



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 133231

(51) Int. Cl.² C 07 D 235/32

(21) Patensøknad nr. 174/72
(22) Inngitt 25.01.72
(23) Løpedag 25.01.72

(41) Alment tilgjengelig fra 26.07.72

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 22.12.75

(30) Prioritet begjært 25.01.71, Ungarn, nr. CI-1078

(54) Oppfinnelsens benævnelse Fremgangsmåte for fremstilling av monosubstituerte 1-karbamoyl-2-benzimidazolyl-karbamater.

(71)(73) Søker/Patenthaver CHINOIN GYÓGYSZER- ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT,
Tó utca 1-5,
H-Budapest IV,
Ungarn.

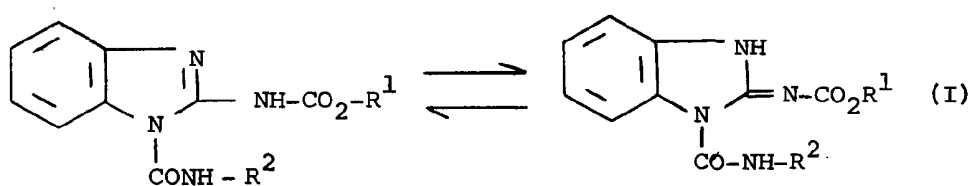
(72) Oppfinner HARSÁNYI, Kálmán,
SIMAY, Antal,
TOTH, Géza,
TAKÁCS, Kálmán,
BODNÁR, János, Budapest, Ungarn.

(74) Fullmektig A/S Oslo Patentkontor Dr.ing. K.O. Berg, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

133231

Nærværende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av monosubstituerte 1-karbamoyl-2-benzimidazolyl-karbamater med formelen



hvor R^1 betyr en lavere alkylgruppe med 1-4 karbonatomer og R^2 en alkyl-, cykloalkyl- eller aralkylgruppe.

I den senere tid har de monosubstituerte 1-karbamoyl-2-benzimidazolyl-karbamater oppnådd stor betydning som plantevernsmidler. Metylesteren av 1-butyl-karbamoyl-2-benzimidazolyl-karbaminsyre er for eksempel et middel med systemisk virkning, som adsorberes i plantens vev og dermed gir en beskyttelse for den totale plante. En ytterligere vesentlig fordel ved denne forbindelse består i at den kan anvendes for helbredelse av allerede utviklede plantesykdommer, d.v.s. er ikke bare virksomme som preventive midler, men også som helbredende midler.

De monosubstituerte 1-karbamoyl-2-benzimidazolyl-karbamater har et meget bredt virkningsspektrum. Foruten å hindre og ødelegge soppmycelier (fungistatisk eller fungizid virkning) hindrer disse forbindelser også formeringen av midd ved å ødelegge disses egg (ovizid virkning).

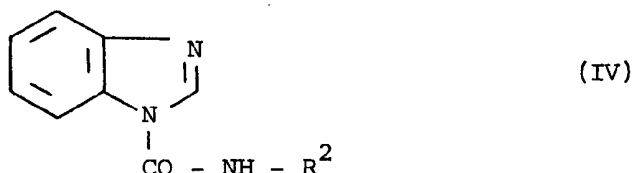
De monosubstituerte 1-karbamoyl-2-benzimidazolyl-karbamater kan bl.a. anvendes for bekjempelse av de etterfølgende plantesykdommer:

Hos sukkerroer mot *Cercospora beticola*; hos epler og pærer mot *Fusicladium*, eplemeldugg og ved lagring av epler opptredende sykdommer; hos åruer mot den ekte meldugg hos druer, rød brann på vinstokk og *Botritis faule*; hos jordbær mot *Botritis faule*; hos agurker mot den ekte meldugg hos agurker, *Fusarium* og rød stikkelsbærmidd; hos pryddplanter mot meldugg, *Septoria*, *Fusarium*, *Botrytis* og penicillin-sykdommer; mot kirsebær-sylinderosporios og ris; hos selleri mot *Septoria* og *Cercospora*; hos grønnsaker mot *Antracnose*, *Cercospora*, meldugg, *Septoria* og *Botrytis*.

