

А. В. Кузенков*, В. В. Захарычев

**СИНТЕЗ И ФУНГИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ
ЗАМЕЩЕННЫХ 1-(3-ПИРИДИЛ)-2-(4-ХЛОРФЕНОКСИ)ЭТАНОЛОВ-1**

Получен ряд новых замещенных 1-(3-пиридил)-2-(4-хлорфенокси)этанолов-1 взаимодействием замещенных 3-(2-оксиранил)пиридинов с 4-хлорфенолом или 4-хлорфеноксидом натрия для фармакологического и агрохимического скрининга. Показана фунгицидная активность полученных соединений.

Ключевые слова: замещенные 1-(3-пиридил)-2-хлорфеноксиэтанолы-1, 1-(3-пиридил)этанолы-1, 3-(2-оксиранил)пиридины, фунгициды.

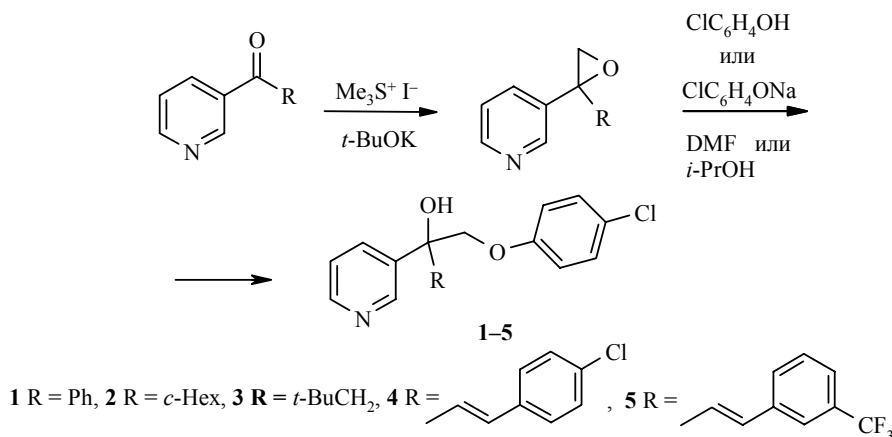
Фунгицидная активность 3-замещенных пиридинов впервые обнаружена в 60-х гг. прошлого столетия (у α,α -дизамещенных 3-пиридилкарбинолов) [1]. Некоторые производные 3-замещенного пиридина, нарушающие биосинтез эргостерина у грибов, нашли применение в сельском хозяйстве [2]. Ранее мы синтезировали ряд замещенных 2-азолил-1-(3-пиридил)этанолов-1, обладающих фунгицидной активностью [3–5]. В настоящей работе мы показали, что фунгицидная активность 1-(3-пиридил)этанолов-1 не зависит от наличия в их структуре азольного фрагмента.

Сравнительно недавно была обнаружена фунгицидная активность у 1-(3-пиридил)-2-феноксиэтанолов-1 [6]. Наши исследования зависимости фунгицидной активности 1-(3-пиридил)этанолов-1 от их строения привели к синтезу 1-(3-пиридил)-2-(4-хлорфенокси)этанолов, обладающих высокой фунгитоксичностью.

Для их синтеза мы использовали реакцию 2-замещенных 3-(2-оксиранил)пиридинов с 4-хлорфенолом или 4-хлорфеноксидом натрия. Выбор именно такого фенола для их синтеза обусловлен тем, что наличие атома хлора в положении 4 фенильного ядра важно для проявления фунгитоксичности соединениями такого типа [7].

2,2-Дизамещенные оксираны мы получали по реакции Кори–Чайковского [8], обрабатывая соответствующие кетоны иодидом триметилсульфония [9, 10].

В ходе экспериментов было установлено, что 1-(3-пиридил)-2-(4-хлорфенокси)этанолы-1 **1–3** с хорошими выходами получают при нагревании оксиранов до 60 °С с 4-хлорфенолом в ДМФА и катализе NaOH. Однако такой способ проведения реакции оказался непригодным для синтеза их винилогов – замещенных 2-(3-пиридил)-4-фенил-1-(4-хлорфенокси)бутен-3-олов-2. Из-за неустойчивости соответствующих оксиранов образовавшиеся реакционные смеси содержали много побочных продуктов, и выделить целевые соединения нам не удалось.



