

Neue Cyanoisothioharnstoffe als Pflanzenschutzmittel

Rita Földényi^{1,*} und József Dudás²

¹ CHEMPRO Vegyipari Kutató-fejlesztő kft., Egyetem u. 8., H-8200 Veszprém, Ungarn

² Nehézvegyipari Kutató Intézet, Wartha Vince u. 1., H-8200 Veszprém, Ungarn

New Cyano-Isothiureas as Pesticides

Summary. Some new cyano-isothiureas were synthesized by several methods. Instead of the well-known pharmacological effect the pesticidal activity was studied.

Keywords. Cyano-isothiourea; Pesticide.

Einleitung

Cyanimidodithiokohlensäuredimethylester (**1**) tritt häufig als Zwischenprodukt in der Arzneimittelerzeugung auf [1–3]. In letzter Zeit sind einige seiner Derivate auch als Pflanzenschutzmittel bedeutsam geworden. Darunter befinden sich solche Cyanoisothioharnstoffe, in denen eine Methylthiogruppe durch eine Amino-Gruppierung ersetzt ist. Derartige Verbindungen weisen im allgemeinen Herbizid-, Insektizid-, Akarizid- und Nematizidaktivität auf [4–6].

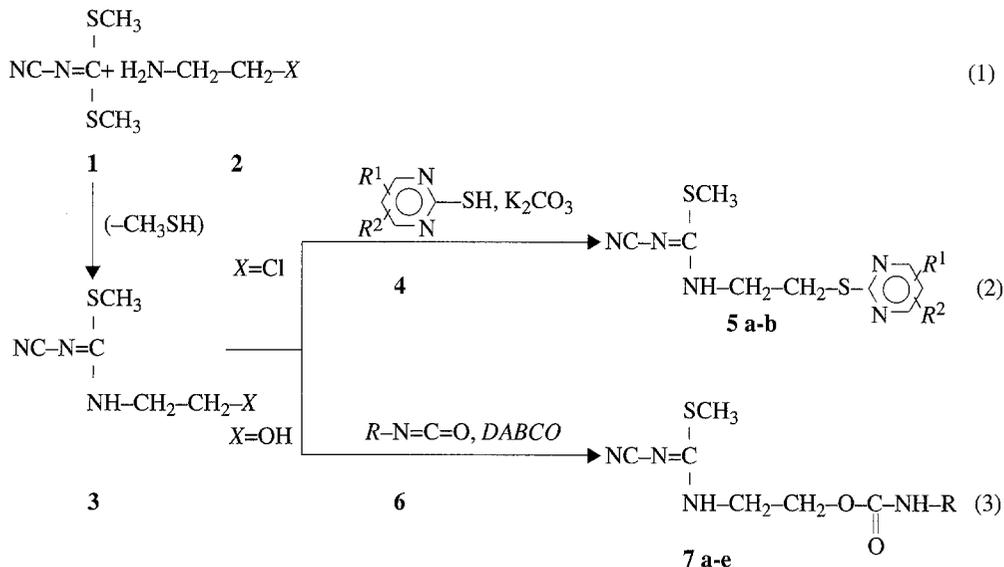
Im Rahmen dieser Arbeit soll eine Reihe neuer Cyanoisothioharnstoffe vorgestellt werden, bei denen unterschiedlich substituierte Pyrimidin- und Carbamat-Gruppierungen vorliegen. Durch den Einsatz solcher Substituenten verspricht man sich pestizide Wirkung der neuen Substanzen, da analoge Modifikationen bei anderen Verbindungstypen zu wertvollen Wirkstoffen führten [7].

Ergebnisse und Diskussion

Die Zielverbindungen **5**, **7** und **10** können auf zwei unterschiedlichen Wegen erhalten werden. Der Cyanimidodithiokohlensäuredimethylester (**1**) dient jeweils als Startkomponente.

