

На правах рукописи

**Талисманов Владимир Сергеевич**

**Синтез и биологическая активность  
2,2-дизамещенных  
4-(азол-1-илметил)-1,3-диоксоланов**

02.00.03 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук



Москва – 2007 год

Работа выполнена на кафедре химии и технологии органического синтеза  
Российского химико-технологического университета им Д И Менделеева

Научный руководитель

кандидат химических наук  
**Попков Сергей Владимирович**

Официальные оппоненты

доктор химических наук, профессор  
**Смушкевич Юрий Исаевич**

кандидат химических наук, доцент  
**Терентьев Александр Олегович**

Ведущая организация **Санкт-Петербургский государственный  
технологический институт (технический университет)**

Защита состоится **12 октября 2007 г** в 10<sup>00</sup>  
на заседании диссертационного совета Д 212 204 04  
в РХТУ им Д И Менделеева (125047 Москва, Миусская пл , 9)  
в малом актовом зале им А П Бородина

С диссертацией можно ознакомиться  
в Информационно-библиотечном центре РХТУ им Д И Менделеева

Автореферат диссертации разослан «04» сентября 2007 г

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
Д 212 204 04



к х н , асс Кухаренко А В

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Разработка и создание новых химических средств защиты растений, в частности фунгицидов и регуляторов роста растений, является важной совместной задачей органической химии и агробиотехнологии Быстрый рост населения Земли, а в связи с этим нехватка продовольствия привели к появлению высокопроизводительной, использующей интегрированную систему защиты растений агроиндустрии Длительное использование одних и тех же земельных угодий ведет, кроме истощения почв, к ухудшению их фитосанитарного состояния, накоплению в них с годами фитопатогенных грибов, которые способны как снижать урожаи, так и приносить вред здоровью человека за счет заражения продукции микотоксинами Со временем, существующие фунгицидные препараты становятся малоэффективными, ввиду возникновения к ним резистентных штаммов Среди применяемых в настоящее время фунгицидов наибольшее распространение получили азольные фунгициды, а именно производные 1,2,4-триазола и имидазола, по механизму действия являющиеся ингибиторами биосинтеза стероидов на стадии деметилирования ланостерина Азольные фунгициды являются системными, имеют низкие нормы расхода, малотоксичны и обладают широким спектром действия Помимо эффективности, важное значение в последнее время уделяется экологичности применяемых фунгицидов, срокам и полноте их биodeградации в растениях и почве Многие применяемые азольные фунгициды, например, *пропиконазол* и *дифеноконазол*, содержат в структуре 1,3-диоксолановый цикл, который входит в состав и *спироксамина* Совмещение в одной молекуле двух фрагментов токсифорного азола, а также сравнительно легко гидролизующегося 1,3-диоксолана позволяет при сохранении фунгицидных свойств снизить гидролитическую устойчивость, а значит ускорить деградацию препарата в окружающей среде Применение *аналогового метода* позволяет разработать и синтезировать 4-азолилметил-1,3-диоксоланы, с высокой фунгицидной активностью и пониженной персистентностью

Применение регуляторов роста растений - ретардантов позволяет существенно сократить потери урожая от полегания зерновых, улучшать качество рассады овощных и декоративных культур, стимулировать цветение и плодоношение у плодовых

Интегрированная система защиты растений требует применения одновременно нескольких агропрепаратов, например, фунгицидов и регуляторов роста, что

увеличивает нагрузку на биоценоз и сроки ожидания урожая, поэтому второй важной задачей является создание новых средств защиты растений с несколькими видами биологической активности, как, например, в случае стимулятора роста *гимексазола* и ретарданта *наклобутразола*, проявляющих фунгицидные свойства

В связи с этим, разработка новых эффективных фунгицидов и регуляторов роста среди азолилметил-1,3-диоксоланов является важной и актуальной задачей

По номенклатуре ИЮПАК исследованные в данной работе целевые соединения следовало бы называть 1-(2,2-дизамещенными-1,3-диоксолан-4-илметил)-1*H*-азолами, однако, поскольку схема превращений включает построение 1,3-диоксоланового цикла и варьирование связанных с ним заместителей, мы предпочли для большей логичности использовать в названиях в качестве главного гетероцикла 1,3-диоксолан, а не азол, в том числе и по примеру ряда статей, касающихся замещенных аминометил-1,3-диоксоланов

**Цель работы:** Поиск новых 2,2-дизамещенных 4-азолилметил-1,3-диоксоланов, обладающих фунгицидной и рострегуляторной активностью, при постоянных итерациях синтез – биологические испытания – анализ влияния структуры соединения на биологическую активность – синтез Разработка эффективного метода синтеза 2,2-дизамещенных 4-азолилметил-1,3-диоксоланов

**Научная новизна и практическая ценность работы.** Проведена оптимизация методов получения 2,2-дизамещенных 4-(азол-1-илметил)-1,3-диоксоланов, 4-хлорметил-1,3-диоксоланов, 2-(4-аминофенил)-4-(азол-1-илметил)-1,3-диоксоланов, 3-(азол-1-ил)пропан-1,2-диолов

