]. Die Mischung der Verbindungen, welche in Tabelle 1 aufgeführt sind, ist für die bemerkenswerte und schnelle Wirkung auf eine ganze Reihe von Insekten verantwortlich. Pyrethrin I **135** ist besonders effektiv in der Abtötung und Pyrethrin II **138** in der schnellen Betäubung fliegender Insekten.

Tabelle 1. Das Gemisch der natürlichen enantiomerenreinen Insektizide, die in den Blütenköpfchen von *Chrysanthemum cinerariifolium* vorkommen.

Nr.	Struktur	Name (% im Gemisch) Stereochemie[98]
135 ,		Pyrethrin I (35) 1 <i>R</i> <i>trans</i> ; α <i>S</i>
136		Cinerin I (10) 1 <i>R</i> <i>trans</i> ; α <i>S</i>
137		Jasmolin I (5) 1 <i>R</i> <i>trans</i> ; α <i>S</i>
138		Pyrethrin II (32) 1 <i>R</i> <i>trans</i> , <i>E</i> ; α <i>S</i>
139		Cinerin II (14) 1 <i>R</i> <i>trans</i> , <i>E</i> ; α <i>S</i>
140		Jasmolin II (4) 1 <i>R</i> <i>trans</i> , <i>E</i> ; α <i>S</i>

Frühe Versuche zur Synthese von natürlichen, Pyrethrin-ähnlichen Verbindungen führten zu einer Reihe von Produkten, welche trotz ihrer Lichtempfindlichkeit als Insektizide im Haushaltssektor bedeutende kommerzielle Erfolge erzielten. Bei den Verbindungen **141–143** (Tabelle 2) handelt es sich um Ester der Chrysanthemumsäure mit der natürlichen (1*R*)-*trans*-Konfiguration, welche ihren Vorstufen durch eine chirale enzymatische Mikroumgebung in den Blüten vermit-

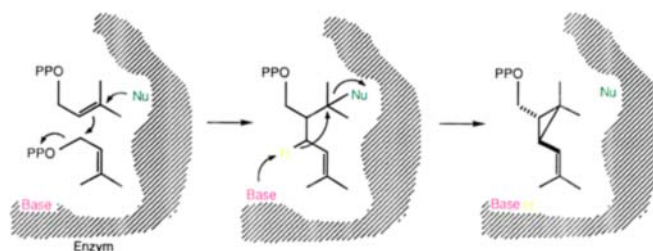


Abb. 7. 1,3-Cycloelimierung (H gelb, Nu grün) in der Natur: vorgeschlagener enantioselektiver Weg bei der Bildung von (1*R*)-*trans*-Chrysanthemolpyrophosphat aus Isopentenolpyrophosphat in den Blütenköpfchen von *Chrysanthemum cin.* nach Naumann[98 b] und Crombie[100].

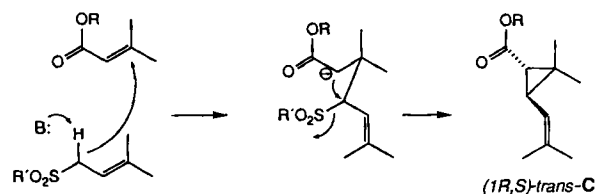
Tabelle 2. Kommerziell genutzte halbsynthetische (141–143) und synthetische (144–154) enantiomerenreine Pyrethroide [103].

Nr.	Struktur	Stereochemie [98]	Common Name	Anwendungsgebiet
141 [a]		1 <i>R</i> <i>trans</i> ; α <i>S</i>	Bioallethrin	Haushalts- und Industriehygiene
142		1 <i>R</i> <i>trans</i>	Bioresmethrin	wie 141
143		1 <i>R</i> <i>trans</i> ; α <i>S</i>	S-Prallethrin [104]	Haushalt
144		1 <i>R</i> <i>trans</i>	Bioethanomethrin [105]	wie 143
145		1 <i>R</i> <i>cis</i>	Kadethrin [106]	wie 143
146		1 <i>R</i> <i>cis</i> ; α <i>S</i>	Deltamethrin	gegen <i>Lepidoptera</i> , <i>Coleoptera</i> in Baumwolle, Gemüse, Früchten etc.
147		1 <i>R</i> <i>cis</i> , 1' <i>RS</i> ; α <i>S</i>	Tralomethrin	wie 146
148 [a]		1 <i>R</i> <i>cis</i> , <i>Z</i> ; α <i>S</i>	Acrinathrin [107]	gegen Spinnmilben in Zitrusfrüchten, Trauben etc.
149		1 <i>R</i> <i>cis</i> , <i>Z</i>	Bifenthrin	wie 146
150		1 <i>R</i> <i>trans</i>	Fenfluthrin	
151		1 <i>R</i> <i>trans</i>	Benfluthrin [108]	Mücken, Flöhe, Motten
152 [b]		2 <i>S</i> ; α <i>RS</i>	Esfenvalerate	wie 146
153 [c]		2 <i>S</i> ; α <i>RS</i>	Flucythrinate	gegen <i>Aphididae</i> , <i>Lepidoptera</i> in breitem Spektrum von Feldfrüchten
154		2 <i>S</i> ; α <i>RS</i>	(Tau)-Fluvalinate	gegen <i>Aphididae</i> , <i>Cicadellidae</i> in Baumwolle, Früchten, Sonnenblumen etc.

[a] R = CH(CF₃)₂. [b] R = Cl. [c] R = OCHF₂.

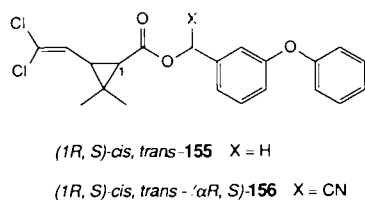
telt wird (Abb. 7). Die Mehrzahl der kommerziellen Chrysanthemumsäure-Derivate für den Hausgebrauch ist jedoch racemisch und profitiert vom eleganten und einfachen Zugang zu den racemischen Chrysanthemumsäureestern (Schema 41).