Bei der Methode A wird **1** mit den entsprechend substituierten Ethylaminen ($X = \text{Cl}, \text{OH}$) **2** zur Reaktion gebracht. Dabei kann die Bildung von Isothioharnstoff-Derivaten **3** beobachtet werden [Gl. (1), Schema 1] [8, 9].

Methode A



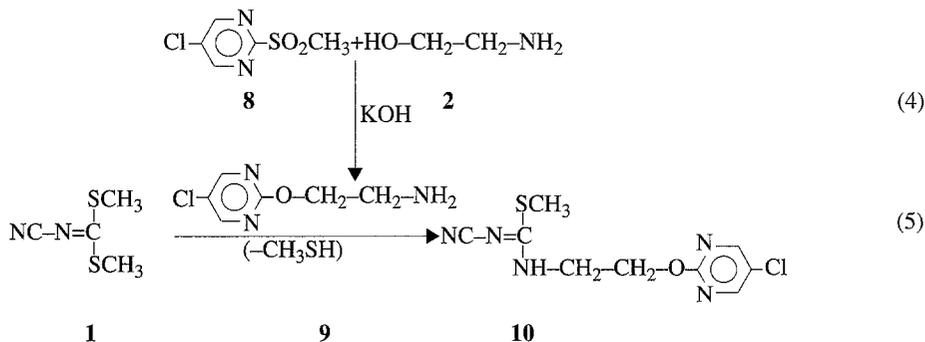
| | 5a | b | | 7a | b | c | d | e |
|-------------|-------------------|---------|-------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--|---|
| R^1 | 4-CH ₃ | H | R | -C ₂ H ₅ | -C ₆ H ₁₁ | -C ₆ H ₅ | -C ₆ H ₃ (<i>m,p</i>)Cl ₂ | -SO ₂ -C ₆ H ₅ |
| R^2 | 6-CH ₃ | 5-Cl | | | | | | |
| Schmp. (°C) | 142-145 | 159-164 | Schmp. (°C) | 113-115 | 158-164 | 126-131 | 87-89 | 166-171 |

Schema 1

Im Falle von Cl als Substituent [8] reagiert der Isothioharnstoff **3** bei gleichzeitiger Anwesenheit von K_2CO_3 mit 2-Thiopyrimidin (**4**) in Ethylmethylketon, das als Lösungsmittel eingesetzt wird [Gl. (2), Schema 1].

Wenn am Isothioharnstoff **3** eine OH-Gruppe lokalisiert ist ($X = \text{OH}$), [8, 9], verläuft die Reaktion in *THF* mit Alkyl- bzw. Arylisocyanaten nur in Gegenwart katalytischer Mengen von 1,4-Diazabicyclo[2.2.2.]octan (*DABCO*) erfolgreich (Gl. 3). Es ist zu bemerken, daß die Umsetzungen mit Arylisocyanaten bereits bei Raumtemperatur realisierbar sind, Alkylisocyanaten können dagegen erst nach längerem Erhitzen (8–15 h) unter Rückfluß zur Reaktion gebracht werden.

Methode B



Schema 2

Die Methode B beschreibt die Umsetzung von **1** mit 2-(5-Chlorpyrimidin-2-yl)-oxyethylamin (**9**) [Gl. (5), Schema 2], das aus 5-Chlor-2-methylsulfonylpyrimidin (**8**) und 2-Hydroxyethylamin (**2**) im basischen Reaktionsmedium (KOH) hergestellt wurde (Gl. (4)). Die Verbindung **10** konnte in Ethanol synthetisiert werden (Gl. (5)), jedoch verläuft die Eliminierungsreaktion des Methylmercaptans bedeutend langsamer, als bei der Methode A (Gl. (1)). Dieser Effekt ist wahrscheinlich auf die geringere Löslichkeit von **9** in Ethanol zurückzuführen.