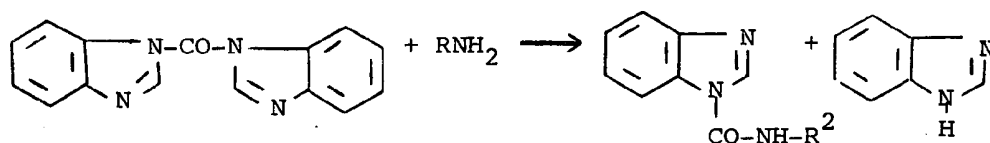
Forbindelsene med formel I er virksomme i meget lave konsentrasjoner. De kan med fordel anvendes i form av en 0,1%ig sprøytevæske.

I kjemisk henseende hører de monosubstituerte 1-karbamoyl-2-

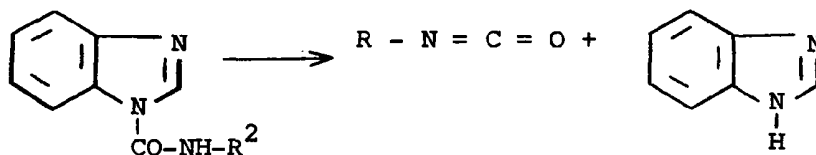
benzimidazolyl-karbamater til gruppen azolidforbindelser. Denne betegnelse anvendes i den kjemiske litteratur (Angew. Chem. 74, 407 /1962/) for slike syreamider, i hvilke acylgruppen er bundet til et ringstoffatom i en kvasiaromatisk, 5-leddet, minst 2 ringstoffatomer inneholdende hetero-ring. Azolidene viser overfor nukleofile reagenser en overraskende høy aktivitet. Azolider hydrolyseres med vann til en syre. De danner med alkoholer estere, med aminer syreamid og med syrer syreanhydrid. Acyleringsevnen for azolider kommer nær den for de mest reaksjonsvillige acyleringsmidler. Reaktiviteten for azolidene er en følge av flere faktorer. Det kan generelt fastslås at økningen av antallet av ringnitrogenatomer (diazol, triazol, tetrazol) øker reaksjonsvilligheten (Chem. Ber. 89, 1927 /1956/; ibid 90, 1320 /1957/). De med en benzenring kondenserte derivater (benzimidazol, benztriazol) oppviser derimot en vesentlig lavere reaktivitet (Chem. Ber. 90, 1320 /1957/). Reaksjonsvilligheten avhenger også av acylgruppens struktur. (Liebig's Ann. Chem. 655, 95 /1962/, Chem. Ber. 95, 2070 /1962/). N,N'-karbonyl-di-azol-forbindelsene er særlig reaksjonsvillige (Chem. Ber. 93, 2910 /1960). Karbamoyl-azolene med formelen



kan avledes fra disse forbindelser slik at N,N'-karbonyl-diazol-forbindelsene trer i reaksjon med 1 mol primært amin, se reaksjonsskjema 1



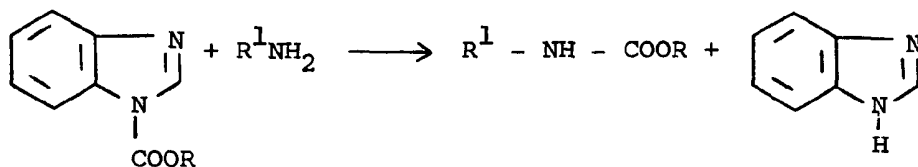
Fremstillingen av forbindelser med formel IV vanskeligjøres ved at den oppstående forbindelse med formel IV kan videre-reagere med aminet med formelen $R-NH_2$ under dannelsen av et symmetrisk N,N'-disubstituert urea (Liebig's Ann. Chem. 609, 75 / 1957/). I oppløsning eller ved termisk innvirkning dissosierer forbindelsene med formel IV til et isocyanat og et azol, (Liebig's Ann. 612, 187 /1958/, 622, 23 /1959/; ibid 648, 72 / 1961/ Ang. Chem. 73, 66 /1961/), se reaksjonsskjema 2



Heller ikke de fra N,N'-karbonyl-di-azoler med et mol alkohol dannede azol-N-karboksylysreestere med formelen

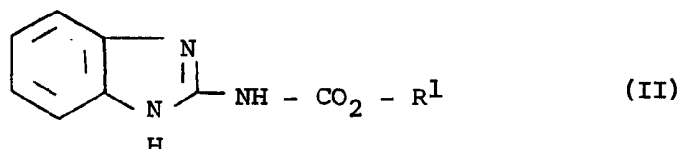


er egnet for dannelsen av forbindelser med formel IV. Ved omsetning med aminer finner avspaltningen av OR-gruppen ikke sted, men substitusjonen av azolringen. (Liebig's Ann. Chem. 609, 83 /1957/, J. Am. Chem. Soc. 79, 6416 /1957/, se reaksjonsskjema 3