Pyrethroide begannen allerdings erst dann kommerzielle Bedeutung als landwirtschaftliche Insektizide zu erlangen, als zu Beginn der siebziger Jahre Elliott^[102] Phenoxybenzylalkohole mit photostabilen Chrysanthemumsäure-Derivaten kombinierte, welche an C(3) Dihalogenvinyl-Substituenten



Schema 41. 1,3-Cycloelimination in der chemischen Industrie: Synthese des *trans*-Chrysanthemumesters C nach der Methode von Martell^[101], bei welcher auf geistreiche Weise einfachste Ausgangsmaterialien eingesetzt werden und die Arylsulfonylgruppe sowohl als aktivierende als auch als Abgangsgruppe verwendet wird.

trugen. So schuf er die hochaktiven Insektizide Permethrin **155** und Cypermethrin **156** (vier bzw. acht Stereoisomere, Schema 42) und im besonderen den enantiomerenreinen Ester Deltamethrin **146** (Tabelle 2). Elliotts Entdeckungen lösten beträchtliche Syntheseaktivitäten aus. In den siebziger Jahren konzentrierten sich diese hauptsächlich auf die Suche nach neuen, verbesserten Derivaten und Analoga der prototypischen Ester **135** und **155**, sowie auf die Umgehung bestehender Patente. In den achtziger Jahren verschob sich das Schwergewicht auf die enantioselektive Synthese der wichtigsten Verbindungen sowie die Feinabstimmung ihrer biologischen und ökotoxikologischen Eigenschaften, z. B. auf die Verminderung ihrer Fischtoxizität.



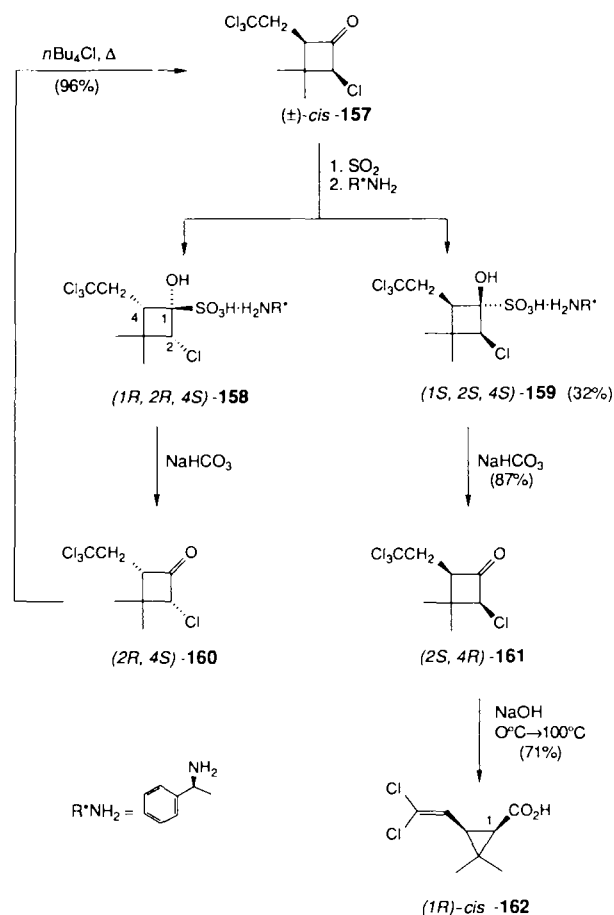
Schema 42. Die hochaktiven Insektizide Permethrin **155** und Cypermethrin **156**.

Ein ausgezeichnete Überblick über den Reichtum großartiger, überwiegend von Industriechemikern gemeisterter Pyrethroid-Chemie wurde 1990 von Naumann veröffentlicht^[98]. Er unterzog darin ungefähr 2600 bis 1987 publizierte wissenschaftliche Originalarbeiten und Patente einer kritischen Sichtung. Deshalb wählen wir nur ein paar neuere Beispiele mit dem Schwerpunkt auf der enantioselektiven Synthese aus.

Die vollständige Umwandlung racemischer Komponenten in ein Einzelantimomer oder -diastereomer ohne Materialverlust erfordert eine Verfeinerung zahlreicher Trennmethode und deren Anpassung an großtechnische Maßstäbe. Prinzip aller industriell erfolgreich angewandten Trennungen von Stereoisomeren ist das Entfernen der Zielverbindung (oder dessen diastereomeren Salzes oder der chiralen Vorstufe) aus dem Reaktionsgemisch in kristalliner Form aufgrund ihrer relativen Unlöslichkeit. Dieser Vorgang ist begleitet von einer kontinuierlichen Epimerisierung des unerwünschten Stereoisomers unter Ausnutzung der Beweglichkeit eines aktivierten Wasserstoffatoms. Unter den eindrucksvollsten Beispielen für die Anwendung dieser Methode ist auch Deltamethrin **146**: Das aktivste seiner acht möglichen Isomere, das (1*R*)-*cis*-(α *S*)-Isomer, wird gegenwärtig enantiomerenrein in Mengen von jährlich 200 Tonnen produziert, obwohl dabei zwei Racemate einbezogen sind (racemische *trans*-Chrysanthemumsäure und ein racemisches Cyanhydrin)^[109].

Die acht diastereomeren oder enantiomeren Stereoisomere von **156** haben unterschiedliche biologische Eigenschaften, wobei das (1*R*)-*cis*-(α *S*)-Isomer das aktivste von ihnen ist^[110]. Für eine wirtschaftliche Synthese von dessen Säureteil (1*R*)-*cis*-**162** mußte, zum ersten Mal in großtechnischem Maßstab, eine kostengünstige Racematspaltung an einem Cyclobutanon-Derivat durchgeführt werden (Schema 43)^[111]. Das einfach zugängliche racemische Cyclobutanon **157** wurde in die Bisulfit-Addukte umgesetzt^[112]. Glücklicherweise bildeten sich mit dem billigen chiralen

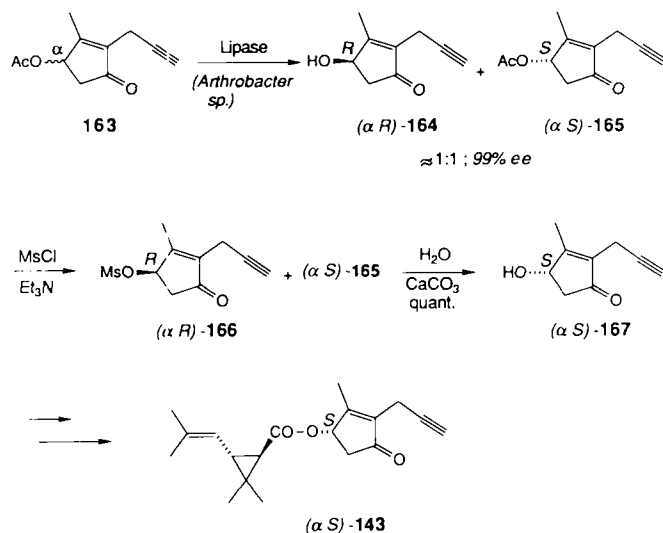
Hilfsstoff (1*S*)-Phenylethylamin nur zwei der vier möglichen diastereomeren Salze. Diese, **158** und **159**, ließen sich durch fraktionierende Kristallisation einfach trennen. Milde Hydrolyse setzte das richtig konfigurierte (2*S*,4*R*)-Cyclobutanon **161** für die anschließende Favorskii-Umlagerung zu (1*R*)-*cis*-**162** frei. Das unerwünschte (2*R*,4*S*)-Enantiomer **160** ließ sich mit Bu₄NCl zu (+)-*cis*-**157** racemisieren und wieder in den Trennvorgang einschleusen. Somit repräsentiert dieses Verfahren eine ökonomische asymmetrische Synthese von (1*R*)-*cis*-**162**, der sogenannten Permethrinsäure.



