

Hans Röchling\*) und Karl Heinz Büchel\*\*\*)

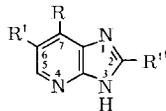
Hemmstoffe der Photosynthese, IX<sup>1)</sup>

## Notiz über herbizide Imidazo-pyridine und Imidazo-chinoxaline

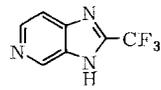
(Eingegangen am 4. Mai 1970)

Ebenso wie elektronegativ substituierte Imidazole und Benzimidazole<sup>2)</sup> hemmen auch NH-acide Imidazo-pyridine und Imidazo-chinoxaline die photosynthetische O<sub>2</sub>-Entwicklung der Hill-Reaktion in isolierten Chloroplasten<sup>3)</sup>. Einige Imidazo-pyridine (z. B. **2**, **3**) zeigen sehr gute herbizide Eigenschaften bei einer Aufwandmenge von 0.5–1 kg/ha sowohl im Vorauf- als auch im Nachauf-Verfahren<sup>4,5)</sup>.

|          | R  | R <sup>1</sup> | R <sup>11</sup>  |
|----------|----|----------------|------------------|
| <b>1</b> | H  | H              | CF <sub>3</sub>  |
| <b>2</b> | H  | Cl             | CF <sub>3</sub>  |
| <b>3</b> | Cl | Cl             | CF <sub>3</sub>  |
| <b>4</b> | H  | Cl             | Cl               |
| <b>5</b> | H  | Cl             | SCH <sub>3</sub> |



**1–5**



**6**

Die biologische Aktivität steigt an mit der höheren NH-Acidität und der besseren Lipoid-löslichkeit der Substanzen<sup>2,6)</sup>. Einige Beispiele zeigt die Tabelle. Im Vergleich zu den Benzimidazolen liegen die pK<sub>A</sub>-Werte der Imidazo-pyridine niedriger. Der δ-Wert des Ringstickstoffs entspricht etwa dem einer Nitrogruppe<sup>7)</sup>, und somit sind die pK<sub>A</sub>-Werte der Verbindungen **1–4** etwa 2–3 Einheiten niedriger als die der entsprechenden Benzimidazole<sup>2,3)</sup>. Die Einführung weiterer elektronegativer Substituenten in den Pyridin-Ring steigert die NH-Acidität.

Die Imidazo-pyridine **1**, **2** und **6** werden durch Cyclisierung der entsprechenden Diamino-pyridine<sup>8)</sup> mit Trifluoressigsäure/Trifluoressigsäureanhydrid dargestellt (Tab.). **3** erhält

\*) Dr. H. Röchling, Farbwerke Hoechst AG, Hauptlaboratorium.

\*\*) Dr. K. H. Büchel, Farbenfabriken Bayer AG, Forschungszentrum, Wuppertal-Elberfeld.

<sup>1)</sup> VIII. Mitteil.: W. C. Aten und K. H. Büchel, Z. Naturforsch. **25b**, 961 [1970].

<sup>2)</sup> I. Mitteil. Hemmstoffe der Photosynthese: K. H. Büchel, F. Korte, A. Trebst und E. Pistorius, Angew. Chem. **77**, 911 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. **4**, 789 (1965).

<sup>3)</sup> K. H. Büchel und W. Draber, Progress in Photosynthesis Res., Vol. III, 1777, Herausg. H. Metzner, Inst. für Chemische Pflanzenphysiologie, Tübingen 1969.

<sup>4)</sup> Shell Internat. Res. Mat. (Erf. H. Röchling, K. H. Büchel und F. Korte), Belg. Pat. 690016 vom 22. 11. 66/22. 5. 67, Deutsche Prior. 24. 11. 65.

<sup>5)</sup> Fisons Pest Control, Belg. Pat. 679235 vom 7. 4. 66/7. 10. 67, Engl. Prior. 15. 4. 65 und 17. 3. 66.

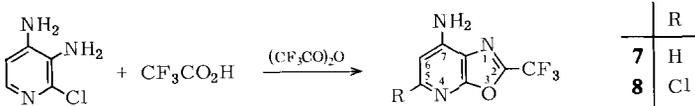
<sup>6)</sup> K. H. Büchel, W. Draber, A. Trebst und E. Pistorius, Z. Naturforsch. **21b**, 243 (1966).

