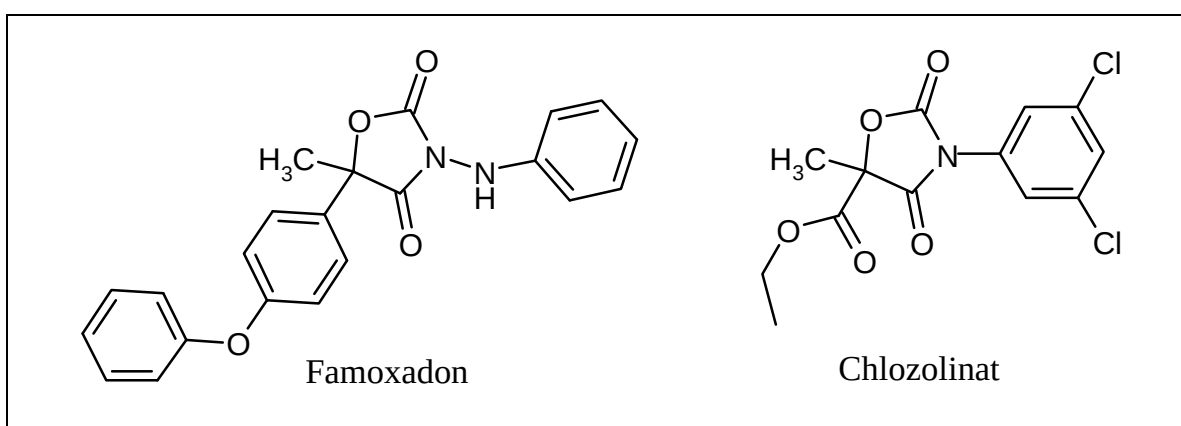


7 Zusammenfassung

Im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit stehen weiterführende Strukturmodifikationen des neuen und hochaktiven Breitbandpflanzenfungizids Famoxadon und Strukturabwandlungen (substituierter) 2-Hydroxyiminothiazolidin-4-one, die sich durch fungizide, insektizide, akarizide und molluskizide Eigenschaften auszeichnen.

Die unternommenen Famoxadon-Strukturvariationen sind als synthetischer Kompromiß zwischen Famoxadon und dem strukturell verwandten Schmalspektrumfungizid Chlozolinat zu verstehen.

Abbildung 7.1

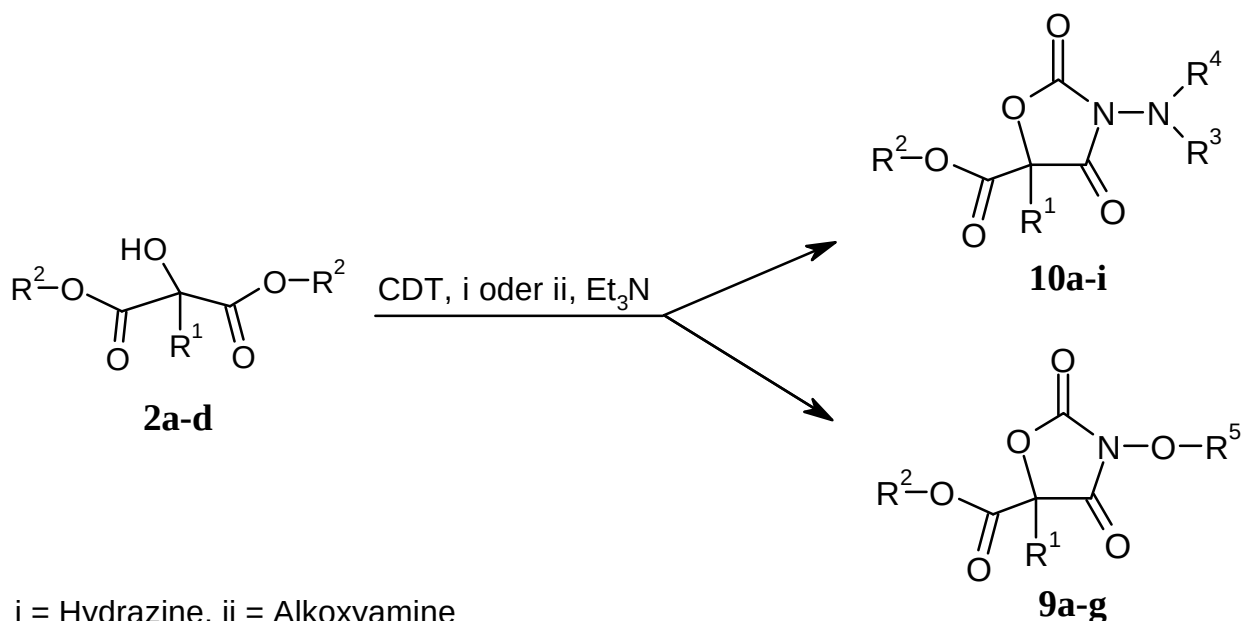


Der Austausch des relativ variablen Phenoxyphenylsubstituenten in Ringposition 5 durch verschiedene 5-Alkoxy(aralkoxy)carbonylgruppen verlief erfolgreich. Darüber hinaus gelang die Modifikation der Phenylhydrazin-Partialstruktur und die Synthese der isosteren 5-ethoxycarbonylsubstituierten 3-Phenylamino- und 3-Aralkoxy-imidazolidin-2,4-dione, während die korrespondierenden 3-Phenylamino- und 3-Alkoxy(aralkoxy)-thiazolidin-2,4-dione nicht erschlossen werden konnten.