Die derart (Methode A und B) dargestellten neuen Isothioharnstoff-Derivate **5**, **7**, **10** wiesen bei biologischen Untersuchungen unterschiedliche Pestizidaktivität auf. Neben einer schwachen Insektizidwirkung wurde hauptsächlich Fungizidaktivität festgestellt (in 1 000 mg/l Konzentration gegen *Podosphaera leucotricha*, *Uromyces appendiculatus*, *Erwinia carotovora*).

Abschließend soll auf die Wirksamkeit der Verbindungen im Detail eingegangen werden. Unter den pyrimidinsubstituierten Isothioharnstoff-Verbindungen ist für das 5-chlor-2-oxy-substituierte Derivat **10** eine höhere Aktivität als für die 2-thio-analoge Substanzen **5** nachweisbar. Die Isothioharnstoff-Vertreter, die eine Carbamat-Gruppierung enthalten (**7**), zeigen bei biologischen Testreihen fungizide Wirkung. Eine Ausnahme bildet die eine Benzolsulfonyl-Gruppe enthaltende Verbindung **7e**, die gegen *Megoura viciae* Insektizidaktivität aufweist. Diese Eigenschaft ist von der Substanzklasse der Cyanoisothioharnstoffe bekannt [5, 6].

Zusammenfassend soll nochmals hervorgehoben werden, daß bei den von uns beschriebenen neuen, unterschiedlich substituierten Cyanoisothioharnstoff-Derivaten erstmalig Fungizidaktivität nachgewiesen werden konnte.

Experimenteller Teil

N-Cyano-*S*-methyl-*N'*-[2-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)thioethyl]isothioharnstoff (**5a**)

3,0 g (0,017 mol) *N*-Cyano-*S*-methyl-*N'*-(2-chlorethyl)isothioharnstoff werden in Ethylmethylketon mit 2,8 g (0,02 mol) 4,6-Dimethyl-2-thiopyrimidin in Gegenwart von 2,8 g (0,02 mol) K_2CO_3 versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 3,5 h am Rückfluß erhitzt und gerührt, anschließend nach dem Abkühlen filtriert und eingeengt. Den erhaltenen Reaktionsrückstand nimmt man in Chloroform auf, wäscht mit Wasser und trocknet über $MgSO_4$. Die Kristallisation wird aus einem Chloroform/Hexan-Lösungsgemisch durchgeführt. Ausbeute: 1,6 g (33%). Schmp. 142–145 °C. 1H -NMR ($CDCl_3/DMSO$): 2,5 (3 H, s, CH_3), 8,0 (1 H, s br., NH), 3,1–3,85 (4 H, m, CH_2-CH_2), 2,4 (6 H, s, 4,6- CH_3), 6,75 (1 H, s, 5-H). IR (KBr): ν [(N)–C \equiv N] 2 179, ν (C=N) 1 562 cm^{-1} .

N-Cyano-*S*-methyl-*N'*-2-(ethylcarbamoyl)oxyethylisothioharnstoff (**7a**)

3,2 g (0,02 mol) *N*-Cyano-*S*-methyl-*N'*-(2-hydroxyethyl)isothioharnstoff wurden mit 2,7 g (0,04 mol) Ethylisocyanat in 40 ml THF in Gegenwart von 0,1 g DABCO 12 h am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch bis zur Trockene eingeengt, der Rückstand in Isopropanol erneut gelöst und bei 0 °C zur Kristallisation gebracht. Ausbeute: 2,5 g (54%). Schmp. 113–115 °C. 1H -NMR ($CDCl_3$): 2,55 (3 H, s, CH_3), 7,55 (1 H, s br., NH), 3,55 (2 H, m, NH– CH_2-CH_2), 4,25 (2 H, t, CH_2-CH_2-O), 5,2 (1 H, s br., NH), 3,25 (2 H, q, CH_2-CH_3), 1,15 (3 H, t, CH_2-CH_3). IR (KBr): ν [(N)–C \equiv N] 2 188, ν (C=N) 1 550, ν [(O)–C(=O)–(N)] 1 695, ν_{as} [C–O–(C=O)] 1 270, ν_s [C–O–(C=O)] 1 155, Amid II 1 559, Amid V 680, Amid VI 622 cm^{-1} .