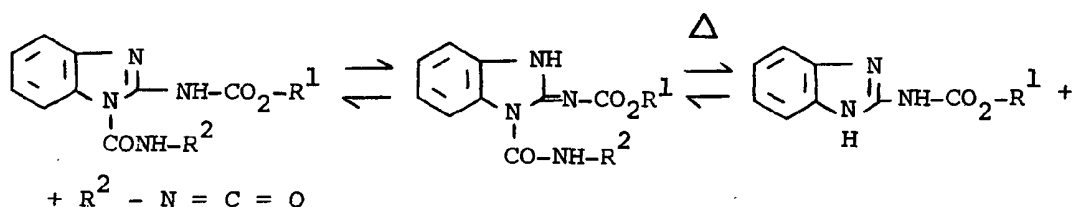


Skjønt foranstående reaksjoner av azolider av typen IV ble studert på derivater som ikke bærer ytterligere substituent i heteroringen, er azolid-karakteren for forbindelsene med den generelle formel I begrunnet ved deres etterfølgende egenskaper:

1) Addisjonsreaksjonen av et isocyanat og et 2-benzimidazolyl-karbamat med formelen



er en temperaturavhengig til likevekt førende prosess (belgisk patentskrift V, 741 429), se reaksjonsskjema 4

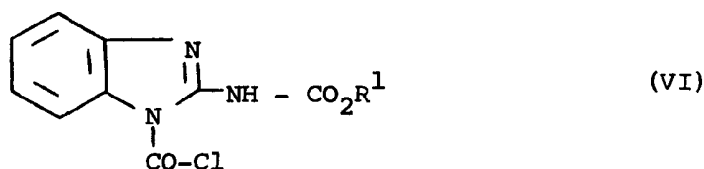


2) Forbindelsene med formel I hydrolyserer under innvirkning av vann, hvorved forbindelser med formel II og de fra karbaminsyren stammende spaltningsprodukter oppstår. Ved den tynnskikt-kromatografiske bestemmelse av denne forbindelse opptrer 2 flekker, som ble identifisert som 2-benzimidazolyl-karbaminsyre-metylester og det ønskede produkt. (Journal Agr. Food Chem. 17, 895 /1965/; Phytopathology 59, 705 /1969/).

3) Ved omsetningen av 1-karbometoksy-2-benzimidazolyl-karbaminsyre-metylesteren og et amin oppstår ingen forbindelse med formel I, men under avspaltning av -COOCH₃-gruppen i 1-stilling en forbindelse med formel II. Denne kjensgjerning understøttes ved at det strukturelt lignende oppbygde 1,2,3,4-tetrahydro-3-triazino(a)benzimidazol-2,4-dion ved hydrolytisk innvirkning likeledes spaltes opp på det samme sted (etter ringnummereringen langs 4-5 bindingen). (Weisberger: The Chemistry of Heterocyclic Compounds 13, 428 /1959/).

De under den generelle formel I fallende forbindelser hører ikke til de mest reaksjonsvillige azolid-derivater av typen IV

og som følge av dette kan deres praktiske syntese utføres ved omsetning av forbindelser med formel II (hvor R^1 har foranstående betydning) og isocyanater (britisk patent nr. 1 193 461 og 1 193 462 og belgisk patent nr. 741 429). Etter det siterte belgiske patent lar forbindelsene med formel I seg også fremstille ved omsetning av forbindelser med formel II med fosgen og etterfølgende omsetning av de oppnådde karbaminsyre-klorid-derivater med formelen



med 2 mol aminer. Etter eksemplene i det britiske patent nr. 1 193 461 ble denne fremgangsmåte ikke anvendt for fremstilling av under formelen I fallende forbindelser, men anvendt i de tilfeller hvor R^2 betyr hydrogen eller nitrogenatomet i syreamidgruppen er substituert dobbelt.