Разработаны общие методы синтеза и получены широкие ряды ранее неизвестных 2-(азол-1-илметил)-1,4-диоксаспиро[4 5]деканов, 2-алкил-2-арил-4-(азол-1-илметил)-1,3-диоксоланов, 2,2-диарил-4-(азол-1-илметил)-1,3-диоксоланов, 2,2-дибензил-4-(азол-1-илметил)-1,3-диоксоланов, 2-арил-2-бензил-4-(азол-1-илметил)-1,3-диоксоланов, 2-арилвинил-4-(азол-1-илметил)-1,3-диоксоланов, N-{4-[4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-2-ил]фенил}-N'-фенилмочевин, -фенилтиомочевин и амидов

Испытания синтезированных соединений на биологическую активность показали перспективность применения 4-азолилметил-1,3-диоксоланов в качестве фунгицидов, регуляторов роста растений и антибактериальных средств

Выявлены закономерности между структурой, липофильностью 4-азолилметил-1,3-диоксоланов, и их фунгицидной активностью, что позволило оптимизировать поиск активных соединений в ряду 4-азолилметил-1,3-диоксоланов

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК, 5 статей в сборниках научных трудов, 7 тезисов в сборниках докладов научных конференций и одна заявка на патент

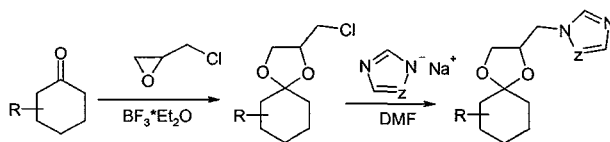
**Апробация работы.** По материалам диссертации представлено 6 пленарных докладов на научных конференциях

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 211 страницах и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части и выводов. Список цитируемой литературы состоит из 245 наименований

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Получение 2-(азол-1-илметил)-1,4-диоксаспиро[4.5]деканов – азольных аналогов спироксамина.

Для синтеза 2-(азол-1-илметил)-1,4-диоксаспиро[4.5]деканов была выбрана двустадийная схема, по которой конденсацией исходных циклогексанонов с эпихлоргидрином при катализе эфиром трехфтористого бора синтезируются 2-хлорметил-1,4-диоксаспиро[4.5]деканов, при алкилировании которыми натриевой соли 1,2,4-триазола или имидазола в диметилформамиде получены 2-азолилметил-1,4-диоксаспиро[4.5]деканов (схема 1)



**1-4**

**1a-4a**

**1b; 2b, в; 3b, в, 4b**

1 R=H, 2 R=4-CH<sub>3</sub>, 3 R=4-*t*Bu, 4 R=3,3,5-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 1a, в R=H, 2a, б, в R=8-CH<sub>3</sub>, 3a, б, в R=8-*t*Bu, 4a, в R=7,7,9-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, здесь и далее Z=CH (б), Z=N (в)

Схема 1.

Конденсацией циклогексанонов **1-4** с эпихлоргидрином получены 2-хлорметил-1,4-диоксаспиро[4.5]деканов **1a-4a** со средними выходами – от 38 до 67%. Побочный процесс полимеризации эпихлоргидрина под действием трехфтористого бора существенно снижал выход целевых хлорметильных производных. При

использовании избытка циклогексанонов или проведении реакции в среде кетона уменьшалась доля продукта полимеризации и повышался выход промежуточных хлорметильных производных, однако такой способ является малоприменимым при использовании дорогих или коммерчески недоступных кетонов

Целевые 2-(азол-1-илметил)-1,4-диоксаспиро[4 5]деканы **1в**; **2б,в**; **3в**, **4в** синтезировали с выходами от 12 до 44% алкилированием натриевой соли 1,2,4-триазола или имидазола 2-хлорметил-1,4-диоксаспиро[4 5]деканами при кипячении в диметилформамиде

Проведение реакции алкилирования азолатов натрия 2-хлорметил-1,4-диоксаспиро[4 5]деканами в более низкокипящих растворителях ацетонитриле или тетрагидрофуране, не приводит к получению целевых азольных производных. Не дали положительных результатов использование в качестве основания и растворителя расплава имидазола или использование в качестве основания карбоната калия

По данным  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии и хромато-масс спектрометрии реакционные массы содержат помимо целевых 2-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,4-диоксаспиро[4 5]деканов до 10% 2-(1,2,4-триазол-4-илметил)-1,4-диоксаспиро[4 5]деканов, 15% смеси продуктов гидролиза целевых производных – 3-(1Н-азол-1-ил)пропан-1,2-диолов и циклогексанонов. Индивидуальные 2-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,4-диоксаспиро[4 5]деканы выделены с помощью колоночной или флеш-хроматографии

Испытания синтезированных 2-азолилметил-1,4-диоксаспиро[4 5]деканов **1в**; **2б, в**, **3в**, **4в** в концентрации 30 мг/л *in vitro* в лаборатории биологических испытаний кафедры ХТОС на картофеле-сахарозном агаре на шести фитопатогенных грибах различных таксономических классов *Venturia inaequalis* (*Vt*), *Rhizoctonia solani* (*Rs*), *Fusarium oxysporum* (*Fo*), *Fusarium moniliforme* (*Fm*), *Bipolaris sorokiniana* (*Bs*), *Sclerotinia sclerotiorum* (*Ss*) показали низкую фунгицидную активность – ингибировали рост мицелия не более, чем на 26%. Это побудило вести дальнейший поиск активных соединений путем варьирования заместителей во 2-положении 1,3-диоксолана

