

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

(19) **DD** (11) **231 787 A1**

4(51) C 07 D 235/28

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 266 150 1

(22) 10.08.84

(44) 08.01.86

(71) Akademie der Wissenschaften der DDR, 1080 Berlin, Otto-Nuschke-Straße 22/23, DD

(72) Martin, Dieter, Prof. Dr. rer. nat. habil.; Tittelbach, Franz, Dr. rer. nat., DD

(54) **Verfahren zur Herstellung von ω -substituierten bzw. ω,ω -disubstituierten 2-Methylthio-benzimidazolderivaten**

(57) Es wurden Verfahren zur Herstellung von ω -substituierten bzw. ω,ω -disubstituierten 2-Methylthio-benzimidazolderivaten entwickelt, die in der Umsetzung von Benzimidazolo/1.2-d/(1.2.4)thiadiazolinen bzw. Benzimidazolo-/2.1-c/(1.2.4)dithiazolinen, die in 3-Stellung Oxo-, Imino- oder Thiono-gruppen tragen, mit CH-aciden Verbindungen bestehen. Wird von Benzimidazolo/1.2-d/(1.2.4)thiadiazolin-onen-3 ausgegangen, entstehen im Imidazolring carbamoylsubstituierte ω,ω -disubstituierte 1-Carbamoyl-2-methylthio-benzimidazole. Diese lassen sich durch Thermolyse in die carbamoyl-freien Verbindungen überführen. Wird bei der Herstellung eine CH-acide Verbindung mit mindestens einer freien Carboxylgruppe eingesetzt, entstehen unter CO_2 -Abspaltung entsprechende, in der S-Methylgruppe einfach substituierte Derivate.

ISSN 0433-6461

11 Seiten

Titel der Erfindung

Verfahren zur Herstellung von ω -substituierten bzw. ω,ω -disubstituierten 2-Methylthio-benzimidazolderivaten

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von ω -substituierten bzw. ω,ω -disubstituierten 2-Methylthio-benzimidazolderivaten, die wegen ihrer potentiellen biologischen Aktivität als Pflanzenschutzmittel von Interesse sind (s. beispielsweise R. Wegeler "Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel", Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York 1977, Bd. 2, S. 121, 338; Bd. 4, S. 170, 611).

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Bekannt ist ein Verfahren zur Darstellung von ω,ω -disubstituierten 2-Methylthio-benzimidazolen. Dieses geht von Benzimidazolinthion-2 aus, dessen Alkalisalz mit chlorierten CH-aciden Verbindungen umgesetzt wird /J. J. D'Amico, R. H. Campbell, E. C. Guinn, J. Org. Chem. 29, 865 (1964)/.

Das Verfahren erfordert die Herstellung der physiologisch nicht unbedenklichen CH-aciden Halogenverbindungen und ist überdies bezüglich des Chloreinsatzes wirtschaftlich ungünstig.