Als geeignete Startmaterialien zur Darstellung der angestrebten fünf-gliedrigen heterocyclischen Bindungssysteme erwiesen sich Hydroxy-, Amino- und Thiocyanatomalonsäureester. Alle Versuche, die bisher nicht bekannten Mercaptomalonsäureester ausgehend von den korrespondierenden Halogenmalonsäureestern mit Kaliummethylxanthogenat oder Kaliumthioacetat zu gewinnen, waren nicht erfolgreich.

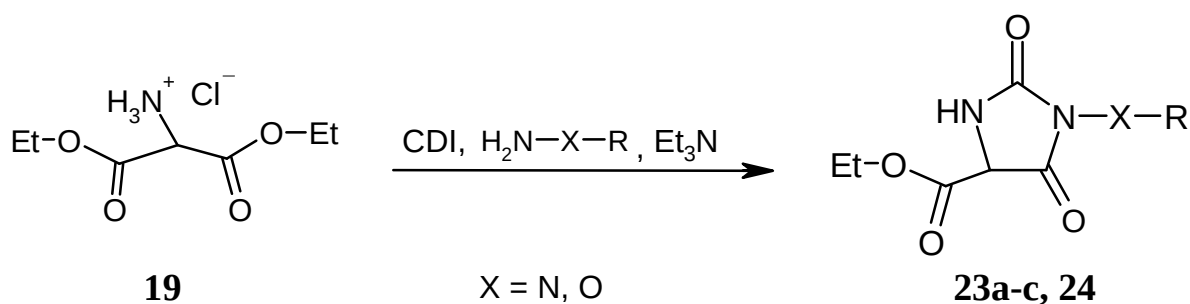
Zur Synthese der Oxazolidin-2,4-dione **9a-g** und **10a-i** wurden Tartronsäureester **2a-d** aufeinanderfolgend mit 1,1'-Carbonyl-di-(1,2,4-triazol) (CDT) und Hydrazinen oder Hydroxylaminen in Gegenwart katalytischer Mengen Triethylamin versetzt.

Schema 7.1



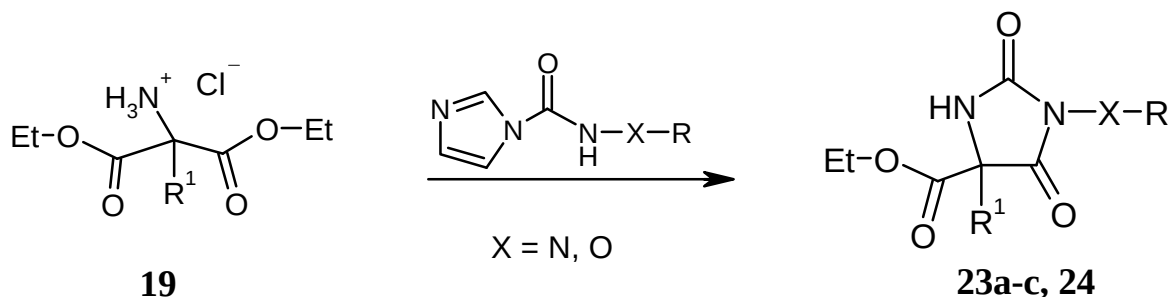
Die entsprechende Umsetzung von Aminomalonsäurediethylesterhydrochlorid **19** mit 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI) und Hydroxylaminen oder Phenylhydrazin führte dagegen nur in schlechten Ausbeuten zu den erwünschten Imidazolidin-2,4-dionen.

Schema 7.2



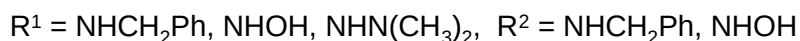
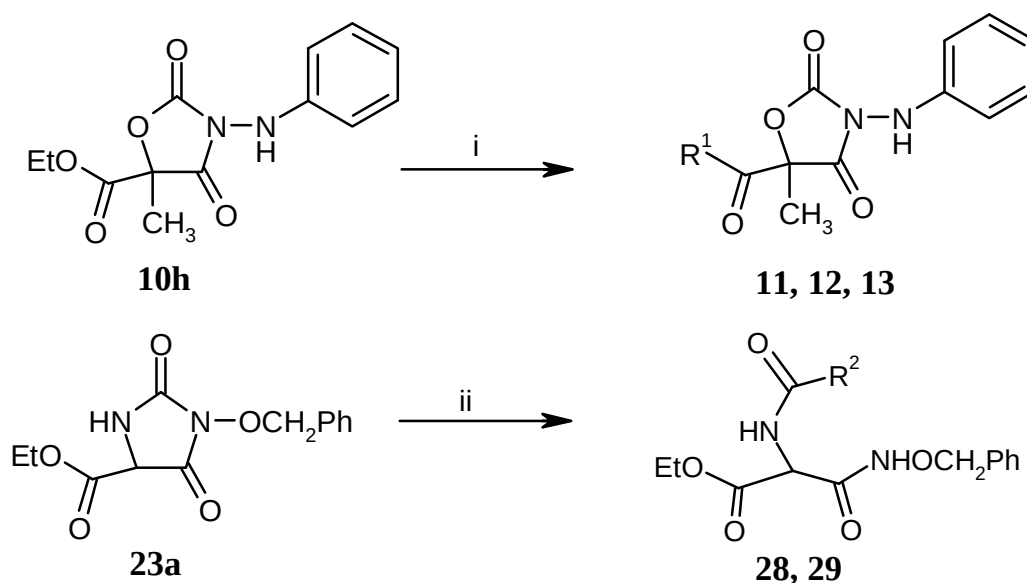
Als vorteilhafter für die Synthese der 3-Phenylamino- und 3-Aralkoxy-imidazolidin-2,4-dione erwies sich die Reaktion von Phenylamino- bzw. Aralkoxy-carbonyl-imidazolen mit Aminomalonsäurediethylesterhydrochlorid.