Schema 43. Ein „Cyclobutanon“-Weg zu (1*R*)-*cis*-Permethrinsäure **162**.

In der großtechnischen Synthese des neuen Haushaltsinsektizids (*S*)-Prallethrin **143** wurde der Weg über eine Inversion der Konfiguration des unerwünschten Alkohol-Enantiomers durch eine S_N2-Substitution an C α gewählt^[104]. Prinzipiell handelt es sich dabei um eine Kombination aus einer enzymkatalysierten und einer chemischen Reaktion, wobei kein wertvolles Ausgangsmaterial verlorengeht (Schema 44). Bei einer Substratkonzentration von 8.8 Gew./Vol.-%, einem pH von 7, einer Temperatur von 40°C und einer Enzymkonzentration von 3 mg L⁻¹ bildete eine Lipase einer *Arthrobacter*-Spezies aus (α *R*,*S*)-**163** eine 1 : 1-Mischung aus dem enantiomerenreinen (α *R*)-Alkohol **164** und dem (α *S*)-Acetat **165**. Diese Mischung wurde anschließend mit Methansulfonylchlorid verestert, was eine Mischung aus dem entsprechenden (α *R*)-Sulfonat **166** und unverändertem (α *S*)-Acetat **165** ergab. Diese Ester wurden unter Zugabe von wenig CaCO₃ hydrolysiert. Dabei wurde das (α *R*)-Sulfonat unter Inversion der Konfiguration zum gewünschten (α *S*)-

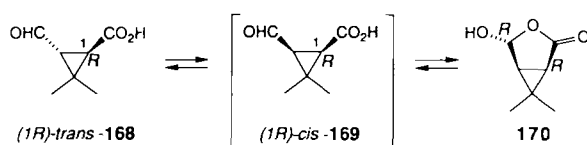
Cyclopentenolon **167** umgesetzt, während das (α S)-Acetat **165** unter Retention der Konfiguration zu **167** hydrolysiert wurde. Damit war alles Acetat mit maximaler Effizienz zu (α S)-**167** umgesetzt worden.



Schema 44. Die vollständige Umwandlung des racemischen Acetates **163** in den enantiomerenreinen Alkohol **167** auf chemoenzymatischem Weg.

Ein ähnlicher chemoenzymatischer Weg wurde kürzlich beschrieben, um racemischen α -Cyan-3-phenoxybenzylalkohol vollständig in das (α S)-Enantiomer umzuwandeln^[104].

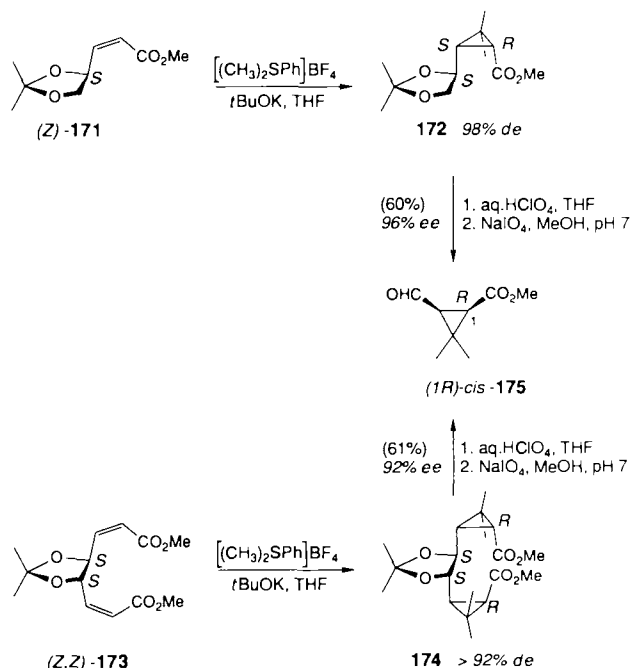
(1R)-trans-Caronaldehyd **168** kann durch Ozonolyse von Chrysanthemumsäure hergestellt werden und ist einfach in sein (1R)-cis-Isomer **169** überführbar bzw. in seine Lactol-Form **170** und vice versa (Schema 45). Beide Caronaldehyd-



Schema 45. Umwandlung von (1R)-trans-Caronaldehyd **168** in sein (1R)-cis-Lactol-Isomer **170** und vice versa.

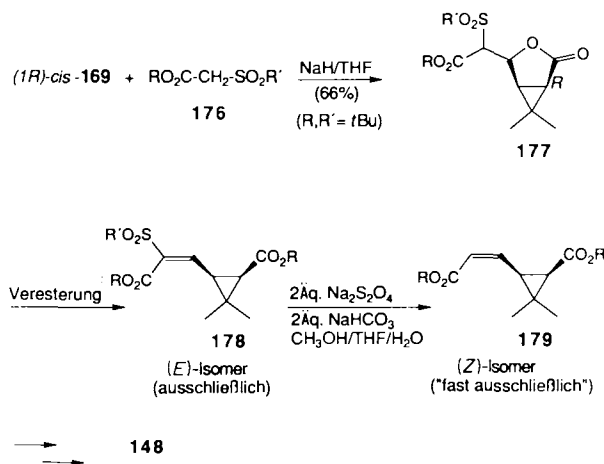
Isomere sind äußerst wertvolle Synthesebausteine, weil viele ihrer Umsetzungen, vor allem Wittig-Olefinierungen, zu einer Vielfalt von interessanten Pyrethroidsäuren führen^[98b]. Aus diesem Grund wird oft über neue Synthesen der Caronaldehyde **168** und **169**, ausgehend von Naturstoffen wie (+)- α -Pinen, α -Limonen und (+)- Δ -3-Caren berichtet. Keiner dieser Wege scheint aber bis jetzt technisch attraktiv zu sein, weil in allen Fällen mehrere ziemlich aufwendige Abbau-schritte zur Entfernung überzähliger Atome des Kohlenstoffgerüsts nötig sind.

