На правах рукописи

Гар Михаил Михайлович

Синтез и фунгицидная активность 2-замещенных 7-алкил-3-арилгексагидро-*2H*-индазолов и 8-алкил-4-арилгексагидро-2(*1H*)-хиназолинтионов

02.00.03-Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2013 год

Работа выполнена в Российском химико-технологическом университете имени Д.И.Менделеева на кафедре химии и технологии органического синтеза.

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ: кандидат химических наук

Попков Сергей Владимирович

Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева,

зав. кафедрой химии и технологии органического синтеза

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ: доктор химических наук, профессор,

Вацадзе Сергей Зурабович

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,

профессор кафедры органической химии

кандидат химических наук,

Старосотников Алексей Михайлович

Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН,

старший научный сотрудник лаборатории ароматических

азотсодержащих соединений №18

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ: Всероссийский научно-исследовательский

институт химических средств защиты растений

Защита диссертации состоится 6 декабря 2013 г. в 10 часов на заседании Диссертационного совета Д 212.204.04 по присуждению ученой степени кандидата химических наук в Российском химико-технологическом университете имени Д.И. Менделеева по адресу: 125047, Москва, А-47, Миусская пл., д. 9.

С диссертацией можно ознакомится в Научно-информационном центре РХТУ имени Д.И. Менделеева.

Автореферат разослан 6 ноября 2013 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

Д 212.204.04, д.х.н. Бухаркина Т.В.

Общая характеристика работы.

Актуальность. Современное производство сельскохозяйственной продукции невозможно без применения химических средств защиты растений. Поскольку фитопатогенные грибы вызывают большие потери урожая и при выращивании, и при хранении, а применяемые препараты со временем теряют эффективность за счет возникновения резистентных к ним штаммов микроорганизмов, разработка новых фунгицидов неизменно актуальна. Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки РФ (гос. задание №358092011).

Наиболее распространенными современными фунгицидами являются ингибиторы биосинтеза эргостерина в ряду 1-замещенных 1,2,4-триазолов и имидазолов - в частности, *триадимефон* **I** (выбранный нами в качестве эталона при испытаниях) и *тритиконазол* **II** - системные препараты широкого спектра действия. Триазолилметилциклогексанол **III**, синтезированный на кафедре ХТОС РХТУ им. Д. И. Менделеева, также проявил высокую фунгитоксичность. В двух последних структурах гетероцикл и циклоалкановый фрагмент соединены метиленовой группой.

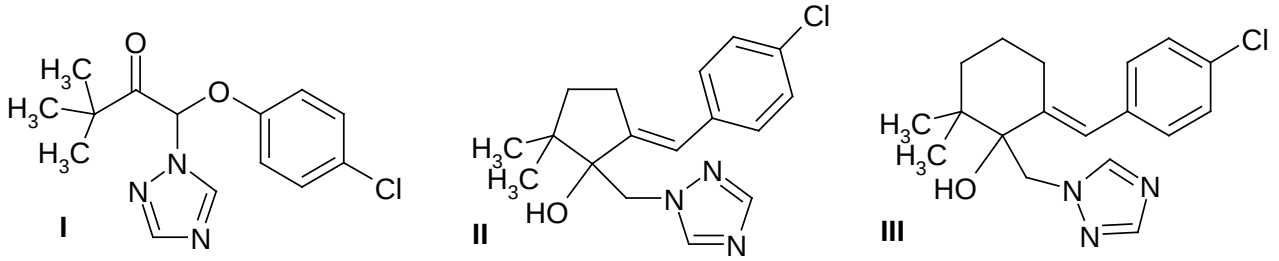


Рис.1. Известные ингибиторы биосинтеза эргостерина.

Цель работы состояла в синтезе, изучении фунгицидных свойств и установлении связи структура-активность новых соединений в ряду 7-алкил- и 7,7-диалкил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2*H*-индазолов **IV**, 8-алкил- и 8,8-диалкил-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2(*1H*)-хиназолинтионов **V**, содержащих аннелированные гетероциклический (пиразолиновый или пиримидинтионовый) и алкилциклогексановый фрагменты.

Новизна. Разработаны региоселективные методы синтеза 3,3а-*цис*- и 3,3а-*транс*-7,7-диалкил-3-арил-2-(тио)карбамоил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-*2H*-индазолов. Впервые синтезированы широкие ряды указанных соединений и 8-алкил-4-арил-3,4,5,6,7,8- и 3,4,5,6.7,10-гексагидро-2(*1H*)-хиназолинтионов. Показано, что основным результатом взаимодействия 2-арилиден-6,6-диметилциклогексанонов с фенилгидразином при кипячении в метаноле являются соответствующие **2**-фенил**гекса**-гидроиндазолы, а в более жестких условиях в присутствии оснований (в кипящем пиридине) - **1**-фенил**тетра**гидроиндазолы, структура которых впервые строго доказана методом РСА. В результате испытаний, проведенных на 6 грибах-

фитопатогенах, среди 3,3а-*цис*- и 3,3а-*транс*-7,7-диалкил-3-арил-2-(тио)карбамоил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-*2Н*-индазолов и 8-алкил-4-арил-3,4,5,6,7,8- и 3,4,5,6.7,10-гексагидро-2(*1Н*)-хиназолинтионов впервые обнаружены вещества, обладающие высокой фунгицидной активностью. Подробно исследована связь структура – активность; выявлена зависимость активности не только от природы заместителей, но и от стереохимического строения соединений.

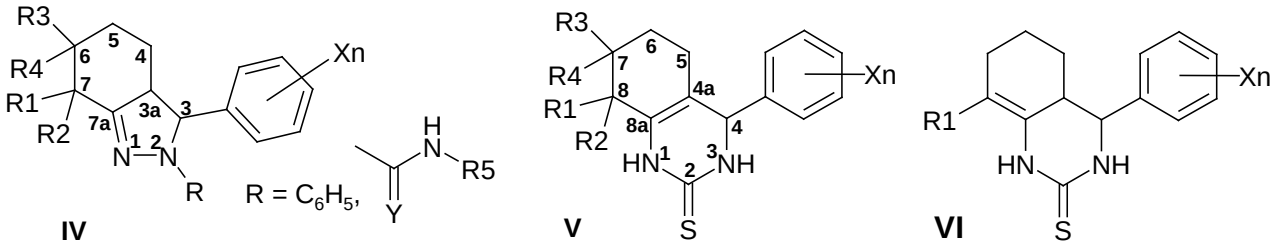


Рис.2. Типы соединений, синтезированных в настоящей работе.

Практическая ценность исследования состоит в осуществлении региоселективного синтеза широких рядов фунгитоксичных 3,3а-*цис*- и 3,3а-*транс*-7,7-диалкил-3-арил-2-(тио)карбамоил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-*2Н*-индазолов и 8-алкил-4-арил-3,4,5,6,7,8- и 3,4,5,6.7,10-гексагидро-2(*1Н*)-хиназолинтионов **IV-VI**, многие из которых превосходят по фунгицидной активности эталон триадимефон и могут быть рекомендованы для дальнейших испытаний *in vivo*. Кроме того, предложен эффективный метод определения 3,3а-*цис-транс*-конфигурации 3-арил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-*2Н*-индазолов, основанный на комплексном рассмотрении сигналов ряда характеристичных протонов в одномерных спектрах ^{1}Н ЯМР.

