

A new benzimidazole and benzothiazole derivatives containing phenoxy moiety with herbicidal activity

Nowe pochodne benzimidazolu i benzotiazolu z ugrupowaniem fenoksylowym o aktywności herbicydowej

Zbigniew Ochal¹, Maria Krawczyk²

Summary

A series of new substituted benzimidazole and benzothiazole containing phenoxy moiety and halogenomethylsulfonyl groups were synthesized. Biological activity of synthesized compounds was evaluated in screening tests. The (*R*) enantiomers of benzothiazole derivatives containing difluoromethylsulfonyl groups in the benzene ring and phenoxy moiety in the imidazole skeleton exhibited good herbicidal activity.

Key words: benzimidazole, benzothiazole derivatives, herbicides, screening

Streszczenie

Zsyntezowano nowe pochodne benzoimidazolu i benzotiazolu zawierające w pozycji 2 ugrupowania fenoksyetylowe, a w pierścieniu benzenowym grupy fluorometylosulfonylowe. Oceniono aktywność biologiczną związków w doświadczeniach skryningowych. Najwyższą aktywność chwastobójczą wykazywały enancjomery (*R*) pochodnych benzotiazolu zawierające w pierścieniu benzenowym ugrupowanie difluorometylosulfonylowe, a w pierścieniu imidazolowym grupy fenoksyetylowe.

Słowa kluczowe: pochodne benzimidazolu, pochodne benzotiazolu, aktywność chwastobójcza, skryning

¹ Politechnika Warszawska
Wydział Chemiczny
Noakowskiego 3, 00-664 Warszawa
ochal@ch.pw.edu.pl

² Instytut Przemysłu Organicznego
Anopol 6, 03-236 Warszawa

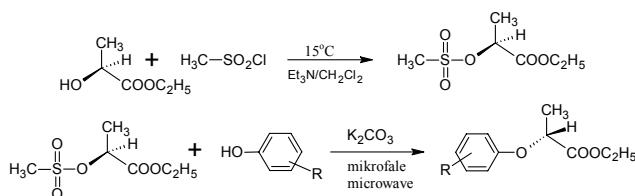
Wstęp / Introduction

W ramach prac poszukiwawczych nad nowymi środkami ochrony roślin podjęto badania nad otrzymywaniem nowych pochodnych benzimidazolu i benzotiazolu zawierających w pozycji 2 ugrupowania fenoksyetylowe, a w pierścieniu benzenowym grupy halogenometylosulfonylowe. Wybór podyktowany był tym, że pochodne benzimidazolu i benzotiazolu są związkami aktywnymi biologicznie i są stosowane jako agrochemikalia. Kwasy fenoksyalkilokarboksylowe i ich pochodne są znanyimi herbicydami i regulatorami wzrostu roślin, stosowanymi powszechnie do zwalczania chwastów dwuliściennych w uprawach zbóż. Ugrupowania halogenometylosulfonylowe występujące w syntezowanych połączeniach nadawały w wielu przypadkach pochodnym aromatycznym interesującą aktywność pestycydową (Ochal i wsp. 1994). Do syntezy stosowano enancjomery (*R*) kwasów fenoksypropionowych, odpowiedzialnych za aktywność herbicydową, uzyskując 2-fenoksyetylopochodne benzimidazolu i benzotiazolu również o konfiguracji *R* z dobrymi nadmiarami enancjomerycznymi.

Materiały i metody / Materials and methods

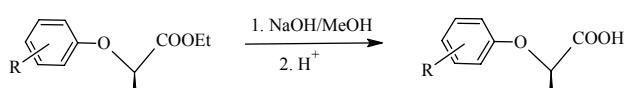
Syntiza pochodnych benzimidazolu

Kwasy (*R*)-fenoksypropionowe otrzymywano wychodząc z handlowego (*S*)-(-)-mleczanu etylu, który w reakcji z chlorkiem metylu przekształcano w ester – (*S*)-2-(metylosulfonyloksy)propionian etylu (Ochal i wsp. 2010). Ester ten poddawano następnie w środowisku zasadowym reakcji typu S_N2 z podstawionymi fenolami, przebiegającej z inwersją konfiguracji. Uzyskano estry kwasów 2-fenoksypropionowych o konfiguracji (*R*) z wysokimi wydajnościami i dobrymi nadmiarami enancjomerycznymi. Produkty oczyszczano przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem. Syntezę kwasów (*R*)-(+)2-fenoksypropionowych przedstawia rysunek 1.