Synthesen von (1R)-cis-**175**, die kürzlich von Krief et al. veröffentlicht wurden, sind frei von diesem Nachteil, wie in Schema 46 dargestellt ist^[113]. Die optisch aktiven ungesättigten Ester **171** und **173** sind von den leicht zugänglichen (S)-2,3-O-Isopropylidenglyceraldehyd bzw. (R,R)-2,3-O-Isopropylidenweinsäure abgeleitet.



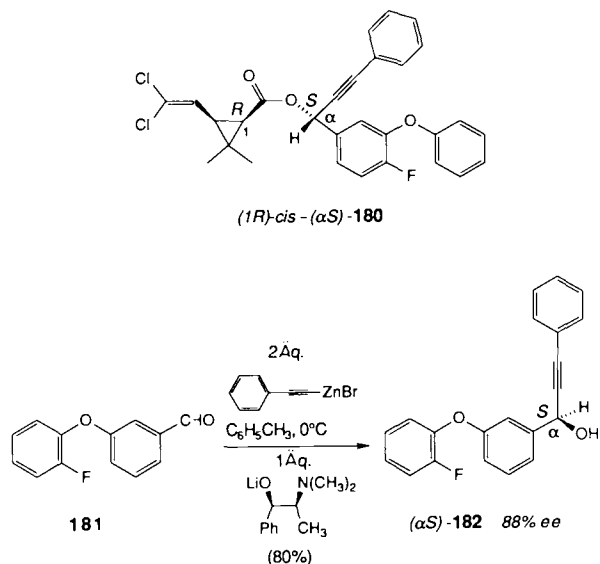
Schema 46. Synthese von (1R)-cis-Caronaldehydmethylester **175**.

Vor kurzem wurde der *tert*-Butylester von (1R)-cis-Caronaldehyd **169** zur Synthese des neuen Pyrethroids Acrinathrin **148** eingesetzt (Schema 47)^[107].



Schema 47. Enantioselektive Synthese des Säureteils von Acrinathrin **148** aus dem Caronaldehyd-Derivat (1R)-cis-**169**.

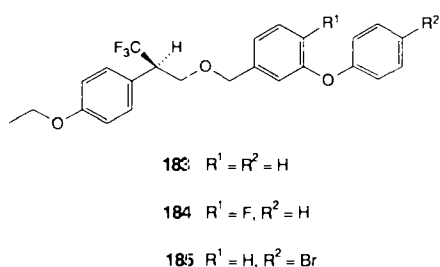
Schließlich verdient die Herstellung der Alkoholkomponente des enantiomerenreinen Pyrethroids CGA 221 869 **180**, welches verminderte Fischtoxizität aufweist^[114], aus zwei Gründen Erwähnung^[115]. Erstens wurde dabei erstmals 2-Phenylethylzinkbromid für eine asymmetrische Addition an einen Aldehyd in Gegenwart eines chiralen Aminoalkohols, in diesem Fall des (–)-N-Methylephedrin-Lithiumsalzes, eingesetzt (Schema 48). Zweitens ist die asymmetrische Induktion in dieser einfachen Umsetzung von **181** zu **182** mit 88 % ee wesentlich höher als die Enantio-selektivitäten, die üblicherweise bei der Addition von Dialkylzink-Reagentien an Aldehyde in Gegenwart von chiralen Aminoalkoholen erzielt wurden^[116].



Schema 48. 2-Phenylethynylzinkbromid als alkylierendes Reagens in der asymmetrischen Synthese des sich im Erprobungsstadium befindenden Pyrethroids **180**.

Pyrethroid-Insektizide haben einen hohen Anteil (19.4% im Jahr 1989) am gesamten Insektizid-Weltmarkt erreicht, der 1989 ungefähr 9.6 Milliarden Schweizer Franken umfaßte^[117]. Neben der natürlichen Mischung der Ester **135**–**140** und den enantiomerenreinen synthetischen Estern **141**–**154** sind mehr als 15 weitere konstitutionell einheitliche, jedoch stereochemisch heterogene Pyrethroide auf dem Markt. Die Vielfalt an kommerziell erhältlichen Produkten, das Ergebnis von zwei Jahrzehnten intensiver Synthesebemühungen, ist so groß, daß der Eindruck entstehen könnte, es gäbe auf diesem Gebiet nichts Neues mehr zu entdecken, weder bezüglich Struktur noch bezüglich Aktivität. Dies ist wohl zu einem Großteil richtig. Dennoch sind Untersuchungen im Gange, um einige der Mängel bestehender Produkte zu beheben und neue Marktnischen ausfindig zu machen. Die neuen „Pyrethroide“ wie **183**–**185** ohne Estergruppe und ohne Cyclopropanrest, die zum Beispiel aufgrund niedriger Fischtoxizität für die Anwendung im Reisanbau geeignet sind, haben strukturell nichts mit dem Urtyp Pyrethrin **135** gemeinsam, außer der Moleküloberfläche, die für die Erkennung durch die Bindungsstelle am Rezeptor wichtig ist (Schema 49)^[118].

Den einzigen bisher bekannten Derivaten **183** und **185**, deren (2*R*)-Enantiomere aktiver als die (2*S*)-Enantiomere sind, fehlen sogar die üblichen geminalen Methylgruppen^[119].



Schema 49. Pyrethroide, die weder Ester noch Cyclopropane sind!

5. Schlußfolgerungen und Ausblick

Die hier erwähnten Resultate zeigen, daß die Beschäftigung mit enantiomerenreinen Pflanzenschutzmitteln, früher auf vereinzelt auftretende Spezialfälle beschränkt, mittlerweile zu einem wichtigen Bestandteil moderner agrochemischer Forschung und Entwicklung geworden ist. Man darf annehmen, daß das Phänomen der Chiralität für den Pflanzenschutz noch an Bedeutung zunehmen und sowohl die Denkweise der beteiligten Wissenschaftler als auch die Richtung ihrer Forschungsprogramme beeinflussen wird.

Für die *Agrochemiker* ist es nach wie vor eine lohnende Aufgabe, neue und kostengünstige Methoden zur Einführung von Chiralität in potentiell bioaktive Verbindungen zu entdecken und zu entwickeln. Diese sollten allerdings nicht nur auf die Synthese von Modellverbindungen anwendbar sein, sondern auch ökonomische und ökologische Aspekte berücksichtigen, z. B. durch Wiederverwendung unerwünschter Stereoisomere oder durch Anwendung katalytischer Reaktionen. Die in diesem Übersichtsartikel ausgewählten Beispiele zeigen, was in dieser Hinsicht bis heute erreicht worden ist.