Мы получили 2-(3-пиридил)-4-(4-хлорфенил)-1-(4-хлорфенокси)бутен-3-ол-2 (**4**) и 2-(3-пиридил)-4-[3-(трифторметил)фенил]-1-(4-хлорфенокси)бутен-3-ол-2 (**5**), обрабатывая оксираны, полученные, соответственно, из 1-(3-пиридил)-3-(4-хлорфенил)пропен-2-она-1 и 1-(3-пиридил)-3-[3-(трифторметил)фенил]пропен-2-она-1, 4-хлорфеноксидом натрия при нагревании (50–60 °С) в течение 6 ч в 2-пропанол. Сами оксираны при этом в чистом виде не выделяли, а сразу вводили в следующую реакцию из-за их нестойкости. При использовании в качестве растворителя ДМФА в этих реакциях сильно усложнялось выделение соединений, которые выпадали в виде вязких масел при разбавлении реакционной массы водой. Выходы алкил- и арилзамещенных производных **1–3** оказались существенно выше, чем выходы соединений **4, 5** со стирильной группой (табл. 1).

Во всех случаях нами не были обнаружены изомерные продукты присоединения фенола к оксиранам – 2-(3-пиридил)-2-(4-хлорфенокси)этанола-1.

Т а б л и ц а 1

Характеристики соединений 1–5

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
1	C ₁₉ H ₁₆ ClNO ₂	<u>69.94</u>	<u>5.03</u>	<u>4.33</u>	Масло	72
		70.05	4.95	4.30		
2	C ₁₉ H ₂₂ ClNO ₂	<u>68.65</u>	<u>6.77</u>	<u>4.25</u>	75–76	54
		68.77	6.68	4.22		
3	C ₁₈ H ₂₂ ClNO ₂	<u>67.52</u>	<u>6.98</u>	<u>4.41</u>	145–146	60
		67.60	6.93	4.38		
4	C ₂₁ H ₁₇ Cl ₂ NO ₂	<u>65.17</u>	<u>4.52</u>	<u>3.70</u>	92–93	22
		65.30	4.44	3.63		
5	C ₂₂ H ₁₇ ClF ₃ NO ₂	<u>62.83</u>	<u>4.16</u>	<u>3.37</u>	Масло	13
		62.94	4.08	3.34		

Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР ¹H соединений 1–5

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)
1	4.52–4.66 (2H, АВ-система, $J = 9.6$, CH ₂ O); 6.3 (1H, с, OH); 7.0–7.5 (4H, А ₂ В ₂ -система, $J = 8.8$, C ₆ H ₄ Cl); 7.33 (6H, м, C ₂ H ₅ , Н-4 Py); 7.86 (1H, д, $J = 8.4$, Н-5 Py); 8.42 (1H, д, $J = 4.2$, Н-6 Py); 8.68 (1H, с, Н-2 Py)
2	0.8–1.9 (11H, м, СН циклогексил); 4.12–4.35 (2H, АВ-система, $J = 8.4$, CH ₂ O); 5.3 (1H, с, OH); 6.93–7.28 (4H, А ₂ В ₂ -система, $J = 9.5$, C ₆ H ₄ Cl); 7.33 (1H, д, д, $J_1 = 7.6$, $J_2 = 3.8$, Н-5 Py); 7.83 (1H, д, $J = 7.6$, Н-4 Py); 8.40 (1H, д, $J = 3.8$, Н-6 Py); 7.68 (1H, с, Н-2 Py)
3	0.75 (9H, с, CH ₃); 1.95–2.00 (2H, АВ-система, $J = 14.8$, CH ₂ алифатич.); 4.02 (2H, АВ-система, $J = 8.1$, CH ₂ O); 5.3 (1H, уш. с, OH); 6.90–7.28 (4H, А ₂ В ₂ -система, $J = 9.2$, C ₆ H ₄ Cl); 7.32 (1H, д, д, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 4.2$, Н-5 Py); 7.92 (1H, д, $J = 8.4$, Н-4 Py); 8.41 (1H, д, $J = 4.2$, Н-6 Py); 8.78 (1H, с, Н-2 Py)
4	4.25 (2H, АВ-система, $J = 9.6$, CH ₂); 6.12 (1H, с, OH); 6.74–6.82 (2H, АВ-система, $J = 14.4$, СН метин.); 6.95–7.20 (4H, А ₂ В ₂ -система, $J = 8.0$, C ₆ H ₄ Cl); 7.06 (1H, м, 5-Н Py); 7.38–7.50 (4H, А ₂ В ₂ -система, $J = 8.0$, C ₆ H ₄ Cl); 7.95 (1H, д, $J = 4.2$, 4-Н Py); 8.45 (1H, д, $J = 4.2$, 6-Н Py); 8.80 (1H, с, Н-2 Py)
5	4.40 (2H, АВ-система, $J = 10.0$, CH ₂); 6.15 (1H, с, OH); 6.78–6.89 (2H, АВ-система, $J = 17$, СН метин.); 7.16 (1H, д, д, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 4.2$, Н-5 Py); 7.40–7.54 (4H, А ₂ В ₂ -система, $J = 8.0$, C ₆ H ₄ Cl); 7.59–7.82 (4H, м, Н Ph); 7.92 (1H, д, $J = 4.2$, Н-4 Py); 8.48 (1H, д, $J = 4.2$, Н-6 Py); 8.77 (1H, с, Н-2 Py)

Полученные соединения были испытаны *in vitro* на фунгицидную активность против пяти фитопатогенных грибов: *Venturia inaequalis* Wint, *Fusarium moniliforme* Sheldon, *Fusarium oxysporum* Schlecht, *Helminthosporium sativum* Pammel, King et Bakke и *Sclerotinia sclerotiorum*

Т а б л и ц а 3

**Подавление радиального роста мицелия грибов *in vitro* соединениями 1–5
в $c = 30$ мг/л в сравнении с необработанным контролем**

Соединение	Подавление радиального роста мицелия грибов, %				
	<i>Venturia inaequalis</i>	<i>Fusarium moniliforme</i>	<i>Fusarium oxysporum</i>	<i>Helminthosporium sativum</i>	<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>
1	99–100	90–98	99–100	90–98	0–49
2	99–100	90–98	99–100	99–100	0–49
3	70–89	90–98	70–89	99–100	0–49
4	50–69	50–69	0–49	50–69	50–69
5	0–49	0–49	70–89	50–69	0–49
Эталон*	50–69	90–98	70–89	50–69	50–69

* Эталон – коммерческий фунгицид триадимефон (1-(4-хлорфенокси)-3,3-диметил-1-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-он), содержащий 98% активного вещества (ЗАО "Щёлково Агрохим").

(Lib.) de Vary по методике ВНИИ химических средств защиты растений

(Москва) [11] (табл. 3). Штаммы грибов получены из указанного института. Все соединения проявили высокую фунгицидную активность.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H соединений получены на приборе Bruker AC-400 (400 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС.

Синтез и свойства 3-(2-оксиранил-2-фенил)пиридина [9], 3-(2-оксиранил-2-циклогексил)пиридина, 3-[2-оксиранил-2-(2,2-диметилпропил)]пиридина [3], 1-(3-пиридил)-3-(4-хлорфенил)пропен-2-она-1 и 1-(3-пиридил)-3-[3-(трифторметил)-фенил]пропен-2-она-1 [10] описаны ранее.