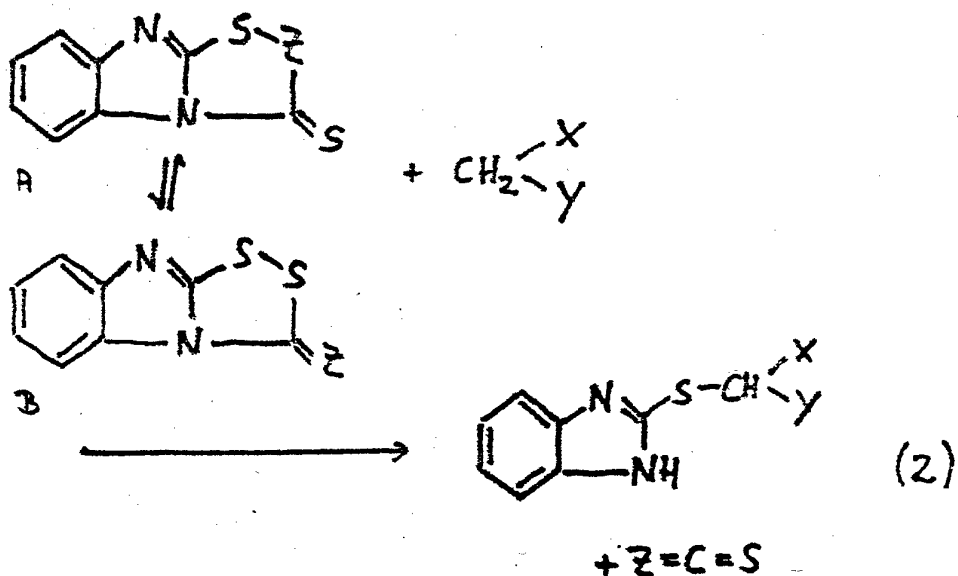
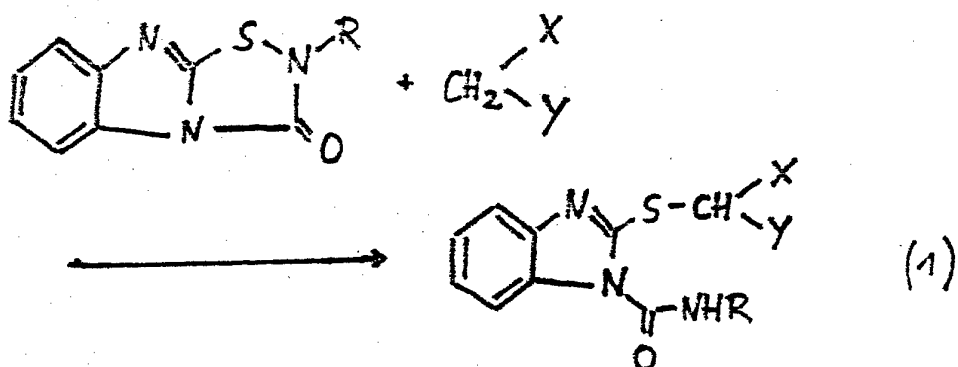
Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung von ω -substituierten bzw. ω,ω -disubstituierten 2-Methylthio-benzimidazolen zu entwickeln, die gegebenenfalls im Imidazolring carbamoylsubstituiert sind.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Das Ziel wird erreicht, indem erfindungsgemäß die nach DD-WP 204 256 leicht zugänglichen Benzimidazolo/1,2-d / (1,2,4)thiadiazoline oder Benzimidazolo/2,1-c/(1,2,4)di-thiazoline bei Raumtemperatur, gegebenenfalls in einem Lösungsmittel, z. B. Acetonitril, Tetrahydrofuran oder Aceton, mit CH-aciden Verbindungen umgesetzt werden.

Die Reaktionen verlaufen nach den angegebenen Gleichungen (1) und (2):



wobei

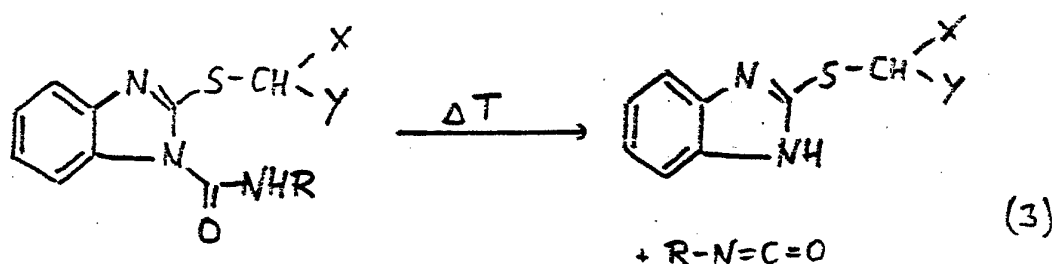
R ein aliphatischer oder aromatischer Rest ist, der gegebenenfalls substituiert sein kann,