Schema 7.3



Ausgewählte Vertreter der synthetisierten Heterocyclen wurden anschließend hinsichtlich ihrer Reaktivität untersucht. Während die Einwirkung von Phenylhydrazin, Hydroxylamin oder N,N'-Dimethylhydrazin auf Ethyl 5-methyl-2,4-dioxo-3-phenylamino-oxazolidin-5-carboxylat **10h** die chemoselektive Umwandlung der exocyclischen Esterfunktion unter Erhalt des Ringsystems zur Folge hatte, führte die entsprechende Reaktion von Ethyl 3-benzyloxy-2,4-dioxoimidazolidin-5-carboxylat **23a** mit Phenylhydrazin oder Hydroxylamin zu den ringoffenen Harnstoffderivaten **28** und **29**.

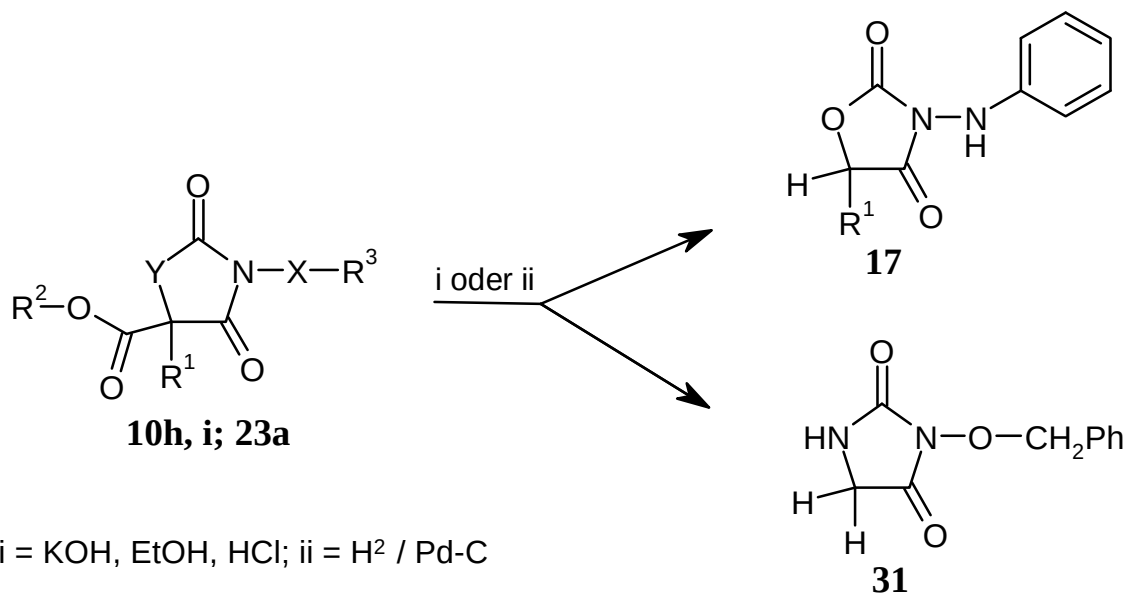
Schema 7.4



i = Benzylamin, N,N'-Dimethylhydrazin, Hydroxylamin; ii = Benzylamin, Hydroxylamin

Alle Versuche, eine freie Carboxylgruppe nach Verseifung der exocyclischen Estergruppen in **10h** und **23a** in Ringposition 5 zu etablieren, führten jeweils aufgrund der ausgeprägten Decarboxylierungstendenz der Malonsäure-Partialstruktur nur zu den decarboxylierten Heterocyclen **17** und **31**. Auch aus der Hydrogenolyse der Benzylestergruppe in **10i** mit H_2 / Pd-C ging nur das decarboxylierte Reaktionsprodukt **17** hervor.

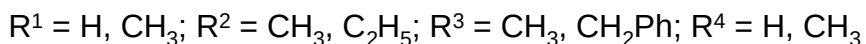
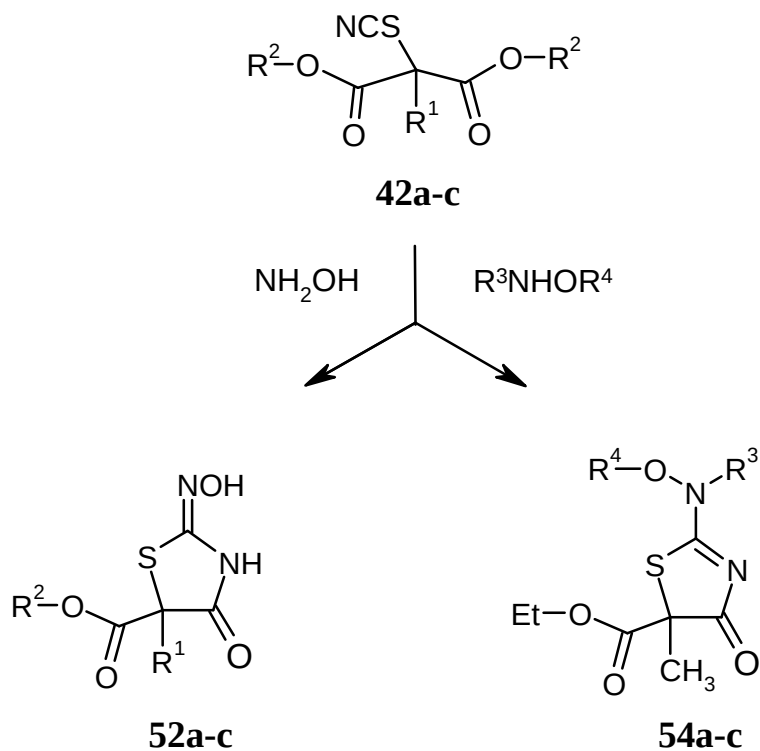
Schema 7.5