Апробация работы. Основные результаты работы опубликованы в 2 статьях в реферируемых журналах, в одном патенте РФ, в сборнике научных трудов *Успехи в химии и хим. технологии* (Москва, РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2007) и были представлены на следующих конференциях и симпозиумах: III Молодежная конференция ИОХ РАН (Москва, 2009), XI Международная научно-техническая конференция «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений» (Волгоград, 2008), XIX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Волгоград, 2011).

Структура работы. Диссертационная работа изложена на стр. печатного текста и включает в себя введение, обзор литературы, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы и приложение, содержит рисунков и таблиц. Библиография включает наименований.

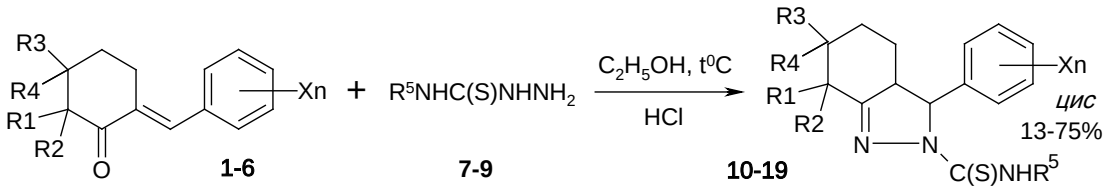
Основное содержание работы.

1. Синтез и фунгицидные свойства 7-алкил- и 7,7-диалкил-2-(тио)карбамоил-3-арил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2*Н*-индазолов и их аналогов

1.1. Реакция циклоконденсации 2-метил и 2,2-диметил-6-арилиденциклогексанонов и их аналогов с тиосемикарбазидами

Циклоконденсацией 2-метил- и 2,2-диметил-6-арилиденциклогексанонов с тиосемикарбазидами в условиях **кислотного катализа** нами осуществлен региоселективный синтез представленного ниже ряда новых 7-метил- и 7,7-диметил-3,3а-*цис*-2-тиокарбамоил-3-арил-3,3а,4,5,6,7-гексагидроиндазолов и их N-метил- и N-арилтиокарбамоилпроизводных. Соединения **10-19** получены в виде устойчивых на воздухе бесцветных кристаллов.

Схема 1.



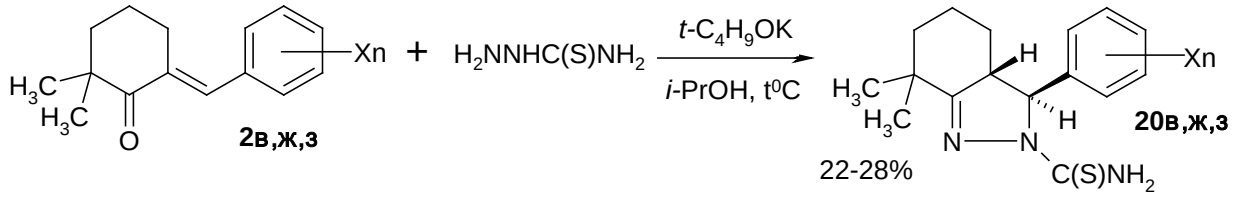
где: X_n=H (**а**), 4-F (**б**), 4-Cl (**в**), 4-Br (**г**), 4-OCH_3 (**е**), 4-CF_3 (**ж**), 3,4-Cl_2 (**и**), 2-CH_3 (**к**), 2-Cl (**л**), 2-Br (**м**); **1а,в,г** и **10а,в,г** - R_1=CH_3, R_2=R_3=R_4=R_5=H; **2а-в,ж,и,л,м** и **11а-в,ж,и,л,м** - R_1=R_2=CH_3, R_3=R_4=R_5=H; **3в** и **12в** - R_1R_2=$(CH_2)_4$, R_3=R_4=R_5=H; **4в** и **14в** - R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=H; **5в** и **15в** - R_1R_2 = (C_6H_4Cl-4)CH=, R_3=R_4=R_5=H; **4в** и **16в** - R_1=R_2=CH_3, R_3=R_4=H, R_5=CH_3; **1в** и **17в** - R_1=CH_3, R_2=R_3=R_4=H, R_5=C_6H_5; **2в,г,л,м** и **18в,г,л,м** - R_1=R_2=CH_3, R_3=R_4=H, R_5=C_6H_5; **6в** и **19в** - $R_1R_2R_3R_4$ = (=CH-CH=CH-CH=), R_5=H.

Хотя кетоны **1-4** более стерически затруднены, чем изучавшиеся ранее в подобных реакциях 2-арилиденциклогексаноны и 2,6-*бис*арилиденциклогексаноны, их взаимодействие с **тиосемикарбазидами 7-9** (R_5 = H, CH_3, C_6H_5) протекало достаточно активно. С максимальным выходом получены N-замещенные производные (R5≠H). В остальных случаях колебания выхода связаны с природой заместителей X_n в ароматическом ядре и потерями на стадии выделения. Продукты **10в** (X_n = 4-Cl) и **11е,к** (с электронодонорными заместителями X_n = 4-OCH_3, 2-CH_3) получены с выходом 53-56%, тогда как для **10г**, **11б,ж,и,м** (X_n = 4-F, 2-Br, 4-Br, 4-CF_3, 3,4-Cl_2) отмечалось снижение выхода до 13-28%. Соединения **10-19** охарактеризованы методами элементного анализа, ИК, хромато-масс-, ^{1}H и ^{13}C ЯМР спектроскопии. 3,3а-*Цис*-конфигурация установлена по данным ^{1}H ЯМР спектров разработанным нами методом (см. 1.4), а для вещества **11в** подтверждена также с помощью NOESY.

Циклоконденсацией с **семикарбазидом** в условиях кислотного катализа удалось получить только продукт, не замещенный по положению 7, - 2-карбамоил-3-(4-хлорфенил)гексагидроиндазол **14в**,. При попытке синтеза аналогичного 7,7-диметил-производного получен лишь соответствующий семикарбазон.

Использование **основного катализа** в реакциях циклоконденсации 2,2-диметил-6-арилиденциклогексанонов с тиосемикарбазидом позволило осуществить региоселективный синтез новых 3,3а-*транс*-7,7-диметил-2-тиокарбамоил-3-арил-3,3а,4,5,6,7-гексагидроиндазолов **20в,з,н**, строение которых подтверждено данными спектров ^{1}H ЯМР, а для соединений **20в,з** – также и методом NOESY.

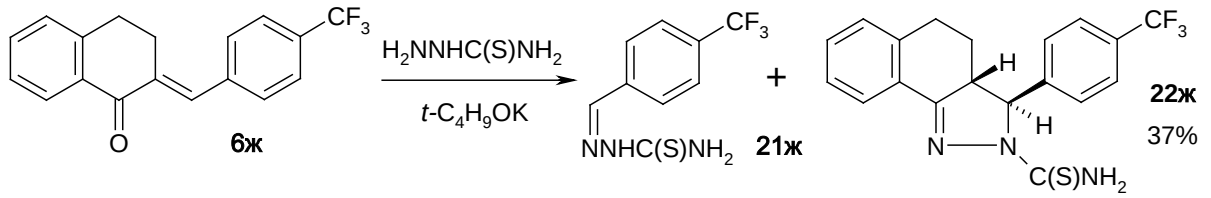
Схема 2.