<sup>7)</sup> Über die Darstellung der pK<sub>A</sub>-Werte von π-Überschuß-Heterocyclen aus den δ-Konstanten der Benzoessäure-Reihe wird an anderer Stelle berichtet: W. C. Aten und K. H. Büchel, Z. Naturforsch. **25b**, 961 [1970].

<sup>8)</sup> P. A. v. Zwieten, J. A. van Velthuisen und H. O. Huisman, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **80**, 1066 (1961); J. R. Vaughan, J. Krapcho und J. P. English, J. Amer. chem. Soc. **71**, 1885 (1949); B. A. Fox und T. L. Threlfall, Org. Syntheses **44**, 34 (1964).

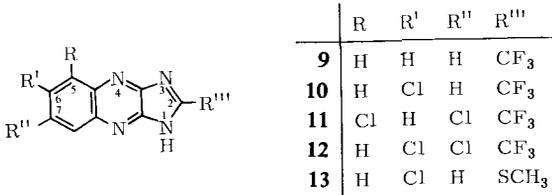
man durch Chlorierung des *N*-Oxids von **2**, das wie üblich mit Peressigsäure hergestellt wird. **4** bildet sich bei der Umsetzung des entsprechenden Oxo-imidazo-pyridins mit  $\text{POCl}_3/\text{PCl}_5$ <sup>9)</sup>.

Die Darstellung von **5** verläuft analog der Darstellung von 2-Mercaptoalkyl-benzimidazolen<sup>10)</sup>, 3,4-Diamino-pyridin wurde nach l. c.<sup>11)</sup> dargestellt; die Cyclisierung zu **6** verläuft, wie bei **2** beschrieben. Wir haben auch 2-Chlor- und 2,6-Dichlor-3,4-diamino-pyridine mit Trifluoressigsäure/Trifluoressigsäureanhydrid cyclisiert, jedoch wird dabei das labile 2-ständige Chlor eliminiert, und man erhält die Oxazolo-pyridin-Derivate **7** und **8**.



Bei Imidazo-chinoxalinen erreicht man aufgrund des zwei Stickstoffatome enthaltenden Pyrazinringes eine verstärkte Acidifizierung des Imidazolringes (vgl. Tab.).

Aus unsubstituierten bzw. chlorierten Diamino-chinoxalinen<sup>12)</sup> stellten wir durch Cyclisierung mit Trifluoressigsäure/Trifluoressigsäureanhydrid die 2-Trifluormethyl-imidazo-chinoxaline **9–12** her<sup>13)</sup>. Die Darstellung des 2-Methylmercapto-imidazo-chinoxalins **13** erfolgt analog der Darstellung von 2-Mercaptoalkyl-benzimidazolen<sup>10)</sup>.



Die  $\text{pK}_A$ -Werte und Hemmwerte der  $\text{O}_2$ -Entwicklung einiger Beispiele sind in der Tabelle aufgeführt. **12** ist mit einem  $\text{pI}_{50}$ -Wert von 8.00 einer der stärksten Photosynthesehemmer in der Reihe NH-acider Heterocyclen<sup>14)</sup>. Die Verbindungen **9–13** zeigen jedoch nur mäßige herbizide Wirksamkeit. Dieses führen wir auf die relativ niedrige Lipoidlöslichkeit der Imidazo-chinoxaline und auf Transportprobleme im Boden und in der Pflanze zurück. Für **12** wurde der Verteilungskoeffizient zwischen einem pH-7-Phosphatpuffer (0.05 *m*) und *n*-Octanol<sup>3,6)</sup> mit  $P = 51.1$  bestimmt.

9) O. Kym und L. Ratner, Ber. dtsh. chem. Ges. **45**, 3253 (1912).

10) Org. Syntheses **30**, 56 (1950); K. Futaki, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugaku Zasshi] **74**, 1365 (1954); H. Zimmer, O. Schritt und G. Rembarz, Chem. Ber. **90**, 2852 (1957).

11) E. Koenigs, G. Kinne und W. Weiß, Ber. dtsh. chem. Ges. **57**, 1177 (1924); E. Koenigs, M. Miels und H. Gurlt, ebenda **57**, 1183 (1924); E. Koenigs, H. Bueren und G. Jung, ebenda **69**, 2962 (1936).

12) O. Hinsberg und E. Schwantes, Ber. dtsh. chem. Ges. **36**, 4039 (1903). Vgl. auch E. Schipper und A. R. Day, J. Amer. chem. Soc. **73**, 5672 (1951).

