

Fluorierte Isocyanate und deren Derivate als Zwischenprodukte für biologisch aktive Wirkstoffe

Von Engelbert Kühle und Erich Klauke^[*]

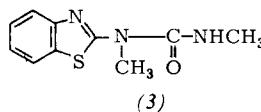
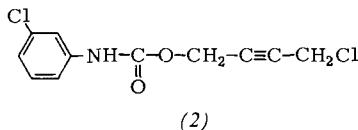
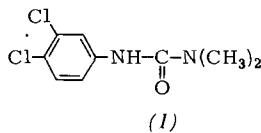
Professor Otto Bayer zum 75. Geburtstag gewidmet

Fluorhaltige aromatische Isocyanate sind wertvolle Zwischenprodukte für die Herstellung von Herbiziden und Insektiziden. Unerwartete Umlagerungen bei der Synthese von 2-(Trifluormethyl)phenylisocyanaten eröffnen den Zugang zu *N*-(Trifluormethyl)aminobenzoylfluoriden, Zwischenprodukten einer neuartigen Verbindungsklasse mit fungiziden Eigenschaften. Carbamidsäurefluoride, die Produkte der HF-Addition an Isocyanate, lassen sich glatt sulfenylieren. Bei der Verwendung dieser Zwischenprodukte für die Synthese von *N*-Sulfenylcarbamat-Insektiziden wurde das neue Prinzip der Entgiftung von Carbamaten durch Sulfenylierung gefunden.

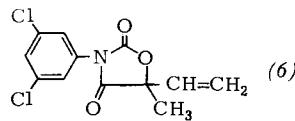
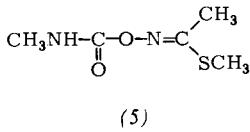
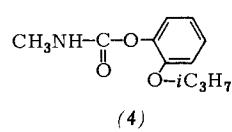
1. Einleitung

Neben Phosphorsäureestern haben Kohlensäurederivate einen beträchtlichen Anteil an den Wirkstoffen, die im modernen chemischen Pflanzenschutz eingesetzt werden. Innerhalb dieser sehr umfangreichen Verbindungsklasse dominieren solche Produkte, die sich von aliphatischen oder aromatischen Isocyanaten ableiten.

Beispiele für Verbindungen mit stark ausgeprägter total- oder selektivherbizider Aktivität^[1] sind das 3,4-disubstituierte *N*-Alkyl-*N'*-phenylharnstoffderivat (1), das *N*-Phenylurethan (2) und der Harnstoff (3) mit heterocyclischem Substituenten.



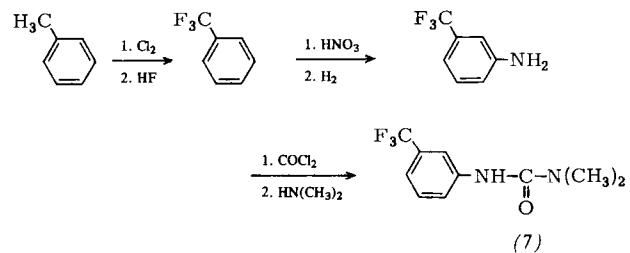
Wie die Phosphorsäureester wirken die *N*-Methyl-aryl-carbamate, z. B. (4), und die *O*-(*N*-Methylcarbamoyl)oxime, (5), als starke Cholinesterasehemmer und werden wegen dieser Eigenschaft als Insektizide verwendet^[2].



Schließlich sind bei den Fungiziden in letzter Zeit spezielle Botrytismittel gefunden worden, z. B. (6), die sich alle vom 3,5-Dichlorphenylisocyanat ableiten^[3].

2. Fluorierte Isocyanate als Zwischenprodukte für Herbizide

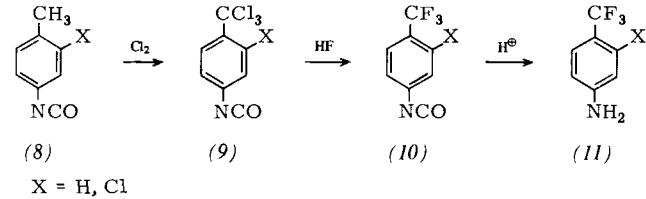
Als Derivat eines fluorhaltigen Isocyanates ist vor einigen Jahren der *N,N*-Dimethyl-*N'*-(3-(trifluormethyl)phenyl)harnstoff („common name“: Fluometuron) (7) bekannt geworden, der sich – insbesondere in den USA und der UdSSR – einen breiten Marktanteil unter den Baumwollherbiziden erobert hat. (7) ist auf klassischem Wege aus Toluol zugänglich^[1].



Nach diesem Verfahren können die Isomere der *p*- und *o*-Reihe nicht synthetisiert werden.

Die klassische Schutzgruppe für ein primäres Amin ist ein Acylrest, der je nach den folgenden Reaktionen eine Acetyl- (z. B. bei Nitrierung) oder aber Phthaloylgruppe (z. B. bei Halogenierungen) sein kann. In den letzten Jahren wird bei Chlorierungen in steigendem Maße der kleinstmögliche „Acylrest“, die Carbonylgruppe, verwendet^[4], d. h. das primäre Amin wird bei Chlorierungen in Form des Isocyanates geschützt.

Ausgehend vom gut zugänglichen 4-Tolyl- oder 3-Chlor-4-tolylisocyanat (8) sind durch Seitenkettenchlorierung die entsprechenden 4-(Trichlormethyl)phenylisocyanate (9) und durch anschließenden Chlor/Fluor-Austausch mit wasserfreier Flußsäure die gewünschten 4-(Trifluormethyl)phenylisocyanate (10) erhältlich^[5]. Durch saure Hydrolyse lassen sich hieraus – falls erwünscht – die 4-(Trifluormethyl)aniline (11) freisetzen.

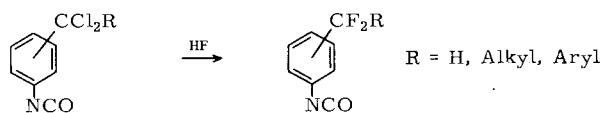


[*] Dr. E. Kühle, Dr. E. Klauke
Bayer AG, Zentrale Forschung WHL
D-5090 Leverkusen

Für die *o*-Reihe ist dieses Reaktionsschema nicht gültig, da hier bei der Flußsäureeinwirkung eine Umlagerung eintritt (vgl. Abschnitt 3). 2-(Trifluormethyl)phenylisocyanat kann aus der Trichlormethylverbindung durch direkte Fluorierung mit SbF_3 hergestellt werden^[6].