## 2. Синтез 2,2-дизамещенных 4-(азол-1-илметил)-1,3-диоксоланов

Невысокий выход 2-хлорметил-1,4-диоксаспиро[4 5]деканов, получаемых конденсацией циклогексанонов с эпихлоргидрином, вызвал необходимость поиска альтернативных методов синтеза хлорметильных производных (схема 2)

Ацетофеноны и бензофеноны конденсировали как с эпихлоргидрином (способ А), так и с 3-хлор-1,2-пропандиолом с азеотропной отгонкой воды в бензоле при катализе 5 мольн % *n*-толуолсульфокислоты (способ Б) Сравнение двух способов получения 2-хлорметил-1,3-диоксоланов показало (таблица 1), что конденсация кетонов с 3-хлор-1,2-пропандиолами протекает с существенно более высокими выходами, при этом достигается практически полная конверсия кетона, а избыток дешевого диола легко удаляется водой

Схема 2.

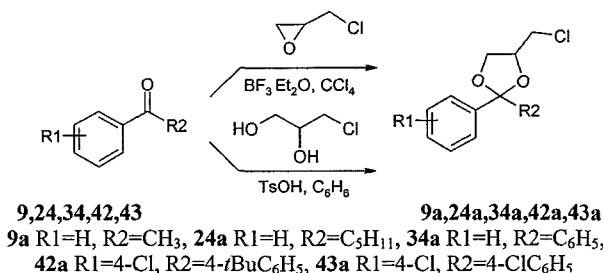


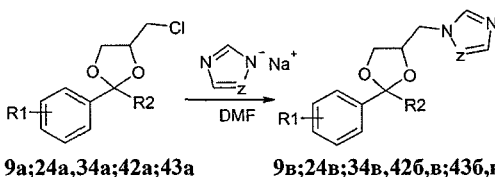
Таблица 1.

Выход 4-хлорметил-1,3-диоксоланов, полученных альтернативными способами

№	R1	R2	Выход, %	
			способ А	способ Б
<b>9a</b>	H	CH <sub>3</sub>	43	90
<b>24a</b>	H	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	48	95
<b>34a</b>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	67	97
<b>42a</b>	4-Cl	4- <i>t</i> BuC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	78	95
<b>43a</b>	4-Cl	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	80	92

Исходя из 4-хлорметил-1,3-диоксоланов **9a,24a,34a,42a,43a** были синтезированы с выходами 23-74% азольные производные **9в;24в,34в;42в,в;43в,в** по разработанному ранее способу (схема 3)

Схема 3



Анализ результатов испытаний синтезированных соединений на фунгицидную активность показал, что фунгитоксичность соединений возрастает с увеличением их липофильности (расчет липофильности проведен с помощью программы «ACDLabs 4 03» (таблица 2)

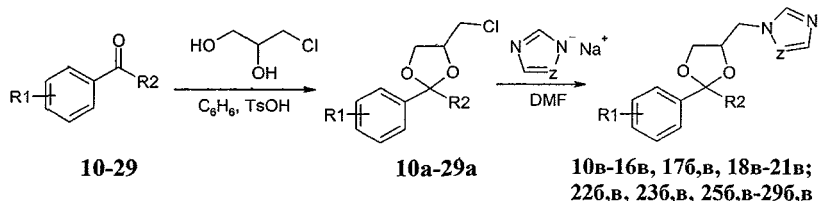
Таблица 2.

Фунгицидная активность 2,2-дизамещенных 4-(азол-1-илметил)-1,3-диоксоланов

Соединение	Ингибирование роста мицелия, %							Сред.	lgP
	V.l.	R.s.	F.o.	F.m.	B.s.	S.s.			
9в	26	-	9	14	0	8	11	0 67	
24в	44	-	66	68	46	19	49	2 79	
34в	26	-	16	23	10	9	17	1 88	
42в	30	63	54	59	66	19	49	4 17	
42в	51	75	64	79	71	30	62	4 82	
43в	65	94	77	72	71	25	67	3 07	
43в	67	81	74	60	67	61	67	3 73	
триадимефон*	58	40	82	89	54	57	62	3.02	

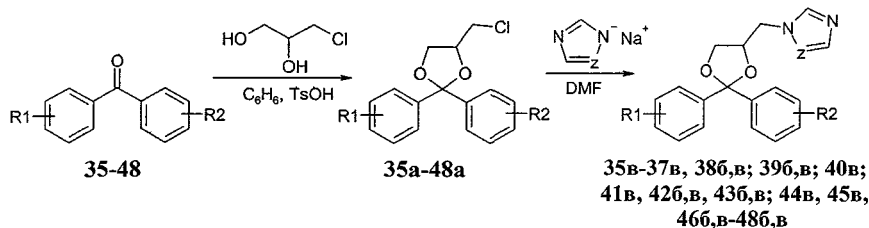
В связи с обнаружением соединений с фунгицидной активностью, выше, чем у эталона-триадимефона по предложенной ранее схеме ряд продуктов на основе алкано- (схема 4) и бензофенонов (схема 5) был существенно расширен

Схема 4.



