

А. В. Кузенков

СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 2-АЗОЛИЛ-1-ПИРИДИЛЭТАН-1-ОЛОВ

Синтезирован ряд новых 2-азолил-1-пиридилэтан-1-олов с различным положением атома азота в пиридиновом фрагменте реакцией (2-арилоксиран-2-ил)пиридинов с триазолом и имидазолом для фармакологического и агрохимического скрининга. Полученные соединения проявили высокую фунгицидную активность.

Ключевые слова: 2-азолилэтанола, 1-пиридилэтанола, реакция Кори–Чайковского.

Большое число азольных фунгицидов успешно применяются в качестве химических средств защиты растений и медицинских препаратов [1]. Важную группу среди них составляют замещенные 2-азолилэтанола, являющиеся ингибиторами ланостерин-С-14-деметилазы, одного из ключевых ферментов, участвующих в построении клеточной мембраны гриба-патогена [2].

В последнее время получено много соединений ряда 2-азолилэтанола с различными алкильными и арильными заместителями, но при этом пиридинилзамещенные 2-азолилэтанола до настоящего момента изучены не были. Введение пиридинового фрагмента должно увеличить растворимость соединений в воде, изменить их pK_a и системные свойства, что приведет к модификации спектра их фунгицидного действия.

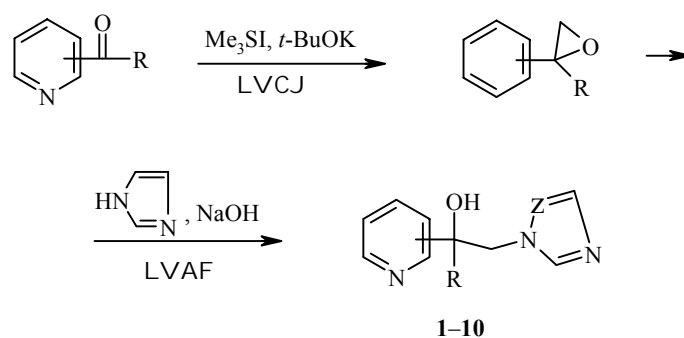
Нами были получены 2-азолил-1-арил-1-пиридилэтанола и 2-азолил-1-пиридинил-1-циклогексилэтанола.

На первой стадии 2-, 3- и 4-бензоилпиридина, 2-(4-фторбензоил)пиридин и 3-пиридинилциклогексилкетон эпоксидировали по реакции Кори–Чайковского [3] при обработке триметилсульфониййодидом и *трет*-бутоксидом калия. Образующиеся оксираны нестойки и быстро изомеризуются при комнатной температуре, поэтому их используют в дальнейшем синтезе без очистки. Затем полученные оксираны вводили в реакцию с имидазолом и триазолом при катализе твердым NaOH в ДМФА при нагревании [4] (схема).

Т а б л и ц а 1

Физико-химические характеристики соединений 1–10

Соединение	Этанол	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
			С	Н	N		
1	1-(2-Пиридил)-2-(1,2,4-триазол-1-ил)-1-фенил-	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O	<u>67.51</u>	<u>5.38</u>	<u>20.97</u>	105–107	54
			67.65	5.30	21.04		
2	2-(Имидазол-1-ил)-1-(2-пиридил)-1-фенил-	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O	<u>72.35</u>	<u>5.76</u>	<u>15.76</u>	150–152	65
			72.43	5.70	15.84		
3	1-(3-Пиридил)-2-(1,2,4-триазол-1-ил)-1-фенил-	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O	<u>67.59</u>	<u>5.36</u>	<u>21.01</u>	Масло	52
			67.65	5.30	21.04		
4	2-(Имидазол-1-ил)-1-(3-пиридил)-1-фенил-	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O	<u>72.37</u>	<u>5.79</u>	<u>15.78</u>	95–97	71
			72.43	5.70	15.84		
5	1-(4-Пиридил)-2-(1,2,4-триазол-1-ил)-1-фенил-	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O	<u>67.61</u>	<u>5.33</u>	<u>21.07</u>	153–155	65
			67.65	5.30	21.04		
6	2-(Имидазол-1-ил)-1-(4-пиридил)-1-фенил-	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O	<u>72.35</u>	<u>5.75</u>	<u>15.76</u>	87–89	77
			72.43	5.70	15.84		
7	1-(2-Пиридил)-2-(1,2,4-триазол-1-ил)-1-(4-фторфенил)-	C ₁₅ H ₁₃ FN ₄ O	<u>63.40</u>	<u>4.63</u>	<u>19.65</u>	123–125	25
			63.37	4.61	19.71		
8	2-(Имидазол-1-ил)-1-(2-пиридил)-1-(4-фторфенил)-	C ₁₆ H ₁₄ FN ₃ O	<u>67.79</u>	<u>5.02</u>	<u>14.77</u>	174–176	48
			67.83	4.98	14.83		
9	1-(3-Пиридил)-2-(1,2,4-триазол-1-ил)-1-циклогексил-	C ₁₅ H ₂₀ N ₄ O	<u>66.11</u>	<u>7.48</u>	<u>20.52</u>	102–103	77
			66.15	7.40	20.57		
10	2-(Имидазол-1-ил)-1-(3-пиридил)-1-циклогексил-	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O	<u>70.75</u>	<u>7.83</u>	<u>15.41</u>	89–91	94
			70.82	7.80	15.49		