Rys. 1. Syntiza estrów etylowych kwasów (*R*)-2-fenoksypropionowych
Fig. 1. Synthesis of (*R*)-2-phenoxypropionic acids ethyl esters

Estry te hydrolizowano do kwasów (*R*)-2-fenoksypropionowych stosując wodno-metanolowy roztwór wodorotlenku sodowego (rys. 2).



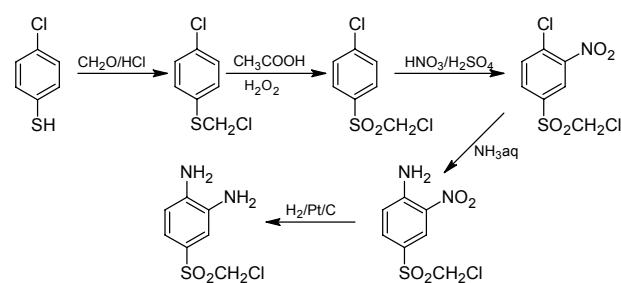
Rys. 2. Syntiza kwasów (*R*)-2-fenoksypropionowych
Fig. 2. Synthesis of (*R*)-2-phenoxypropionic acids

Uzyskane kwasy stosowano do syntezy pochodnych benzimidazolu i benzotiazolu w reakcjach z pochodnymi aniliny. Cyklizację pochodnych benzimidazolu i benzotiazolu prowadzono w warunkach metody Phillipsa stosując 6N kwas chlorowodorowy (Ochal i wsp. 2012). Reakcje prowadzono w temperaturze 100°C, w czasie od 2 do 8 godzin. Produkty wydzielano z wydajnościami od 65 do 96% (rys. 3).



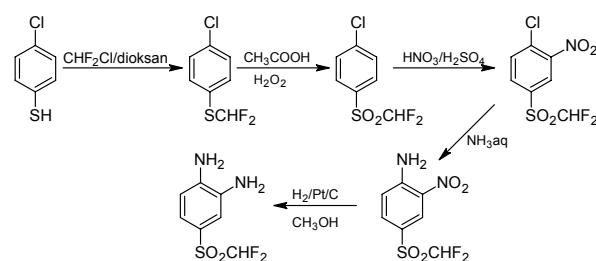
Rys. 3. Syntiza pochodnych (*R*)-2-(1-fenoksyetylo)benzimidazolu i benzotiazolu
Fig. 3. Synthesis of (*R*)-2-(1-phenoxyethyl)benzimidazole and benzothiazole derivatives

Pochodną 4-chlorometylosulfonylo o-fenylenodiaminy otrzymano w wieloetapowej syntezie według sekwencji przemian, którą przedstawia rysunek 4.



Rys. 4. Syntiza 4-chlorometyl sulfonylo-o-fenylenodiaminy
Fig. 4. Synthesis of 4-chloromethylsulfonyl-o-phenylenediamine

4-chlorotiofenol przekształcono w sulfid chlorometylowo-4-chlorofenylowy, który utleniono do sulfonu nadtlenkiem wodoru w kwasie octowym, a po znitrowaniu poddano reakcji typu $S_{N}Ar$ z amoniakiem. Uzyskaną pochodną 2-nitroaniliny zredukowano katalitycznie wodorem do stosowanej w syntezach benzoimidazoli diaminy (Ochal i wsp. 1994). 4-difluorometylosulfonylo-o-fenylenodiaminę syntezowano zgodnie ze schematem przedstawionym na rysunku 5.



Rys. 5. Syntiza 4-difluorometylosulfonylo-o-fenylenodiaminy
Fig. 5. Synthesis of 4-difluoromethylsulfonyl-o-phenylenediamine

Substratem był również 4-chlorotiofenol, który przekształcono w reakcji z chlorodifluorometanem w sulfid difluorometylowo-4-chlorofenylowy (Ochal i Trojanowska 2008). Dalsze postępowanie prowadzące do otrzymania 4-difluorometylosulfonylo-1,2-fenylodiaminy było analogiczne, jak w poprzedniej syntezie.