1-(3-Пиридил)-1-фенил-2-(4-хлорфенокси)этанол-1 (1). К раствору 0.346 г (1.76 ммоль) 3-(2-оксиранил-2-фенил)пиридина и 0.44 г (3.4 ммоль) 4-хлорфенола в 3 мл ДМФА добавляют 0.12 г NaOH, 0.05 мл воды и нагревают 4 ч при 120 °С. Затем реакционную смесь выливают в 30 мл воды при перемешивании, экстрагируют хлороформом (3 × 15 мл), экстракт промывают трижды 10% раствором NaOH, насыщенным раствором NaCl, сушат MgSO_4 и упаривают в вакууме. Получают 0.41 г (72%) соединения **1** в виде масла.

1-(3-Пиридил)-2-(4-хлорфенокси-1-циклогексил)этанол-1 (2) и **4,4-диметил-2-(3-пиридил)-1-(4-хлорфенокси)пентанол-2 (3)** получают аналогично.

2-(3-Пиридил)-4-(4-хлорфенил)-1-(4-хлорфенокси)бутен-3-ол-2 (4). К раствору 1.22 г (5 ммоль) 1-(3-пиридил)-3-(4-хлорфенил)пропен-2-она-1 и 1.43 г (7 ммоль) иодида триметилсульфония в 3.5 мл ДМСО прибавляют по каплям в течение 30 мин раствор 0.7 г (6.27 ммоль) *трет*-бутоксиды калия в 3 мл ДМСО в инертной атмосфере при охлаждении смесью льда и соли. Затем реакционную массу перемешивают 15 мин и прибавляют по каплям 30 мл воды, экстрагируют эфиром (4 × 50 мл), экстракт промывают насыщенным раствором NaCl и сушат MgSO_4 . К полученному раствору добавляют раствор 0.77 г (6 ммоль) 4-хлорфенола и 0.23 г (3 ммоль) изопропоксида натрия в 20 мл изопропилового спирта и отгоняют эфир в вакууме. Образовавшийся раствор нагревают 6 ч при 50–60 °С, охлаждают, выливают в 25 мл воды и оставляют на ночь. Отделившееся масло растворяют в хлороформе и промывают 10% раствором NaOH (4 × 14 мл). Органическую фазу сушат MgSO_4 и отгоняют растворитель. Продукт реакции очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент хлороформ–этанол, 20:1) и получают 0.42 г (22%) соединения **4**.

2-(3-Пиридил)-4-[3-(трифторметил)фенил]-1-(4-хлорфенокси)бутен-3-ол-2 (5) получают аналогично.

Выходы и температуры плавления соединений **1–5** приведены в табл. 1, спектры ЯМР ^1H в табл. 2, результаты биологических испытаний – в табл. 3.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. E. M. Van Heyningen, US Pat. 3396224; *Chem. Abstr.*, **69**, 96485 (1968).
2. *The Pesticide Manual*, 2000, C. D. S. Tomlin (Ed.), The British Crop Protection Council, Harpenden, 2000.
3. В. В. Захарычев, А. В. Кузенков, Пат. РФ 2240315; *Б. И.*, № 32 (2004).
4. В. В. Захарычев, А. В. Кузенков, Пат. РФ 2247724; *Б. И.*, № 7 (2005).
5. В. В. Захарычев, А. В. Кузенков, С. В. Попков, Пат. РФ 2251545; *Б. И.*, № 13 (2005).
6. H.-L. Elbe, W. Brandes, S. Dutzmann, G. Hänssler, US Pat. 5036073; *Chem. Abstr.*, **111**, 77855 (1991).

7. K. Naumann, *Pest Manag. Sci.*, **56**, 3 (2000).
8. E. J. Corey, M. Chaikovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 1364 (1965).
9. А. В. Кузенков, *ХГС*, 1693 (2003). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **39**, 1492 (2003)].
10. В. В. Захарычев, А. В. Кузенков, *ХГС*, 1167 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 989 (2007)].
11. *Методические рекомендации по испытанию химических веществ на фунгицидную активность*, НПО "Защита растений", ВНИИ ХСЗР, Черкассы, 1990.

Российский химико-технологический университет
им. Д. И. Менделеева, Москва 125047, Россия
e-mail: lexsender1@rambler.ru

Поступило 29.11.2006