1, 2, 7, 8 Py-2, 3, 4, 9, 10 Py-3, 5, 6, Py-4; 1-6 R = Ph, 7, 8 R = 4-FC₆H₄,
9, 10 R = *c*-C₆H₁₁; 1, 3, 5, 7, 9 Z = N, 2, 4, 6, 8, 10 Z = CH

Выходы азолилпиридилэтанолов зависят от природы радикала в оксиранилпиридине и природы азола и увеличиваются от 25% для 1-(2-пиридил)-2-(1,2,4-триазол-1-ил)-1-(4-фторфенил)этанола (**7**) до 94% для 2-(имидазол-1-ил)-1-(3-пиридил)-1-циклогексилэтанола (**10**). Характерно, что из одного и того же оксирана имидазольное производное получается с большим выходом нежели триазольное, а соединения с алициклическим радикалом получаются лучше, чем с ароматическим (табл. 1 и 2).

Все полученные соединения проявляют высокую фунгицидную активность.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H соединений получены в ДМСО-d₆ на приборе Bruker AC-400 (400 МГц).

2-, 3- и 4-Бензоилпиридины коммерчески доступны, **2-(4-фторбензоил)пиридин** был получен ацилированием фторбензола хлорангидридом 2-пиридинкарбоновой кислоты [5].

3-Пиридилциклогексилкетон. К охлажденному до -70 °С раствору 15.8 г (100 ммоль) 3-бромпиридина в 60 мл абсолютного эфира при перемешивании приливают 65 мл 15% раствора BuLi (100 ммоль). Далее реакционную массу перемешивают 10 мин и при перемешивании прибавляют по каплям раствор 15.5 г (100 ммоль) диметиламида циклогексанкарбоновой кислоты в 100 мл абсолютного ТГФ. Охлаждение снимают и оставляют смесь на ночь. Затем смесь упаривают в вакууме, добавляют 50 мл насыщенного раствора NH₄Cl и экстрагируют (3 × 100 мл) эфира. Эфирный экстракт промывают насыщенным раствором соли, сушат MgSO₄, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме. Получают 13.7 г (72%) 3-пиридилциклогексилкетона, т. кип. 140–155 °С (1 мм рт. ст.) (т. кип. 141–142 °С (1 мм рт. ст.) [6]).

2-(2-Оксиранил-2-фенил)пиридин. К смеси 9.15 г (50 ммоль) 2-бензоилпиридина, 14.28 г (70 ммоль) иодида триметилсульфония и 31 мл ДМСО при охлаждении до 0 °С добавляют по каплям в течение 30 мин раствор 4.63 г (63 ммоль) *трет*-бутоксиды калия в 31 мл ДМСО, перемешивают 15 мин, охлаждают в смеси льда и соли и в течение 30 мин приливают по каплям 150 мл воды, экстрагируют CHCl₃ (3 × 30 мл). Экстракт промывают водой (3 × 30 мл) и 20 мл насыщенного раствора соли. Раствор сушат MgSO₄ и растворитель отгоняют в вакууме. Получают 6.3 г (64%) 2-(2-оксиранил-2-фенил)пиридина в виде красноватого масла. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 3.26–3.45 (2H, АВ-система, J₁ = 3.8, J₂ = 0.3, CH₂); 7.40 (7H, м, 2H_{Py}, 5H_{Ph}); 7.83 (1H, т, J = 0.3, 4-H_{Py}); 8.60 (1H, м, 2-H_{Py}).