Carboxylierungsversuche der in Ringposition 5 unsubstituierten Oxazolidin-2,4-dione, Imidazolidin-2,4-dione und Thiazolidin-2,4-dione mit Magnesiummethylcarbonat waren nicht erfolgreich. In weiteren Reaktivitätsstudien konnte darüber hinaus Ethyl 3-benzyloxy-2,4-dioxo-imidazolidin-5-carboxylat **23a** mit Acetylchlorid regioselektiv am N-1 acetyliert und mit Methyljodid in Ringposition 5 C-methyliert werden.

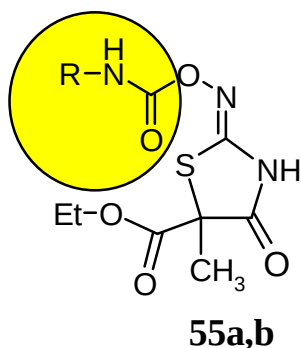
Durch Behandlung der Thiocyanatomalonsäureester mit Hydroxylamin bzw. substituierten Hydroxylaminen waren Thiazoli(di)n-4-one **52a-c** und **54a-c** mit N-Hydroxyisothioharnstoffstruktur zugänglich. Zur zweifelsfreien Strukturaufklärung der 2-Hydroxylamino-2-thiazolin-4-one **54a-c** wurde über die Routineanalytik hinaus für **54a** eine Röntgenstrukturanalyse angefertigt.

Schema 7.6



Mit N-Aryl- und O-substituierten Hydroxylaminen konnten die Thiocyanatomalonsäureester **42a-c** dagegen auch in rückfließenden Lösemitteln sowie in Gegenwart von Lewisäuren nicht zur Reaktion gebracht werden.

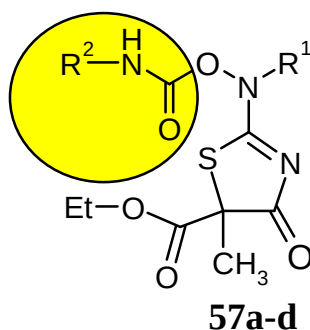
Erfolgreich verlief die Carbamoylierung der Hydroxyiminogruppe in **52c** mit 3,4-Dichlorphenyl- und Butylisocyanat unter Bildung der 2-Carbamoyloximino-thiazolidin-4-one **55a,b**.



Weitere Acylierungsversuche mit Acetylchlorid, Chlorameisensäureestern, Oxalylchlorid sowie Phosgen schlugen aufgrund der ausgeprägten

Instabilität der Heterocyclen **52a-c** und **54a,b** gegenüber Basen und aufgrund der geringen Reaktivität der N-Hydroxyisothioharnstoffstruktur fehl.

Als besonders problematisch erwies sich die Strukturaufklärung der aus 2-Hydroxylamino-thiazolin-4-onen **54a,b** und Isocyanaten erhaltenen Carbamoylierungsprodukte **57a-d**.



Aufgrund ihrer Zersetzlichkeit in verschiedenen Lösemitteln konnten die NMR-spektroskopischen Untersuchungen keinen Beitrag zur Strukturaufklärung leisten, so daß die zweifelsfreie Strukturaufklärung erst mittels Röntgenstrukturanalyse gelang.

Ausgewählte Vertreter der dargestellten Heterocyclen wurden im Stine-Haskell Research Center der Firma. E.I. DuPont de Nemours, Newark, Delaware (USA), bezüglich ihrer fungiziden, insektiziden und herbiziden Eigenschaften untersucht.

In Bezug auf ihre fungiziden Eigenschaften erwiesen sich die untersuchten 5-alkoxy(aralkoxy)carbonyl-substituierten Famoxadon-Analoga **9a-g**, **10a-i**, **23a-c** und **24** dem Famoxadon sowohl im in-vitro-Test als auch im Gewächshaustest als unterlegen.

Unter Berücksichtigung der bisher abgeleiteten Struktur-Wirkungs-Beziehungen führt der Ersatz des Phenoxyphenylsubstituenten in Ringposition 5 gegen eine 5-Alkoxy(aralkoxy)carbonyl-Substitution sowohl zur Abnahme der fungiziden Aktivität als auch zu einer drastischen Verringerung des Wirkungsspektrums.

Die Testergebnisse bestätigen, daß eine herausragende fungizide Aktivität in Verbindung mit einem breiten Wirkungsspektrum an eine Aryl- / Methyl-Substitution an C-5 und an eine Arylamino-Substitution des Oxazolidin-2,4-dionkerns gebunden sind.