Aus dem Blickwinkel des *Agrobiologen* sind Wirkmechanismus-Studien mit reinen Stereoisomeren unerläßlich für das Verständnis der Faktoren, die die biologische Aktivität beeinflussen. Erst so können die Voraussetzungen für eine beschleunigte und gezielte Entdeckung noch besserer Verbindungen geschaffen werden. Es ist zu erwarten, daß die komplexe Wechselwirkung chiraler Substrate mit natürlichen chiralen Rezeptoren sowie deren Aufnahme, Transport, Metabolismus etc. in den chiralen Bestandteilen (z. B. Peptide, Polysaccharide, Polynucleotide) der Zielorganismen oft zu überraschenden Erkenntnissen führen wird. Diese sollten präparativ arbeitende Chemiker zur Synthese neuartiger bioaktiver Verbindungen stimulieren.

Für die *Agronomen* kann die Verwendung eines einzelnen Stereoisomers eine zusätzliche Möglichkeit zur Lösung bestimmter agronomischer Probleme bieten (z. B. Reduktion der Phytotoxizität, weniger Auswirkungen auf nützliche Insekten und andere Nicht-Zielorganismen etc.). Zuerst müssen die Agronomen den Chemikern immer eine grundlegende Frage beantworten: Welcher der sechs prinzipiellen Wirkungskategorien (vgl. Abschnitt 1) ist das untersuchte Pflanzenschutzmittel, das ein oder mehrere Chiralitätszentren enthält, durch sein Verhalten im Feldversuch zuzuordnen? Nur so läßt sich eine Entscheidung für oder gegen die Entwicklung eines enantiomeren- oder diastereoisomerenreinen Pflanzenschutzmittels fällen. Die zunehmende Zahl von Racematen und Diastereomergemischen sowie ihrer stereochemisch reinen Bestandteile aus chemischen Laboratorien wird den Agronomen helfen, ihre Ergebnisse aus Gewächshaus- und Feldversuchen weiter zu verfeinern.

Aufgrund des interdisziplinären Charakters des sich rasant entwickelnden Gebiets „Chiralität im Pflanzenschutz“ dürfen in naher Zukunft sowohl aufregende wissenschaftliche Ergebnisse als auch ökonomischer und ökologischer Nutzen erwartet werden.

Die Autoren möchten sich herzlich bei ihren Kollegen Drs. Urs Burckhardt, Hans-Peter Buser, Philippe Chemla, John Dingwall, Hanspeter Fischer, Robert Nyfeler und David Wadsworth für die kritische Durchsicht dieses Artikels und bei

Frau Christa Fletcher und Dr. Victor Flück für die Hilfe bei der Verfassung des Manuskriptes, der Zeichnungen und Schemata bedanken.

Eingegangen am 22. März 1991 [A 834]

Übersetzt von Dr. Hans-Peter Buser, Arlesheim (Schweiz)