**10в** R1=4-Cl, R2=CH<sub>3</sub>, **11в** R1=2,4-(Cl)<sub>2</sub>, R2=CH<sub>3</sub>; **12в** R1=4-NO<sub>2</sub>, R2=CH<sub>3</sub>; **13в** R1=4-cycloC<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, R2=CH<sub>3</sub>, **14в** R1=4-(4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R2=CH<sub>3</sub>; **15в** R1=4-Cl, R2=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, **16в** R1=4-cycloC<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, R2=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, **17в** R1=4-Cl, R2=C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; **18в** R1=4-Br, R2=C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, **19в** R1=4-cycloC<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, R2=C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, **20в** 4-*i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R2=C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; **21в** 3,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R2=C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, **22в** R1=4-Cl, R2=C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; **23в** R1=4-Cl, R2=C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, **25в** R1=2,4-Cl<sub>2</sub>, R2=*neo*C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, **26в** R1=4-Cl, R2=C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, **27в** R1=4-Cl, R2=cycloC<sub>6</sub>H<sub>11</sub>; **28в** R1=4-Cl, R2=C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>, **29в** 3,4-Cl<sub>2</sub>, R2=C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>

Схема 5.



**35в** R1=H, R2=CH<sub>3</sub>; **36в** R1=H, R2=4-NO<sub>2</sub>, **37в** R1=H, R2=4-OCH<sub>3</sub>; **38в** R1=H, R2=4-Cl; **39в** R1=H, R2=4-Br, **40в** R1=4-CH<sub>3</sub>, R2=4-NO<sub>2</sub>; **41в** R1=4-Cl, R2=3,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, **44в** R1=4-Cl, R2=2-Cl, **45в** R1=4-Br, R2=2-Cl; **46в** R1=4-Cl, R2=2,4-Cl<sub>2</sub>, **47в** R1=4-Cl, R2=4-Br; **48в** R1=4-Br, R2=4-Br.



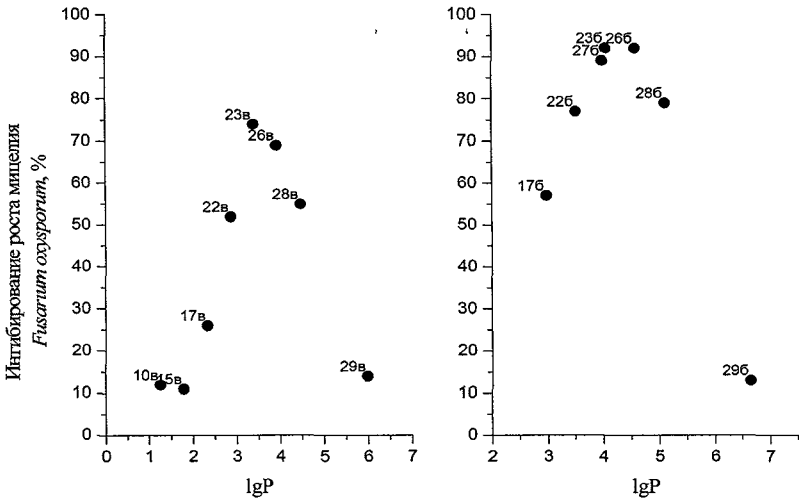


Рис 1. Зависимость ингибирования роста мицелия *Fusarium oxysporum* от липофильности для 2-алкил-4-(азол-1-илметил)-2-(4-хлорфенил)-1,3-диоксоланов

Таблица 3.

Фунгицидная активность лидерных  
2,2-дизамещенных 4-(азол-1-илметил)-1,3-диоксоланов

Соединение	Ингибирование роста мицелия, %							lgP
	<i>V.l</i>	<i>R.s.</i>	<i>F.o.</i>	<i>F.m.</i>	<i>B.s.</i>	<i>S.s.</i>	Сред.	
236	100	100	92	100	100	78	95	4 04
23в	77	77	74	86	89	42	74	3 39
266	65	94	92	91	85	78	84	4 57
26в	52	93	69	79	74	39	68	3 92
276	81	100	89	100	100	68	90	3 98
27в	49	96	74	69	71	55	69	3 32
466	59	92	78	93	93	51	78	4 33
46в	39	99	72	70	70	48	66	3 68
476	74	95	73	99	85	56	80	3 90
47в	47	95	73	72	78	44	68	3 25
486	56	85	57	94	100	52	74	4 08
48в	47	94	62	71	75	39	65	3 43
триадимефон*	58	40	82	89	54	57	62	3 02

Испытания на фунгицидную активность широкого ряда 2-арил-2-алкил- и 2,2-диарил-4-азолилметил-1,3-диоксоланов показали, что зависимость фунгицидной активности от липофильности имеет экстремум, принимая максимальные значения активности для производных 1,2,4-триазола при lgP 3 0-4 0, а для производных имидазола при lgP при 3 5-4 5 (рис 1) Для соединений, lgP которых находится в

отмеченных интервалах, было обнаружено, что наибольшую активность показали *n*-хлор- и *n*-бромфенилпроизводные, а соединения с объемными липофильными циклогексильными или изопропиловыми заместителями, в том же *para*-положении проявили меньшую фунгитоксичность. Также отрицательно сказывалось на активности перемещение атома хлора из *para*- в *ortho*-положение. Производные имидазола проявили несколько большую активность, чем 1,2,4-триазол. Наиболее фунгитоксичные соединения представлены в таблице 3.

### 3. Стереизомерный состав 2,2-дизамещенных 4-(азол-1-илметил)-1,3-диоксоланов.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  целевых производных при 4 54–4 59 м д (**в**) и 4 47–4 54 м д (**б**) присутствуют квинтеты метинового протона диоксолана. При 3 87–4 16 м д (**в**) и 3 82–4 05 м д (**б**) присутствуют по два дублета дублетов метиленовых протонов диоксолана, а при 4 33–4 44 м д (**в**) и при 4 14–4 43 м д (**б**) – по два дублета дублетов метиленовых протонов азолметильного фрагмента.