Als vielversprechend erwies sich aber die bei hoher Selektivität ausgeprägte Wirksamkeit der Hydroxamsäure **13** im Gewächshaustest gegenüber

Erisyphe graminis und *Puccinia recondita* sowie die vollständige Wachstumskontrolle des Amids **11** gegenüber *Botrytis cineria*. Während die untersuchten Hydantoine **23a** und **24** schwache (**23a**) bis moderate (**24**) fungizide Aktivität gegenüber *Botrytis cineria* zeigten, erwiesen sich die Thiazoli(di)n-4-one nur in vitro gegenüber *Pseudocercospora herpotrichoides* und *Pyricularia grisea* als wirksam.

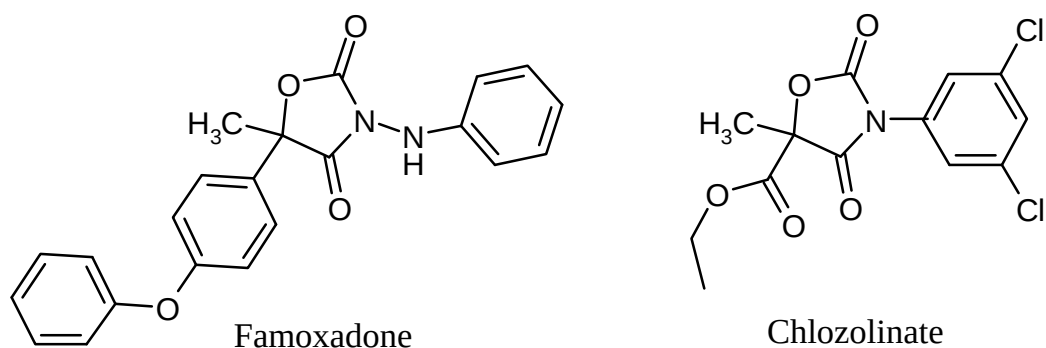
Die Untersuchungen zur insektiziden Wirkung ergaben für **9a**, **10a**, **23a**, **24**, **52a-c**, **54a** und **55a** eine schwache bis moderate insektizide Aktivität gegenüber *Myzus persicae*, *Peregrinus maidis* und *Tetranychus urticae*. Dagegen zeigen die getesteten Substanzen nur schwache herbizide Eigenschaften gegenüber *Browallia americana* (**11**, **12**) und *Tobacco nicotiana rustica* (**13**, **52b**).

8 Summary

This work deals with structural modifications of the new and highly-active broad-spectrum fungicide Famoxadone and with modifications of (substituted) 2-Hydroxyimino-thiazolidin-4-ones which have proven to show fungicidal, insecticidal, akaricidal and molluskicidal activity.

The structural variations of Famoxadone are intended to be a synthetic compromise between Famoxadone and Chlozolinate, a fungicide used for the control of *Botrytis cineria* and *Sclerotinia* ssp..

Scheme 8.1

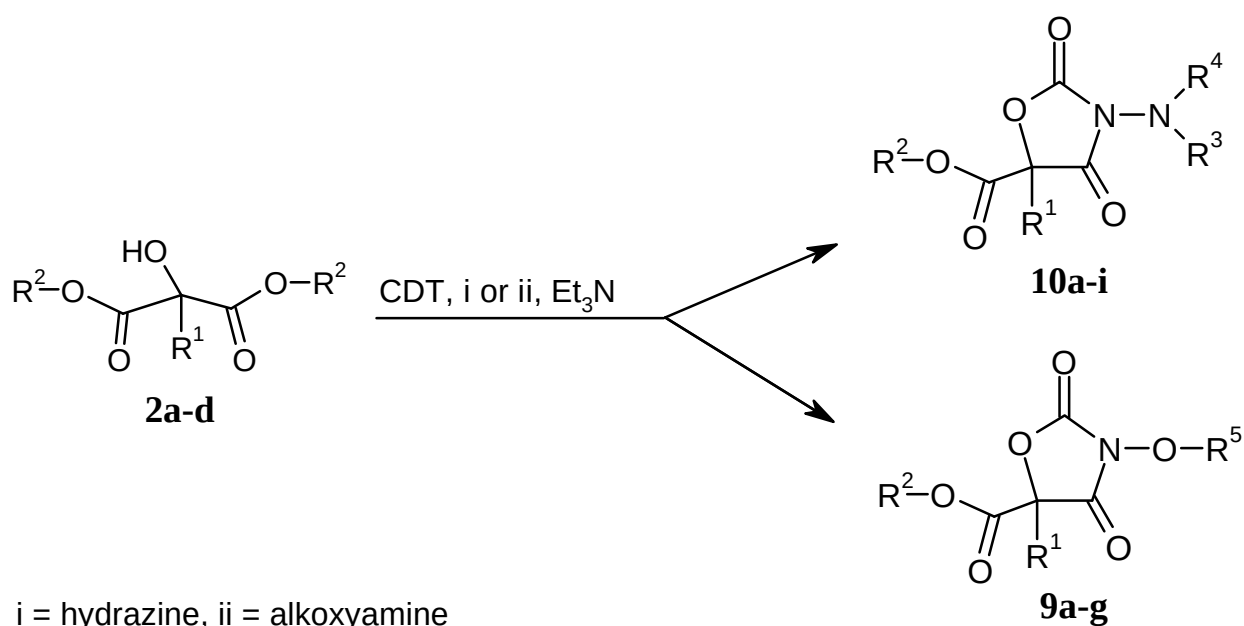


Structural modifications were successfully accomplished by replacing of the phenoxyphenyl-substituent in ring position 5 with various 5-alkoxy-(aralkoxy)carbonyl-groups. In addition, a modification of the phenyl-hydrazine moiety and the synthesis of the isosteric 5-ethoxycarbonyl substituted 3-phenylamino- and 3-aralkoxyimidazolidin-2,4-diones has been successful. However, the synthesis of the corresponding 3-phenylamino- and 3-(alkoxy)aralkoxy-thiazolidin-2,4-diones failed.