Спектры ЯМР ^1H соединений 1–10

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)
1	5.1–5.2 (2H, АВ-система, $J_1 = 0.8$, $J_2 = 0.1$, CH_2); 6.45 (1H, с, OH); 7.27 (3H, м, 3H_{Ph}); 7.53 (4H, м, 3-Н, 4- H_{Py} , 2H_{Ph}); 7.74 (2H, м, 5- H_{Py} , СН триазола); 8.18 (1H, с, СН триазола); 8.60 (1H, м, 6- H_{Py})
2	4.80–4.95 (2H, АВ-система, $J_1 = 4$, $J_2 = 0.8$, CH_2); 6.25 (1H, с, OH); 6.70 (1H, с, СН имидазола); 7.24 (5H, м, 3H_{Ph} , 3- H_{Py} , СН имидазола); 7.51 (2H, м, 2H_{Ph}); 7.58 (1H, д, $J = 0.5$, 4- H_{Py}); 7.74 (1H, т, $J = 0.33$, 5- H_{Py}); 8.60 (1H, д, $J = 0.1$, 6- H_{Py})
3	5.03–5.20 (2H, АВ-система, $J_1 = 3.5$, $J_2 = 0.7$, CH_2); 6.50 (1H, с, OH); 7.30 (4H, м, 4- H_{Py} , 3H_{Ph}); 7.52 (2H, м, 2H_{Ph}); 7.73 (1H, с, СН триазола); 7.80 (1H, д, $J = 0.4$, 5- H_{Py}); 8.25 (1H, с, СН триазола); 8.40 (1H, д, $J = 0.1$, 2- H_{Py}); 8.68 (1H, д, $J = 0.08$, 6- H_{Py})
4	4.80–4.95 (2H, АВ-система, $J_1 = 4.2$, $J_2 = 1.0$, CH_2); 6.41 (1H, с, OH); 6.25 (1H, с, СН имидазола); 6.82 (с, 1H, 4-Н имидазола); 7.28 (5H, м, 3H_{Ph} , СН имидазола, 5- H_{Py}); 7.50 (2H, м, 2H_{Ph}); 7.80 (1H, д, $J = 0.4$, 4- H_{Py}); 8.40 (1H, д, $J = 0.2$, 2- H_{Py}); 8.65 (1H, д, $J = 0.1$, 6- H_{Py})
5	5.0–5.2 (2H, АВ-система, $J_1 = 4$, $J_2 = 0.9$, CH_2); 6.50 (1H, с, OH); 7.29 (3H, м, 3H_{Ph}); 7.50 (4H, м, 2 3- H_{Py} , 2H_{Ph}); 7.75 (1H, с, СН триазола); 8.28 (1H, с, 3-Н триазола); 8.45 (2H, м, 2H-2 Py)
6	4.80–4.95 (2H, АВ-система, $J_1 = 4.1$, $J_2 = 0.9$, CH_2); 6.43 (1H, с, OH); 6.65 (1H, с, СН имидазола); 6.83 (1H, с, СН имидазола); 7.28 (4H, м, 3H_{Ph} , СН имидазола); 7.50 (4H, м, 2H-3 Py, 2H_{Ph}); 8.50 (2H, м, 2H-2 Py)
7	5.08–5.14 (2H, АВ-система, $J_1 = 7.4$, $J_2 = 0.7$, CH_2); 6.55 (1H, с, OH); 7.07 (2H, м, 2H_{Ph}); 7.27 (1H, м, 4- H_{Py}); 7.50 (2H, м, 2H_{Ph}); 7.57 (1H, м, 3- H_{Py}); 7.72 (1H, с, СН триазола); 7.76 (1H, м, 5- H_{Py}); 8.20 (1H, с, СН триазола); 8.58 (1H, м, 6- H_{Py})
8	4.81–4.89 (2H, АВ-система, $J_1 = 8.8$, $J_2 = 1.1$, CH_2); 6.49 (1H, с, OH); 6.64 (1H, с, СН имидазола); 6.77 (1H, с, СН имидазола); 7.09 (2H, м, 2H_{Ph}); 7.27 (2H, м, 4- H_{Py} , СН имидазола); 7.53 (2H, м, 2H_{Ph}); 7.58 (1H, м, 3- H_{Py}); 7.75 (1H, т, $J = 0.3$, 5- H_{Py}); 8.58 (1H, д, $J = 0.1$, 6- H_{Py})
9	0.80–1.95 (11H, м, СН циклогексана); 4.68–5.87 (2H, АВ-система, $J = 14.2$, CH_2); 4.68 (1H, с, OH); 7.26 (1H, д, д, $J_1 = 0.38$, $J_2 = 0.3$, 5- H_{Py}); 7.69 (1H, д, т, $J_1 = 0.38$, $J_2 = 0.07$, 4- H_{Py}); 7.76 (1 H, с, СН триазола); 8.00 (1H, с, СН триазола); 8.37 (1H, д, д, $J_1 = 0.2$, $J_2 = 0.07$, 6- H_{Py}); 8.54 (1H, д, $J = 0.07$, 2- H_{Py})
10	0.80–1.95 (11H, м, СН циклогексана); 4.45 (2H, АВ-система, $J = 1.89$, CH_2); 5.31 (1H, с, OH); 6.63 и 6.82 (2H, оба с, по 1H, СН имидазола); 7.25 (1H, д, д, $J_1 = 0.42$, $J_2 = 0.28$, 5- H_{Py}); 7.32 (1H, с, СН имидазола); 7.72 (1H, д, $J = 0.42$, 4- H_{Py}); 8.36 (1H, д, $J = 0.28$, 6- H_{Py}); 8.56 (1H, с, 2- H_{Py})