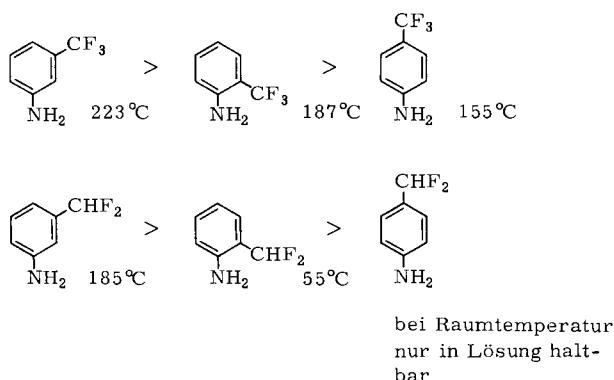
Die Seitenkettenfluorierung mit überschüssiger Flußsäure verläuft in Abhängigkeit von weiteren Substituenten zwischen 0 und 60°C recht glatt und fast quantitativ. Durch Einhalten bestimmter Temperaturgrenzen und durch Dosierung der wasserfreien Flußsäure lassen sich auch gezielt Zwischenstufen eines Chlor/Fluor-Austausches synthetisieren; man erhält hierbei die Dichlormonofluor- und Monochlordinfluoride.

Außer der CCl_3 -Gruppe ist auch der Rest CCl_2R mit $\text{R} = \text{H}$, Alkyl oder Aryl mit Flußsäure gut fluorierbar^[7].



Als Ausgangsverbindungen für diese Zwischenprodukte dienen substituierte Benzylidenchloride oder die Produkte der Umsetzung von Benzaldehyden, Acetophenonen und Benzophenonen mit PCl_5 ^[8].

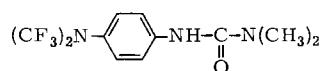
An dieser Stelle sei die Stabilität von CF_3 - und CHF_2 -substituierten Anilinen verglichen. Als Maß der thermischen Beständigkeit ist in Schema 1 die Temperatur der beginnenden Zersetzung (durch Differentialthermoanalyse ermittelt) angegeben.



Schema 1

Außer den Isocyanaten, deren Fluoralkylgruppe direkt mit dem Phenylrest verknüpft ist, sind auch solche als Zwischenprodukte für Herbizide von Interesse, bei denen sich zwischen Fluoralkyl- und Phenylrest ein Heteroatom wie Sauerstoff oder Schwefel befindet.

N,N-Dimethyl-*N'*-[4-bis(trifluoromethyl)aminophenyl]-harnstoff (mit eingeschobenem Stickstoffatom) zeigt nur eine geringe herbizide Wirkung^[8a].

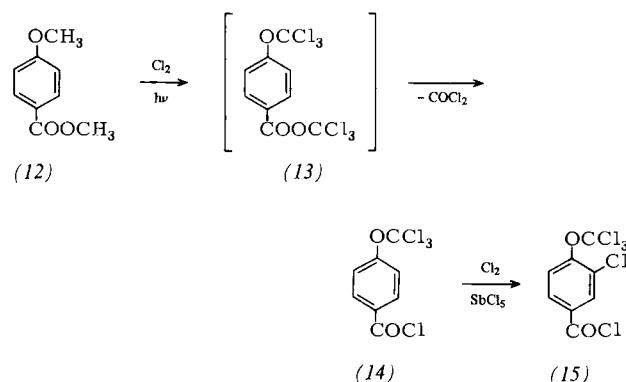


Bei den (Trifluormethoxy)- und (Trifluormethylthio)phenylisocyanaten haben wir uns bevorzugt mit den 3- und 4-substituierten Verbindungen beschäftigt, die gegebenenfalls in 4- bzw. 3-Stellung noch zusätzlich ein Chloratom enthalten.

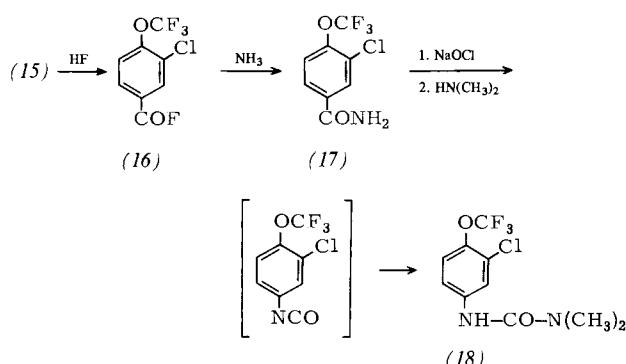
Im folgenden soll über die Synthese von drei ausgewählten Isocyanaten berichtet werden, deren Dimethylharnstoffe eine hohe selektive herbizide Wirkung in mehreren Pflanzenkulturen aufweisen.

2.1. Synthese von *N*-(3-Chlor-4-(trifluormethoxy)phenyl)-*N,N*-dimethylharnstoff über das Isocyanat

Die durch Kolbe-Schmidt-Reaktion auch im technischen Maßstab leicht zugängliche 4-Hydroxybenzoësäure wird durch Methylierung direkt in den 4-Methoxybenzoësäure-methylester (12) übergeführt. Durch Perchloration der Seitenketten bildet sich hieraus der thermisch instabile Ester (13), der sich unter Phosgenabspaltung zum 4-(Trichlormethoxy)benzoylchlorid (14) stabilisiert^[8b]. Die anschließende Kernchlorierung in Gegenwart eines Katalysators führt dann zum 3-Chlor-4-(trichlormethoxy)derivat (15). Als Katalysator wird zweckmäßigerweise SbCl_5 verwendet, das bei der anschließenden Fluorierung ebenfalls katalytisch wirkt.



So entsteht aus (15) 3-Chlor-4-(trifluormethoxy)benzoylchlorid (16) und hieraus mit Ammoniak glatt das Benzamid (17). Dieses wird in einer Eintopfreaktion im alkalischen Medium bei 10–20°C mit NaOCl behandelt, wobei sich dann in Gegenwart von Dimethylamin bei etwa 40–50°C unter Hoffmann-Abbau direkt in hoher Reinheit der gewünschte Harnstoff (18) bildet. Das Isocyanat braucht nicht isoliert zu werden^[9].



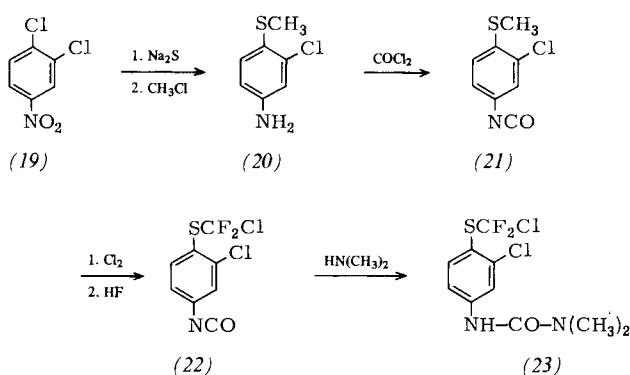
Das Harnstoffderivat (18)^[10, 11] zeigt in der Baumwolle bei der Vorauflauf- (pre-emergence) oder Nachauflauf-Anwendung (post-emergence) eine recht gute selektive herbizide Wirksamkeit. Bei einer Aufwandmenge von 1 kg/ha übertrifft dieses Produkt andere Harnstoffe, besonders in der Wirkung gegen Gräser. Außerdem zeigt die Verbindung eine gute Selektivität in Mais, Kartoffeln, Sorghum und Erdnüssen.