- [1] Das Bemühen um ein Verständnis der Wechselwirkung von bioaktiven chiralen Substraten mit lebender Materie hat eine lange Geschichte. Eine faszinierende Lektüre dazu: B. Holmstedt in H. Frank, B. Holmstedt, B. Testa (Hrsg.): *Chirality and Biological Activity*, Liss, New York 1990, S. 1–14.
- [2] I. W. Wainer, D. E. Drayer (Hrsg.): *Drug Stereochemistry*, Dekker, New York 1988, M. Gross, *Annu. Rep. Med. Chem.* 25 (1990) 323.
- [3] E. J. Ariens, J. J. S. van Rensen, W. Welling (Hrsg.): *Stereoselectivity of Pesticides*, Elsevier, Amsterdam 1988.
- [4] B. Testa, W. F. Trager, *Chirality* 2 (1990) 129.
- [5] J. D. Morrison (Hrsg.): *Asymmetric Synthesis*, Vol. 1–5, Academic Press, Orlando, FL, 1983–1985.
- [6] D. Seebach, *Angew. Chem.* 102 (1990) 1363; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 29 (1990) 1320.
- [7] Unseres Wissens war die Anregung von A. Eschenmoser (Gastvorträge über organische Synthese, Technion, Haifa 1969) zur Synthese des hochgespannter und herrlich symmetrischen „Helvetans“ der bislang einzige Versuch, das Schweizerkreuz zu entplanarisieren. Er ist zitiert und geistreich kommentiert in: G. Dinsburg (alias D. Ginsburg), *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 30 (1982) 289, sowie in: *Nouv. J. Chim.* 6 (1982) 175. Über diese Geschichte schreiben A. Nickon und E. F. Silversmith in *Organic Chemistry: The Name Game*, Pergamon, New York 1987, S. 87–88: „If you read his delightful article, you will go to bed chuckling – and feeling good about chemists“.
- [8] a) R. Sheldon, *Chem. Ind. (London)* 1990, 212; b) H. B. Kagan, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1988, 846; c) W. Oppolzer, *Pure Appl. Chem.* 62 (1990) 1241; d) E. J. Corey, *ibid.* 62 (1990) 1209. Für eine kürzlich erschienene, ausführliche und kompetente Diskussion dieses Themas mit zahlreichen Literaturzitate siehe [6].
- [9] C. R. Worthing (Hrsg.): *The Pesticide Manual*, The British Crop Protection Council, Farnham 1991.
- [10] D. Belluš in *Workshop on Chirality in Crop Protection*, 7th IUPAC Int. Congr. Pestic. Chem. Hamburg 1990.
- [11] a) *Proc. Brighton Crop Prot. Conf. Weeds 1989*, The British Crop Protection Council, Brighton 1989; b) *Proc. Brighton Crop Prot. Conf. Pests Dis. 1990*, The British Crop Protection Council, Brighton 1990.
- [12] H. Frehe, E. Kessler-Schmitz, S. Conway (Hrsg.): *7th IUPAC Int. Congr. Pestic. Chem., Book of Abstracts, Vol. I III*, Hamburg 1990.
- [13] Kürzlich erschienen aber Artikel voller Enthusiasmus über dieses Thema: a) H.-P. Fischer, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 38 (1990) 732; b) D. J. Chadwick, J. Marsh (Hrsg.): *Bioactive Compounds from Plants*, Ciba Foundation Symp. 154, Wiley, Chichester 1990.
- [14] A. Fuchs in [3], S. 203.
- [15] H. Moser, G. Rihs, H. P. Sauter, B. Böhner in J. Miyamoto, P. C. Karney (Hrsg.): *Proc. 5th Int. Congr. Pestic. Chem. Kyoto 1982, Vol. I*, Pergamon, Oxford 1983, S. 315.
- [16] A. Hubele, W. Kunz, W. Eckhardt, E. Sturm in J. Miyamoto, P. C. Karney (Hrsg.): *Proc. 5th Int. Congr. Pestic. Chem. Kyoto 1982, Vol. I*, Pergamon, Oxford 1983, S. 233.
- [17] H. Moser, C. Vogel, *4th Int. Congr. Pestic. Chem. Zürich 1978*, Abstract Volume, Abstract II-310.
- [18] a) R. Nyfeler, P. Huxley in I. M. Smith (Hrsg.): *Fungicides for Crop Protection, 100 Years of Progress*, Monograph No. 31, British Crop Protection Council Publications, Croydon 1985, S. 45; b) R. Nyfeler, P. Huxley, *Proc. Brighton Crop Prot. Conf. Pests Dis. 1986*, British Crop Protection Council Publications, Thornton Heath 1986, S. 207.
- [19] D. J. Fisher, A. L. Hayes, *Crop. Prot.* 4 (1985) 501.
- [20] a) W. Kunz, W. Eckhardt, A. Hubele, GB-B 1 577 702 (1977) Ciba-Geigy; b) W. Eckhardt, H. Suess, US-A 4 721 797 (1986) Ciba-Geigy.
- [21] P. Margot, W. Eckhardt, H. Dahmen, *Proc. Brighton Crop Prot. Conf. Pests Dis. 1988*, British Crop Protection Council Publications, Brighton 1988, S. 527.
- [22] a) W. Eckhardt, E. Francotte, W. Kunz, A. Hubele, EP 275 523 (1988) Ciba-Geigy; b) W. Eckhardt, E. Francotte, P. Margot in [12], Poster No. O1B-11.
- [23] H. P. Buser, M. Sutter, F. Spindler, B. Pugin in [12], Poster No. OB-10.
- [24] W. Köller, *Pestic. Sci.* 18 (1987) 129.
- [25] W. Krämer, K. H. Büchel, W. Draber in J. Miyamoto, P. C. Karney (Hrsg.): *Proc. 5th Int. Congr. Pestic. Chem. Kyoto 1982, Vol. I*, Pergamon, Oxford 1983, S. 223.
- [26] H. Takano, Y. Oguni, T. Kato, *Pestic. Sci.* 11 (1986) 373.
- [27] a) U. Kraatz, L. Born, *Pflanzenschutz-Nachr. Bayer (Ger. Ed.)* 41 (1988) 3; b) U. Kraatz, L. Born in [12], Poster No. O1B-06.
- [28] E. Ebert, W. Eckhardt, K. Jäkel, P. Moser, D. Sozzi, C. Vogel, *Z. Naturforsch. C* 44 (1989) 85.
- [29] G. M. Ramos Tombo, R. Nyfeler, J. Speich in [12], Poster No. O1B-38.
- [30] M. Kitamura, T. Ohkuma, S. Inoue, N. Sayo, H. Kumabayashi, S. Akutagawa, T. Ohta, H. Takaya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 629.
- [31] F. Spindler, Ciba-Geigy AG, Basel, persönliche Mitteilung.
- [32] M. J. Kim, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 2959.