3-(2-Оксиранил-2-фенил)пиридин. Выход 68%. Масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.35–3.39 (2H, АВ-система, $J = 0.93$, CH_2); 7.37 (6H, м, 3- H_{Py} , 5 H_{Ph}); 7.73 (1H, м, 4- H_{Py}); 8.55 (2H, м, 2-, 6- H_{Py}).

4-(2-Оксиранил-2-фенил)пиридин. Выход 85%. Масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.28–3.42 (2H, АВ-система, $J_1 = 3$, $J_2 = 0.3$, CH_2); 7.24 (2H, м, 2 H_{Ph}); 7.40 (5H, м, 3- H_{Py} , 3 H_{Ph}); 8.55 (2H, м, 2- H_{Py}).

3-(2-Оксиранил-2-циклогексил)пиридин. Выход 85%, масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.75–1.75 (11H, м, СН циклогексана); 2.70–3.10 (2H, АВ-система, $J = 8$, CH_2); 7.38 (1H, д. д., $J_1 = 0.42$, $J_2 = 0.21$, 5- H_{Py}); 7.66 (1H, д. т., $J_1 = 0.42$, $J_2 = 0.1$, 4- H_{Py}); 8.45 (1H, д. д., $J_1 = 0.21$, $J_2 = 0.1$, 2- H_{Py}); 8.47 (1H, д., $J = 0.1$, 6- H_{Py}).

Анализ **2-[2-оксиранил-2-(4-фторфенил)]пиридина** методом спектроскопии ЯМР ^1H ввиду его нестойкости дал неудовлетворительные результаты.

1-(2-Пиридил)-2-(1,2,4-триазол-1-ил)-1-фенилэтанол (1). К раствору 1.65 г (8.3 ммоль) 2-(2-оксиранил-2-фенил)пиридина и 0.57 г (8.3 ммоль) триазола в 5.63 мл ДМФА прибавляют 0.033 мл воды, 0.11 г гидроксида натрия и перемешивают 4 ч при 120 °С. Реакционную массу охлаждают и выливают в 40 мл воды. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из толуола. Получают 1.2 г (54%) соединения **1**, т. пл. 105–107 °С.

Остальные азолипиридилэтанола получают аналогично.

1-(3-Пиридил)-2-(1,2,4-триазол-1-ил)-1-фенилэтанол (3), выделившийся в виде масла, очищают пересаживанием из толуола.

Выходы и температуры плавления полученных азолипиридилэтанола приведены в табл. 1, их спектры ЯМР ^1H и данные элементного анализа – в табл. 2.

Автор благодарит В. В. Захарычева за помощь при редактировании материала и С. В. Попкова за предоставленный 2-(4-фторбензоил)пиридин.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Н. Н. Мельников, *Пестициды: химия, технология и применение*, Химия, Москва, 1987.
2. Б. А. Хаскин, *ЖВХО*, **33**, 699 (1988).
3. E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 1364 (1965).
4. J. W. Bentley, R. V. Jones, P. J. Wareham, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 4016 (1989).
5. P. G. H. Van Daele, J. M. Boey, V. K. Sipido, M. F. L. De Bruyn, P. A. J. Janssen, *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)*, **25**, 1498 (1975).
6. P. C. Teague, A. R. Ballentine, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 3429 (1953).

Российский химико-технологический
университет им. Д. И. Менделеева,
Москва 125047
e-mail: sensei@hotmail.ru

Поступило в редакцию 15.05.2003