Die akute Toxizität der Verbindung (18) ist als gering oder unbedeutend anzusehen. So betragen die LD_{50} -Werte an Ratten bei oraler Applikation 797 mg/kg; bei dermaler bzw. Aerosol-Exposition wurden die höchstmöglichen Mengen bzw. Konzentrationen symptomlos toleriert. Die Verbindung

besitzt keine haut- und schleimhautreizenden Eigenschaften. In subakuten Tierversuchen ergaben sich bei Verabreichung mit dem Futter oder als Aerosole keine kumulativ-toxischen Wirkungen.

2.2. Synthese von *N*-[3-Chlor-4-(chlordifluormethylthio)phenyl]-*N,N*-dimethylharnstoff über das Isocyanat

3,4-Dichlor-1-nitrobenzol (19) wird in einer Eintopfreaktion mit Natriumsulfid zunächst zum 3-Chlor-4-mercaptopaniolin umgesetzt und mit Methylchlorid direkt zur 4-Methylthioverbindung (20) methyliert. Das hieraus erhältliche Isocyanat (21) wird seitenkettenchloriert, bei Raumtemperatur zur gewünschten Chlordinfluormethylthio-Stufe (22) fluoriert und mit Dimethylamin in den Harnstoff (23) übergeführt.



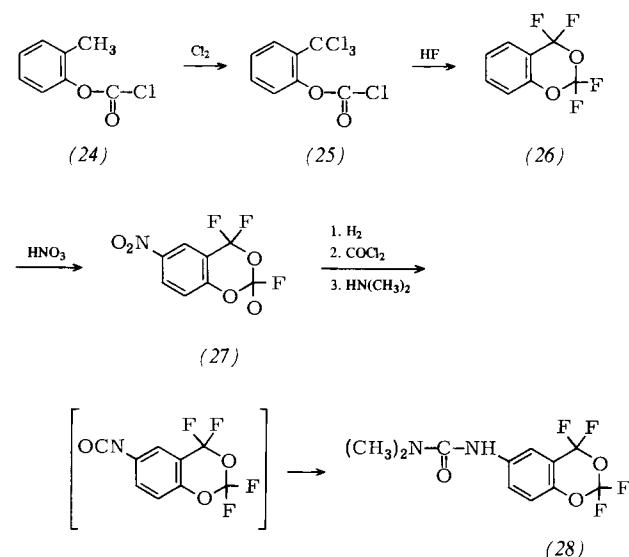
Der als Thiochlormethyl bekannte Harnstoff (23)^[12] dient zur Unkrautbekämpfung in gesätem und verpflanztem Reis. Bei guter Pflanzenverträglichkeit erstreckt sich die Wirkung vor allem gegen Dikotyledonen und Algen. Das Produkt kann im Vorauflauf- und auch im Nachlaufversfahren ausgebracht werden. Dieser Harnstoff eignet sich sehr gut als Mischkomponente für handelsübliche Gräserherbizide auf der Basis von Thiolcarbamaten (z. B. Benzthiocarb)^[13]. Die dem Harnstoff (23) analoge 4-(Trifluormethylthio)verbindung zeigt zwar daselbe Wirkungsspektrum, erfordert aber verfahrenstechnisch einen höheren Aufwand, da das letzte Chloratom nur unter Druck (Nebenreaktionen) gegen Fluor ausgetauscht werden kann^[14].

Der Wirkstoff (23) hat eine mäßige akute orale Toxizität bei Laboratoriumstieren (z. B. LD₅₀ Ratten oral 432 mg/kg). Die cutane Applikation von 500 mg/kg wurde von Ratten symptomlos vertragen. Auch wurden von Laboratoriumstieren hohe Aerosolkonzentrationen bei vierstündiger Exposition symptomlos toleriert. Die Verbindung hatte an der Haut von Kaninchen und Menschen sowie am Auge von Kaninchen keine schädigenden Eigenschaften. In subakuten Tierversuchen ergaben sich bei Verabreichung mit dem Futter oder als Aerosol keine kumulativ-toxischen Wirkungen.

2.3. Synthese von *N,N*-Dimethyl-*N'*-(2,2,4,4-tetrafluor-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)harnstoff über das Isocyanat

Als dritter soll ein herbizider Harnstoff vorgestellt werden, der einen Phenylrest mit Difluormethoxy-difluormethylenoxy-Brücke enthält. Zur Synthese des Harnstoffs (28) wird *o*-Kresol in Form des Kohlensäureesterchlorides (24) zur Trichlormethylverbindung (25) chloriert. Bei der folgenden

Fluorierung cyclisiert (25) zum stabilen Benzodioxinderivat (26), das sich in 6-Position glatt zu (27) nitrieren lässt^[15]. Die anschließenden, zum Harnstoff (28) führenden Verfahrensschritte sind problemlos.



Auch dieser Harnstoff zeigt gute Selektivität in mehreren Kulturen, z. B. in Kartoffeln (4 kg/ha) und in Baumwolle (2–4 kg/ha)^[16].

2.4. Weitere fluorhaltige *N,N*-Dimethyl-*N'*-phenylharnstoffe mit herbizider Wirkung

Eine kurze Charakterisierung weiterer Harnstoffe, getrennt nach fluorhaltigen Substituenten, soll Abschnitt 2 beschließen.

CF₃-Substitution^[5]: Die Wirkstoffe dieser Reihe, die eine gute selektive Wirkung in der Baumwolle zeigen, sind im Zusammenhang mit Fluometuron (7) zu sehen. Etwa dieselbe Aktivität besitzt das *p*-Isomer, während das 3-Chlor-4-(trifluormethyl)phenylderivat etwas besser in der Unkrautwirkung ist.

CF₂H-Substitution^[7, 17]: Im Gegensatz zu obiger Serie nimmt hier das 4-Chlor-3-(difluormethyl)phenylderivat in der herbiziden Wirksamkeit die Spitzenposition ein, wobei in Baumwolle, Erdnüssen, Mais und Kartoffeln Selektivitäten vorhanden sind. Das 3-Chlor-4-(difluormethyl)isomer kann als Selektivum in Mais und Getreide verwendet werden. Die herbizide Wirksamkeit des 4-(Difluormethyl)derivates ist, wahrscheinlich wegen dessen Instabilität, nur schwach ausgeprägt; das *m*-Isomer lässt sich hingegen in Raps einsetzen.

CF₃O-Substitution^[10, 11]: Neben dem Harnstoff (18), der deutlich stärker und in der Baumwolle Selektivität auch sicherer ist als Fluometuron (7), bietet nur die 3-Chlor-4-(chlordinfluormethoxy)verbindung eine dem Fluometuron vergleichbare Wirkung in Baumwolle und Mais. Die chlorfreien Vertreter dieser Reihe entfalten überraschenderweise nur eine schwache herbizide Aktivität.

CF₂HO-Substitution^[17a, 17b]: Erwähnenswert bei dieser Substitutionsart ist das 3-Chlor-4-(difluormethoxy)derivat, das besser als (7), aber schlechter als (18) wirkt und in Baumwolle auch weniger selektiv ist als (18).

