

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

94255

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 10.07.73 (P. 185525)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.03.75

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07d 49/36
C07d 49/38
A01n 9/22

Int. Cl.². C07D 233/92
C07D 235/08
A01N 9/22

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Nehézyegyipari Kutató Intézet, Veszprém (Węgry);
Északmagyarországi Vegyiművek, Sajóbábony (Węgry)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych karbamylimidazolu

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych karbamylimidazolu, wykazujących działanie niszczenia chwastów i grzybów uszkadzających rośliny uprawne.

Nowe pochodne karbamylimidazolu mają wzór ogólny 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, R_2 i R_3 oznaczają różne atomy lub grupy, jak atom wodoru lub grupa nitrowa albo obydwa razem mogą oznaczać grupę $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, która tworzy z 4 i 5 atomem węgla pierścienia imidazolowego pierścień sześciocłonowy, a R_4 oznacza rodnik cykloheksylowy, fenyłowy, chlorofenyłowy lub dwuchlorofenyłowy.

W literaturze fachowej dotyczącej działania szkodnikobójczego tego typu związków dopiero w 1946 roku Wellmann i McCallon (Contr. Boyce Thompson Inst. 1946, 14 151), wzmiankują, że pochodne imidazolu wykazują działanie grzybobójcze. Octan 2-heptadecylo-2-imidazolu pod nazwą handlową „Clyodin” jest stosowany w Stanach Zjednoczonych przeciwko parchowi jabłoniowemu (*Fusicladium dendriticum*). Badano również działanie samego imidazolu, jednakże nie był on skuteczny. Stwierdzono, że działanie zmienia się wraz z liczbą atomów węgla podstawionego bocznego łańcucha i jest korzystne przy 13–17 atomach węgla. Później produkowano liczne nowe pochodne imidazolu jak na przykład 2-/2-furylo-/benzimidazol przez firmę Bayer, który wykazywał również działanie grzybobójcze.

Poza pochodnymi imidazolu wykazującymi działanie grzybobójcze, produkowano również pochodne o działaniu chwastobójczym, jak na przykład 2-trójkfluorometylobenzimidazol względnie jego pochodne, które nadają się do niszczenia jednorocznych, dwuliściennych chwastów i których stosowanie zaleca się przeciwko chwastom roślin zbożowych.

W holenderskim opisie patentowym nr 6407401 opisany jest taki podstawiony imidazol o działaniu chwastobójczym, przy czym jako podstawnik przy atomach węgla pięciocłonowego pierścienia przyłączony jest rodnik alkilowy, aryłowy, nitrylowy lub cyjanowy albo atom chlorowca. Holenderski opis patentowy nr 6610168 podaje również stosowanie podobnych podstawionych pochodnych imidazolu jako preparatów chwastobójczych.

Węgierski opis patentowy nr 158002 przedstawia otrzymywanie nowej pochodnej imidazolu, a mianowicie nitroimidazolokarbaminianu, w którym grupa karbaminowa przyłączona jest do atomu węgla w pozycji 2 pierścienia imidazolowego.

Pomimo dużej liczby dotychczas wytwarzanych bardzo różnych pochodnych imidazolu, stosowanie ich jako środków chwastobójczych czy grzybobójczych zupełnie nie zostało rozpowszechnione. Można to tym wyjaśnić, że jak stwierdzili Van der Kerk i współpracownicy przy badaniu pochodnych octanów 2-alkilo-2-imidazoliny podstawionych łańcuchami alkilowymi z różną ilością atomów węgla, działanie grzybobójcze wchodzi w rachubę tylko w wąskim zakresie. Według ich stwierdzenia działanie grzybobójcze udowodniono tylko przy łańcuchu alkilowym zawierającym 13–15 atomów węgla.

Działanie chwastobójcze rozmaitych alkiloarylokarbamidów znane jest znacznie dłużej niż pochodnych imidazolu. Szeroko rozpowszechnione z tej grupy N-podstawiony fenyl -N-alkoksy-N-alkilokarbamidy (patrz opis patentowy RFN nr 1076117 i nr 1028986; oraz opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2960534) z biologicznego punktu widzenia, nie są selektywne.

Przy niszczeniu chwastów selektywność można osiągnąć przez dokładne dawkowanie i zapobieganie wnikania toksycznych ilości czynnych substancji aż do korzeni głęboko zasianych roślin uprawnych.