где: X_n= 4-Cl (**в**), 2-CF_3 (**ж**), 2,4-Cl_2 (**з**)

Невысокий выход продуктов связан как с осмолением, так и с протеканием побочной реакции ретроальдольной конденсации исходных кетонов, приводящей к тиосемикарбазонам замещенных бензальдегидов. Особенно интенсивно в этих условиях происходил распад 2-арилидентетралонов **6в,ж,з.**

Схема 3.



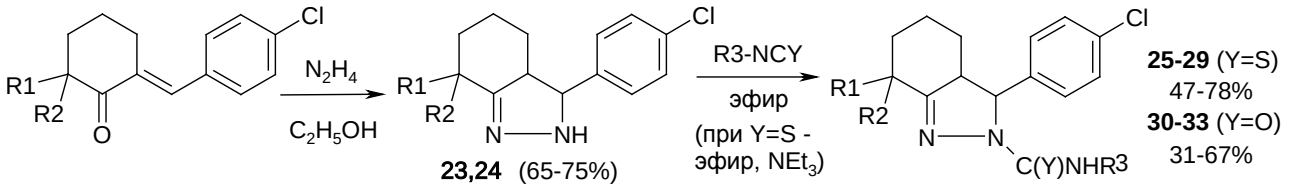
1.2. Двухстадийный синтез *транс*-7-метил- и 7,7-диметил-2-(тио)карбамоил-3-арил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-*2H*-индазолов.

Гексагидроиндазолы **23-24**, полученные циклоконденсацией 2-метил- и 2,2-диметил-6-арилиденциклогексанонов с гидразином, вводили во взаимодействие с изоцианатами, изотиоцианатами и с изоциановой кислотой *in situ*. В результате осуществлен региоселективный синтез ряда новых 3,3а-*транс*-7,7-диметил-2-тиокарбамоилгексагидроиндазолов **25-29,** а также 7-метил- и 7,7-диметил-2-карбамоилгексагидроиндазолов **30-34**.

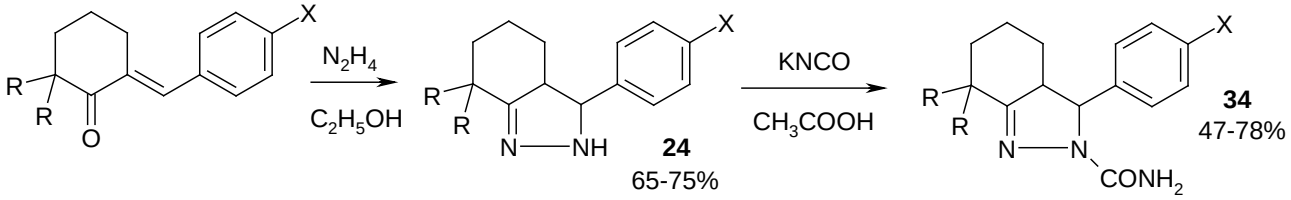
Реакции кетонов **1-2** с гидразином протекают легко и с высоким выходом, давая относительно стабильные (в отличие от описанных в литературе аналогов без 7-метильных групп) 3,3а-*транс*-гексагидроиндазолы **23-24** со свободной NH-группой.

Их взаимодействие с арилизоцианатами протекает без нагревания и катализатора, а с метил-, аллил- и арилизо**тио**цианатами - в присутствии триэтиламина. Кроме того, при их обработке цианатом калия в уксусной кислоте (HNCO *in situ*) получены ранее недоступные 3,3а-*транс*-2-карбамоилгексагидроиндазолы **34в,г**, не замещенные по азоту карбамоильной группы. Строение синтезированных соединений доказано элементным анализом и данными спектров ^{1}H ЯМР.

Схема 4.



где: R1=R2=CH_3, Y=S: R3=CH_3 (**25**), R3=$CH_2CH=CH_2$ (**26**), R3=C_6H_5 (**27**), R3=4-ClC_6H_4 (**28**), R3=4-$CF_3C_6H_4$ (**29**); R1=H, R2=CH_3, Y=O: R3=4-ClC_6H_4 (**30**), R3=4-$CF_3C_6H_4$ (**31**); R1=R2=CH_3, Y=O: R3=4-ClC_6H_4 (**32**), R3=4-$CF_3C_6H_4$ (**33**)

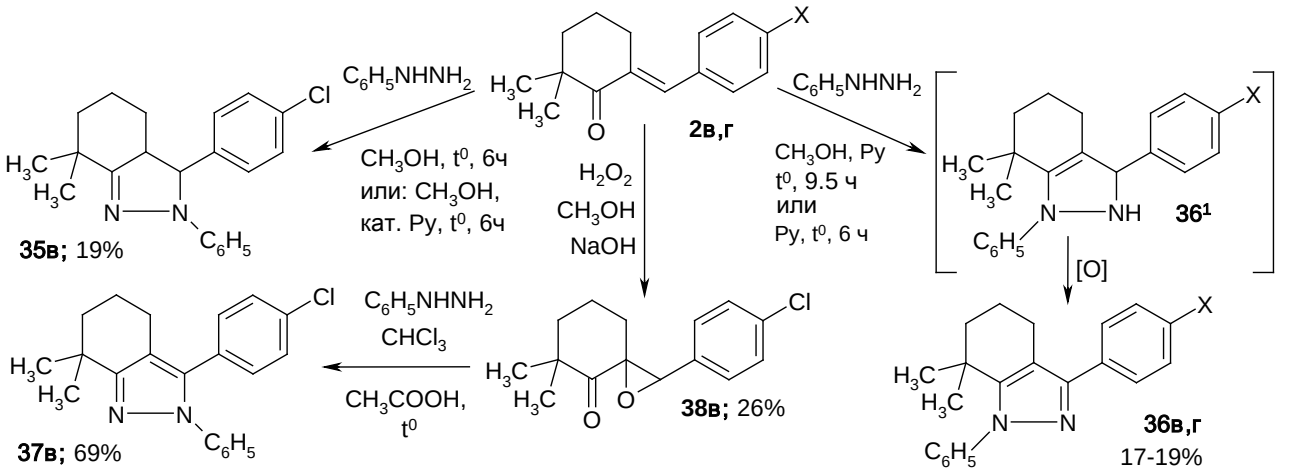


где: R=H, X=4-Cl (**24в', 34в'**); R=CH_3, X=4-Cl (**24в, 34в**); R=CH_3, X=4-Br (**24г, 34г**)

1.3.Взаимодействие 2-арилиден-6,6-диметилциклогексанонов с фенилгидразином

В результате циклоконденсациии 2,2-диметил-6-(4-хлорбензилиден)-циклогексанона **2в** с фенилгидразином при кипячении в чистом метаноле (или в присутствии каталитических количеств пиридина) получен 3,3а-*транс*-**2-фенил**-3-(4-хлорфенил)-7,7-диметил-3,3а,4,5,6,7-**гекса**гидроиндазол **35в**.

Схема 5.