CF₃S-Substitution^[12, 14]: Auch in dieser Serie sind die kernchlorierten Verbindungen biologisch aktiver als die unchlorierten Derivate. Allerdings werden auch Kulturpflanzen

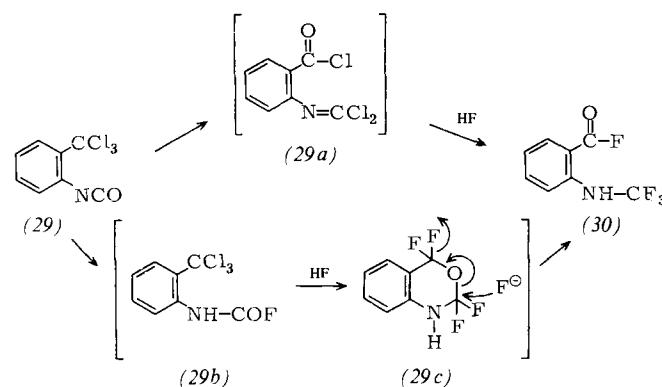
stärker in Mitleidenschaft gezogen, so daß hier für einen praktischen Einsatz nur der Reis in Frage kommt. Spitzenpräparat ist der bereits erwähnte Harnstoff (23).

CF₂HS-Substitution^[17b]: Außergewöhnlich stark ist die herbizide Aktivität der 4-(Difluormethylthio)- und der 3-Chlor-4-(difluormethylthio)verbindung; leider lassen aber die Selektivitäten zu wünschen übrig.

Zusammenfassend kann man feststellen, daß in jeder der hier vorgestellten Reihen fast immer diejenigen Verbindungen die beste Unkrautwirkung und größte Selektivität besitzen, die neben den fluorhaltigen Substituenten in 4-Stellung zusätzlich ein Chloratom in 3-Stellung tragen.

3. 2-[N-(Trifluormethyl)amino]benzoylfluoride als Zwischenprodukte für Fungizide und Bakterizide

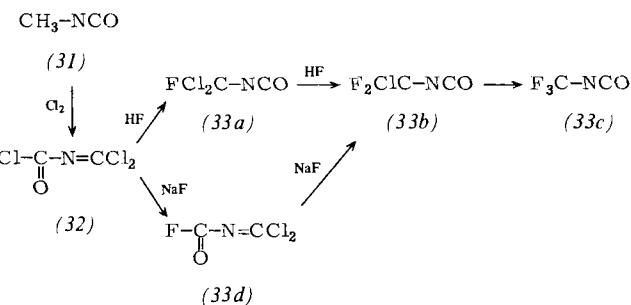
Wie bereits erwähnt, versagt die Synthese von (Trifluormethyl)phenylisocyanaten aus den Trichlormethylverbindungen mit wasserfreier Flußsäure in der *o*-Reihe. Hier führt z. B. bei (29) eine in der Isocyanatchemie neuartige Umlagerung unter Sauerstoffwanderung zum *N*-(Trifluormethyl)anthranilsäurefluorid (30)^[17c] (Schema 2).



Schema 2

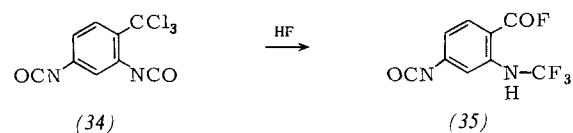
Zur Diskussion des Reaktionsschemas 2 sei angegeben, daß eine Isomerisierung von (29) zu (29a) durch thermische Behandlung bereits bis zu Gehalten von 50 % möglich ist. Bedingt durch die hohen Temperaturen bei der Herstellung von (29) ist immer ein wenn auch geringer Anteil an (29a) in (29) vorhanden. Aus dieser isomeren Struktur erklärt sich das Fluorierungsprodukt (30) zwangsläufig durch Chlor/Fluor-Austausch und anschließende HF-Addition an die N=C-Doppelbindung. Eine andere Deutung des Reaktionsablaufs geht aus vom HF/Isocyanat-Primärraddukt, dem Carbamidsäurefluorid (29b), das mit seiner stark polarisierten Carbonylbindung unter Chlor/Fluor-Austausch zu (29c) cyclisiert [vgl. auch die Synthese der stabilen Verbindung (26)]. Im Reaktionsmedium HF erfolgt nun unter F[⊖]-Addition Ringöffnung und Stabilisierung zu (30).

Betrachtet man Verbindung (29) als das phenologe Trichlormethylisocyanat CCl₃NCO, dann ist die in Schema 2 skizzierte Umlagerung besonders überraschend. Bei der Perchloration von Methylisocyanat (31) entsteht nämlich kein Isocyanat, sondern ausschließlich das Chlorcarbonyl-isocyaniddichlorid (32)^[4]. Erst die hieraus zugänglichen Fluorierungsprodukte reisomerisieren wieder zu Isocyanaten (33a)–(33c). Die Isomerisierungsrichtung ist hier entgegengesetzt wie in der phenoligen Reihe.



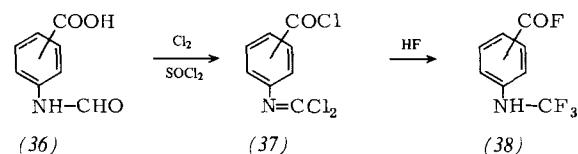
Als Kuriosum ist die Monofluorstufe zu erwähnen, die je nach Fluorierungsmittel als (33a) oder (33d) auftreten kann. Diese beiden Verbindungen stehen überraschenderweise nicht miteinander im Gleichgewicht und unterscheiden sich erheblich in ihren physikalischen Eigenschaften.

Die Umlagerung (29)→(30) verläuft unabhängig von anderen Kernsubstituenten. So lagert sich selbst 4-(Trichlormethyl)-1,3-phenylenendiisocyanat (34) unter Erhaltung einer NCO-Gruppe in (35) um.



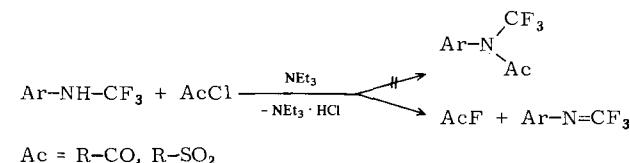
Wie steht es nun mit den *N*-(Trifluormethyl)aminobenzoylfluoriden der *m*- und *p*-Reihe, die sich nicht auf diesem Weg synthetisieren lassen?

Zu diesen Isomeren führt der „klassische“ Weg ausgehend von *m*- bzw. *p*-Aminobenzoësäuren, die in Form ihrer Formylverbindungen (36) mit Chlor in Thionylchlorid zu den (Chlorcarbonyl)phenylisocyaniddichloriden (37) reagieren^[18]. Letztere liefern mit Flußsäure die gewünschten Verbindungen (38)^[19].



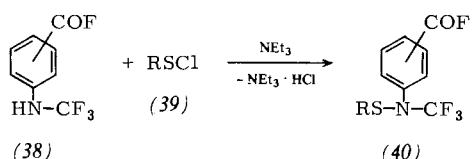
In den *N*-(Trifluormethyl)aminobenzoylfluoriden ist die Basizität der NH-Gruppe durch den elektronegativen CF₃-Rest stark gemindert. Nach ihrer Reaktivität lassen sie sich besser als „Orthofluoride“ der Carbamidsäuren einordnen.