Stwierdzono, że podstawione pochodne karbamylimidazolu wykazują bardzo dobrą selektywność jako przedwzrostowe, wchłaniane przez korzenie, glebowe środki chwastobójcze, które wywierają działanie podczas całego okresu wegetacji roślin uprawnych. Pochodne te okazały się skuteczne nie tylko przeciwko chwastom jednoliściennym lecz również dwuliściennych, podczas gdy nie wywierają działania fitotoksycznego wobec roślin uprawnych.

Stwierdzono, że wytwarzane sposobem według wynalazku podstawione pochodne karbamylimidazolu wykazują doskonałe działanie grzybobójcze. Przy próbach biologicznych z nowymi podstawionymi pochodnymi karbamylimidazolu, przy których jako organizm doświadczalny zastosowano *Altenaria tenuis*, nowe związki dawały wyraźnie lepsze wyniki niż służące do podobnych celów inne preparaty grzybobójcze [Cap-Faltan: N-/trójchlorometyltio/-ftalimid].

Pochodne karbamylimidazolu o wzorze ogólnym 1 wobec zwierząt ciepłokrwistych są mniej toksyczne. Ostra dawka doustna dla szczurów wynosi $LD_{50} = 3500 - 3800$ mg/kg.

Podstawione pochodne karbamylimidazolu o wzorze ogólnym 1 sposobem według wynalazku wytwarza się przez reakcję podstawionych imidazoli o wzorze ogólnym 2 z izocyjanianami o wzorze ogólnym 3. Reakcja może przebiegać w środowisku wodnym, w polarnych rozpuszczalnikach organicznych lub w emulsji rozpuszczalnik-woda. Reakcja zachodzi już przy temperaturze pokojowej i niekiedy jest egzotermiczna. W razie potrzeby można stosować temperaturę podwyższoną, która nie może jednakże przekroczyć punktu wrzenia stosowanego środowiska reakcji i służy tylko do optymalizacji reakcji. Do reakcji można stosować równomolowe ilości związków o wzorach ogólnych 2 i 3 lub wprowadzać jedną z wyjściowych substancji w 5–10% nadmiarze. Najczęściej reakcja zachodzi samorzutnie, jednakże czasem celowe jest dodanie katalizatora, na przykład jakiegokolwiek trzeciorzędowej aminy (trójetyloaminy).

Sposobem według wynalazku otrzymuje się karbamylimidazole o wzorze ogólnym 1 z wydajnością 70–95% o takiej czystości, że można je bezpośrednio przerabiać na środki do zwalczania szkodników.

Otrzymywanie nowych podstawionych pochodnych karbamylimidazolu jest bliżej wyjaśnione w następujących przykładach.

P r z y k ł a d I. Otrzymywanie 1-fenylkarbamyl-2-metylimidazolu.

Roztwór 11,9 g (0,1 mola) fenylizocyjanianu w 120 ml toluenu dodaje się przy 10–12°C podczas mieszania i chłodzenia do roztworu 8,61 g (0,105 mola) 2-metylimidazolu w 60 ml wody. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 1 godziny przy temperaturze pokojowej. Wytrącony produkt odsąca się, przemycwa i suszy. Otrzymuje się 14,0 g 1-fenylkarbamyl-2-metylimidazolu o temperaturze topnienia 205–207°C. Wydajność: 69,6%.

Zawartość azotu: znaleziono 20,1%, obliczona: 20,88%.

P r z y k ł a d II. Otrzymywanie 1-fenylkarbamyl-2-metylo-5-nitroimidazolu.

Roztwór 11,9 g (0,1 mola) fenylizocyjanianu w 75 ml toluenu wkrapla się przy 10–12°C podczas ciągłego mieszania do zawiesiny 15,2 g (0,12 mola) 2-metylo-5-nitroimidazolu w 60 ml wody. Następnie mieszaninę miesza się w ciągu 4 godzin. Wytrącony produkt odsąca się, przemycwa i suszy. Otrzymuje się 20,4 g 1-fenylkarbamyl-2-metylo-5-nitroimidazolu o temperaturze topnienia 218–220°C. Wydajność: 82,9%.

Zawartość azotu: znaleziono 20,0%, obliczona 22,76%.