N-Cyano-*S*-methyl-*N'*-[2-(5-chlor-pyrimidin-2-yl)oxyethyl]-isothioharnstoff (**10**)

3,0 g (0,05 mol) KOH werden in 50 ml Wasser gelöst und mit 3,1 g (0,05 mol) Ethanolamin gemischt. Diese Reaktionslösung wird bei Raumtemperatur portionsweise mit 9,6 g (0,05 mol) 2-Methylsul-

phenyl-5-chlorpyrimidin versetzt. Die gebildete Suspension wandelt sich in eine hellgelbe homogene Lösung um (schwach exotherm). Im Verlauf der weiteren Reaktion (2 h) kann die Bildung weißer Kristalle beobachtet werden. Das Rohprodukt filtriert man ab und löst es erneut in 30 ml 6.7%iger HCl. Anschließend wird die wäßrige Lösung mit Chloroform ausgeschüttelt, die wäßrige Phase abgetrennt und mit einer 0.1 M NaOH-Lösung neutralisiert. Die ausgeschiedenen Kristalle werden durch Filtration isoliert und an der Luft getrocknet. Ausbeute: 3.0 g **9** (35%). Schmp. 182–183 °C.

Diese 3.0 g (0.017 mol) **9** werden in Ethanol suspendiert, 2.5 g (0.017 mol) **1** hinzugegeben und unter Rückfluß 8 h erhitzt. Anschließend wird der Reaktionslösung wiederholt eine kleine Menge **9** (0.8 g, 0.005 mol) zugesetzt und weitere 6 h am Rückfluß erwärmt. Wenn das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt ist, überführt man den Kristallschlamm auf eine Nutsche. Der abgetrennte Feststoff wird in heißem Ethanol gelöst und durch den Zusatz von Diethylether in der Kälte kristallisiert. Ausbeute: 1.9 g (41% auf **1**). Schmp. 189–190 °C. ¹H-NMR (DMSO): 2.6 (3 H, s, CH₃), 8.6 (1 H, s br., NH), 3.75 (2 H, t, NH–CH₂–CH₂), 4.5 (2 H, t, CH₂–CH₂–O), 8.7 (2 H, s, 4,6-H). IR (KBr): ν [(N)–C \equiv N] 2180, ν (C=N) 1550 cm⁻¹.

Die ¹H-NMR-Spektren (TMS, δ /ppm) der Verbindungen wurden mit einem Varian EM 360A Spektrometer und die entsprechenden IR-Spektren mit einem Spektralphotometer des Typs Pye Unicam SP-2000 aufgezeichnet.

Dank

Wir danken den Herren Gábor Szalontai für die ¹H-NMR-Spektren, Zoltán Simon für die IR-Aufnahmen und János Enisz für die biologischen Untersuchungen.

Literatur

- [1] LEK Tovarna Farmakocevtskih in Kemicnih Izdelkov (1979) DE 2 916 610
- [2] Richter Gedeon Vegyészeti Gyár (1986) EP 177 054
- [3] Ludwig Heumann & Co. (1985) DE 3 404 819
- [4] Dow Chemical Co. (1987) US 4 684 398
- [5] Ciba Geigy AG (1988) GB 2 201 596
- [6] Ciba Geigy AG (1989) EP 303 570
- [7] Wegler R. (Hrsg.) (1970–1982) Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel, Bd. 1–8. Springer, Berlin Heidelberg New York
- [8] Fujimoto Pharmaceutical Co. Ltd. (1982) JP 82 09 760
- [9] CRC Compagnia di Ricerca Chimica S.A. (1979) Belg. 876 201

Eingegangen 18. Januar 1991. Angenommen 14. Februar 1991