где: X = 4-Cl (**в**), 4-Br (**г**)

От побочного продукта - 1-фенил-3-(4-хлорфенил)-4,5,6,7-тетрагидроиндазола **36в** вещество **35в** было отделено дробной кристаллизацией.

Взаимодействие 2,2-диметил-6-арилиден-циклогексанонов **2в,г** с фенилгидразином в более жестких условиях (кипячение исходного кетона в пиридине с 2-6 кратным избытком фенилгидразина) сопровождались значительным осмолением реакционной массы, но тем не менее привело к преимущественному образованию **1-фенил**-3-арил-7,7-диметил**тетра**гидроиндазолов **36в,г**, структура которых впервые строго доказана методом РСА, поскольку для надежной идентификации изомеров **36в** и **37в** недостаточно незначительных отличий спектров ^{1}H и ^{13}C ЯМР. Факт 1-фенил-замещения свидетельствует о том, что продукты **36в,г** образуются в результате параллельной реакции, а не за счет окисления 2-фенилгексагидроиндазолов **35в,г**, как это можно было предполагать в случае получения изомерного 2-фенилтетра-гидроиндазола. По-видимому, в присутствии избытка основания реализуется альтернативный порядок присоединения фенилгидразина к системе сопряженных связей арилиденциклогексанонов, приводящий к образованию легко окисляющегося до структуры **36** интермедиата **36**[1] (схема 5, путь 2). 2-Фенилтетрагидроиндазол **37в** был синтезирован нами независимым путем - через оксиран **38в**. Следует отметить, что вещества **36в** и **37в** значительно отличаются по температурам плавления.

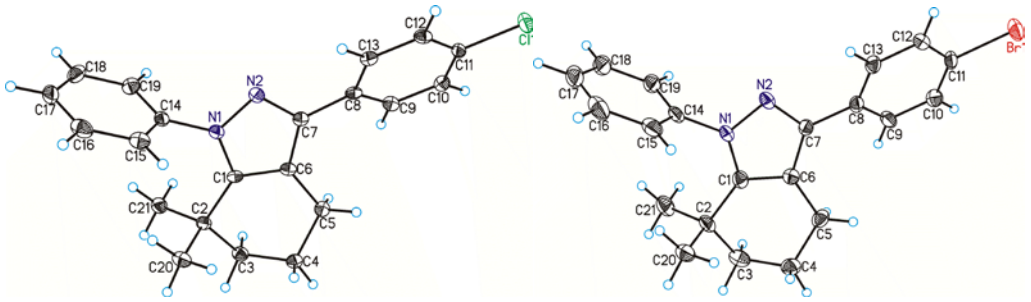


Рис.3. Общий вид молекул **36в** и **36г** в представлении атомов тепловыми эллипсоидами атомных смещений с 50%-ной вероятностью (по данным РСА).

1.4. Определение 3,3а-*цис-транс*-конфигурации 3-арил-2-(тио)карбамоилгексагидроиндазолов методом ^{1}H ЯМР спектроскопии.

Пространственное строение соединения может заметно влиять на его биологическую активность, поэтому важна точная идентификация 3,3а-***цис***- и ***транс***-гексагидроиндазолов. Поскольку асимметрические атомы углерода (3 и 3а) могут иметь как *R*-, так и *S*-конфигурацию, имеются 2 пары диастереомеров - 3*R*,3а*R* - 3*R*,3а*S* и 3*S*,3а*R* - 3*S*,3а*S*. В составе каждой пары один диастереомер имеет *цис*-, а другой– *транс*-расположение 3- и 3а-протонов. На рис.4 для упрощения представлена одна из таких диастереомерных пар. Во всех случаях под *цис*-гексагидроиндазолами мы понимаем совокупность диастереомеров с *цис*-расположением 3- и 3а-протонов

(аналогично и для *транс*-изомеров). Более тонкие особенности стереостроения *цис*- и *транс*-гексагидроиндазолов не могут быть выявлены ^{1}H ЯМР спектроскопией.

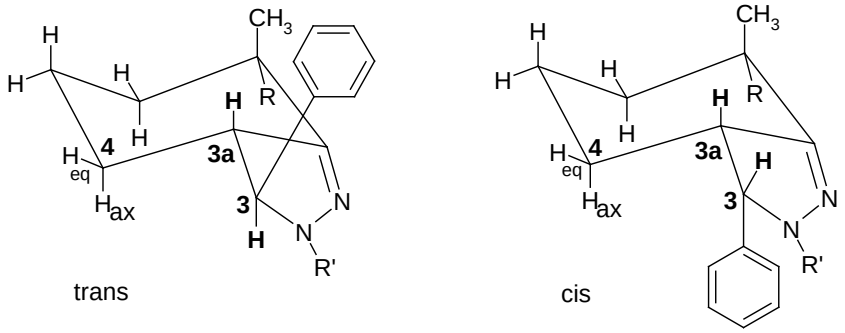


Рис.4. Структура 3,3а-*цис*- и *транс*- замещенного гексагидроиндазола.

Для определения *цис*- или *транс*-строения гексагидроиндазолов наиболее надежны методы РСА и NOESY, но их трудоемкость вызывает поиски простых критериев, основанных на данных одномерных спектров ^{1}H ЯМР.

К началу нашего исследования было уже установлено, что по величине константы спин-спинового взаимодействия $J(^{3}H,\ ^{3a}H)$ нельзя судить о структуре гексагидроиндазолов, как это пытались делать авторы ранних работ, а следует ориентироваться на характеристичные сигналы трех протонов - ^{3}H, ^{3a}H и $^{4}H_{ax}$.

Сигнал протона ^{3}H представляет собой дублет в области ~4.5-6.0 м.д. с $J(^{3}H,\ ^{3a}H)$ = 3-12 Гц, а протона ^{3a}H - мультиплет при ~3-3.5 м.д. В зависимости от природы заместителя X_n в ароматическом ядре величины $\delta(^{3}H)$ и $\delta(^{3a}H)$ колеблются внутри интервала шириной ~1.0 м.д., а при фиксированном X_n сигналы ^{3}H и ^{3a}H в *цис*-изомерах смещены в слабое поле на 0.4-0.8 м.д. по сравнению с аналогичными сигналами в *транс*-изомерах. Мультиплет протона $^{4}H_{ax}$ характеристичен только для *цис*-изомеров, проявляясь в сильном поле обособленно от других сигналов (~0.2-1.0 м.д.). В *транс*-изомерах он оказывается среди мультиплетов прочих алифатических протонов (~1.5-2.0 м.д.).

Из имеющихся литературных данных, а также на основе собственных результатов нами были отобраны 26 соединений, строение которых установлено достоверно (в основном,методы NOESY или РСА). Заместителями при атоме ^{2}N были группы $-CONH_2$, $-CSNH_2$, $-COCH_3$, $-C_6H_5$. В выборку при этом вошли как чистые *цис*-, так и чистые *транс*-изомеры. Обобщение данных ^{1}H ЯМР спектров этих соединений позволило определить области значений $\delta(^{3}H)$ и $\delta(^{3a}H)$, характерные именно для *цис*- и именно для *транс*-изомеров, а также изучить степень возможного перекрывания данных областей. Результаты проведенного исследования представлены в табл.1. Из этих данных следует, что комплексное рассмотрение значений $\delta(^{3}H,\ ^{3a}H,\ ^{4}H_{ax})$ позволяет с большой достоверностью установить конфигурацию гексагидроиндазола.