X und Y elektronenziehende Gruppierungen wie COCH_3 , COOR oder CN sind und

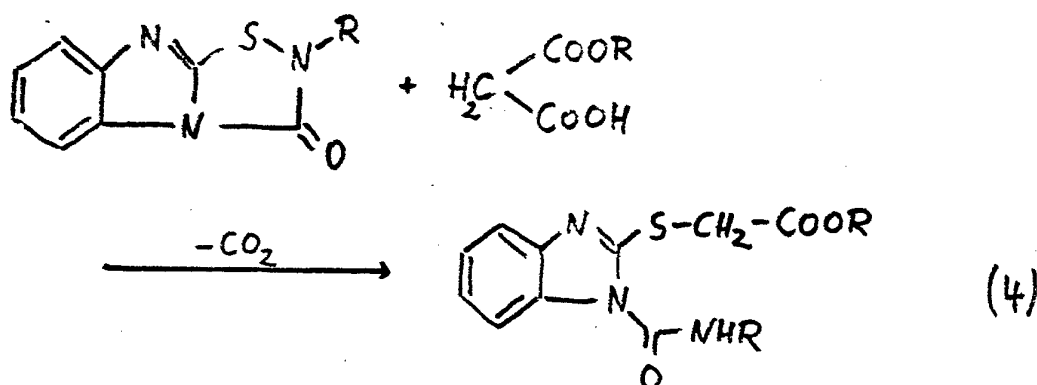
Z = S oder NR bedeutet.

Hierbei kann in Gleichung (2) die Ausgangsverbindung in der isomeren Form A oder B bzw. als Gemisch beider Formen vorliegen.

Es ist weiterhin durch Thermolyse möglich, die am Imidazolring carbamoylierten ω -substituierten bzw. ω,ω -disubstituierten 2-Methylthio-benzimidazole in die zugrundeliegenden, im Imidazolring unsubstituierten Verbindungen umzuwandeln:

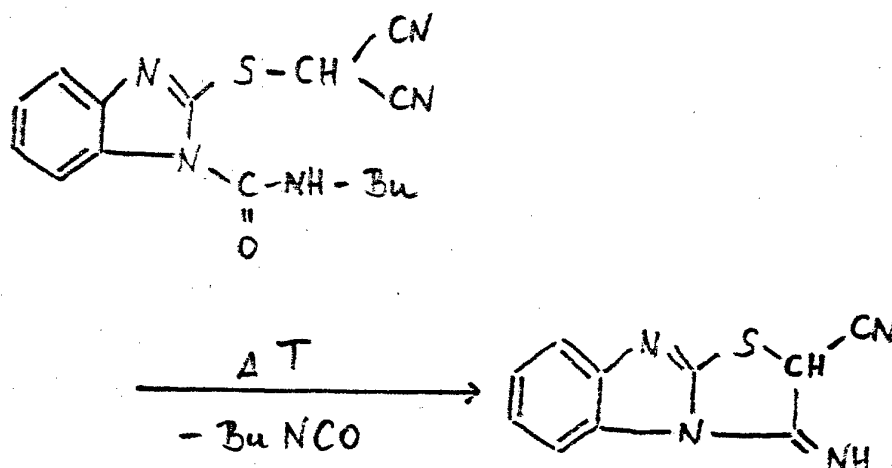


Bei der Umsetzung nach Gleichung (1) oder (2) mit CH-aciden Verbindungen, die als Rest X eine freie Carboxylgruppe enthalten, kann Decarboxylierung eintreten /Gleichung (4)/:



Die Reaktionen sind einfach ausföhrbar durch Vermischen der Komponenten bei Raumtemperatur und liefern die erfindungsgemäßen Verbindungen in hoher Reinheit und praktisch quantitativen Ausbeuten.

Wenn bei der Darstellung nach Gleichung (1) oder (2) bei erhöhten Temperaturen gearbeitet wird, sowie bei der Thermo-lyse nach Gleichung (3) bzw. bei weiterem Erhitzen der nach Gleichung (3) entstehenden Verbindungen, können in Abhängig-keit von den Substituenten X und Y weitere Cyclisierungen zum 2,3-Dihydro-benzimidazo/2,1-b/thiazol-System eintreten (siehe Tab. 1, Beispiel 8).



Ausführungsbeispiele

Beispiele 1 bis 8

U,U-disubstituierte 1-Carbamoyl-2-methylthio-benzimidazole (entsprechend Gleichung (1))

0,01 mol Benzimidazolo/1,2-d/(1,2,4)thiadiazolinon wird in der doppelten Gewichtsmenge der CH-aciden Verbindung gegebenenfalls unter Kühlung suspendiert. Tags darauf (bei Beispiel 7 nach 48 Stunden) wird das Reaktionsgemisch auf Ton abgepreßt oder in der 3- bis 4fachen Menge Benzin (Kp. 60 bis 85 °C) verrieben und abgesaugt.

