

## Синтез и исследование биологической активности производных 2-(4-аминофенил)-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксоланов

*В.С. Талисманов<sup>1</sup>, С.В. Попков<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Московский физико-технический институт (государственный университет)

<sup>2</sup>Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева

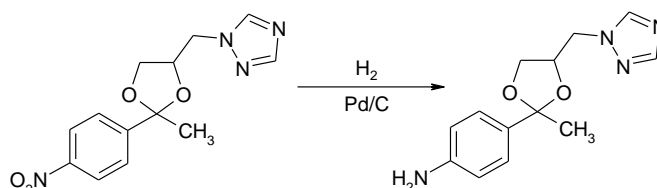
Современное сельскохозяйственное производство немыслимо без применения эффективных средств защиты растений. Довольно за короткий период существующие на рынке препараты становятся малоэффективными, ввиду возникающей резистентности, также ужесточаются требования к препаратам с точки зрения токсичности, персистентности и биodeградации, стоимости и нормам расхода. Поэтому поиск новых эффективных химических средств защиты растений является важной совместной задачей агротехнологов, биологов и химиков-синтетиков.

Производные имидазола и 1,2,4-триазола широко применяются в качестве высокоэффективных фунгицидов и антимикотиков [1-3], среди производных 1,3-диоксолана также найдены соединения, обладающие рострегуляторной активностью [4-5], а производные арилмочевин хорошо известны в качестве гербицидов [6].

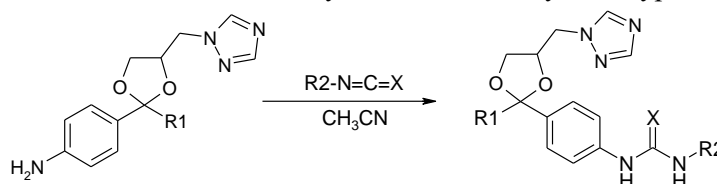
Предположительно, совмещение в одной молекуле азольного, 1,3-диоксоланового и уреидного фрагментов позволит получить соединения, обладающие как фунгицидной, так и рострегуляторной активностью. Наличие 1,3-диоксоланового цикла позволяет предполагать у соединений пониженную гидролитическую устойчивость, а значит и пониженные персистентность и токсичность.

На первом этапе работы для синтеза целевых соединений получали 2`-замещенные 2-(4-аминофенил)-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксоланы. Схема синтеза 2-(4-аминофенил)-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксоланов, заключающаяся в восстановлении нитрогруппы в 2-(4-нитрофенил)-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксоланах, была выбрана по сравнению с альтернативным способом циклизации аминзамещенных кетонов с эпихлоргидрином или 3-хлор-1,2-пропандиолом, для которого существуют следующие ограничения: 1) побочное конкурентное межмолекулярное алкилирование аминогруппы хлорметильной на последующей стадии получения азольного производного 2) предварительная защита аминогруппы сомнительна, так как при её снятии весьма вероятно разрушение и 1,3-диоксоланового цикла.

Были рассмотрены четыре различных метода восстановления нитропроизводных: дитионитом натрия в водно-аммиачно-спиртовой среде, гидразин-гидратом в этаноле, при катализе никелем Ренея, водородом при выделении на палладию, нанесенном на активированный уголь при реакции взаимодействия боргидрида натрия с метанолом, при восстановлении водородом в автоклаве при катализе палладием, нанесенным на активированный уголь. Последний способ показал наибольшие выход (90-96%) и чистоту продукта (98-100%):



Взаимодействием 2-(4-аминофенил)-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксоланов замещенными арилизоцианатами и арилизоотиоцианатами были получены соответствующие уреидопроизводные:



где X = O, S; R1 = Phehyl, Methyl; R2 = Aryl.

Замещенные арилмочевины и арилтиомочевины были испытаны на фунгицидную активность (эталон триадимефон) и рострегуляторную активность (эталон – вода). Результаты

испытаний показали умеренную фунгицидную активность, однако существенные ретардантные свойства.

Синтезированные соединения также были испытаны на антимикробную активность по отношению к мультирезистентным штаммам золотистого стафилококка (эталон ципрофлоксацин) и антипролиферативное действие.

Ряд синтезированных производных показал активность, сравнимую с ципрофлоксацином, антипролиферативное действие соединений оценивается в диапазоне  $GI_{50}$  от 2,6 до 14,5  $\mu\text{g/ml}$ .

### Литература

1. *Талисманов В.С., Попков С.В.* Синтез и фунгицидная активность 1-[(2,2-диарил-1,3-диоксолан-4-ил)метил]-1*H*-азолов.// Изв. АН. Сер. хим. – 2007. - №5. – С. 940-944.
2. *Талисманов В.С., Попков С.В.* Синтез и фунгицидная активность 4-(азол-1-илметил)-2-алкил-2-арил-1,3-диоксоланов.// Агрохимия. – 2007. - №5. – С. 53-57.
3. *Талисманов В.С., Попков С.В., Архипова О.Н.* Синтез и фунгицидная активность азолметилдиоксолановых производных арилиденпинаколина – аналогов диниконазола.// Хим. пром. сегодня. – 2007. - №5. – С. 32-35
4. *Черноусова Н.Н., Бутенко Т.Р., Беликова А.Ф.* Замещённые 1,3-диоксоланы – эффективные стимуляторы роста семян хвойных растений.// Экология и безопасность жизнедеятельности. – Воронеж, 1996. – Вып.1. – С.63-64
5. *Косулина Т.П., Кульневич В.Г.* Химия высокоэффективных синтетических регуляторов роста в ряду циклических ацеталей.// Тез докл. Международной научной конференции по регуляторам роста и развития растений. - Москва, 1997.- С. 55
6. *Грапов А.Ф.* Химические средства защиты растений XXI века. Справочник// М.: ВНИИХСЗР. - 2006. - 402 с.