Forbindelsene med formel I kan prinsipielt fremstilles ved omsetning av forbindelser med formelen II og monosubstituerte karbaminsyreklorider. Etter litteraturen kan de disubstituerte derivater fremstilles ad denne reaksjonsveg. (BRD. patentskrift nr. 1 812 100). I motsetning til de disubstituerte karbaminsyreklorider er de monosubstituerte karbaminsyreklorider ustabile stoffer. Etter litteraturen danner de seg som første produkt ved den til isocyanater førende fosgenering av primære aminer, men ved klorhydrogenavspaltning lar de seg lett omdanne til isocyanater (Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, 8, 117 /1952/). Etter det siterte litteratursted kan disse ustabile substanser likeledes dannes ved addisjon av isocyanater og saltsyre; man kunne dog ikke tenke seg at ved disse kan acyleres et nukleofilt middel (f.eks. en forbindelse med formel II) uten forutgående avspaltning av saltsyren.

På grunn av den forannevnte litteratur var den meget gunstige gjennomførbarhet av den praktiske syntese ikke engang å vente fra N,N'-karbonyl-bis-derivatene av forbindelsene med formel II

Ved spaltning av slike forbindelser med et amin med formelen R^1-NH_2 vil i gunstigste tilfelle bare en blanding av forbindelsene med formelen I og II oppstå.

Det ble overraskende funnet at forbindelsene med den generelle formel I enhetlig og i meget ren tilstand kan fremstilles etter en ny fremgangsmåte, idet man omsetter en forbindelse med formelen II (hvor R^1 betyr en alkyl-gruppe med 1-4 karbonatomer) i nærvær av en base med en forbindelse med formelen



(hvor R^2 betyr en alkyl-, cykloalkyl- eller aralkylgruppe og A er en med to eller flere halogenatomer, fortrinnsvis kloratomer, substituert fenylgruppe, som danner en ester.)

Som base kan uorganiske baser (med fordel alkalimetallhydroksyder, alkalimetallkarbonater, alkalimetallbikarbonater, jordalkalimetallhydroksyder, jordalkalimetallkarbonater eller jordalkalimetallbikarbonater) eller tertiære aminer (med fordel trietylamin eller pyridin) anvendes. Etter en fordelaktig utførelsesform etter fremgangsmåten brukes basene i ekvivalent mengde beregnet på den aktive karbaminsyreester med formel III. Et lite overskudd av basen har likeledes vist seg fordelaktig.

Reaksjonen av forbindelsene med formel II og III utføres med fordel i et organisk oppløsningsmiddel. Som reaksjonsmedium kan hydrokarboner, lavere ketoner eller estere (f.eks. aceton, metyletylketon, etylacetat), eter (dioxan, tetrahydrofuran), klorert oppløsningsmiddel (f.eks. kloroform, dikloretan) lavere syreamider (f.eks. formamid eller acetamid) anvendes.

Etter en fordelaktig utførelsesform for fremgangsmåten anvendes slike oppløsningsmidler, i hvilke begge utgangsstoffer (basen inklusive) er oppløselige og den oppståtte forbindelse med formelen I enten er uoppløselig eller kan skilles ut fra oppløsningen i ren form, d.v.s. uten forurensninger, (f.eks. med heksan). Ved anvendelsen av uorganiske baser kan reaksjonsproduktet hvis nødvendig for rensning i vann bli slemmet opp. De organiske baser er på grunn av oppløseligheten for de fra disse dannede salter gunstigere, særlig ved slike systemer hvor den oppståtte forbindelse med formel I ikke løser seg. Reaksjonen kan også foretas i et system ved hvilket hverken utgangsforbindelsen med formel II eller det oppståtte sluttprodukt med formel I løser seg. Ved slike omsetninger spiller kornstørrelsen og omrøringen en vesentlig rolle.

De som utgangsstoffer anvendte N-substituerte aktive karbaminsyreestere med formel III kan fremstilles etter den for fremstilling av fenyl- henholdsvis tiofenylestere kjente fremgangsmåte (Liebigs Ann. Chem. 562, 219, 207 /1949/; J. Org. Chem. 28, 658 /1963/; Helv. Chim. A. 48, 2005 /1965/).