Поскольку 2,2-дизамещенные 4-(азол-1-илметил)-1,3-диоксоланы имеют два оптических центра, то есть существуют в смеси четырех стереоизомеров, в их  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрах наблюдается двойной кратный набор сигналов. При использовании спектров ЯМР 2D  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (ЯЭО) на примере соединений **9в**, **23в**, **46в**, было установлено, что целевые соединения преобладают в виде *транс*-изомеров, причем, при переходе от менее стерически затрудненного производного *n*-хлорацетофенона **9в** к производному 2,4,4'-трихлорбензофенона **46в** содержание пары *транс*-изомеров возрастает с 64% до 82%.

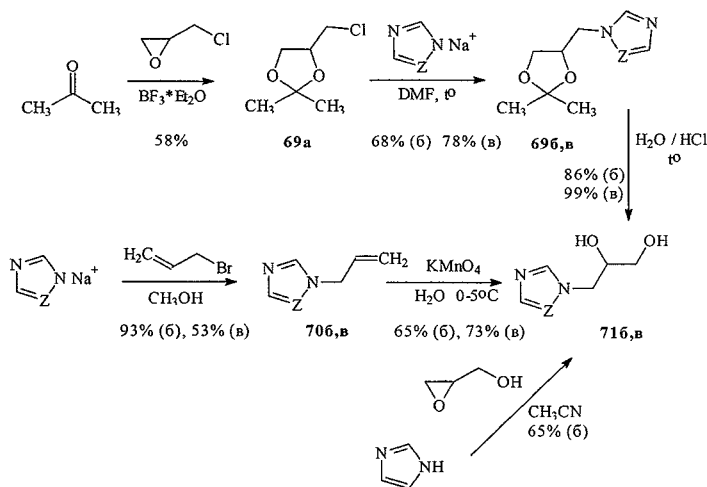
### 4. Синтез 2,2-дизамещенных 4-(азол-1-илметил)-1,3-диоксоланов конденсацией 3-(азол-1-ил)пропан-1,2-диола с кетонами.

Получение 2,2-дизамещенных 4-(азол-1-илметил)-1,3-диоксоланов алкилированием хлорметил-1,3-диоксоланами натриевых солей протекает в 2 стадии, требует хроматографической очистки, варьирование заместителей проходит на первой стадии, что осложняет синтез широких рядов, необходимых для более эффективного изучения связи структура-активность. В связи с этим, синтез разнообразных целевых производных в одну стадию – конденсацией кетонов с 3-(1Н-азол-1-ил)пропан-1,2-диолами представляется более рациональным.

Исходные 3-(азол-1-ил)пропан-1,2-диола **716в** получали тремя альтернативными способами гидролизом 4-(азол-1-илметил)-2,2-диметил-

1,3-диоксоланов, окислением по Вагнеру 1-аллилазолов и конденсацией глицидола с азолами (схема 6) Несмотря на широкое варьирование способов циклизации диолов **716,в** с кетонами, как в условиях азеотропной отгонки воды в ароматических растворителях (бензоле, толуоле и *n*-ксилоле) при катализе *n*-толуолсульфокислотой, так и в присутствии молекулярных сит 3Å в абсолютных полярных растворителях (ТГФ, ДМСО, EtOH) при катализе *n*-толуолсульфокислотой или H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, при сплавлении с вакуумной отгонкой воды или с водоотнимающими реагентами, целевые 4-(азол-1-илметил)-2,2-диметил-1,3-диоксоланы **96,в** и **346,в** удалось синтезировать лишь с выходами от 17% до 24%, катализируя реакцию 106 мольн % *n*-толуолсульфокислоты, с азеотропной отгонкой воды в смеси бензол бутанол (2/1)

Схема 6.



## 5. Модификация активных структур

### 5.1. Синтез 2,2-дибензил- и 2-бензил-2-фенил-4-(азол-1-илметил)-1,3-диоксоланов

Для изучения влияния на фунгицидную активность конформационной «жесткости» 2-арил-замещенных 4-(азол-1-илметил)-1,3-диоксоланов были синтезированы их моно- и дибензильные аналоги, имеющие оптимальные значения lgP

2-Арил-2-бензил- и 2,2-дибензил-4-(азол-1-илметил)-1,3-диоксоланы получали в три стадии Ацилированием по Фриделю-Крафтсу синтезировали бензилфенилкетоны, а дибензилкетоны получали ацилированием бензилцианидов

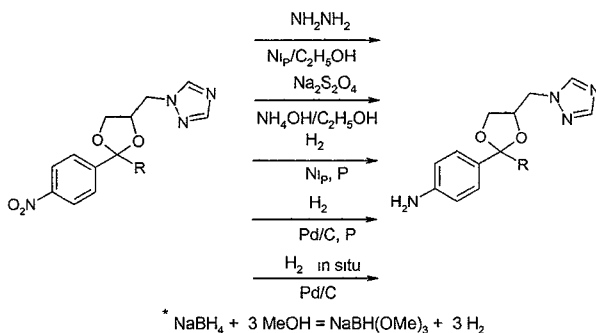


## 5.2. Синтез производных 2-(4-аминофенил)-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксоланов.

Для изучения влияния на фунгицидную активность заместителей в ароматическом кольце и синтеза препаратов, обладающих помимо фунгицидной и рострегуляторной активностью, были синтезированы N-(4-[4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-2-ил]фенил)-N'-фенилмочевины и тиомочевины, и амиды

