

## **SYNTEZA I TRANSFORMACJE SULFONÓW HALOGENOMETYLOFENYLOWYCH W NOWE ZWIĄZKI O DZIAŁANIU BIOCYDOWYM**

**dr inż. Zbigniew Ochal**

*Zakład Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych, Wydział Chemiczny, Politechnika  
Warszawska*

Sulfony halogenometyloarylowe mają różnorodne zastosowania w zależności od grup funkcyjnych występujących w pierścieniu benzenowym oraz rodzaju i ilości atomów chlorowca w grupie halogenometylosulfonylowej. Są one stosowane jako biocydy o aktywności fungicydowej, herbicydowej, insektycydowej lub algicydowej. Znajdują zastosowanie w wielu reakcjach o dużym znaczeniu praktycznym, z których najważniejsze to: zastępcze nukleofilowe podstawienie wodoru (VNS), kondensacja Darzens'a, alkiłowanie i cykloalkilowanie. Sulfony halogenodifluorometylofenylowe są czynnikami difluorometylującymi i mogą być prekursorami difluorokarbenu.

Celem moich badań była synteza i transformacje sulfonów halogenometylofenylowych w nowe pochodne o spodziewanej czynności biocydowej. Syntezowane sulfony zawierały atomy fluoru, chloru, bromu i jodu. Szczególną uwagę zwróciłem na sulfony di- i trihalogenometylofenylowe, zawierające co najmniej dwa różne atomy chlorowca w grupie metylosulfonylowej. Dane literaturowe dotyczące tego typu sulfonów są nieliczne. Dotychczasowe metody ich otrzymywania polegają głównie na reakcji fenylotoli lub difenylosulfidów z pochodnymi halogenometanu i prowadzą najczęściej do mieszanin produktów. Opracowałem trzy nowe metody syntezy sulfonów trihalogenometylofenylowych i jedną dotyczącą syntezy dihalogenometylofenylowych zawierających atom fluoru w grupie halogenometylosulfonylowej. Produkty otrzymywane według tych procedur są łatwe do wydzielenia i na ogół powstają z wysokimi wydajnościami. Pierwsza z nich polega na zastosowaniu chloranu(I) lub bromianu(I) sodu jako czynnika halogenującego sulfony metylo-, mono- i dihalogenometylofenylowe i prowadzi do pochodnych trihalogenometylofenylowych. Proces prowadzi się bez rozpuszczalników organicznych, a więc zgodnie z założeniami zielonej chemii. Zastosowanie chloranu(I) i bromianu(I) sodu okazało się również skuteczne, gdy jako substraty stosowano sulfidy halogenometylofenylowe. W tym przypadku produktami były również sulfony

trihalogenometylofenylowe, tworzące się w wyniku procesu oksydacyjnego chlorowania sulfidów. Kolejna metoda dotyczy otrzymywania sulfonów trihalogenometylofenylowych zawierających atomy jodu. Proces polega na jodowaniu sulfonów dihalogenometylowych przy użyciu bromku jodu w bezwodnym środowisku zasadowym. Najlepsze rezultaty uzyskiwano w przypadku sulfonu difluoro-, i dichlorometylofenylowego. Ostatnia metoda dotyczy fluorowania sulfidów monohalogenometylofenylowych przy użyciu fluorowodoru tetrabutylamonowego, prowadząca z dobrymi wydajnościami do sulfidów fluorohalogenometylofenylowych, które utleniano dalej do sulfonów.