Det nye ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen består i at for innføring av en karbamoylgruppe i l-stillingen var hittil bare addisjonsreaksjoner (isocyanat) eller en to-trinns substitusjonsreaksjon (fosgen) kjent. Etter den sistnevnte metode dannes ikke bindingen mellom nitrogenatomet i benzimidazolringen og det exocykliske karbonatom i det siste trinn. Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen muliggjør fremstillingen av forbindelsene med formel I ved hjelp av en ett-trinns substitusjonsreaksjon. Under omsetningen spalter den aktive esterdannende fenol-forbindelse av, som lett skilles fra i form av et salt av forbindelsen med formel I og kan tilbakeføres til reaksjonsforløpet, d.v.s. fenolkomponentene kan igjen anvendes for dannelsen av den aktive karbaminsyreester med formel III.

Ytterligere enkeltheter ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen vil fremgå av de følgende eksempler.

EKSEMPEL 1

2,2 g (0,006 mol) n-butyl-karbaminsyre-pentaklorfenylester og 0,83 ml (0,60 g, 0,006 mol) trietylamin løses opp i 9 ml aceton under omrøring. Oppløsningen tilsettes 0,95 g (0,005 mol) 2-benzimidazolyl-metylkarbammat. Suspensjonen røres i 6 timer ved romtemperatur, filtreres, det krystallinske produkt vaskes med 1 ml aceton og tørres under redusert trykk. Det oppnås 1,30 g 1-n-butyl-karbamoyl-2-benzimidazolyl-metylkarbammat. Utbytte 90%. Smeltepunkt: 328-334°C (produktet omkrystalliserer ved 220-230°C).

EKSEMPEL 2

2,2 g (0,006 mol) n-butyl-karbaminsyre-pentaklorfenylester og 0,83 ml (0,60 g, 0,006 mol) trietylamin oppløses i 25 ml etylacetat. Oppløsningen tilsettes 0,95 g (0,005 mol) 2-benzimidazolyl-metylkarbammat, suspensjonen røres 5 timer ved romtemperatur, filtreres og filtratet dampes inn under redusert trykk. Resten suspenderes i 25 ml metanol, filtreres, vaskes med metanol og tørres under redusert trykk. Det oppnås 1,05 g 1-n-butyl-karbamoyl-2-benzimidazolyl-metylkarbammat. Utbytte 73%. Smeltepunkt: 327-334°C (produktet omkrystalliserer ved 224-230°C).

EKSEMPEL 3

0,91 g (0,0025 mol) n-butyl-karbaminsyre-pentaklorfenylester oppløses i 30 ml kloroform, hvorefter 0,47 g (0,0025 mol) 2-benzimidazolyl-metylkarbammat og 0,35 g (0,0025 mol) kaliumkarbonat tilsettes. Suspensjonen røres i 5 timer ved romtemperatur, den uoppløselige faste substans filtreres av og filtratet dampes inn under redusert trykk. Resten suspenderes i 20 ml petroleter, filtreres, vaskes med petroleter og det oppnådde 1-n-butyl-karbamoyl-2-benzimidazolyl-metylkarbammat tørres under redusert trykk. Etter omkrystallisering fra metanol smelter produktet ved 336-340°C (det omkrystalliserer ved 225-230°C).

EKSEMPEL 4

2,0 g (0,0055 mol) n-butyl-karbaminsyre-pentaklorfenylester og 0,8 ml (0,58 g 0,0058 mol) trietylamin oppløses i 5 ml vannfritt

133231

10

dimetylformamid. Oppløsningen ble tilsatt under omrøring 0,95 g (0,005 mol) 2-benzimidazolyl-metyl-karbamat, reaksjonsblandingen røres ytterligere 4 timer ved romtemperatur, avkjøles til 0°C, produktet nutsjes av, vaskes med metanol og tørres under redusert trykk. 1,15 g 1-n-butyl-karbamoyl-2-benzimidazolyl-metylkarbammat oppnås. Utbytte 80%, smeltepunkt 328-333°C (produktet omkrystalliserer ved 230-237°C).

EKSEMPEL 5

1,0 g (0,00275 mol) n-butyl-karbamin yre-pentaklorfenylester og 0,4 ml (0,29 g, 0,0029 mol) trietylamin oppløses i 3 ml dimetylsulfoksyd. Oppløsningen tilsettes 0,47 g (0,0025 mol) 2-benzimidazolyl-metylkarbammat og reaksjonsblandingen røres 5 timer ved romtemperatur, kjøles av til 0°C, produktet nutsjes av, vaskes med metanol og tørres under redusert trykk. Det oppnås 0,65 g 1-n-butyl-karbamoyl-2-benzimidazolyl-metylkarbammat. Utbytte 90%. Produktet smelter ved 328-335°C (omkrystallisasjon opptrer ved 215-225°C)