13) Experimentelle Vorschrift analog der Darstellung von **2**.

14) Die wesentlich stärkere Hemmwirkung von **12** im Vergleich zu **11** wird wahrscheinlich durch die bessere Lipoidlöslichkeit von **12** verursacht.

Beziehung zwischen  $pK_A$ -Wert (gemessen in Äthanol/H<sub>2</sub>O 1:1) und der Hemmwirkung ( $pI_{50}$  = negativer Logarithmus der molaren Konzentration, die 50proz. Hemmung erzeugt) substituierter Imidazo-pyridine und Imidazo-chinoxaline auf die photosynthetische O<sub>2</sub>-Entwicklung in isolierten Chloroplasten<sup>15)</sup>

| Verbindung  | $pK_A$              | $pI_{50}$ | Schmp.   | Summenformel<br>(Mol.-Gew.)   | Analyse<br>C H N                         |
|---|---------------------|-----------|----------|---|--|
| 1 2-Trifluormethyl-3 <i>H</i> -imidazo[4.5- <i>b</i> ]pyridin                 | 7.4                 | 3.3       | 275–276° | C <sub>7</sub> H <sub>4</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub><br>(187)                    | Ber. 44.9 2.1 22.5<br>Gef. 44.3 2.3 22.1 |
| 2 6-Chlor-2-trifluormethyl-3 <i>H</i> -imidazo[4.5- <i>b</i> ]pyridin         | 6.25                | 5.6       | 293–294° | C <sub>7</sub> H <sub>3</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>3</sub><br>(221.5)                | Ber. 37.9 1.4 18.9<br>Gef. 38.0 1.8 18.9 |
| 3 6,7-Dichlor-2-trifluormethyl-3 <i>H</i> -imidazo[4.5- <i>b</i> ]pyridin     | 5.4                 | 6.7       | 209–210° | C <sub>7</sub> H <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub><br>(290.5)  | Ber. 32.8 0.8 16.4<br>Gef. 33.8 1.2 17.3 |
| 4 2,6-Dichlor-3 <i>H</i> -imidazo[4.5- <i>b</i> ]pyridin                      | zu schw.<br>löslich | 4.2       | > 360°   | C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub><br>(188)                   | Ber. 38.4 1.6 22.3<br>Gef. 38.4 1.6 22.3 |
| 5 6-Chlor-2-methylmercapto-3 <i>H</i> -imidazo[4.5- <i>b</i> ]pyridin         | 9.5                 | 5.8       | 279°     | C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> ClN <sub>3</sub> S<br>(199.5)                             | Ber. 42.2 3.0 21.1<br>Gef. 42.1 3.2 21.0 |
| 6 2-Trifluormethyl-3 <i>H</i> -imidazo[4.5- <i>c</i> ]pyridin                 | 8.3                 | 3.5       | 291°     | C <sub>7</sub> H <sub>4</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub><br>(187.0)                  | Ber. 44.9 2.1 22.5<br>Gef. 45.3 2.3 22.6 |
| 9 2-Trifluormethyl-1 <i>H</i> -imidazo[4.5- <i>b</i> ]chinoxalin              | 4.5                 | 5.4       | 265°     | C <sub>10</sub> H <sub>3</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub><br>(238.0)                 | Ber. 50.3 2.1 23.5<br>Gef. 49.8 2.2 23.7 |
| 10 6-Chlor-2-trifluormethyl-1 <i>H</i> -imidazo[4.5- <i>b</i> ]chinoxalin     | 4.2                 | 7.0       | 237°     | C <sub>10</sub> H <sub>4</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>4</sub><br>(272.5)               | Ber. 44.0 1.5 20.5<br>Gef. 44.0 1.6 20.3 |
| 11 5,7-Dichlor-2-trifluormethyl-1 <i>H</i> -imidazo[4.5- <i>b</i> ]chinoxalin | 3.3                 | 5.02      | 360°     | C <sub>10</sub> H <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub><br>(307.0) | Ber. 39.1 1.0 18.2<br>Gef. 38.8 1.4 18.1 |
| 12 6,7-Dichlor-2-trifluormethyl-1 <i>H</i> -imidazo[4.5- <i>b</i> ]chinoxalin | 4.1                 | 8.0       | 272°     | C <sub>10</sub> H <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub><br>(307.0) | Ber. 39.1 1.0 18.2<br>Gef. 39.0 1.1 18.0 |
| 13 6-Chlor-2-methylmercapto-1 <i>H</i> -imidazo[4.5- <i>b</i> ]chinoxalin     | —                   | 5.04      | 269–270° | C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> ClN <sub>4</sub> S<br>(250.5)                            | Ber. 48.0 2.9 22.4<br>Gef. 48.1 2.9 22.5 |