Исходные для синтеза 2-(4-аминофенил)-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксоланы синтезировали восстановлением соответствующих нитропроизводных различными методами (схема 8). На примере 2-метил-2-(4-нитрофенил)-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолана был проведен выбор наиболее подходящего метода восстановления с наибольшим выходом - 87% анилин **61в** был получен при восстановлении в течение 0 5 ч в автоклаве водородом при катализе никелем Ренея, или палладием на угле с выходом 93%, но с увеличенным до 16 ч времени взаимодействия. В связи с этим, нитропроизводные **36в** (R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) и **40в** (R=4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) были восстановлены до анилинов **62в** и **63в**, с выходами, соответственно, 93 и 92% наиболее удобным и быстрым способом – при катализе никелем Ренея

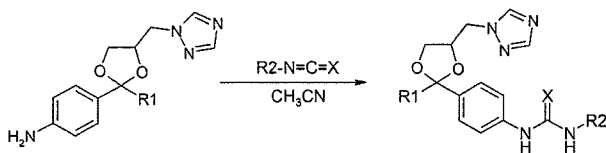
Схема 8.

**12в****12в, 61в** R = CH<sub>3</sub>**61в**

При взаимодействии анилинов **61в-63в** с изоцианатами и изотиоцианатами в ацетонитриле с выходами от 72 до 94% получены с оптимальным lgP мочевины и тиомочевины **64д,з,и,л,п,с,у**; **65б-ж,и,к,м-о,р,т**; **66а** (схема 9), а также с о-хлорбензоил- и 2-(4-хлорфенил)-2-метилпропаноилхлоридами амиды **67** и **68**,

соответственно Испытания показали умеренную фунгицидную активность синтезированных мочевин, тиомочевин и амидов

Схема 9



61в-63в

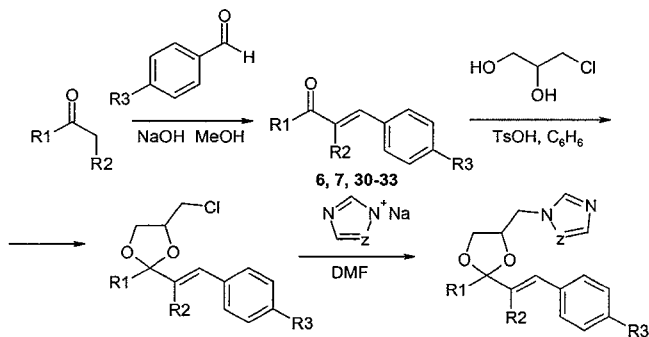
64д,з,и,л,п,с,у;

65б-ж,и,к,м-о,р,т; 66а

64д R1=CH<sub>3</sub>, R2=3,5-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, X=O, 64з R1=CH<sub>3</sub>, R2=2,4-F<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, X=O; 64и R1=CH<sub>3</sub>, R2=3-Cl-4-FC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, X=O, 64л R1=CH<sub>3</sub>, R2=3-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, X=O; 64п R1=CH<sub>3</sub>, R2=2,5-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, X=O; 64е R1=CH<sub>3</sub>, R2=1-нафтил, X=O, 64у R1=CH<sub>3</sub>, R2=-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, X=O; 65б R1=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R2=3-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, X=S, 65в R1=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R2=4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, X=O, 65г R1=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R2=2,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, X=O; 65д R1=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R2=3,5-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, X=O; 65е R1=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R2=3-F-4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, X=O; 65ж R1=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R2=4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, X=S; 65и R1=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R2=3-Cl-4-FC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, X=O; 65к R1=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R2=4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, X=O; 65м R1=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R2=2-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, X=O; 65н R1=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R2=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, X=O; 65о R1=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R2=3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, X=O, 65п R1=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R2=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, X=O; 65т R1=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R2=4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>-, X=O, 66а R1=4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R2=4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, X=O

### 5.3 Синтез 2,2-дизамещенных-4-(азол-1-илметил)-1,3-диоксоланов на основе арилиденкетоней.

Схема 10.



6а; 7а; 30а-33а

6в; 7в; 30б,в; 31б,в; 32в, 33в

Z=CH (6), Z=N (в), 6а,в R1+R2=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>, R3=Cl, 7а,в R1+R2=CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, R3=Cl, 30а,б,в R1=C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, R2=H, R3=Cl, 31а,б,в R1=C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, R2=H, R3=Br, 32а,в R1=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R2=H, R3=Cl, 33а,в R1=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R2=H, R3=H

Азольные производные арилиденпинаколинов находят широкое применение в качестве эффективных фунгицидов и регуляторов роста, в связи с этим были синтезированы их диоксолановые аналоги 30б,в и 31б,в по трехстадийной схеме,

кроме них получены аналоги **32в**, **33в**, в которых объемная *трет*-бутильная группа была заменена арильным фрагментом. Введением 4-хлорбензилиденового фрагмента были модифицированы и структуры 2-азолилметил-1,4-диоксаспиро[4.5]деканов **6в**, **7в**, липофильность которых имеет оптимальные значения (схема 10)