P r z y k ł a d III. Otrzymywanie 1-/4-chlorofenyl-/karbamyl-2-metyloimidazolu.

Roztwór 15,3 g (0,1 mola) 4-chlorofenylizocyjanianu w 120 ml toluenu dodaje się przy 10–12°C podczas mieszania i chłodzenia do roztworu 8,61 g (0,105 mola) 2-metylimidazolu w 60 ml wody. Mieszaninę reakcyjną

miesza się w ciągu 1 godziny przy temperaturze pokojowej. Wytrącony produkt odsącza się, przemycwa wodą i suszy. Otrzymuje się 17,4 g 1-/4-chlorofenylo/-karbamyl-2-metyloimidazolu. Wydajność: 74%.

Zawartość chloru: znaleziona 15,08%, obliczona 15,05%.

Zawartość azotu: znaleziona 17,5%, obliczona 17,83%.

Przykład IV. Otrzymywanie 1-/4-chlorofenylo/-karbamyl-2-metylo-5-nitroimidazolu.

Roztwór 15,3 g (0,1 mola) 4-chlorofenylizocyjanianu w 75 ml toluenu wkrapla się przy 10–12°C podczas ciągłego mieszania do zawiesiny 15,2 g (0,12 mola) 2-metylo-5-nitroimidazolu w 60 ml wody. Następnie mieszaninę miesza się w ciągu 4 godzin. Wytrącony produkt odsącza się, przemycwa i suszy. Otrzymuje się 23,15 g krystalicznej substancji nie topniejącej do 240°C. Wydajność: 89,7%.

Zawartość azotu: znaleziona 20,07%, obliczona 19,96%.

Zawartość chloru: znaleziona 12,07%, obliczona 12,64%.

Przykład V. Otrzymywanie 1-/3,4-dwuchlorofenylo/-karbamyl-2-metyloimidazolu.

Do roztworu 18,8 g (0,1 mola) 3,4-dwuchlorofenylizocyjanianu w 120 ml toluenu wkrapla się, przy 10–12°C podczas mieszania i chłodzenia, roztwór 8,61 g (0,105 mola) 2-metyloimidazolu w 60 ml wody. Mieszaninę miesza się w ciągu 1 godziny przy temperaturze pokojowej. Wytrącony produkt odsącza się, przemycwa i suszy. Wydajność: 81,5%.

Zawartość azotu: znaleziona 15,09%, obliczona 15,56%.

Zawartość chloru: znaleziona 26,5%, obliczona 26,25%.

Przykład VI. Otrzymywanie 1-/3,4-dwuchlorofenylo/-karbamyl-2-metylo-5-nitroimidazolu.

Do zawiesiny 15,2 g (0,12 mola) 2-metylo-5-nitroimidazolu w 60 ml wody wkrapla się przy ciągłym mieszanii roztwór 18,8 g (0,1 mola) 3,4-dwuchlorofenylizocyjanianu w 75 ml toluenu. Mieszaninę miesza się w ciągu 4 godzin przy temperaturze pokojowej, a następnie odsącza wytrącony produkt, przemycwa i suszy. Otrzymuje się 27,8 g substancji nie topniejącej do 204°C. Wydajność 88,5%.

Zawartość azotu: znaleziona 17,99%, obliczona 17,78%.

Zawartość chloru: znaleziona 19,90%, obliczona 22,51%.

Przykład VII. Otrzymywanie 1-/4-chlorofenylo/-karbamylbenzimidazolu.

Do zawiesiny 12,4 g (0,105 mola) benzimidazolu w 200 ml toluenu dodaje się podczas ciągłego mieszania przy temperaturze pokojowej 15,3 g (0,1 mola) 4-chlorofenylizocyjanianu i 0,5 g trójetyloaminy. Mieszaninę reakcyjną miesza się i ogrzewa do wrzenia w ciągu 1 godziny. Po ochłodzeniu odsącza się wytrącony osad, przemycwa i suszy. Otrzymuje się 25,3 g białej krystalicznej substancji o temperaturze topnienia 175°C. Wydajność 93,1%.

Zawartość chloru: znaleziona 12,33%, obliczona 13,04%.

Przykład VIII. Otrzymywanie 1-/3,4-dwuchlorofenylo/-karbamyl-benzimidazolu.