Mit tertiären Aminen bilden die *N*-(Trifluormethyl)aminoverbindungen echte Salze. Als nucleophile Reaktionspartner sind sie aber nur sehr begrenzt einsetzbar. So lassen sie sich beispielsweise nicht mehr alkylieren. Beim Versuch einer Acylierung mit Carbonsäure- oder Sulfonsäurechloriden in Gegenwart eines tertiären Amins wirken sie meistens fluorierend.

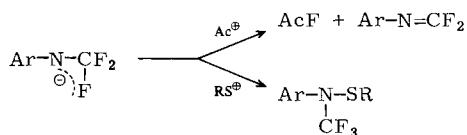


Hierbei entstehen die Säurefluoride, während die *N*-Trifluormethylamine in Isocyaniddifluoride oder deren Dimere übergehen^[20].

Dagegen erhält man unter den gleichen Bedingungen aus *N*-(Trifluormethyl)aminobenzoylfluoriden (38) und Sulfenylchloriden (39) die gewünschten Sulfenamide (40)^[21].

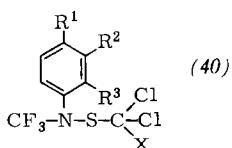


Das eigenartige Verhalten der Sulfenylchloride bei dieser Reaktion kann mit dem Prinzip der harten und weichen Säuren und Basen hinreichend erklärt werden. Das weiche Sulfenyl-Kation greift am weichen Stickstoffatom des *N*-Trifluormethylamins an, während harte Acyl-Kationen bevorzugt mit dem harten Fluorid-Ion reagieren.



Im Hinblick auf zu erwartende biologische, insbesondere fungizide, Aktivitäten der Reaktionsprodukte haben wir die *N*-(Trifluormethyl)aminobenzoylfluoride mit Trichlormethan und besonders mit Dichlorfluormethansulfenylchlorid umgesetzt^[22]. Eine Auswahl dieser Zwischenprodukte ist in Tabelle 1 zusammengestellt^[21].

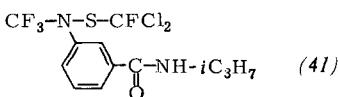
Tabelle 1. *N*-Sulfenylierte Aminobenzoylfluoride vom Typ (40).



R ¹	R ²	R ³	X	Kp [°C/Torr]
H	H	COF	Cl	148–151/13
H	H	COF	F	132–136/13
CF ₃	H	COF	F	116–124/13
H	COF	H	F	118–125/11
Cl	COF	H	F	142–147/13
CH ₃	COF	H	F	140–145/15
OCH ₃	COF	H	F	160–167/13
COF	H	H	F	123–128/11
COF	Cl	H	F	155–158/27
COF	NO ₂	H	F	128–129/0.15

Diese neuartigen Sulfenylaminobenzoylfluoride (40) sind zu vielerlei Säurederivaten abwandelbar. Mit Ameisensäure lassen sie sich glatt zu den freien Carbonsäuren unter Erhaltung der Sulfenamidstruktur verseifen^[23]. Ansonsten haben wir in breitem Maße Ester^[24], Thioester, Amide^[25] und Hydroxamsäuren^[26] bearbeitet, da praktisch alle Umwandlungsprodukte fungizide und zum Teil auch antimykotische und bakterizide Eigenschaften besitzen.

In diesem Zusammenhang soll näher auf das 3-[*N*-(Dichlorfluormethylthio)-*N*-(trifluormethyl)amino]benzoësäure-isopropylamid (41) eingegangen werden, eine biologisch sehr



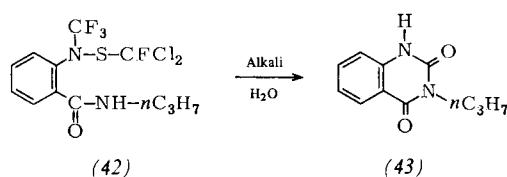
aktive und fungizid breit wirksame Verbindung^[27]. Die biologische Wirkung erstreckt sich vor allem auf falsche Mehltäupilze. Bei mehrjährigen Feldversuchen wurde unter praxisnahen Bedingungen neben einer hohen akuten Wirksamkeit eine gewisse eradikative Wirkung und eine relativ lange Wirkungsdauer beobachtet. Innerhalb der phytopathologisch wichtigen Gruppe der falschen Mehltäupilze zeigte Verbindung (41) sowohl eine Wirkung gegen Phytophthora-Arten als auch gegen Pilze aus der Gattung Bremia, Peronospora, Pseudoperonospora und Plasmopara. Zusätzlich wurde in mehreren Versuchen auch eine akarizide Nebenwirkung festgestellt. Über Einsatzmöglichkeiten unterrichtet Tabelle 2.

Tabelle 2. Wirkung der Verbindung (41) gegen falsche Mehltäupilze und andere Schadpilze.

Schadpilz	Kultur	Wirkstoffaufwand [kg/ha]	[%]
Phytophthora infestans	Kartoffeln	1.25	
	Tomaten	0.05	–0.1
Phytophthora parasitica	Eierfrucht	0.08	
Bremia lactucae	Salat	0.05	–0.1
Peronospora destructor	Zwiebeln	0.15	
Pseudoperonospora cubense	Gurken	0.05	–0.1
Pseudoperonospora humuli	Hopfen	0.05	–0.1
Plasmopara viticola	Weinrebe	0.075–0.1	
Alternaria spp.	Apfel, Birne		
	Tomate, Kohl	0.075–0.1	
Colletotrichum spp.	Gemüse, Kaffee		
	Wein	0.05	–0.1
Venturia spp.	Apfel, Birne	0.075	

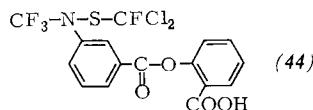
Bei männlichen Ratten beträgt die orale LD₅₀ für Verbindung (41) 3085 mg/kg. Eine Applikation von 500 mg/kg auf die Haut wird von Ratten symptomlos toleriert. Bei vierstündiger Aerosol-Exposition ist bei Ratten die LC₅₀ 250 mg/m³ Luft. Verbindung (41) reizt die Haut von Kaninchen nicht, bewirkt aber an den Schleimhäuten des Kaninchenauges deutliche Schädigungen. Bei Ratten ergaben sich bei wiederholten oralen Gaben oder bei wiederholten Aerosol-Expositionen keine kumulativ-toxischen Wirkungen.

Das Isomer (42) zeigt das gleiche biologische Wirkungsspektrum wie Verbindung (41). Je nach Qualität des Wirkstoffes verursacht (42) im Freiland aber mitunter Pflanzenschäden. Durch GC/MS-Kopplung konnte ermittelt werden, daß diese Verbindung von Alkali leicht zu 2,4-Dioxo-3-propyl-tetrahydrochinazolin (43) abgebaut wird. Selbst eine Zumienschung von 2 % dieser bereits als Herbizid bekannten Verbindung (43)^[28] zu reinem (42) wirkt phytotoxisch.