- [33] O. Ghisalba, D. Gygas, R. Lattmann, H. P. Schär, E. Schmidt, G. Sedelmeier, EP-B 347 374 (1989) Ciba-Geigy.
- [34] a) D. Bianchi, P. Cesti, S. Spezia, C. Garavaglia, L. Mirena, *J. Agric. Food Chem.* 39 (1991) 197; b) D. Bianchi, P. Cesti, S. Spezia, C. Garavaglia, L. Mirena in [12], Poster O1B-07, S. 99.
- [35] N. Shirane, A. Murabayashi, M. Masuko, A. Uomori, Y. Yoshimura, S. Seo, K. Uchida, K. Takeda, *Phytochemistry* 29 (1990) 2513.
- [36] A. Murabayashi, Y. Makisumi, *Heterocycles* 31 (1990) 537.
- [37] R. I. Balogh, E. I. Mercier, T. E. Wiggins, B. C. Baldwin, *Phytochemistry* 23 (1984) 2219.
- [38] J. K. Brent in C. J. Delp (Hrsg.): *Fungicide Resistance in North America*, APS Press, St. Paul, Minnesota 1988, S. 19.
- [39] W. Himmele, E.-H. Pommer, *Angew. Chem.* 92 (1980) 176; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 184.
- [40] N. Götz, W. Himmele, L. Hupfer, DE-B 2 830 998 (1978) BASF.
- [41] W. Himmele, H. Siegel, E.-H. Pommer, DE-B 2 907 614 (1979) BASF.
- [42] G. Lorenz, E.-H. Pommer, W. Himmele, *Tagungsber. Akad. Landwirtschaftswiss. DDR* 222 (1984) 233.
- [43] a) A. Huxley-Tencer, E. Francotte, M. Bladocha-Moreau, *Pestic. Sci.*, im Druck; b) W. M. Anthony, C. J. Urch, A. C. Elliot, EP-B 259 977 (1986) ICI.
- [44] P. Benveniste, *Annu. Rev. Plant. Physiol.* 37 (1986) 275.
- [45] a) D. F. Traber, K. Raman, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 5935; b) G. H. Posner, M. Hulce, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 379; c) L. A. Paquette, J. P. Gilday, C. S. Ra, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 6858.
- [46] EC₅₀ ist die effektive Konzentration (effective concentration), bei welcher 50–85% der Pathogenpopulation gehemmt wird.
- [47] J. D. Naber, J. J. S. van Rensen in [3], S. 263.
- [48] a) J. Amrein, A. Nyffeler, J. Rufener in [11a], S. 71; b) D. W. Cornes, T. Scott, E. J. Henderson, P. J. Ryan in [11a], S. 729.
- [49] K. Kreuz, J. Gaudin, J. Stingelin, E. Ebert, *Z. Naturforsch. C* 46 (1991) 164.
- [50] J. N. Phillips in [3], S. 183.
- [51] E. Bayer, K. H. Gugel, K. Haegele, H. Hagenmeier, S. Jessipow, W. A. Koenig, W. A. Zehner, *Helv. Chim. Acta* 55 (1972) 224.
- [52] a) A. Fraser, S. M. Ridley, *Planta* 161 (1984) 470; b) M. Leason, D. Cunliffe, D. Parkin, P. J. Lea, B. J. Miflin, *Phytochemistry* 21 (1982) 855.
- [53] a) T. Takumatsu, M. Konnai, K. Tachibana, T. Tsumoka, S. Inonye, T. Watanabe, US-A 4 265 654 (1981) Meiji Seika Kaisha; b) L. Maier, P. J. Lea, *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.* 17 (1983) 1.
- [54] N. Minowa, M. Hirayama, S. Fukatsu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 60 (1987) 1761.
- [55] a) S. Grabley, K. Sauber, US-A 4 389 488 (1983) Hoechst; b) I. A. Nathe, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1989, 125.
- [56] H. J. Zeiss, in [12], Poster O1B-13, S. 105.
- [57] a) A. Schulz, P. Taggeselle, D. Triepier, K. Bartsch, *Appl. Environ. Microbiol.* 56 (1990) 1; b) K. Bartsch, R. Dickmann, P. Schmitt, E. Uhlmann, A. Schulz, *ibid.* 56 (1990) 7.
- [58] H. J. Zeiss, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 1255.
- [59] S. Hanessian, S. P. Sakov, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 1425.
- [60] H. Seto, S. Imai, T. Tsuruoka, H. Ogawa, A. Sato, T. Sasaki, N. Otake, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 111 (1983) 1008.
- [61] K. Bauer, H. Bieringer, H. Bürsell, J. Kocur, EP-B 1 061 114 (1983) Hoechst.
- [62] A. Schulz, P. Spoemann, H. Koecher, F. Wengenmeyer, *FEBS Lett.* 238 (1988) 375.
- [63] G. van Lommen, W. Lutz, V. Sipido, P. Huxley, J. van Gestel, H. Fischer in [12], Poster O1D-03, S. 169.
- [64] W. Töpfl, EP-B 3 148 52 (1987) Ciba-Geigy.
- [65] R. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* 71 (1949) 644.
- [66] G. M. Ramos Tombo, unveröffentlicht.
- [67] G. Mitchell, D. L. Bartlett in [12], Poster O1D-04, S. 170.
- [68] E. Najano, T. Haja, M. Enomoto, K. Kamoshita, S. Hashimoto, R. Sato, R. Yoshida, H. Oshio, in [12], Poster O1C-15, S. 155.
- [69] N. Yoshida, M. Kaneoya, M. Uchida, EP-B 2 908 878 (1988) Chisso Corp.
- [70] a) R. H. Furneaux, J. M. Mason, P. C. Tyler, R. Blattner, K. R. Lawson, E. J. T. Chrystal, M. Glynn, B. L. Pilkington, EP-B 3 025 99 (1988) DSIR, New Zealand; b) R. F. Henzell, R. H. Furneaux, P. C. Tyler, *Pestic. Sci.* 30 (1990) 59; c) R. Blattner, R. H. Furneaux, J. M. Mason, P. C. Tyler, *ibid.* 31 (1991) 419.
- [71] K. R. Lawson, L. M. Prior in [12], Poster O1B-15, S. 107.
- [72] M. Mizukai, S. Mio, JP-B 2 085 287 (1989) Sankyo; M. Nakajima, K. Itoi, Y. Takamatsu, T. Kinoshita, T. Okazaki, K. Kawakubo, M. Shindo, T. Honma, M. Tohigamori, T. Hu ei shi, *J. Antibiot.* 44 (1991) 293.
- [73] S. Sugai, S. Mio, S. Sato, M. Shindo, K. Kawakubo, T. Honma, in [12], Poster O1A-71, S. 83; S. Mio, R. Ichinose, K. Goto, S. Sugai, *Tetrahedron* 47 (1991) 2111; S. Mio, M. Shiraishi, S. Sugai, H. Haruyama, S. Sato, *ibid.* 47 (1991) 2121; S. Mio, Y. Kumagawa, S. Sugai, *ibid.* 47 (1991) 2133; S. Mio, M. Ueda, M. Hamura, J. Kitagawa, S. Sugai, *ibid.* 47 (1991) 2145.