Таблица 1. Хим. сдвиги протонов ^{3}H, ^{3a}H и $^{4}H_{ax}$ *цис*- и *транс*- гексагидроиндазолов.

Изомер	δ(^{3}H), м.д. (д)	δ(^{3a}H), м.д. (м)	δ($^{4}H_{ax}$), м.д. (м)
3,3а-транс-	4.41-5.57	2.77-3.25	1.45-2.20
3,3а-цис-	5.41-6.03	3.23-3.88	0.62-1.05

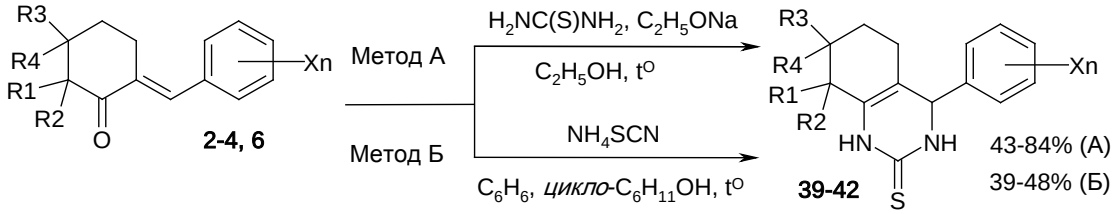
Эти данные были применены нами ко всем синтезированным соединениям рассматриваемого ряда, и в 38 случаях из 40 три параметра одновременно соответствовали табличным интервалам для *цис*- (или *транс*-) изомера. Правильная оценка возможна даже при попадании одного из сигналов ^{3}H или ^{3a}H в «зону перекрывания»: *транс*-строение соединений **20ж,з** при δ (^{3}H) 5.53-5.57.м.д., установленное по значениям δ (^{3a}H) и δ ($^{4}H_{ax}$), подтвердилось для **20з** методом NOESY.

Предложенный метод пригоден и для идентификации изомеров 7-*моно*метилгексагидроиндазолов, хотя спектры ЯМР ^{1}H этих соединений содержат двойной набор почти всех сигналов из-за их существования в виде смеси конформеров с аксиальным и экваториальным расположением 7-метильной группы.

2. Синтез 8-алкил- и 8,8-диалкилзамещенных 4-арил-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2(*1H*)-хиназолинтионов.

Во второй части работы нами исследовалась циклоконденсация 2-алкил- и 2,2-диалкил-6-арилиденциклогексанонов с такими азотсодержащими 1,3-бинуклеофилами как тиомочевина и роданид аммония. Не описанные в литературе 8,8-диалкилгексагидрохиназолинтионы **39-42** получали на основе 2,2-диалкил-6-арилиденциклогексанонов двумя известными методами - либо кипячением в этаноле с тиомочевиной в присутствии этилата натрия (метод А, схема 6), либо кипячением в смеси бензол-циклогексанол (10:1) с роданидом аммония (метод Б).

Схема 6.



где: $\underline{X_n}$ = H(**а**), 4-Cl (**в**), 4-Br (г), 4-CH_3 (**д**), 4-OCH_3 (**е**), 2-Br (**м**), 2-CF_3 (**н**);
4в и **39в** - R1=R2=R3=R4=H ; **2а,в-е,з,м,н** и **40а,в-е,з,м,н** - R1=R2=CH_3, R3=R4=H;
3в и **41в** - R1R2= $(CH_2)_4$, R3=R4=H; **6в** и **42в** - R1R2R3R4 = (=CH-CH=CH-CH=)

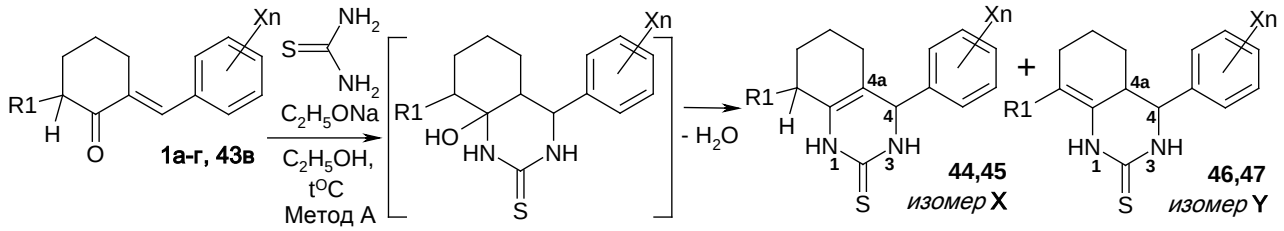
Большинство соединений **39-42** получено методом А с выходом 43-84%. С хорошим выходом образуются также спироциклический (**41в**, 65%) и тетралоновый (**42в**, 79%) аналоги. Хиназолинтионы **39в** и **40в,г** синтезированы также способом Б с

выходом 39-48%. Этот способ заметного увеличения выхода не дает, но требует значительно больших затрат времени (на 3-12 ч), чем метод А, и более трудоемок на стадии выделения. Поэтому метод А мы считаем более предпочтительным.

Хиназолинтионы **39-42**, имеющие хиральный центр при атоме ^{4}C, образуются в виде рацемической смеси, о чем свидетельствует отсутствие оптической активности (измерено поляриметрическим методом для соединений **40а,д,м**). В спектрах ^{1}H ЯМР характерный для гетероциклов **39-42** сигнал протона при атоме ^{4}C проявляется в виде синглета в области 4.7-5.4 м.д., а в соединениях **40а,г,н** и **42в** в виде дублета с ^3J=1-2.5 Гц за счет спин-спинового взаимодействия с протоном группы ^{3}NH.

Нами также установлено, что 2-*моно*алкил-6-арилиденциклогексаноны **1а-г, 43в,** в отличие от 2,2-диметилзамещенных аналогов **2-4**, при взаимодействии с тиомочевиной (метод А) дают смеси изомерных по расположению двойной связи соединений **44,45** (3,4,5,6,7,8-гексагидрохиназолинтион, изомер **X**) и **46,47** (3,4,5,6,7,10-гексагидрохиназолинтион, изомер **Y**) (схема 7).

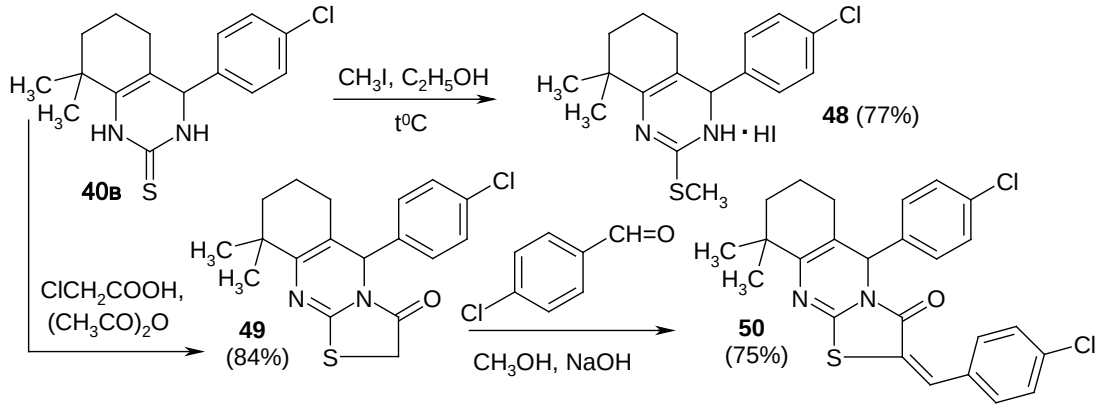
Схема 7.