Eine überraschende biologische Aktivität entfalten solche Arylester der *N*-sulfenylierten *N*-(Trifluormethyl)aminobenzoesäure, deren Arylrest noch zusätzlich eine Carboxylgruppe trägt, d. h. also Derivate von Hydroxybenzoësäuren. Diese Verbindungen besitzen bei der Anwendung in organischen Materialien eine hohe fungizide und auch bakterizide Wirksamkeit^[29]. Am besten hat sich hierbei das Reaktionsprodukt

(44) aus 3-[*N*-(Dichlorfluormethylthio)-*N*-(trifluormethyl)amino]benzoylfluorid und Salicylsäure bewährt (Eulan Asept P®).



Dieses Produkt^[30] wird zur antimikrobiellen Ausrüstung von Textilien angewendet. Aufgrund des breiten Wirkungsspektrums bei Pilzen und Bakterien und der einfachen Applikation wird Verbindung (44) vor allem zur Hygieneausrüstung herangezogen; dadurch soll eine Ausbreitung pathogener Mikroben auf dem Textil und in dessen Schmutzphase verhindert werden. Ausgerüstet werden vor allem solche Textilien (Teppichböden, Decken, Möbelbezugsstoffe u. a.), die von vielen Personen benutzt (in Hotels, Krankenhäusern und Heimen) und seltener gereinigt werden.

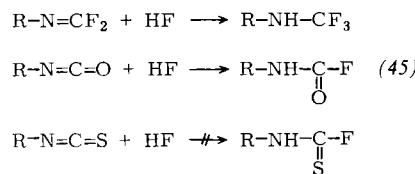
Für die Anwendung im allgemeinen Bereich genügt eine Konzentration von 0,5–0,75 % von Verbindung (44), während für Bodenbeläge im Krankenhaus 1–1,5 % empfohlen wird, um hier gegebenenfalls noch einen Sicherheitsfaktor gegen Eitererreger (*Pseudomonas pyocyanus*) zu besitzen. Bei Fasern aus Polyamid und auch bei Wolle bleibt der antimikrobielle Effekt des Wirkstoffes (44) auch nach mehreren Wäschungen oder Shampooierungen erhalten.

Für den gleichen Wirkstoff (44) ist auch eine biologische Anwendung erschlossen worden, und zwar als Schnittblumenfrischhaltemittel^[31]. Die Verbindung wirkt gegen Mikroorganismen, die durch Schleimbildung die Leitungsbahnen des Pflanzenstiels verstopfen; außerdem verhindert sie das Wachstum von Mikroorganismen in Vasenwasser. Das Präparat entfaltet einen guten Konservierungseffekt und wirkt bei vielen Pflanzenarten (Rosen, Nelken, Chrysanthemen u. a.) über einen längeren Zeitraum. Auch bei Gehölzzeigern, z. B. Forsythien, sind gute Ergebnisse erzielt worden.

Der Wirkstoff (44) hat bei Ratten eine orale LD₅₀ von 882 mg/kg. Bei cutaner Applikation werden von Ratten 500 mg/kg symptomlos toleriert. Bei einer 4 Stunden dauernden Exposition von Ratten mit Wirkstoff-Aerosolen betrug die LC₅₀ 135 mg/m³ Luft. In nicht verdünnter Form reizt der Wirkstoff die Haut und die Schleimhäute von Kaninchen deutlich.

4. *N*-Sulfonylierte Carbamidsäureester als Insektizide und Fungizide

Betrachtet man die in Abschnitt 3 beschriebenen *N*-(Trifluormethyl)aminoverbindungen als HF-Addukte an Isocyanide, so sollten sich folgerichtig auch entsprechende Additionsverbindungen aus Isocyanaten und aus Isothiocyanaten herstellen lassen.



Während sich durch Reaktion von Flüssigkeitsäure mit Isothiocyanaten keine Thiocarbamidsäurefluoride darstellen lassen^[31a], bilden sich aus Isocyanaten und Flüssigkeitsäure die im Gegensatz zu monosubstituierten Carbamidsäurechloriden thermisch recht stabilen Carbamidsäurefluoride (45)^[32].

In ihrem reaktiven Verhalten sind die Carbamidsäurefluoride den *N*-Trifluormethylaminen vergleichbar, zumindestens was Acylierungsreaktionen anbetrifft. Bei der Einwirkung von Carbonsäure- oder Sulfonsäurechloriden auf Carbamidsäurefluoride (45) in Gegenwart eines tertiären Amins beobachtet man lediglich eine Rückspaltung des Carbamidsäurefluorids zum Isocyanat. Dagegen reagieren Sulfonylchloride unter denselben Bedingungen zu *N*-sulfonylierten Carbamidsäurefluoriden (46). Tabelle 3 zeigt eine Auswahl.

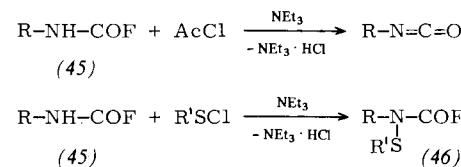
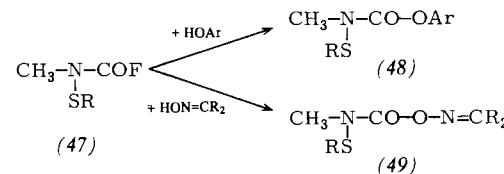


Tabelle 3. *N*-Sulfonylierte Carbamidsäurefluoride vom Typ (46) [33, 34, 34a].

$\text{R}-\text{N}(\text{R}'\text{S})-\text{COF}$		(46)	
R	R'	K_p [°C/Torr]	F_p [°C]
CH ₃	CCl ₂ F	57–60/11	
CH ₃	CCl ₃	86–89/11	38–39
CH ₃	C ₆ H ₅	128–130/16	
CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	85–90/0,1	
CH ₃	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	118–120/11	
CH ₃	N(CH ₃) ₂ -CO-N(CH ₃) ₂	88–90/15	
CH ₃	N(CH ₃) ₂ -SO ₂ -N(CH ₃) ₂	137/0,2	
CH ₃	N(C ₆ H ₅) ₂ -SO ₂ -N(CH ₃) ₂		84–85
CH ₃	COO-iC ₃ H ₇	105–107/10	
CH ₃	4-NH-SO ₂ -C ₆ H ₄ -Cl		65
c-C ₆ H ₁₁	CCl ₂ F	124–129	
C ₆ H ₅	CCl ₂ F	133–136/12	53–55
4-CH ₃ -C ₆ H ₄	CCl ₂ F	147–150/12	
3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	CCl ₂ F	175–177/10	
CH ₃	N(CH ₃) ₂	55–57/5	
CH ₃	Morpholino		48–50

Wir haben uns, wie aus Tabelle 3 ersichtlich, bevorzugt mit Sulfonylierungsprodukten des *N*-Methylcarbamidsäurefluorids (47) beschäftigt, weil diese Zwischenprodukte zum Aufbau hochwirksamer Insektizide, nämlich *N*-sulfonylierter Carbamidsäurearylester (48) und Carbamoyloxime (49), geeignet sind.