Do zawiesiny 12,4 g (0,105 mola) benzimidazolu w 200 ml toluenu dodaje się podczas ciągłego mieszania przy temperaturze pokojowej 18,8 g (0,1 mola) 3,4-dwuchlorofenylizocyjanianu, a następnie 0,5 g trójetyloaminy. Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia i miesza w ciągu 30 minut. Po ochłodzeniu odsącza się wytrącony osad, przemycwa i suszy. Otrzymuje się 28,4 g białego osadu o temperaturze topnienia: 182°C. Wydajność: 92,8%.

Zawartość chloru: znaleziona 22,65%, obliczona 23,16%.

Przykład IX. Otrzymywanie 1-cykloheksylokarbamyl-2-metyloimidazolu.

Do roztworu 9,9 g (0,12 mola) 2-metyloimidazolu w 100 ml wody dodaje się przy 8–12°C 12,5 g (0,1 mola) cykloheksylizocyjanianu, a następnie 0,5 g trójetyloaminy. Wskutek działania trójetyloaminy jako katalizatora zachodzi natychmiast reakcja z wydzieleniem osadu. Mieszaninę reakcyjną miesza się przy temperaturze pokojowej w ciągu 3 godzin. Wytrącony osad odsącza się, przemycwa i suszy. Otrzymuje się 16,4 g osadu topniejącego przy 100–102°C. Wydajność: 80,0%.

Zawartość azotu: znaleziona 20,0%, obliczona 20,27%.

Przykład X. Otrzymywanie 1-/4-chlorofenylo/-karbamyl-2-metylo-5-nitroimidazolu.

Do zawiesiny 12,7 g (0,1 mola) 2-metylo-5-nitroimidazolu i 0,5 g trójetyloaminy w 70 ml czterohydrofuranu dodaje się podczas ciągłego mieszania przy temperaturze pokojowej roztwór 17,0 g (0,11 mola) 4-chlorofenylizocyjanianu w 71 ml czterohydrofuranu. Reakcja jest słabo egzotermiczna i kończy się po czterogodzinnym mieszanii. Produkt odsącza się, przemycwa toluenem, a następnie suszy. Przesącz czterohydrofuranowy zatęża się, pozostałość przemycwa toluenem i suszy. Otrzymuje się 25 g substancji nie topniejącej do 240°C. Wydajność: 89,5%.

Zawartość azotu: znaleziona 20,78%, obliczona 19,96%.

Zawartość chloru: znaleziona 12,64%, obliczona 12,23%.

Przykład XI. Otrzymywanie 1-cykloheksylokarbamyl-2-metylo-5-nitroimidazolu.

Do zawiesiny 15,2 g (0,12 mola) 2-metylo-5-nitroimidazolu w 100 ml wody wkrapla się stale mieszając w temperaturze pokojowej 12,5 g (0,1 mola) cykloheksyloizocyjanianu i 0,5 trójetyloaminy. Reakcja zachodzi natychmiast po dodaniu katalizatora. Mieszaninę reakcyjną miesza się następnie jeszcze przez 2 godziny, po czym otrzymany osad krystaliczny sączy się, myje i suszy. Otrzymuje się 24,16 g substancji o temperaturze topnienia 115–120°C. Wydajność: 78%. Zawartość azotu: znaleziona 21,80%, obliczona 22,209%.

Przykład XII. Otrzymywanie 1-fenylkarbamyl-benzimidazolu.

Do zawiesiny 12,4 g (0,105 mola) benzimidazolu w 200 ml toluenu dodaje się w temperaturze pokojowej, stale mieszając 11,9 g (0,1 mola) fenylizocyjanianu i 0,5 g trójetyloaminy. Po dodaniu reagentów mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę reakcyjną chłodzi się a otrzymaną substancję krystaliczną sączy, myje i suszy. Otrzymuje się 21,11 g krystalicznego produktu o temperaturze topnienia 154–157°C. Wydajność: 89%. Zawartość azotu: znaleziona – 17,8%, obliczona – 17,71%.

Przykład XIII. Otrzymywanie 1-cykloheksylkarbamylbenzimidazolu.