## Beschreibung der Versuche

6-Chlor-2-trifluormethyl-3*H*-imidazo[4.5-*b*]pyridin (2): 200 g 5-Chlor-2,3-diamino-pyridin werden unter schwachem Rühren in 1200 ccm *Trifluoressigsäure* eingetragen. Über die Lösung leitet man 10 Min. einen schwachen CO<sub>2</sub>-Strom. Danach tropft man unter weiterem Rühren 584 g *Trifluoressigsäureanhydrid* zu, erhitzt 2 Stdn. am Intensivkühler unter Ausschluß von Feuchtigkeit unter Rückfluß, destilliert die *Trifluoressigsäure* bei Normaldruck ab und erhitzt den Rückstand in einem Ölbad von 200°, bis keine *Trifluoressigsäure* mehr abdestilliert. Der kristalline Rückstand liefert aus Äthanol 241 g (78%) farblose Kristalle, Schmp. 293–294° (Analyse siehe Tab.).

UV (Methanol):  $\lambda_{\max}$  199, 293 m $\mu$  ( $\lg \epsilon = 4.74, 4.06$ ).

6,7-Dichlor-2-trifluormethyl-3*H*-imidazo[4.5-*b*]pyridin (3): 7.5 g 6-Chlor-2-trifluormethyl-3*H*-imidazo[4.5-*b*]pyridin-*N*-oxid (2-*N*-Oxid) und 5.0 g PCl<sub>5</sub> werden gut gemischt, in einem Sublimationsapparat langsam auf 110° erhitzt und 10 Min. dabei belassen. Die erhaltenen 3.1 g (37%) Sublimat ergeben aus Äthanol/Wasser sowie aus Ligroin (100–140°) farblose Kristalle vom Schmp. 208–209° (Analyse s. Tab.).

NMR (Dimethylsulfoxid):  $\tau$  1.60, was einer Chlorsubstitution in 7-Stellung entspricht.

UV (Methanol):  $\lambda_{\max}$  200, 298 m $\mu$  ( $\lg \epsilon = 4.68, 4.17$ ).

<sup>15)</sup> Wir danken Herrn Prof. Dr. A. Trebst, Bochum, und Herrn Dr. P. A. Gabbott, Woodstock Agricultural Research Centre, Sittingbourne/Kent, für die Durchführung der Photosyntheseversuche.

*2-Trifluormethyl-7-amino-oxazolo[5.4-b]pyridin (7)*: 9.0 g *2-Chlor-3,4-diamino-pyridin* werden in einem Gemisch von 90 ccm *Trifluoressigsäure* und 45 ccm *Trifluoressigsäureanhydrid* gelöst. Über die Lösung leitet man 10 Min. einen schwachen CO<sub>2</sub>-Strom und erhitzt dann 3 Stdn. unter Rückfluß. Anschließend destilliert man das überschüssige Trifluoressigsäure-Anhydrid-Gemisch ab, erhitzt den Rückstand 1 Stde. auf 205° Badtemp. und kristallisiert aus Äthanol um. Ausb. 5.0 g (40%), Schmp. 319—320°.

C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O (203.0) Ber. C 41.3 H 1.97 N 20.7 Gef. C 41.6 H 2.7 N 20.4

Die Substanz enthält kein Chlor und weist im IR-Spektrum NH<sub>2</sub>-Banden bei 3450/cm auf. Im NMR-Spektrum in Trifluoressigsäure liegen die NH-Signale im Bereich des Lösungsmittels, jedoch sind 2 Protonen bei  $\tau$  1.95 und 2.50 nachweisbar (A.B-Spektrum), die denen in 5- und 6-Stellung des Oxazolo-pyridins entsprechen.

*5-Chlor-7-amino-2-trifluormethyl-oxazolo[5.4-b]pyridin (8)* wurde analog **7** dargestellt. Schmp. 158—160°.

C<sub>7</sub>H<sub>3</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O (237.5) Ber. C 35.40 H 1.26 N 17.7 Gef. C 35.3 H 1.5 N 17.2

[312 + 313/70]