Wie die in Abschnitt 3 beschriebenen *N*-Trifluormethylamine wurde auch *N*-Methylcarbamidsäurefluorid im Hinblick auf biologisch aktive Endprodukte bei unseren ersten Untersuchungen vorzugsweise mit Trichlormethan- oder Dichlorfluormethan-sulfonylchlorid umgesetzt. Für die Folgereaktionen mit Phenolen oder Oximen wurden nur solche Vertreter ausgewählt, deren *N*-Methylcarbamate als Insektizide bekannt sind. In Tabelle 4 sind einige Beispiele angegeben.

Tabelle 4. N-Sulfonylierte Carbamate (50) bis (52) [vom Typ (48)] und Carbamoyloxime (53) [vom Typ (49)] sowie deren Stammverbindungen ohne den N-(Trihalogenmethylthio)-Substituenten. Die LD₅₀-Angaben beziehen sich auf Ratten.

N-Sulfonylierungsprodukt	LD ₅₀ [mg/kg]	Stammverbindung „common name“	LD ₅₀ [47] [mg/kg]
(50)		Propoxur	100
(51)		Methiocarb	100
(52)		Carbofuran	5
(53)		Methomyl	25

Die biologischen Daten der Verbindungen (50) bis (53) können hier nicht im einzelnen diskutiert werden. Prinzipiell lässt sich folgendes aussagen^[35-38]:

a) Die Sulfonylierungsprodukte (50) bis (53) zeigen etwa dieselbe insektizide Aktivität wie ihre in Tabelle 4 aufgeführten Stammverbindungen.

b) Die akarizide Wirkung der Sulfonylverbindungen ist deutlich stärker als die der Stammverbindungen.

c) Eine eventuelle Phytotoxis der Stammverbindungen in einzelnen Kulturen ist bei den Sulfonylderivaten herabgesetzt.

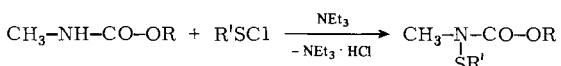
d) Besonders wichtig ist die meistens um den Faktor 5 bis 20 geminderte Warmblütotoxicität der Sulfonylierungsprodukte (siehe Tabelle 4)^[38a].

Trotz dieser Vorteile haben wir diese spezielle, später auch von anderen Arbeitskreisen^[38] untersuchte Verbindungsklasse wieder verlassen, weil alle diese durch einen Trihalogenmethansulfonylrest substituierten N-Methylcarbamate mehr oder weniger die Haut oder die Schleimhäute reizen.

Bei unseren weiteren Arbeiten mit anderen Sulfonylchloriden, besonders aromatischen Sulfonylchloriden oder solchen aus der Sulfonamidreihe, haben wir ebenfalls das allgemeine Prinzip „Entgiftung durch Sulfonylierung“ bestätigt gefunden.

Inzwischen ist auch von anderer Seite die Einführung eines Sulfonylrestes in biologisch bekannte Wirkgruppen erfolgreich praktiziert worden, z. B. bei Formamidinen^[39] und Harnstoffen^[40].

Während die sulfonylierten N-Methylcarbamate auf der Basis von N-Trihalogenmethansulfonylchloriden nur aus den Fluoriden vom Typ (47) zugänglich sind, bietet sich für andere sulfonylierte N-Methylcarbamate noch ein zweiter Syntheseweg an, nämlich die unter analogen Bedingungen ablaufende direkte Sulfonylierung der N-Methylcarbamate^[41, 42, 42a].

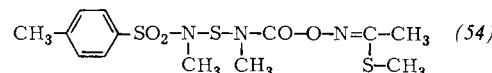


R = Aryl oder $-\text{N}=\text{CR}_2^{\text{H}}$
R' ≠ Trihalogenmethyl

In einer älteren Patentschrift ist zwar auch die direkte Sulfonylierung von N-Methylcarbamaten mit Trichlormethansulfonylchlorid beschrieben; das Nacharbeiten gelang aber nicht^[43].

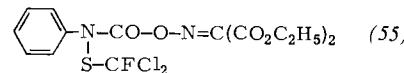
Die mit Aren- oder Sulfonamid-sulfonylchloriden erhältlichen sulfonylierten N-Methylcarbamate zeigen biologisch im wesentlichen wieder das bei den Trihalogenmethylsulfonylverbindungen gezeichnete Bild (etwa gleiche insektizide, aber bessere akarizide Wirkung als bei den Stammverbindungen mit $\text{CH}_3\text{NH-}$ statt $\text{CH}_3\text{N}(\text{SR})$ -Gruppierung, Verschwinden eventueller Pflanzenschädigung, starke Entgiftung bei Warmblütern). Im Gegensatz zu den oben beschriebenen Sulfonylverbindungen fehlt bei den neueren Verbindungen aber die hautreizende Wirkung.

Am Beispiel von (54) soll die biologische Wirkung näher erläutert werden^[44]. Verbindung (54) ($\text{LD}_{50}=843 \text{ mg/kg}$



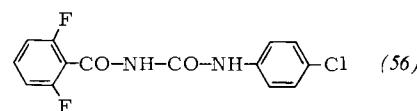
Ratte p. o.) hat deutlich günstigere toxikologische Werte als seine Stammverbindung Methomyl (siehe Tabelle 4). Das Wirkungsspektrum von (54) ist gegenüber demjenigen von Methomyl verschoben; der wichtigste Einsatzbereich von (54) liegt bei der Bekämpfung von Raupenarten in Baumwolle und Gemüsekulturen. Die Initialwirkung tritt zwar etwas langsamer ein, dafür ist allerdings die Dauerwirkung sehr gut. Wie Methomyl zeigt (54) systemische Eigenschaften. Die Pflanzenverträglichkeit ist deutlich besser als bei Methomyl.

Im weiteren Verlauf unserer Arbeiten fanden wir auch sulfonylierte Carbamate, die ausgesprochen mikrobizide oder aber fungizide Eigenschaften aufweisen^[45]. So ist Verbindung (55) als Konservierungsmittel bei Holzschliff oder Streichfarben geeignet.



5. Ausblick

Ein völlig neuartiges insektizides Wirkprinzip wurde in der Klasse der Acylharnstoffe gefunden. Diese Verbindungen sind keine Cholinesterasehemmer, sondern greifen in den Häutungsvorgang der Insekten ein und verhindern hierbei die Chitinbildung. Die Tiere werden dadurch in ihrer Entwicklung gehemmt. Ein Beispiel für diese Reihe ist Disflubenzuron (56)^[46].



Dieses noch in voller Entwicklung befindliche Arbeitsgebiet zeigt einmal mehr die Bedeutung fluorhaltiger Isocyanate als Ausgangsstoffe zur Synthese biologisch aktiver Wirkstoffe.