Проведенные испытания показали высокую фунгицидную активность арилиденовых производных, существенно превышающую эталон-триадиимефон

## **6. Экспериментальное определение липофильности 4-(азол-1-илметил)-1,3-диоксоланов методом ВЭЖХ.**

Ввиду того, что важным критерием в оценке связи «структура-активность» в рамках настоящей работы является липофильность соединений, проведено определение этого параметра не только расчетным компьютерным методом, но и экспериментально – методом ВЭЖХ на обращенной фазе

Примененный метод заключается в использовании корреляционной зависимости между хроматографическим временем удерживания  $t_r$  и липофильностью ( $\lg P$ ). На хроматографе «Waters» (ВЭЖХ) были определены времена удерживания эталонных соединений - азольных фунгицидов и антимикотиков с известными  $\lg P$ , и, по полученной из них калибровочной зависимости «время удерживания- $\lg P$ », для соединений **10в**, **15в**, **17в**, **22в** были найдены значения  $\lg P$

Сравнение экспериментальных результатов с данными  $\lg P$ , предсказываемыми компьютерными программами, показало, что наибольшей предсказательной способностью обладает программа «ACD Labs 6.01»

## **7. Результаты биологических испытаний.**

### **7.1. Испытания на рострегуляторную активность**

Ряд 4-(азол-1-илметил)-1,3-диоксоланов был протестирован на рострегуляторную активность на проростках огурца *in vitro* в РГАУ – МСХА им К.А. Тимирязева (Москва) к.б.н. О.Ю. Мироновой под руководством д.б.н. Е.А. Калашниковой. Большинство исследованных соединений во всем диапазоне концентраций от 10 до  $10^{-3}$  мг/л проявили заметные ретардантные свойства, снижая длину надземной части до 89% (**7в**, **23в**, **64у**), при значительно меньшем ингибирующем воздействии на рост корня, вместе с тем, сухая масса растений в ряде случаев увеличивалась до 65% (**7в**)

Исследование воздействия целевых соединений на проростки кукурузы *in vivo* во ВНИИ фитопатологии (Б. Вяземы, Моск. обл.), проведенное В.А. Старыгиным, под

руководством д б н Ю Я Спиридонова, подтвердило ретардантное действие большинства испытанных соединений

## **7.2. Испытания на антимикробную и противораковую активность.**

Ряд целевых соединений был протестирован в Hans-Knoell-Institute for Natural Products Research (Германия) на антимикробные свойства по отношению к быстрорастущим (условнопатогенным) микобактериям и мультирезистентным штаммам золотистого стафилококка методом серийных разведений Соединения **426** и **436** продемонстрировали активность, сравнимую по зонам ингибирования с эталоном - ципрофлоксацином

Испытания на противораковую активность показали, что целевые соединения обладают заметными антипролиферативными свойствами Соединение **65м** подавляет пролиферацию раковых клеток в концентрации до 2 6 µg/ml

## **8. Выводы**

1. Проведено сравнение трех альтернативных способов получения 2,2-дизамещенных 4-(азол-1-илметил)-1,3-диоксоланов, выбран и разработан оптимальный метод их синтеза через стадию конденсации кетонов с 3-хлор-1,2-пропандиолом Синтезированы широкие ряды ранее неизвестных 2,2-дизамещенных 4-(азол-1-илметил)-1,3-диоксоланов и 2-(азол-1-илметил)-1,4-диоксаспиро[4 5]деканов
2. При варьировании условий восстановления разработан препаративный метод получения новых 2-замещенных 2-(4-аминофенил)-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксоланов, на основе которых синтезирован ряд N-{4-[4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-2-ил]-фенил}-N'-фенилмочевин, -фенилтиомочевин и амидов
3. Установлены закономерности связи «структура - фунгицидная активность» 2,2-дизамещенных 4-(азол-1-илметил)-1,3-диоксоланов и выявлена взаимосвязь их фунгитоксичности с липофильностью, позволившие оптимизировать поиск новых активных веществ в данном ряду
4. Изучение биологических свойств полученных соединений показало, что они обладают разноплановой активностью



а) найдены высоко фунгитоксичные замещенные 2-(4-галогенфенил)-4-(азол-1-илметил)-1,3-диоксоланы и 2-*трет*бутил-2-[2-(4-галогенфенил)этил]-4-(азол-1-илметил)-1,3-диоксоланы, превосходящие по активности эталон триадимефон,

б) обнаружен ряд 2,2-дизамещенных 4-(азол-1-илметил)-1,3-диоксоланов с ретардантными свойствами, сравнимыми с эталоном паклобуотразолом,

в) выявлены, 2,2-диарил-4-(азол-1-илметил)-1,3-диоксоланы с антимикробной активностью, не уступающей эталону ципрофлоксацину