Otrzymane sulfony przekształcano następnie w połączenia o potencjalnej aktywności biocydowej. Po wprowadzeniu jednej lub dwóch grup nitrowych do pierścienia fenylowego, zawierającego atom chlorowca stwierdzono, że ulegał on z łatwością aromatycznej substytucji nukleofilowej z amoniakiem, hydrazyną, aminami, fenolami, fenylotiolami i innymi czynnikami nukleofilowymi, dając produkty podstawienia z wysokimi wydajnościami. Reaktywność chlorowca wzrastała wraz z liczbą atomów halogenu w grupie halogenometylosulfonylowej. Po zredukowaniu grupy nitrowej uzyskane pochodne 1,2-diaminy, 2-aminotiolu i 2-aminofenolu cyklizowano do pochodnych benzimidazolu, benzotriazolu, benzotiazolu i benzoksazolu. Wykazano, że reakcje syntezy benzoazoli przebiegają szybciej i z wyższymi wydajnościami gdy zastosowano wspomaganie mikrofalami. Pochodne 2-aminobenzimidazolu i benzimidazol-2-tiolu przekształcano w trójcykliczne układy benzyldenotiazolo[3,2-a]benzimidazol-3(2H)-onu i benzylidenoimidazolo[3,2-a]benzimidazol-3(2H)-onu. Sulfony halogenometylo-4-chloro-3-nitrofenylowe po zredukowaniu grupy nitrowej przekształcano w reakcji z optycznie czynnymi chlorkami kwasów 2-fenoksypropionowych w odpowiednie optycznie czynne amidy tych kwasów. Sulfony difluoro- i difluorochlorometylo-4-chloro-3-nitrofenylowe w reakcji z 4-aminofenolem, a następnie z optycznie czynnymi estrami kwasu 2-tosyloksymlekowego dawały optycznie czynne pochodne kwasu 2-(halogenometylofenyloaminofenoksy)propionowego. Optycznie czynne pochodne benzoazoli z ugrupowaniami halogenometylosulfonylowymi, zawierające w pozycji 2 reszty kwasów 2-fenoksypropionowych, otrzymywano w reakcji pochodnych 1,2-fenylodiaminy, 2-aminofenolu lub 2-aminofenylotiolu z kwasami (*R*) i (*S*)-2-fenoksypropionowymi. Skuteczne okazało się zastosowanie w tych reakcjach mikrofal. Inna droga syntezy enancjomerów (*R*) tych benzoazoli, polegała na reakcji pochodnych 1,2-fenylodiaminy z kwasem (*S*)-mlekowym, następnie poprzez ester tosyloksy utworzonego hydroksyetylobenzoazolu i

reakcję z chlorowcofenolami uzyskiwano zamierzone połączenia z dobrymi nadmiarami enancjomerycznymi.

W sumie zsyntezowano ok. 800 nowych związków i poddano je badaniom testowym na ich aktywność biologiczną. Wysoką aktywnością fungicydową charakteryzowały się pochodne z ugrupowaniami chlorodibromo-, bromodichloro-, difluorjodo- oraz trifluorometylosulfonyłowymi. Są to pochodne 2-nitroaniliny, 2,6-dinitroaniliny i eteru difenyłowego. Do praktycznego zastosowania zakwalifikowane zostały dwa, które w dawce 100g/ha skutecznie zwalczają pięć gatunków patogennych grzybów w uprawach zbóż, kukurydzy i ziemniaków. Skutecznymi herbicydami okazały się pochodne benzimidazolu, z grupami chloro-, chlorodifluoro-, difluoro- i trifluorometylosulfonyłowymi w pozycji 5 i grupą metylową lub trifluorometylową w pozycji 2. Wysoką aktywnością herbicydową charakteryzowały się również enancjomery (*R*) pochodnych benzimidazolu i benzotiazolu z grupami chloro- i fluorometylosulfonyłowymi w pozycji 5 i ugrupowaniami (1-fenoksy)etyłowymi w pozycji 2. Dwa z nich zostały zakwalifikowane jako perspektywiczne herbicydy. Pochodne benzimidazolu i benzotiazolu z grupami halogenometylosulfonyłowymi posiadały też wysoką aktywność bakteriobójczą, okazały się także aktywnymi związkami przeciwko chorobotwórczym drożdżakom *Candida albicans* powodującym kandydozy.