Metody oceny działania chwastobójczego

Aktywność chwastobójczą związków na różnych gatunkach chwastów badano w doświadczeniach wazonowych, w warunkach szklarniowych, w 4 powtórzeniach. Podłoże stanowiła gleba typu piasek gliniasty lekki, zawartość próchnicy 2,8%, pH (HCl) 6,7.

Do wazonów płaskich o powierzchni 24 × 30 cm i pojemności 3 l wysiano po około 20 nasion chwastów każdego gatunku. Badane ziązki w postaci roztworów acetonowo-wodnych z dodatkiem środka powierzchniowego Tween 20 (0,1% v/v) aplikowano przedwschodowo lub powschodowo na rośliny w fazie 2–4 liści, przy użyciu kabinowego opryskiwacza laboratoryjnego (TeeJet60,

ciśnienie robocze 0,2 MPa, objętość cieczy roboczej 300 l/ha). Temperatura w czasie wegetacji wynosiła 20–25°C, a długość dnia i nocy 16/8 godzin. Ocenę działania chwastobójczego oceniano wizualnie po 18 dniach od aplikacji w procentach, przyjmując obiekt kontrolny jako 100.

Wyniki i dyskusja / Results and discussion

Wiele związków spośród nowych pochodnych halogenometylosulfonylobenzoazoli wykazało bardzo dobry działanie chwastobójcze. Najwyższą aktywność wykazywały enancjomery (*R*) pochodnych benzotiazolu zawierające w pierścieniu benzenowym ugrupowanie difluorometylosulfonylowe, a w pierścieniu imidazolowym grupy fenoksyetylowe. Ziązki były pobierane zarówno poprzez liście, jak i korzenie chwastów, ale większość związków wykazywała lepsze działanie po aplikacji powschodowej (tab. 1).

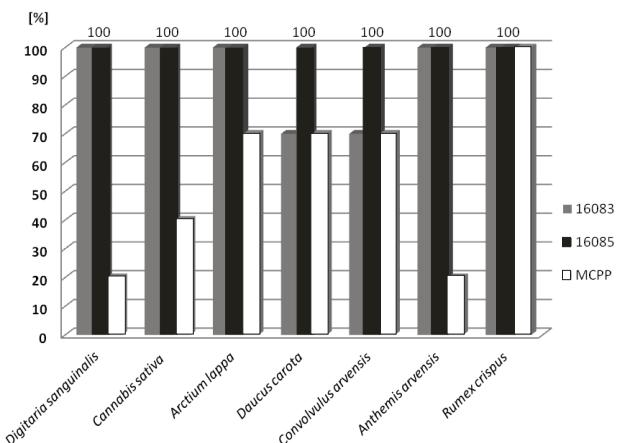
Tabela 1. Aktywność chwastobójcza nowych pochodnych benzimidazolu i benzotiazolu
Table 1. Herbicidal activity of new benzimidazole and benzothiazole derivatives

Związek Compound	X	R ¹	R	Rodzaj aplikacji Application	zniszczenie chwastów – weed control [%]													Średnio dla gatunków Mean for species	Liczba gatunków dobrze zwalczanych (≥ 85%) Number of good controlled species (≥ 85%)
					<i>Amaranthus retroflexus</i>	<i>Apera spica-venia</i>	<i>Galium aparine</i>	<i>Papaver rhoes</i>	<i>Galinsoga parviflora</i>	<i>Chenopodium album</i>	<i>Plantago lanceolata</i>	<i>Brassica nigra</i>	<i>Polygonum nodosum</i>	<i>Stellaria media</i>					
16012	NH	SO ₂ CH ₂ Cl	2,4-Br ₂	g	100	20	40	40	100	100	40	100	40	70	65	4	8		
				n	100	10	90	100	100	100	55	100	100	100	100	85	8		
16014	NH	SO ₂ CH ₂ Cl	3,4-Cl ₂	g	100	40	60	100	100	100	70	100	100	100	100	87	7	8	
				n	100	30	55	100	100	100	100	100	100	100	100	100	89		
16015	NH	SO ₂ CH ₂ Cl	2-CH ₃ -4-Cl	g	100	20	55	100	70	100	100	100	40	100	79	6	8		
				n	100	20	95	100	100	100	70	100	100	100	100	89	8		
16016	S	SO ₂ CH ₂ Cl	3,4-Cl ₂	g	70	70	100	100	100	100	70	100	70	100	100	88	6	8	
				n	100	20	100	100	100	100	40	100	100	100	100	86	8		
16083	S	SO ₂ CHF ₂	3,4-Cl ₂	g	100	20	95	100	100	100	20	100	100	100	100	84	8	10	
				n	100	95	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100		
16084	S	SO ₂ CHF ₂	4-Cl	g	100	20	55	100	70	70	20	100	20	70	63	3	8		
				n	100	60	95	100	100	100	60	100	100	100	100	92			
16085	S	SO ₂ CHF ₂	4-Br	g	100	40	55	100	40	100	55	70	100	100	100	76	5	10	
				n	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100		
MCPP-P	-	-	-	g	70	20	30	40	100	70	20	40	40	40	40	47	1	8	
				n	100	45	100	100	100	100	65	100	100	100	100	92	8		