EKSEMPEL 6

1,25 g (0,00425 mol) n-butyl-karbaminsyre-2,4,5-triklorfenylester og 0,58 ml (0,42 g, 0,0042 mol) trietylamin oppløses i 3 ml vannfri aceton. Oppløsningen tilsettes under omrøring 0,76 g (0,004 mol) 2-benzimidazolyl-metylkarbammat. Suspensjonen røres ytterligere 6 timer, hvorefter den uoppløselige substans fjernes ved filtrering og vaskes på filteret med 3 ml petroleter. Det fra aceton-petroleter-moderluten etter avkjøling utskilte produkt filtreres, vaskes med petroleter og tørres under redusert trykk. Det oppnådde 1-n-butyl-karbamoyl-2-benzimidazolyl-metylkarbammat smelter ved 324-330°C. (Det omkrystalliserer ved 216-224°C).

EKSEMPEL 7

2,35 g (0,006 mol) cykloheksylkarbaminsyre-pentaklorfenylester og 0,83 ml (0,6 g, 0,006 mol) trietylamin oppløses under omrøring i 5 ml vannfri aceton. Oppløsningen tilsettes 0,95 g (0,005 mol) 2-benzimidazolyl-metyl-karbamat. Reaksjonsblandingen røres i 5 timer ved romtemperatur. Etter tilsetning av

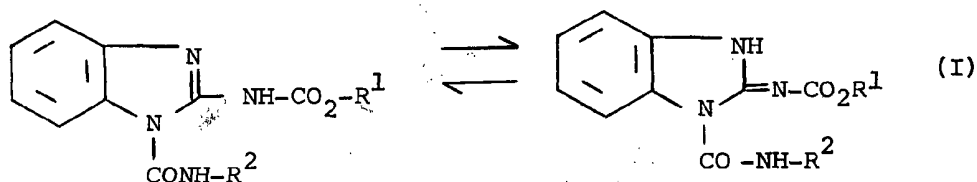
petroleter avkjøles blandingen til 0°C . Det utskilte produkt filtreres og filtratet dampes inn til tørrhet. Resten suspenderes i petroleter, nutsjes av, vaskes med aceton, vann og metanol og tørres under redusert trykk. Det oppnås 0,70 g cykloheksyl-karbamoyl-2-benzimidazoly-metyl-karbamat. Utbytte 44%. Etter omkrystallisering fra metanol smelter produktet ved $352-357^{\circ}\text{C}$ (det omkrystalliserer ved $228-235^{\circ}\text{C}$).

EKSEMPEL 8

2,2 g (0,0055 mol) benzylkarbaminsyre-pentaklorfenylester og 0,76 ml (0,55 g, 0,0055 mol) trietylamin oppløses under omrøring i 6 ml vannfri aceton. Oppløsningen tilsettes 0,95 g (0,005 mol) 2-benzimidazoly-metyl-karbamat. Reaksjonsblandingen røres i 5 timer ved romtemperatur og kjøles deretter til 0°C . Det utskilte produkt filtreres, vaskes med metanol og tørres under redusert trykk. Det oppnås 1,35 g 1-benzyl-karbamoyl-2-benzimidazoly-metyl-karbamat. Utbytte 84%. Smeltepunkt $339-344^{\circ}\text{C}$ (det omkrystalliserer ved $235-240^{\circ}\text{C}$).

P a t e n t k r a v

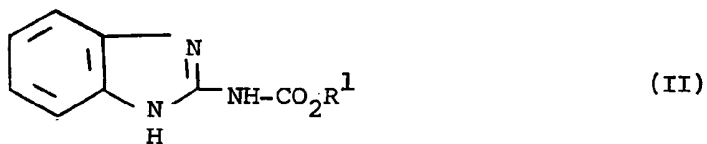
Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med den generelle formel



hvor R^1 betyr en alkylgruppe med 1-4 karbonatomer og R^2 en alkyl-, cykloalkyl- eller aralkylgruppe, karakterisert ved at man omsetter en forbindelse med den generelle formel

133231

12



hvor R^1 har den foran angitte betydning,
i nærvær av en base med en forbindelse med den generelle
formel



hvor R^2 har den foran angitte betydning og
A betegner en fenylgruppe som er substituert med to
eller flere halogensubstituenten, fortrinnsvis klor-
substituenten.