- [74] L. P. A. de Jong, H. P. Benshop in [3], S. 109.
- [75] a) S. Y. Wu, A. Hirashima, M. Eto, K. Yanagi, E. Nishioka, K. Moriguchi, *Agric. Biol. Chem.* **53** (1989) 157; b) A. Hirashima, I. Ishaaya, R. Ueno, Y. Ichiyama, S. Y. Wu, M. Eto, *ibid.* **53** (1989) 175; c) A. Hirashima, R. Ueno, K. Oyama, H. Koga, M. Eto, *ibid.* **54** (1990) 1013.
- [76] W. Maas, R. van Hest, A. C. Grosscurt, D. H. Deul in R. Wegler (Hrsg.): *Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel, Vol. 6*, Springer, Berlin 1980, S. 424.
- [77] J. Drabek, E. Francotte, D. Lohmann, F. Bourgeois, DE-B 4000335 (1990) Ciba-Geigy.
- [78] A. Butenandt, R. Beckmann, D. Stamm, E. Hecker, *Z. Naturforsch. B* **14** (1959) 283.
- [79] K. Mori, *Tetrahedron* **45** (1989) 3233.
- [80] F. J. Ritter in [3], S. 327.
- [81] C. M. Harving, *Z. Angew. Entomol.* **85** (1978), zit. Lit.
- [82] K. Mori, *Tetrahedron* **32** (1976) 1101.
- [83] K. Oertle, H. Beyeler, R. O. Duthaler, W. Lottenbach, M. Riediker, E. Steiner, *Helv. Chim. Acta* **73** (1990) 353. Für andere Berichte über enantioselective Synthesen von **124**, die ebenfalls 1990 erschienen, siehe [84].
- [84] a) T. Imai, S. Nishida, *J. Org. Chem.* **55** (1990) 4849; b) H. C. Brown, R. S. Randad, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 455.
- [85] R. O. Duthaler, P. Herold, W. Lottenbach, K. Oertle, M. Riediker, *Angew. Chem.* **101** (1989) 490; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **28** (1989) 495.
- [86] a) P. A. Brown, P. R. Jenkins, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1986**, 1303; b) P. A. Brown, F. V. Bonnett, P. R. Jenkins, M. R. Selim, *Tetrahedron Lett.* **28** (1987) 693.
- [87] a) R. Wiesmann, *Landwirtsch. Jahrb. Schweiz* **51** (1937) 1080; b) E. Haefliger, *Mitt. Schweiz. Entomol. Ges.* **26** (1953) 258; c) U. Remund, B. I. Katsoyannos, E. F. Boller, W. Berchtold, *ibid.* **53** (1980) 401.
- [88] B. I. Katsoyannos, *Environ. Entomol.* **4** (1975) 801.
- [89] J. Hurter, E. F. Boller, E. Städler, B. Blattmann, H. R. Buser, N. U. Bosshard, L. Dainm, M. W. Kozlowski, R. Schöni, R. Raschdorf, R. Dahinden, E. Schlumpf, H. Fritz, W. J. Richter, J. Schreiber, *Experientia* **43** (1987) 157.
- [90] B. Ernst, B. Wagner, *Helv. Chim. Acta* **72** (1989) 165.
- [91] a) H. Kunz, A. Harrens, *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 41; b) H. Kunz, W. Sager, *Helv. Chim. Acta* **68** (1985) 283.
- [92] E. F. Boller, B. Ernst, H. Fritz, J. Hurter, F. Raschdorf, W. J. Richter, J. Schreiber, E. Städler, U. Burckhardt, in [12], Poster O2C-12.
- [93] T. A. Van Beck, A. De Groot, *Recl. Trav. Chim. Pays Bas* **105** (1986) 513.
- [94] a) D. M. Norris in W. S. Bowers, W. Ebing, T. R. Fukuto, D. Martin, R. Wegler, I. Yamamoto (Hrsg.): *Chemistry of Plant Protection, Vol. 1*, Springer, Berlin 1986, S. 97; b) S. V. Ley, P. L. Toogood, *Chem. Brit.* **26** (1990) 31.
- [95] L. M. Schoonhoven in [3], S. 289.
- [96] S. V. Ley, J. C. Anderson, W. M. Blaney, P. S. Jones, Z. Lidert, E. D. Morgan, N. G. Robinson, D. Santafianos, M. S. J. Simmonds, P. L. Toogood, *Tetrahedron* **45** (1989) 5175.
- [97] a) S. V. Ley, D. Santafianos, W. M. Blaney, M. S. J. Simmonds, *Tetrahedron Lett.* **28** (1987) 221; b) Y. Nishimi, T. Imori, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **54** (1989) 3354; c) S. V. Ley in [13b], S. 80–98.
- [98] Zwei hervorragende neue Bücher, welche alle Aspekte der Pyrethroid-Chemie und neurotoxischer Wirkung gegen Insekten behandeln, erschienen in der Serie *Chemistry of Plant Protection* (W. S. Bowers, W. Ebing, D. Martin, R. Wegler (Hrsg.): Springer, Berlin 1990): a) *Vol. 4* von K. Naumann: *Synthetic Pyrethroid Insecticides: Structures and Properties*; b) *Vol. 5* von K. Naumann: *Synthetic Pyrethroids Insecticides: Chemistry and Patents*.
- [99] Im allgemeinen folgen wir in diesem Artikel der unzweideutigen Bezeichnung chiraler Pyrethroide, welche von N. F. Janes (*Pestic. Sci.* **18** (1987) 149) vorgeschlagen wurde. Das „1*R,cis*“-System der stereochemischen Zuordnung für die Substituenten am Cyclopropanring vermeidet den verwirrenden *R-S*-Wechsel an C-3, den die Cahn-Ingold-Prelog-Konvention verlangt, wenn die Prioritätsreihenfolge der Seitenkettensubstituenten verändert wird.
- [100] L. Crombie in G. G. Lund (Hrsg.): *NEUROTOX '88, Molecular Basis of Drug and Pesticide Action*, Excerpta Medica, Amsterdam 1988, S. 3–25.
- [101] J. Martel, C. Huynh, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 985.
- [102] M. Elliott, *Pestic. Sci.* **27** (1989) 337, zit. Lit.
- [103] Es gibt allerdings vier Ausnahmen in dieser Tabelle: die drei Nicht-Cyclopropan-Pyrethroide **152**–**154** sind ansehnend als Ester des racemischen 3-Phenoxybenzaldehydcyanhydrins auf dem Markt [98a]. Kommerzielles Tralomethrin **147** ist dagegen ein 60 : 40-Gemisch der zwei durch die bromierte Seitenkette an C-3 entstehenden Diastereomere. Im Gegensatz zu anderen Fällen sind die beiden Diastereomere von **147** in etwa gleich effektiv, da sie schnell durch HBr-Verlust zu **146** umgewandelt werden und sich so wie eine Art „Propyrene“ verhalten.
- [104] a) T. Umemura, H. Hirohara, *ACS Symp. Ser.* **389** (1989) 371; b) H. Danda, Y. Fukuwara, T. Umemura, *Synlett* **1991**, 441.
- [105] **144** wird manchmal „Bioethanoresmethrin“, genannt, siehe beispielsweise J. P. Leakey (Hrsg.): *The Pyrethroid Insecticides*, Taylor & Francis, London 1985.
- [106] Immer im Gemisch mit **142** oder **146** verkauft.
- [107] B. Babin, J. Demasse, J. P. Demonte, P. Duthail, J. Tessier, in [12], S. 93.
- [108] W. Behrenz, J. Hartwig, B. Homeyer, K. Naumann in [12], S. 18.
- [109] J. Tessier, *Chem. Ind. (London)* **1984**, 199, zit. Lit.
- [110] P. Ackermann, F. Bourgeois, J. Drabek, *Pestic. Sci.* **11** (1980) 169.
- [111] D. Belluš, B. Ernst, *Angew. Chem.* **100** (1988) 820; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **27** (1988) 797.
- [112] H. Greuter, J. Dingwall, P. Martin, D. Belluš, *Helv. Chim. Acta* **64** (1981), 2812.
- [113] A. Krief, Ph. Lecomte, J. P. Demoute, W. Dumont, *Synthesis* **1990**, 275, zit. Lit.
- [114] L. Gsell, S. Farooq, EP-B 311 565 (1989) Ciba-Geigy; *Chem. Abstr.* **111** (1989) 148927.
- [115] G. M. Ramos Tombo, E. Didier, B. Loubinoux, *Synlett* **1990**, 547.
- [116] S. Niwa, K. Soai, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1990**, 937.
- [117] *County Nat West, Agrochemical Service*, Agrochemical Product Section, Edinburgh, April 1990.
- [118] M. H. Bushell in L. Crombie (Hrsg.): *Recent Advances in the Chemistry of Insect Control II (Spec. Publ. 79)*, Royal Society of Chemistry, Cambridge 1990, S. 125, zit. Lit.
- [119] K. Tushima, T. Yano, T. Takagaki, N. Matsuo, M. Hirano, N. Ohno, *Agric. Biol. Chem.* **52** (1988) 1323.