Außer den bereits in den Literaturzitaten genannten Damen und Herren der Bayer AG möchten wir an dieser Stelle noch folgenden Kollegen für die gute Zusammenarbeit danken: Für verfahrenstechnische Bearbeitung Herrn Dr. H. Tarnow, für die spektroskopische Betreuung unserer Untersuchungen Herrn Dr. Oehlmann sowie für die zusammenfassende Beschreibung der in dieser Arbeit verwendeten biologischen Ergebnisse

Frau Dr. I. Hammann, den Herren Dres. L. Eue, H. Kaspers, J. Niggemann und Herrn Ing. A. Fuß. Die toxikologischen Daten stellte uns dankenswerterweise Herr Dr. G. Kimmerle zur Verfügung.

Ein eingegangen am 8. Juni 1977,
ergänzt am 6. Juli 1977 [A 186]

- [1] R. Wegler: Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel. Springer, Berlin 1970, Band 2, S. 227, 241ff.
[2] Vgl. [1], Band 1, S. 220ff.
[3] E. Sturm in: Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie. Verlag Chemie, Weinheim 1976, 4. Aufl., Band 12, S. 1ff.
[4] H. Holtschmidt, Angew. Chem. 74, 848 (1962); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1, 623 (1962).
[5] E. Klauke, E. Kühle, H. Hack, L. Eue, DBP 1668003 (1967), Bayer AG.
[6] G. Büttner, E. Klauke, DOS 2133467 (1971), Bayer AG.
[7] E. Klauke, E. Kühle, L. Eue, H. Hack, DBP 1768634 (1968), Bayer AG.
[8] E. Klauke, E. Kühle, DOS 1768635 (1968), Bayer AG.
[8a] Vgl. F. S. Fawcett, W. A. Sheppard, J. Am. Chem. Soc. 87, 4341 (1965).
[8b] E. Klauke, H. Schwarz, F. Döring, DOS 2325089 (1973), Bayer AG.
[9] J. Hempel, E. Klauke, DOS 2129200 (1971), Bayer AG.
[10] E. Klauke, E. Kühle, L. Eue, DBP 1909521 (1969), Bayer AG.
[11] O. Scherer, G. Hörlein, H. Schönowsky, DOS 1542889 (1966), Hoechst AG.
[12] E. Klauke, E. Kühle, L. Eue, DBP 2003143 (1970), Bayer AG.
[13] E. Kühle in: Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie. Verlag Chemie, Weinheim 1976, 4. Aufl., Band 12, S. 597ff.
[14] E. Kühle, E. Klauke, L. Eue, H. Hack, DBP 1668004 (1967), Bayer AG.
[15] K. U. Alles, E. Klauke, D. Lauerer, Justus Liebigs Ann. Chem. 730, 16 (1966).
[16] H. U. Alles, E. Klauke, E. Kühle, L. Eue, H. Hack, DOS 1768244 (1968), Bayer AG.
[17] O. Scherer, G. Schneider, P. Langelüddecke, DOS 1938578 (1969), Hoechst AG.
[17a] J. Hempel, E. Kühle, E. Klauke, L. Eue, DOS 2126930 (1971), Bayer AG.
[17b] G. Hörlein, P. Langelüddecke, A. Studeneer, DOS 2123185 (1971), Hoechst AG.
[17c] E. Kühle, E. Klauke, Kem.-Kemi 1, 596 (1974).
[18] E. Kühle, B. Anders, G. Zumach, Angew. Chem. 79, 663 (1967); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 6, 649 (1967).
[19] E. Kühle, Angew. Chem. 81, 18 (1969); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 8, 20 (1969).
[20] E. Kühle, E. Klauke, DOS 1568553 (1966), Bayer AG.
[21] E. Klauke, E. Kühle, DBP 1293754 (1966), Bayer AG.
[22] E. Kühle, E. Klauke, F. Grawe, Angew. Chem. 76, 807 (1964).
[23] E. Kühle, E. Klauke, DOS 1810580 (1968), Bayer AG.
[24] E. Kühle, E. Klauke, I. Hammann, H. Scheinpflug, DOS 2257345 (1972), Bayer AG.
[25] E. Kühle, E. Klauke, M. Plemel, DBP 1543615 (1966), Bayer AG.
[26] E. Kühle, E. Klauke, H. Kaspers, H. Scheinpflug, DOS 2311983 (1973), Bayer AG.
[27] H. Kaspers, H. Scheinpflug, E. Kühle, E. Klauke, DBP 2064596 (1970), Bayer AG.
[28] A. Zeidler, A. Fischer, G. Scheurer, Z. Naturforsch. B 24, 740 (1969).
[29] E. Kühle, E. Klauke, B. Hamburger, F. Steinsatt, DBP 1919180 (1969), Bayer AG.
[30] H. Klesper, Text.-Prax. Int. 1973, Nr. 10, S. 1.
[31] J. Niggemann, E. Klauke, E. Kühle, Dt. Pat.-Anm. 2654349.7 (1976), Bayer AG.
[31a] Vgl. H. Lübbers, DOS 2425414 (1974), Hoechst AG.
[32] G. D. Buckley, H. A. Piggott, A. J. E. Welch, J. Chem. Soc. 1945, 864.
[33] E. Kühle, E. Klauke, DBP 1297095 (1967).
[34] N-sulfenylierte Carbamidsäurechloride sind in der Zwischenzeit durch Phosgenierung von Sulfenamiden zugänglich geworden; vgl. J. E. Moore, DOS 2362686 (1973), Chevron Res. Comp.
[34a] D. E. Thurman, DOS 2628575 (1976), Union Carbide Corp.
[35] E. Kühle, E. Klauke, I. Hammann, B. Hamburger, P. E. Frohberger, W. Behrenz, DOS 1922929 (1969), Bayer AG.
[36] E. Kühle, I. Hammann, DOS 2016623 (1970), Bayer AG.
[37] G. Zumach, E. Kühle, I. Hammann, W. Behrenz, DOS 2045441 (1970), Bayer AG.
[38] J. A. Durden, T. D. J. D'Silva, DOS 2425211 (1974), Union Carbide Corp.
[38a] A. L. Black, Y. C. Chiu, T. R. Fukuto, T. A. Miller, Pest. Biochem. Physiol. 3, 435 (1973).
[39] V. L. Rizzo, DOS 2425748 (1974), The Upjohn Co.
[40] D. Hainaut, J. Demoute, DOS 2256275 (1972), Roussel-Uclav.
[41] G. K. Kohn, M. Brown, DOS 1949234 (1969), Chevron Res. Comp.
[42] P. Siegle, E. Kühle, I. Hammann, W. Behrenz, B. Homeyer, DOS 2344175 (1973), Bayer AG.
[42a] A. L. Black, Y. C. Chiu, M. A. H. Fahmy, T. R. Fukuto, J. Agric. Food Chem. 21, 747 (1973).
[43] Franz. Pat. 1493581 (1966), Chimetron S. A. R. L.
[44] P. Siegle, E. Kühle, W. Behrenz, I. Hammann, DOS 2254359 (1972), Bayer AG.
[45] E. Kühle, E. Klauke, B. Hamburger, H. Scheinpflug, DOS 2243626 (1972), Bayer AG.
[46] K. Wellenga, R. Mulder, DOS 2123236 (1971), Philips Duphar.
[47] Diese Toxizitätsangaben sind aus [1], Band 1, S. 234ff., entnommen.