Die Verbindungen fallen analysenrein an und zeigen bei langsamem Erwärmen den Schmelzpunkt der carbamoylfreien Verbindungen, da während des Erwärmens das Isocyanat abgespalten wird (siehe Tabelle 1).

Beispiele 9 bis 12

U,U-disubstituierte 2-Methylthio-benzimidazole (entsprechend Gleichung (2))

0,01 mol des Benzimidazolo/1,2-d/(1,2,4)thiadiazolinthions-3 bzw. des isomeren Benzimidazolo/2,1-c/(1,2,4)dithiazolinimins-3 oder 0,01 mol (2,24 g) Benzimidazolo/2,1-c/(1,2,4)dithiazolin-thion wird wie bei den Beispielen 1 bis 8 mit der CH-aciden Verbindung umgesetzt und aufgearbeitet (siehe Tabelle 2).

Beispiel 13

2-/Acetyl-(ethoxycarbonyl)-methylthio/-benzimidazol (entsprechend Gleichung (3))

3,35 g (10 mmol) 2-/Acetyl-(ethoxycarbonyl)-methylthio/-1-methylcarbamoyl-benzimidazol werden in ca. 150 ml Toluol gekocht, dabei wird langsam die Hälfte des Lösungsmittels abdestilliert. Aus dem Destillationsrückstand kristallisieren 2,6 g (94 %) 2-/Acetyl-(ethoxycarbonyl)-methylthio/-benzimidazol. Fp. 152 °/EtOH (identisch mit Beispiel 10 und 11).

Beispiele 14 und 15

2-(Ethoxycarbonylmethylthio)-benzimidazol
(entsprechend Gleichung (4))

10 mmol 2-Alkyl-benzimidazolo/1,2-d/(1,2,4)thiadiazolinon-3
werden in 3 cm³ Malonsäuremonoethylester suspendiert. Nach
kurzer Zeit beginnt unter gelinder Erwärmung Gasentwicklung.
Nach mehrstündigem Stehenlassen bei Raumtemperatur wird in
30 cm³ Acetonitril gelöst und mit Wasser gefällt (siehe
Tabelle 3).

Tab. 1 : Nach Gleichung (1) dargestellte Verbindungen

Bei- spiel	X	Y	R	Ausbeute / % /	Fp / °C /	Summenformel /Molmasse ber./gef./	Analyse ber. C H N	gef.
1	COMe	COMe	Me	100	186	$C_{14}H_{15}N_3O_3S$ (305,4/305)	55,07 4,95 13,76 54,42 4,89 13,23	
2	COMe	COMe	n-Bu	100	140 ^{a)}	$C_{17}H_{17}N_3O_3S$ (347,4)	58,77 6,09 12,09 58,78 6,15 12,00	
3	COMe	COMe	c-C ₆ H ₁₁	100	186	$C_{19}H_{23}N_3O_3S$	61,10 6,21 11,25 60,97 6,34 11,07	
4	COOEt	COMe	Me	100	92 ^{b)}	$C_{15}H_{17}N_3O_4S$ (335,4/335)	53,72 5,11 12,53 53,86 5,05 12,41	
5	COOEt	COMe	n-Bu	100	110 ^{b)}	$C_{18}H_{13}N_3O_4S$ (377,5/377)	57,28 6,14 11,13 57,06 6,13 11,06	
6	COOEt	COMe	c-C ₆ H ₁₁	100	135 ^{b)}	$C_{20}H_{25}N_3O_4S$ (403,5/403)	59,53 6,25 10,41 59,37 6,33 10,29	
7	COOEt	COOEt	c-C ₆ H ₁₁	95	148	$C_{21}H_{27}N_3O_5S$ (433,5/308 ^{c)})	58,18 6,28 9,69 58,07 6,07 9,50	
8	CN	CN	n-Bu	24 ^{d)}	285 ^{e)}	$C_{15}H_{15}N_5O_8S$ (313,4/214 ^{f)})	57,49 4,82 22,35 57,55 4,64 22,03	