Suitable precursors for the desired five-membered-ring heterocycles were malonic acid esters with hydroxy, amino, or thiocyanato substituents. So far, a synthesis strategy to obtain novel mercaptomalonic acid esters was not successful via the respective halogenated malonic esters and potassium ethylxanthogenate or potassium thioacetate.

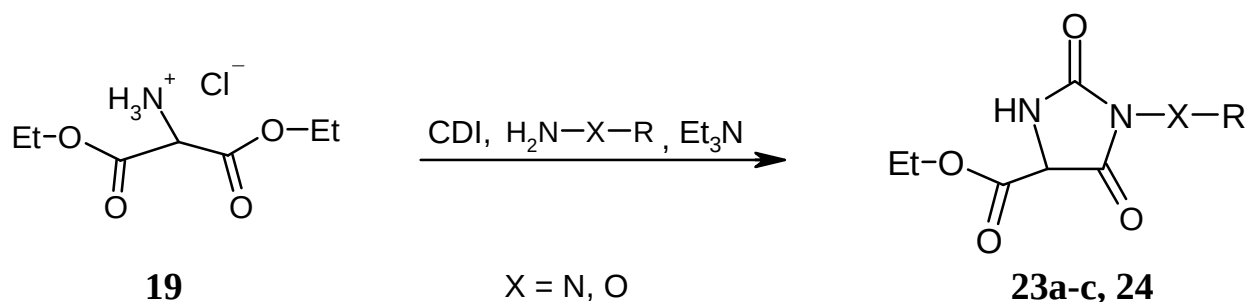
In order to synthesize the oxazolidin-2,4-diones **9a-g** and **10a-i** tartronic esters **2a-d** were subsequently treated with 1,1'-carbonyl-di-(1,2,4-triazole) (CDT), hydrazines or hydroxylamines and catalytic amounts of triethylamine.

Scheme 8.1



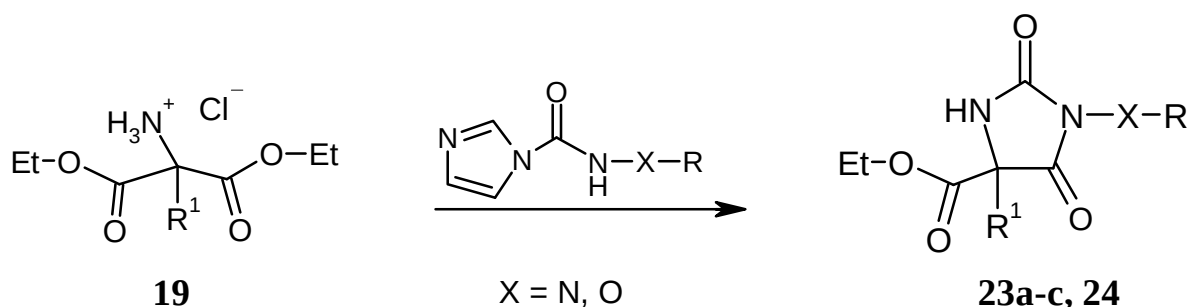
Unlike the synthesis of **9a-g** and **10a-i** the corresponding reaction of diethylaminomalonate-hydrochlorid **19** with 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) and hydroxylamines or phenylhydrazine proved to be not convenient for the synthesis of the desired imidazolidin-2,4-diones.

Scheme 8.2



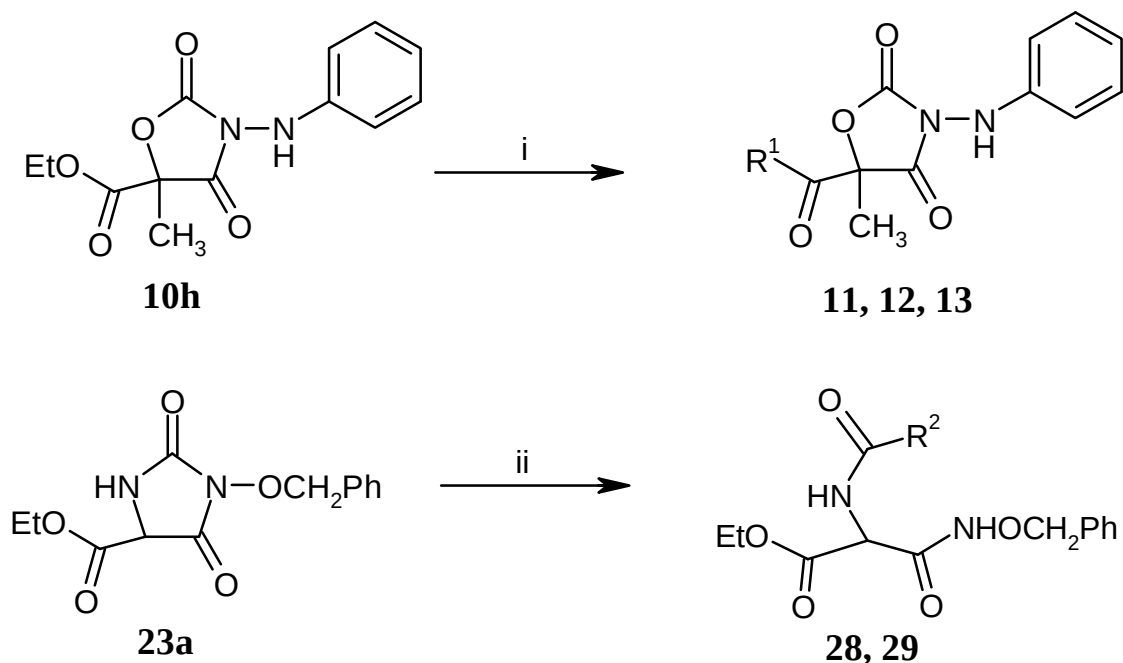
Instead of this the reaction of aralkoxy-carbonyl-imidazoles and phenyl-amino-carbonyl-imidazole with diethylaminomalonate-hydrochlorid was more advantageous for the synthesis of 3-phenylamino- and 3-aralkoxy-imidazolidin-2,4-diones.