## 9. Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Талисманов В С Синтез и фунгицидная активность 1-[(2,2-диарил-1,3-диоксолан-4-ил)метил]-1*H*-азолов / Талисманов В С, Попков С В // Изв АН Сер хим – 2007 - №5 – С 940-944
2. Талисманов В С Синтез и фунгицидная активность 4-(азол-1-илметил)-2-алкил-2-арил-1,3-диоксоланов / Талисманов В С, Попков С В // Агрохимия – 2007 - №5 – С 53-57
3. Талисманов В С Синтез и фунгицидная активность азолилметилдиоксолановых производных арилиденпинаколина – аналогов диниконазола / Талисманов В С, Попков С В, Архипова О Н // Хим пром сегодня – 2007 - №5 – С 32-35
4. Талисманов В С Синтез и фунгицидная активность 2-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,4-диоксаспиро[4 5]деканов / Талисманов В С Попков С В // Изв вузов Химия и хим технология – 2007 – Т 50, №7 – С 98-102
5. Талисманов В С Синтез 3-(1*H*-азол-1-ил)пропан-1,2-диолов / Талисманов В С Попков С В Поливанов Р В // Изв вузов Химия и хим технология – 2007 – Т 50, №7 – С 102-104
6. Талисманов В С Синтез и фунгицидная активность 4-азолилметил-1,3-диоксоланов / Талисманов В С, Попков С В // Сб тезисов докл научно-техн конф «Успехи в химии и хим технологии» - 2003 - Т 17, №2 - С 96-100
7. Талисманов В С Синтез 2-замещенных 4-азолилметил-1,3-диоксоланов / Талисманов В С, Попков С В // 4-й Всесоюзный симп по органическому синтезу «Органическая химия – упадок или возрождение?» М 2003 - С 158

8. Талисманов В С Поиск новых веществ с антимикробной активностью в ряду 2,2-дизамещенных 4-азол-1-илметил-1,3-диоксоланов / Талисманов В С, Попков С В // Материалы V Международной научно-практ конф «Здоровье и образование в XXI веке» М Изд-во РУДН - 2004 - С 363-364
9. Талисманов В С Синтез и фунгицидная активность 2-азолилметил-1,4-диоксаспиро[4 5]деканов и их близких аналогов / Талисманов В С, Попков С В // Химия и технология синтетических биологически активных веществ Сб трудов Всеросс научно-техн конф «Успехи в специальной химии и хим технологии» М РХТУ им Д И Менделеева - 2005 - С 135-137
10. Талисманов В С Синтез и биологическая активность 2-арил-4-(азол-1-илметил)-1,3-диоксоланов / Талисманов В С, Попков С В // Химия и технология синтетических биологически активных веществ Сб трудов Всеросс научно-техн конф «Успехи в специальной химии и хим технологии» М РХТУ им Д И Менделеева - 2005 - С 138-140
11. Поливанов Р В Синтез производных 2-(4-аминофенил)-4-триазолилметил-1,3-диоксоланов – перспективных фунгицидов и регуляторов роста растений / Поливанов Р В, Талисманов В С, Попков С В // Успехи в химии и хим технологии Сб научн трудов М РХТУ им Д И Менделеева – 2005 - Т 19, №7 (55) - С 31-35
12. Талисманов В С Синтез и фунгицидная активность 4-азолилметил-1,3-диоксоланов / Талисманов В С Попков С В // Успехи в химии и хим технологии Сб научн трудов М РХТУ им Д И Менделеева – 2005 - Т 19, №7 (55) - С 36-39
13. Талисманов В С Синтез, строение и фунгицидная активность 4-азолилметил-1,3-диоксоланов / Талисманов В С Попков С В // Сб тезисов докл II молодежн конф ИОХ РАН М МАКС Пресс - 2006 – С 8-10
14. Талисманов В С Антистафилококковая активность 2,2-диарил-4-(азол-1-илметил)-1,3-диоксоланов / Талисманов В С Попков С В // Матер научно-практ конф «Новая технологическая платформа биомедицинских исследований (биология, здравоохранение, фармация)» Ростов-на-Дону Изд-во ЮНЦ РАН – 2006 - С 29-30

15. Панасюк А А Синтез и фунгицидная активность замещенных 2-бензил-4-(азол-1-илметил)-1,3-диоксоланов / Панасюк А А , Талисманов В С Попков С В // Успехи в химии и хим технологии Сб научн трудов М РХТУ им ДИ Менделеева – 2006 - Т 20, №7 (65) - С 91-94
16. Талисманов В С Синтез и исследование ретардантной активности производных 4-(азол-1-илметил)-1,3-диоксоланов и 2-(азол-1-илметил)-1,4-диоксаспиро[4 5]деканов / Талисманов В С , Попков С В , Поливанов Р В , Старыгин В А , Спиридонов Ю Я , Миронова О Ю , Калашникова Е А // Успехи в химии и хим технологии Сб научн трудов М РХТУ им ДИ Менделеева - 2006 - Т 20, №7 (65) - С 94-99
17. Талисманов В С 4-(Азол-1-илметил)-1,3-диоксоланы – перспективные фунгициды и регуляторы роста растений // Талисманов В С , Попков С В , Миронова О Ю , Калашникова Е А // Материалы Всеросс научно-практ конф «Биотехнология как инструмент сохранения биоразнообразия растительного мира» Волгоград Издатель – 2006 – С 113-118
18. Заявка 2006140681 РФ Замещенные 2-(1,2,4-триазол-1-илметил)-6-бензилиден-1,4-диоксаспиро[4 5]деканы, способ их получения, фунгицидные композиции на их основе / Попков С В , Талисманов В С – Заявлено 17 11 2006

---

Заказ № 33/09/07 Подписано в печать 5 09 2007 Тираж 120 экз Усл п л 1,25

---



ООО «Цифровичок», тел (495) 797-75-76, (495) 778-22-20  
www.cfr.ru , e-mail info@cfr.ru