Erläuterungen zu a) bis f) siehe Seite 8

Erläuterungen:

- a) bei langsamem Erhitzen Fp. 186°C
- b) bei langsamem Erhitzen Fp. 150 °C
- c) Es wird nur der Mol-Peak der isocyanatfreien Verbindung gemessen.
- d) Reaktion bei Raumtemperatur in 50 ml Aceton durchgeführt, die Verbindung 8 kristallisiert aus. Bei Temperaturerhöhung geht sie leicht in 2-Cyan-3-imino-2,3-dihydro-benzimidazo/2.1-b/(1.3)thiazol vom Fp. 285 °C über.
- e) Fp. des unter ^{d)} genannten Cyclisierungsproduktes
- f) Mol-Peak des unter ^{d)} genannten Cyclisierungsproduktes.

Tab. 2: Nach Gleichung (2) dargestellte Verbindungen

Bei- spiel	X	Y	Ausbeute / % /	Fp / °C /	Summenformel / Molmasse ber./ gef./	Analyse ber./gef. C H N
9	COMe	COMe	100 a)	186	$C_{12}H_{12}N_2O_2S$ (248,3/248)	58,05 4,87 11,28 58,06 4,65 11,35
10	COMe	COMe	85 b)	186		
11	COMe	COOEt	100 a)	152	$C_{13}H_{14}N_2O_3S$ (278,3/278)	56,10 5,07 10,07 56,26 4,88 10,12
12	COMe	COOEt	100 b)	152		

a) gewonnen nach Gleichung (2), Z = NC_6H_5

b) gewonnen nach Gleichung (2), Z = NCH_3

Tab. 3: Nach Gleichung (4) dargestellte Verbindungen

Beispiel	R	Ausbeute / % /	Fp / °C /	Summenformel / Molmasse	Analyse ber./gef. C H N
14	C_2H_5	75	138 - 141	$C_{14}H_{17}N_3O_3S$ (307,4)	54,71 5,57 13,67 54,87 5,55 13,08
15	c- C_6H_{11}	95	152 - 155	$C_{18}H_{23}N_3O_3S$ (361,5/gef.361)	59,81 6,41 11,63 59,25 6,06 11,34

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von ω -substituierten bzw. ω,ω -disubstituierten 2-Methylthio-benzimidazolderivaten, gekennzeichnet dadurch, daß Benzimidazolo/1.2-d/(1.2.4)thiadiazoline bzw. Benzimidazolo/2.1-c/(1.2.4)dithiazoline mit CH-aciden Verbindungen bei Raumtemperatur gegebenenfalls in einem Lösungsmittel umgesetzt und gegebenenfalls anschließend einer Thermolyse unterzogen werden.
2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß als Benzimidazolo/1.2-d/(1.2.4)thiadiazolin Benzimidazolo/1.2-d/(1.2.4)thiadiazolinone-3 eingesetzt werden, die man mit CH-aciden Verbindungen zu im Imidazolring carbamoyl-substituierten ω,ω -disubstituierten 2-Methylthio-benzimidazolen umsetzt.
3. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß als Benzimidazolo/1.2-d/(1.2.4)thiadiazolin Benzimidazolo/1.2-d/(1.2.4)thiadiazolinthione-3 bzw. die isomeren Benzimidazolo/1.2.-d/(1.2.4)dithiazoline mit CH-aciden Verbindungen zu im Imidazolring unsubstituierten ω,ω -disubstituierten 2-Methylthio-benzimidazolen umgesetzt werden.
4. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die entstehenden carbamoylsubstituierten ω -substituierten bzw. ω,ω -disubstituierten 2-Methylthio-benzimidazole erhöhten Temperaturen unterworfen werden, wobei Isocyanat abgespalten wird und die Verbindungen in im Imidazolring unsubstituierte ω,ω -disubstituierte 2-Methylthio-benzimidazole übergehen.
5. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß mit CH-aciden Verbindungen, die mindestens eine freie Carboxylgruppe enthalten, umgesetzt wird, wobei unter CO_2 -Abspaltung in der S-Methylgruppe einfach substituierte Verbindungen entstehen.