где: R^1=CH_3 **1а-г**,**44а-г**,**46а-г**; R_1= $CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ **43в**,**45в**,**47в**; Xn=H(**а**), 4-F(**б**), 4-Cl(**в**), 4-Br(**г**).

Состав смесей **44а-г**+**46а-г** и **45в**+**47в** и структура изомерных 8-*моно*алкил-гексагидрохиназолинтионов установлены по спектрам ^{1}H ЯМР (на основании как литературных данных, так и спектра полученного нами индивидуального вещества **46г**), подтверждены данными хромато-масс спектров и элементного анализа. Содержание изомера **X** в выделенных смесях составило 44-85%. Разделить их на индивидуальные компоненты методом колоночной хроматографии не удалось, и только соединение **46г** было выделено с помощью многократной дробной кристаллизации.

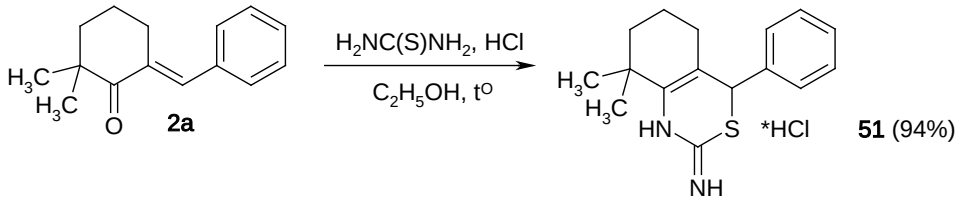
Схема 8.



Был также синтезирован ряд производных хиназолинтиона **40в** (схема 8): метилированием по связи C=S получен гидройодид **48**, а алкилированием монохлоруксусной кислотой с последующей циклизацией - трициклический продукт **49**. Конденсация последнего с 4-хлорбензальдегидом привела к соединению **50**.

Активация сернистого нуклеофильного центра тиомочевины в условиях кислотного катализа приводит к тому, что при взаимодействии с 2-арилиденциклогексанонами образуются не гексагидрохиназолинтионы, а 1,4,5,6,7,8-гексагидро-*(2H)*-3,1-бензотиазин-2-имины (в виде солей). Конденсацией 2,2-диметил-6-бензилиденциклогексанона с тиомочевиной в кислой среде мы получили гидрохлорид 8,8-диметил-4-фенил-1,4,5,6,7,8-гексагидро-*2H*-3,1-бензотиазин-2-имина **51**, структура которого изомерна хиназолинтионовой **40в** и подтверждена спектром ^{1}H ЯМР.

Схема 9.



3. Исследование фунгицидной активности синтезированных соединений.

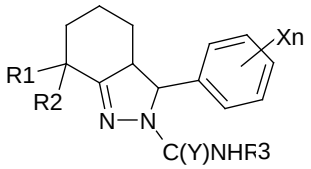
Все полученные соединения были испытаны нами на фунгицидную активность *in vitro* на шести грибах-фитопатогенах различных таксономических классов: *Venturia inaequalis (V.i.)* – возбудителе парши яблонь, *Rhizoctonia solani (R.s.)* – возбудителе ризоктониоза, *Fusarium oxysporum (F.o.), Fusarium moniliforme (F.m.)* – возбудителях фузариозов, *Bipolaris sorokiniana (B.s.)* – возбудителе корневых гнилей, *Sclerotinia sclerotiorum (S.s.)* - возбудителе белых гнилей. Изучали влияние препаратов в концентрации 30 мг/л на радиальный рост мицелия по известной методике ВНИИХСЗР при использовании в качестве эталона фунгицида триадимефона.

3.1.Фунгицидные свойства 7-метил и 7,7-диметил- 2-(тио)карбамоил-3-арил-3,3а,4,5,6,7-гексагидроиндазолов и их аналогов.

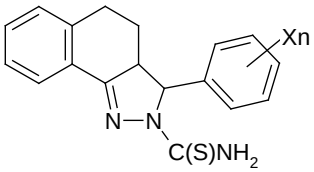
Испытанные соединения оказывали заметное влияние на рост всех видов исследованных грибов, за исключением *S.s.*, при этом наиболее сильно ингибируя рост мицелия *B.s.* и *R.s.* (см. таблицу 2).

Установлено, что наиболее сильно на фунгитоксичность гексагидроиндазолов влияют **заместители в положении 2**. Максимальную активность проявили 2-тиокарбамоилпроизводные. Далее в порядке убывания активности: 2-$CSNHCH_3$, 2-$CONH_2$, 2-C_6H_5, 2-$CSNHC_6H_5$, 2-$CONHC_6H_5$.(ср. соединения **20в, 16в, 34в, 18в, 35в, 33**) 1- и 2-Фенил**тетра**гидроиндазолы **36в и 37в** практически не фунгитоксичны.

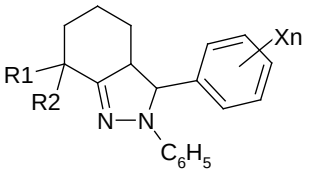
Таблица 2. Фунгицидная активность некоторых гексагидроиндазолов *in vitro*.



10 в,г; 11в,д,к; 12в; 13в; 14в; 20в,ж,з - *cis*
28; 31; 33; 34в,г - *trans*



19в, 21ж - *cis*



35в - *trans*

№	R1	R2	R3	Xn	Y	Ингибирование роста мицелия, %					
						V.i.	*R.s.*	*F.o.*	*F.m.*	*B.s.*	*S.s.*
10в	CH_3	H	H	4-Cl	S	51	75	47	52	77	23
10г	CH_3	H	H	4-Br	S	57	64	53	50	-	27
11в	CH_3	CH_3	H	4-Cl	S	42	50	46	58	77	26
11е	CH_3	CH_3	H	4-OCH_3	S	28	46	23	41	58	14
11м	CH_3	CH_3	H	2-Br	S	33	21	10	29	49	6
12в	-$(CH_2)_4$		H	4-Cl	S	45	50	30	56	59	17
13в	H	H	H	4-Cl	S	-	28	25	60	43	12
14в	H	H	H	4-Cl	O	26	40	27	31	-	17
15в	4-ClC_6H_4CH=		H	4-Cl	S	1	31	12	20	8	13
16в	CH_3	CH_3	CH_3	4-Cl	S	37	53	26	55	42	12
18в	CH_3	CH_3	C_6H_5	4-Cl	S	15	0	26	48	54	13
19в			H	4-Cl	S	37	43	24	46	69	14
20в	CH_3	CH_3	H	4-Cl	S	54	70	62	65	62	30
20н	CH_3	CH_3	H	2-CF_3	S	20	25	3	12	-	6
20з	CH_3	CH_3	H	2,4-Cl_2	S	54	60	50	61	58	26
21ж			H	4-CF_3	S	45	44	27	49	64	17
28	CH_3	CH_3	4-ClC_6H_4	4-Cl	S	18	13	6	11	2	1
31	CH_3	H	4-$CF_3C_6H_4$	4-Cl	O	13	17	15	16		9
33	CH_3	CH_3	4-$CF_3C_6H_4$	4-Cl	O	3	25	4	8		5
34в	CH_3	CH_3	H	4-Cl	O	20	50	35	25		24
34г	CH_3	CH_3	H	4-Br	O	22	67	53	43		21
35в	CH_3	CH_3	-	4-Cl	-	12	24	81	5	16	8
Триадимефон*						41	43	77	87	44	61