Scheme 8.3



In the following selected representative samples were subjected to a variety of reactivity studies. While the reaction of phenylhydrazine, hydroxylamine, or N,N'-dimethylhydrazine with ethyl 5-methyl-2,4-dioxo-3-phenylamino-oxazolidine-5-carboxylate **10h** yielded a chemoselective transformation of the exocyclic ester function under retention of the ring system the corresponding reaction of ethyl 3-benzyloxy-2,4-dioxo-imidazolidine-5-carboxylate **23a** with phenylhydrazine, or hydroxylamine resulted in the ring-opened urea-derivatives **28** and **29**.

Scheme 8.4



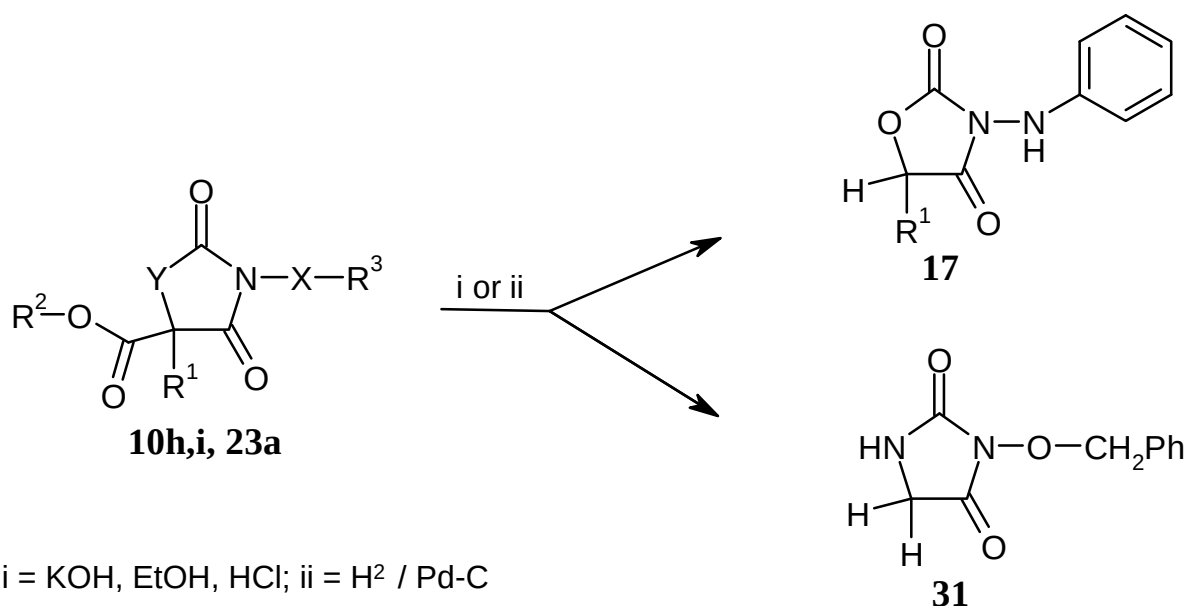
R¹ = NHCH₂Ph, NHOH, NHN(CH₃)₂, R² = NHCH₂Ph, NHOH

i = benzylamine, N,N'-dimethylhydrazine, hydroxylamine;

ii = benzylamine, hydroxylamine

Neither the alkaline hydrolysis of the exocyclic ester groups in **10h** and **23a** nor the hydrogenolysis of the benzyl ester-function in **10i** led to the corresponding 5-carboxylated heterocycles. Instead of this only the decarboxylated heterocycles **17** and **31** were formed, which was attributed to a strong decarboxylation tendency of the incorporated malonic acid moiety.