Do zawiesiny 12,4 g (0,105 mola) benzimidazolu w 200 ml toluenu dodaje się w temperaturze pokojowej, stale mieszając 12,5 g (0,1 mola) cykloheksyloizocyjanianu i 0,5 g trójetyloaminy. Mieszaninę reakcyjną gotuje się przez 30 minut, stale mieszając. Po ochłodzeniu wytrącony stały produkt sączy się, myje i suszy. Otrzymuje się biały produkt krystaliczny (21,28 g) o temperaturze topnienia 138–142°C. Wydajność 87,5%. Zawartość azotu: znaleziona 17,42%, obliczona 17,27%. W ten sposób uzyskuje się następujące pochodne:

Nr przykładu	Nazwa produktu	Temperatura topnienia	Wydajność
XIV	1-fenylkarbamyl-2-metylobenzimidazol	130–132°C	85,2%
XV	1-/4-chlorofenyl/-karbamyl-2-metylo-benzimidazol	162–164°C	90,5%
XVI	1-/3,4-dwuchlorofenyl/-karbamyl-2-metylo-benzimidazol	171–174°C	91,8%
XVII	1-cykloheksylkarbamyl-2-metylobenzimidazol	127–129°C	88,5%

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych karbamylimidazolu o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, R_2 i R_3 mogą być różne i oznaczają atom wodoru lub grupę nitrową albo mogą razem oznaczać grupę $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, która z 4 i 5 atomem węgla pierścienia imidazolowego tworzy sześciocząonowy pierścień, R_4 oznacza rodnik cykloheksylowy, fenylowy, chlorofenylowy lub dwuchlorofenylowy, z n a m i e n n y t y m, że podstawiony imidazol o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z izocyjanianem o wzorze ogólnym 3, w którym R_4 ma wyżej podane znaczenie, ewentualnie w obecności trzeciorzędowej aminy jako katalizatora, w środowisku wodnym, w rozpuszczalniku organicznym i/albo w wodno-organicznej emulsji w temperaturze między 10°C i temperaturą wrzenia środowiska.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako związek o wzorze 2 stosuje się 2-metyloimidazol.

3. Sposób według zastrz. 2, z n a m i e n n y t y m, że poddaje się reakcji 2-metyloimidazol z cykloheksyloizocyjanianem.

4. Sposób według zastrz. 2, z n a m i e n n y t y m, że poddaje się reakcji 2-metyloimidazol z fenylizocyjanianem.

5. Sposób według zastrz. 2, z n a m i e n n y t y m, że poddaje się reakcji 2-metyloimidazol z 4-chlorofenylizocyjanianem.

6. Sposób według zastrz. 2, z n a m i e n n y t y m, że poddaje się reakcji 2-metyloimidazol z 3,4-dwuchlorofenylizocyjanianem.

7. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako związek o wzorze ogólnym 2 stosuje się 2-metylo-5-nitroimidazol.

8. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że 2-metylo-5-nitroimidazol poddaje się reakcji z cykloheksyloizocyjanianem.

9. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że poddaje się reakcji 2-metylo-5-nitroimidazol z fenyloizocyjanianem.

10. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że 2-metylo-5-nitroimidazol poddaje się reakcji z 4-chlorofenyloizocyjanianem.

11. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że 2-metylo-5-nitroimidazol poddaje się reakcji z 3,3-dwuchlorofenyloizocyjanianem.

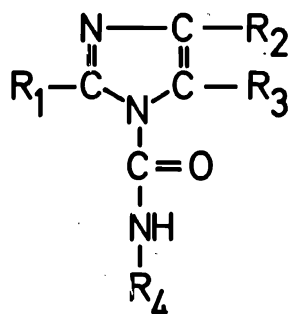
12. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako związek o wzorze ogólnym 2 stosuje się benzimidazol.

13. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że benzimidazol poddaje się reakcji z cykloheksyloizocyjanianem.

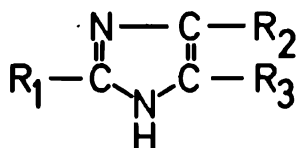
14. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że benzimidazol poddaje się reakcji z fenyloizocyjanianem.

15. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że benzimidazol poddaje się reakcji z 4-chlorofenyloizocyjanianem.

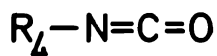
16. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że benzimidazol poddaje się reakcji z 3,4-dwuchlorofenyloizocyjanianem.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3