*3,3-Диметил-1-(1,2,4-триазол-1-ил)-1-(4-хлорфенокси)-бутанон-2

Существенное влияние оказывают и **заместители в положении 7**: в наибольшей степени повышению активности способствует введение в это положение одной или двух метильных групп (**10в**, **11в**) и в несколько меньшей –

спироциклопентанового фрагмента (**12в**). Модифицированный таким образом циклогексановый фрагмент, возможно, более эффективно моделирует структуру природного субстрата (группу C^{14}-CH_3 ланостерина), за счет чего повышается селективность связывания молекулы фунгицида с ингибируемым ферментом. Среднюю активность сохраняет тетралоновое производное **19в**. Отсутствие заместителя (**13в**) ведет к еще большему ее снижению, а введение объемного арилиденового заместителя (**15в**) - к потере фунгитоксичности.

В отношении **заместителей ароматического ядра** увеличению активности способствует введение в *пара*-положение электроноакцепторных заместителей (особенно 4-Cl) (**11в**). Предположительно, 4-галогенфенильный фрагмент моделирует гидроксилированное кольцо А ланостерина, повышая сродство молекулы фунгицида с ингибируемым ферментом. У производных с электронодонорными заместителями отмечено некоторое снижение активности (**11е, 11к**). *Орто*-замещение приводит к дальнейшему понижению фунгитоксичности (**11к, 11м**).

Кроме того, на фунгитоксичность гексагидроиндазолов влияет **пространственное строение**: в частности, ***транс***-изомер **20в** несколько превосходит по активности ***цис***-изомер **11в** в отношении четырех видов грибов из шести.

Таким образом, показано, что повышению фунгицидной активности гексагидроиндазолов в способствуют (в порядке значимости) следующие факторы: 1) тиокарбамоильная группа в положении 2; 2) одна или две метильных группы в положении 7; 3) электроноакцепторные (особенно 4-хлор) заместители в *пара*-положении ароматического ядра; 4) 3,3а-*транс*-конфигурация молекулы.

Максимальная фунгитоксичность выявлена у 3,3а-*транс*-7,7-диметил-2-тиокарбамоил-3-(4-хлорфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-*2Н*-индазола **20в**. По активности в отношении трех фитопатогенов это соединение превосходит эталон триадимефон и может быть рекомендовано для дальнейших испытаний *in vivo*.

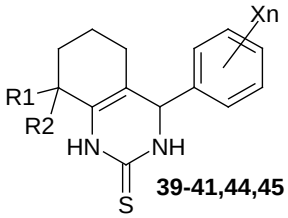
3.2. Фунгицидная активность 8-алкил- и 8,8-диалкилзамещенных 4-арил-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2(*1Н*)-хиназолинтионов.

Установлено, что тенденции связи структура – активность в ряду синтезированных нами гексагидрохиназолинтионов (см. табл. 3) во многом аналогичны описанным выше для гексагидроиндазолов.

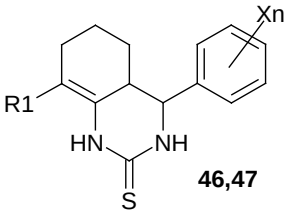
В частности, повышению фунгитоксичности способствует введение метильных групп в **положение 8**. При этом смеси изомерных 8-*моно*алкил-4-арил-3,4,5,6,7,8- и 8-*моно*алкил-4-арил-3,4,5,6,7,10-гексагидро-2(*1Н*)-хиназолинтионов проявили

несколько большую активность, чем соответствующие 8,8-диметильные аналоги (ср. **40д, 44в/46в, 36в**).

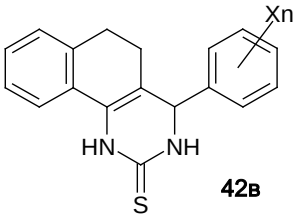
Таблица 3. Фунгицидная активность некоторых гексагидрохиназолинтионов *in vitro*.



39-41,44,45



46,47



42в

№	R1	R2	Xn	Ингибирование роста мицелия, %					
				V.i.	*R.s.*	*F.o.*	*F.m.*	*B.s.*	*S.s.*
39в	H	H	4-Cl	66	28	9	45	74	21
40а	CH_3	CH_3	H	55	26	39	53	66	21
40в	CH_3	CH_3	4-Cl	43	29	36	54	73	19
40д	CH_3	CH_3	4-CH_3	56	59	55	64	66	34
41в	-$(CH_2)_4$-		4-Cl	51	17	28	52	68	10
42в			4-Cl	13	0	11	10	4	4
44а,46а[1]	CH_3	H,-	H	35	25	64	77	79	27
44б,46б[2]	CH_3	H,-	4-F	71	62	69	81	70	27
44в,46в[3]	CH_3	H,-	4-Cl	69	66	71	79	76	44
44г,46г[4]	CH_3	H,-	4-Br	58	49	56	71	80	37
46г	CH_3	-	4-Br	66	59	63	74	89	35
45в,47в[5]	$(CH_2)_2CH(CH_3)_2$	H,-	4-Cl	11	30	13	41	63	2
48				43	60	14	40	20	37
50				14	29	12	14	0	2
51[6]				14	43	20	49	13	11
20в[7]	-			42	50	46	58	77	26
Триадимефон[8]				41	43	77	87	44	61

Состав смесей: [1] – 42:58, [2] – 10:90, [3] – 15:85, [4] – 70:30, [5] – 66:34

6. Гидрохлорид 8,8-диметил-4-фенил-1,4,5,6,7,8-гексагидро-*2Н*-3,1-бензотиазин-2-имина **51.**

7. 3,3а-*Транс*-2-тиокарбамоил-3-(4-хлорфенил)-7,7-диметил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-*2Н*-индазол **20в**.

8. 3,3-диметил-1-(1,2,4-триазол-1-ил)-1-(4-хлорфенокси)-бутанон-2.

Активность смесей **44б/46б** и **44в/46в** в отношении таких патогенов, как *V.i., R.s., F.o.* и *B.s.,* становилась несколько выше при увеличении содержания изомеров **46б** и **46в**, что может свидетельствовать о несколько большей фунгитоксичности структур типа **46** (по сравнению с **44**). По отношению к пяти видам грибов из шести

чистый изомер **46г** был активнее смеси **44г/46г** на 3-10%, но по одному виду - на 3% менее активен.