Scheme 8.5

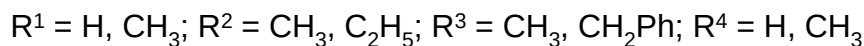
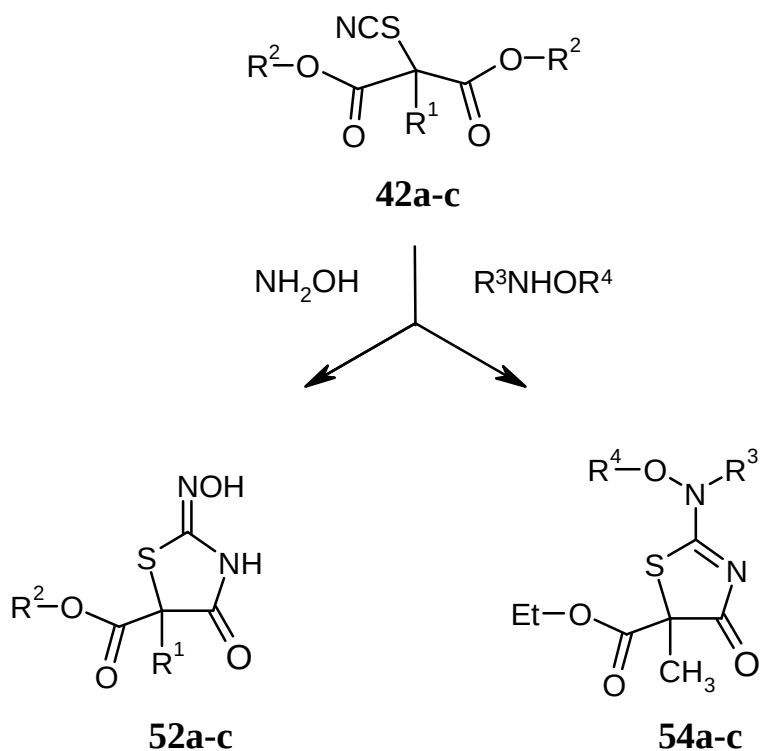


Attempts to carboxylate unsubstituted oxazolidin-2,4-diones, imidazolidin-2,4-dione and thiazolidin-2,4-diones with magnesiummethylcarbonate were not successful.

Moreover, further reactivity studies succeeded in a regioselective acetylation of ethyl 3-benzyloxy-2,4-dioxo-imidazolidine-5-carboxylate **23a** with acetyl chloride at the N-1 position and in an introduction of a methyl group in the ring position 5 with methyl iodide.

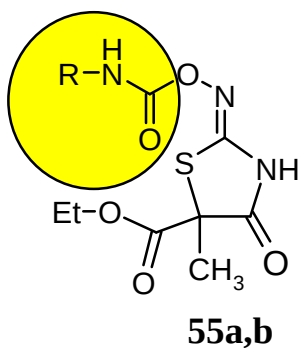
By treating thiocyanatomalonates **42a-c** with hydroxylamine, or with substituted hydroxylamines respectively, thiazoli(di)n-4-ones **52a-c** and **54a-c** - bearing a N-hydroxy-isothiurea moiety - were accessible. A conclusive structural identification of 2-hydroylamino-thiazolin-4-ones was performed by x-ray diffraction.

Scheme 8.6

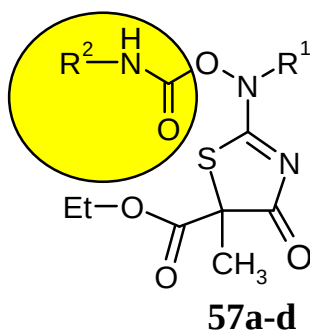


On the contrary, a reaction of thiocyanatomalonates **42a-c** with N-aryl and O-substituted hydroxylamines could not be made possible even in boiling solvents and by means of Lewis acids.

The reaction of **52c** with 3,4-dichlorophenyl- and butylisocyanate produces the carbamoyloximino-derivatives **55a,b**. Additional acylating attempts failed with acetyl chloride, ethyl chloroformate, oxalyl chloride and phosgene.



The structural identification of **57a-d**, synthesized from 2-hydroxylamino-thiazoline-4-ones **54a,b** and isocyanates, proved to be extremely difficult.



Due to their instabilities in various solvents no characterization via NMR-spectroscopy could be accomplished. A conclusive structural identification has been able only by means of x-ray diffraction.

Selected representative samples of synthesized heterocycles were subjected to studies regarding their fungicidal, insecticidal and herbicidal properties at the Stine-Haskell Research Center of E.I. DuPont de Nemours, Newark, Delaware, USA.

Comparing their fungicidal properties, effective strengths and spectra in either in-vitro tests or in green house studies Famoxadone-analogs **9a-g**, **10a-i**, **23a-c**, and **24** were less active than Famoxadone.

Taking into account the so far established structure-activity relationship an exchange of the phenoxyphenyl substituent in ring position 5 with 5-alkoxy(aralkoxy)carbonyl-groups leads to a decrease in fungicidal effects as well as to a dramatic decrease in the effective spectrum.

Test results verify a unique fungicidal activity together with a broad effective spectrum which correspond to an aryl-methyl substitution in C-5 and to an phenylamino substitution of the oxazolidine-2,4-dione moiety.

A characteristic growth control with a high selectivity for *Erysiphe graminis* and *Puccinia recondita* by the hydrocamic-acid **13** in green house studies turned out to be very promising as well as a complete growth control of *Botrytis cineria* by the amide **11**. The tested Hydantoines **23a** and **24** displayed a weak (**23a**) to moderate (**24**) fungicidal activity towards *Botrytis cineria*. Thiazoli(di)n-4-ones on the other hand only showed results in-vitro regarding *Pseudocercospora herpotrichoides* and *Pyricularia grisea*.

Studies about insecticidal effects of all tested compounds resulted in a moderate activity toward *Tetranychus urticae*, *Myzus persicae*, and *Peregrinus maidis*. Only weak herbicidal activity could be detected for each of the tested substances toward *Browallia americana* (**11**, **12**) and *Tobaccum nicotiana rustica* (**13**, **52b**).