g – doglebowo – soil, n – dolistnie – foliar

Najwyższą skuteczność chwastobójczą stwierdzono dla związków 16083 i 16085 ($R = 3,4\text{-Cl}_2, \text{Br}$). W dawce 2 kg/ha, w zabiegu powschodowym całkowicie zniszczonych zostało 10 wszystkich testowanych gatunków chwastów, w tym: przytulia czepna (*Galium aparine*), mak polny (*Papaver rhoeas*), rdest kolankowaty (*Polygonum nodosum*), szarłat szorstki (*Amaranthus retroflexus*), babka lancetowata (*Plantago lanceolata*) i odpowiednio 8 i 5 gatunków w zabiegu doglebowym. Dobrą aktywność obydwa związki wykazały również wobec miotły zbożowej (*Apera spica-venti*). Ich skuteczność była wyższa niż wzorcowego środka handlowego MCPP, głównie z powodu absorpcji również poprzez glebę (mekoprop pobierany jest głównie przez liście i łodygi). Pozostałe związki dobrze zwalcały 8 spośród 10 zastosowanych gatunków chwastów, głównie dwuliściennych, w zabiegu nalistnym i około 4–6 gatunków w zabiegu doglebowym.

W dawce 1 kg/ha w zabiegu dolistnym obydwa związki wykazały 100% skuteczność wobec gatunków ruderałnych trudno zwalczanych, takich jak: łopian większy (*Arctium lappa*), szczaw kędzierzawy (*Rumex crispus*), palusznik krwawy (*Digitaria sanguinalis*), konopie siewne (*Cannabis sativa*), marchew zwyczajna (*Daucus carota*), rumian polny (*Anthemis arvensis*) (rys. 6). Działanie doglebowe było słabsze, na poziomie około 40% skuteczności. W danym zakresie testowanych roślin wymienione związki: 16083 i 16085 wykazały znacznie lepsze



Rys. 6. Skuteczność chwastobójcza nowych związków wobec gatunków chwastów trudno zwalczanych (dawka 1 kg/ha)
Fig. 6. Herbicidal activity of new compounds against troublesome weed species (dose 1 kg/ha)

działanie biologiczne niż zastosowany wzorcowy herbicyd – mekoprop, który zwalczał bardzo dobrze tylko 1 gatunek: szczaw kędzierzawy (*Rumex crispus*). Prace nad dalszym rozwojem tej grupy związków są kontynuowane.

Literatura / References

- Ochal Z., Ejmocki Z., Ostrowski J. 1994. Synthesis of 1,2- and 5-substituted benzimidazole derivatives and their phytocidal activity. Organika – Prace Nauk. Inst. Przem. Org.: 1–8.
- Ochal Z., Durka K., Banach Ł. 2010. Rapid and high yield synthesis of (*R*)-aryloxypropionic acid esters under microwave irradiation. *Synth. Commun.* 40: 3209–3213.
- Ochal Z., Borys K., Korzyński M. 2012. Derivatives of phenyl tribromomethyl sulfone as novel compounds with potential pesticidal activity. *Beilstein J. Org. Chem.* 8: 259–265.
- Ochal Z., Trojanowska A. 2008. Synthesis and transformation of 4-difluoromethylsulfonyl-2-nitrophenylsulfenylchloride into new compounds with promising pesticidal activity. *Pol. J. Appl. Chem.* 52 (3–4): 131–138.