При удлинении углеводородной цепи 8-*моно*алкильного заместителя фунгитоксичность снижается (ср. 8-метил- **44в/46в** с 8-*изо*пентил-производными **45в/47в**). Введение спироциклического фрагмента (**41в**) вместо 8,8-диметильного (**40в**) заметно снижает активность по отношению ко всем видам патогенов, кроме *V.i.*

В отличие от гексагидроиндазолов, введение в ароматическое ядро 8,8-диметилгексагидрохиназолинтионов **40** электронодонорного заместителя привело к некоторому повышению активности (ср. **40в** и **40д**).

Тетралоновое **42в**, S-метильное **48**, трициклическое **50**, а также бензотиазиновое производное **51** практически нефунгитоксичны.

Соединения **39-42, 44/46 и 45/47** ингибируют рост всех указанных фитопатогенов, особенно мицелия *V.i.* и *B.s.* При этом максимальную активность, по трем видам патогенов из шести превосходящую эталон, проявили 8-*моно*метил-4-(4-галогенфенил)хиназолинтионы (**46г**, смеси **44б/46б, 44в/46в** и **44г/46г**), а также 8,8-диметил-4-(4-метилфенил)-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2(*1H*)-хиназолинтион **40д**.

В среднем наиболее активные гексагидрохиназолинтионы на 2-24% более активны, чем максимально фунгитоксичный в своем ряду гексагидроиндазол **20в**.

Выводы

1. Показано, что циклоконденсация 2-алкил- и 2,2-диалкил-6-арилиденциклогексанонов с тиосемикарбазидами в условиях кислотного катализа позволяет осуществить региоселективный синтез широкого ряда новых 3,3а-*цис*-7-алкил- и 7,7-диалкил-3-арил-2-тиокарбамоил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-*2H*-индазолов.

2. Установлено, что применение основного катализа в реакциях циклоконденсации 2,2-диметил-6-арилиденциклогексанонов с тиосемикарбазидом позволяет региоселективно получить ряд труднодоступных 3,3а-*транс*-3-арил-7,7-диметил-2-тиокарбамоил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-*2H*-индазолов, но ввиду протекания побочной реакции ретроальдольной конденсации исходных кетонов этот метод не вполне универсален.

3. Показано, что реакции 2-метил- и 2,2-диметил-6-арилиденциклогексанонов с гидразином протекают с высоким выходом и региоселективно, а взаимодействие образующихся 3,3а-*транс*- 7-метил- и 7,7-диметил-3-арилгексагидро-*2H*-индазолов с арилизоцианатами, арилизотиоцианатами, либо с изоциановой кислотой *in situ* является препаративным и достаточно универсальным методом синтеза 3,3а-*транс*-7-метил- и 7,7-диметил-2-арил-2-(тио)карбамоил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-*2H*-индазолов, как замещенных, так и не замещенных по азоту (тио)карбамоильной группы.

4. Установлено, что основным результатом взаимодействия 2-арилиден-6,6-диметилциклогексанонов с фенилгидразином при кипячении в метаноле являются соответствующие 2-фенилгексагидроиндазолы, а в более жестких условиях в присутствии оснований (в кипящем пиридине) - 1-фенилтетрагидроиндазолы, структура которых впервые строго доказана методом РСА.

5. Предложен эффективный метод определения 3,3а-*цис*-*транс*-конфигурации гексагидроиндазолов по данным одномерных спектров ^{1}Н ЯМР, основанный на комплексном рассмотрении характеристичных сигналов протонов ^{3}Н, ^{3a}Н и $^{4}H_{ax}$.

6. Разработан препаративный метод синтеза 8,8-*ди*алкил-4-арил-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2(*1Н*)-хиназолинтионов циклоконденсацией 2,2-*ди*алкил-6-арилиденциклогексанонов с тиомочевиной в условиях основного катализа. Показано, что реакции тиомочевины с 2-*моно*алкил-6-арилиденциклогексанонами протекают нерегиоселективно, давая смеси изомерных 8-*моно*алкил-4-арил-3,4,5,6,7,8- и 3,4,5,6.7,10-гексагидро-2(*1Н*)-хиназолинтионов.

7. В ходе испытаний, проведенных на 6 грибах-фитопатогенах, обнаружена высокая фунгитоксичность ряда 7-алкил-3-арил-2-тиокарбамоил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-*2Н*-индазолов, а также 8-алкил-4-арил-3,4,5,6,7,8- и 3,4,5,6.7,10-гексагидро-2(*1Н*)-гексагидрохиназолинтионов. Установлены закономерности связи структура - фунгицидная активность и выявлены наиболее перспективные соединения, превосходящие по активности эталон триадимефон: *транс*-7,7-диметил-2-тиокарбамоил-3-(4-галогенфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-*2Н*-индазол; 8,8-диметил-4-(4-метилфенил)-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2(*1Н*)-хиназолинтион и 8-метил-4-(4-бромфенил)-3,4,5,6,7,10-гексагидро-2(*1Н*)-хиназолинтион.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Гар М.М., Архипова О.Н., Попков С.В. Синтез и фунгицидная активность 7-замещенных 2-тиокарбамоил-3-арилгексагидроиндазолов. // Агрохимия. 2009. №6. С. 40-45.

2. Гар М.М., Архипова О.Н., Попков С.В. Замещенные 2-тиокарбамоил-3-фенил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-*2Н*-индазолы, способ их получения, фунгицидная активность: пат. 2374233 Рос. Федерация. заявл. 19.05.2008, опубл 27.11.2009; Бюл. изобр. № 33. 13 с.

3. Гар М.М., Кривцова В.Г., Попков С.В. Синтез и фунгицидная активность 8-алкил-4-арил-3,4,5,6,7,8- и 3,4,5,6,7,10-гексагидро-2(*1Н*)-хиназолинтионов и их аналогов. // Агрохимия. 2013. №4. С. 63-71.

4. Гар М.М., Архипова О.Н., Попков С.В. Синтез и фунгицидная активность замещенных 2-тиокарбамоил-3-фенил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-*2Н*-индазолов / Успехи в химии и хим.технологии: сб.науч.трудов. М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2007. Т.21. №12. С.80.
5. Гар М.М., Бережная В.Г., Попков С.В. Синтез и фунгицидная активность 8-алкил-4-арил-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2(*1Н*)-хиназолинтионов. / III Молодежная конференция ИОХ РАН: сб. тезисов докладов. М.: ИОХ РАН, 2009. С.27-29.
6. Гар М.М., Архипова О.Н., Попков С.В. Стереоселективный синтез и изучение фунгицидной активности замещенных 2-тиокарбамоил-3-фенил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-*2Н*-индазолов. Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений: тез.докл. XI Международной научн.-техн. конф. / ВолгГТУ. Волгоград: 2008. С. 132.
7. Гар М.М., Еремеев А.В., Попков С.В. Направленный синтез стереоизомерных 2-тиокарбамоил-3-арил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-*2Н*-индазолов, обладающих фунгитоксичностью. / XIX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. В 4 т. Т.1: тез.докл. Волгоград: ИУНЛ ВолгГТУ, 2011. С. 159.

Заказ № Объем 16 п.л. Тираж 100 экз.

КопиМакс, ЗАО "Копи Центр"