

Таблица 2. Физико-химические свойства и выход производных иминоксипентановой кислоты

№	R/Z	Выход %	Спектр ¹ H ЯМР (δ, м.д., d ₆ -DMSO.)
5б	4-NO ₂ / CH	70	1.19 м (3H -OCH ₂ CH ₃), 1.65 м (2H CH ₂), 1.70 м (2H CH ₂), 2.33 т (2H CH ₂), 3.54 с (3H NCH ₃), 4.02 м (2H OCH ₂ CH ₃), 4.30 т (2H CH ₂ O), 7.11 с (1H, CH _{Im}), 7.40 с (1H, CH _{Im}), 7.76 д (2H, J=8.0, 2CH _{Ar}), 8.28 д (2H, J=7.9, 2CH _{Ar})
6а	H/CH	80	1.17 м (3H -OCH ₂ CH ₃), 1.63 м (2H CH ₂), 1.67 м (2H CH ₂), 2.31 т (2H CH ₂), 3.85 с (3H NCH ₃), 4.03 м (2H OCH ₂ CH ₃), 4.31 т (2H CH ₂ O), 7.27 м (3H, 3CH _{Ar}), 7.45 м (2H, 2CH _{Ar}), 8.03 с (1H, CH _{Trz})
6б	4-NO ₂ /N	76	1.19 м (3H -OCH ₂ CH ₃), 1.60 м (2H CH ₂), 1.70 м (2H CH ₂), 2.32 т (2H CH ₂), 3.84 с (3H NCH ₃), 4.03 м (2H OCH ₂ CH ₃), 4.31 т (2H CH ₂ O), 7.40 с (1H, CH _{Im}), 7.75 д (2H, J=8.0, 2CH _{Ar}), 8.02 с (1H, CH _{Trz}), 8.25 д (2H, J=7.9, 2CH _{Ar})
6в*	2-F/N	72	1.18 м (3H -OCH ₂ CH ₃), 1.62 м (2H CH ₂), 1.73 м (2H CH ₂), 2.33 т (2H CH ₂), 3.82 с (3H NCH ₃), 4.02 м (2H OCH ₂ CH ₃), 4.37 т (2H CH ₂ O), 7.26 м (2H, 2CH _{Ar}), 7.55 м (2H, 2CH _{Ar}), 8.02 с (1H, CH _{Trz})
7б**	4-NO ₂ / CH	90	1.65 м (2H CH ₂), 1.70 м (2H CH ₂), 2.40 т (2H CH ₂), 3.54 с (3H NCH ₃), 4.30 т (2H CH ₂ O), 7.13 с (1H, CH _{Im}), 7.42 с (1H, CH _{Im}), 7.76 д (2H, J=8.0, 2CH _{Ar}), 8.28 д (2H, J=7.9, 2CH _{Ar})
8в**	2-F/N	95	1.63 м (2H CH ₂), 1.71 м (2H CH ₂), 2.32 т (2H CH ₂), 4.31 с (3H NCH ₃), 4.36 т (2H CH ₂ O), 7.26 м (2H, 2CH _{Ar}), 7.55 м (2H, 2CH _{Ar}), 8.02 с (1H, CH _{Trz})

*ИК-спектр (ν, см⁻¹): для соединения **6в** - 1732(C=O), 1598(C=N), 1308,1270, 1204,1176(C-O); **8в** - 1676(C=O), 1584(C=N), 1312, 1270 (C-O).

** Температура плавления: **7б** - 178-180°C, **8в** - 165-166°C.

Результаты ¹H ЯМР-спектроскопии свидетельствуют о том, что получены только производные Е-оксимов. При щелочном гидролизе эфиров **5,6** удалось с количественным выходом синтезировать кислоты **7,8**.

Список литературы

1. Soyka R. Guanidin derivatives as combined thromboxane A2 receptor antagonists and synthase inhibitors. / R. Soyka, B. Guth, H. Weisenberger, P. Lugere // J. Med. Chem. – 1999. – Vol.42, № 7 – P. 1235-1249.
2. Cozzi P. Agent combining thromboxane receptor antagonists with thromboxane synthase inhibition: [[[2-(1H-imidazol-1-yl)ethylidene]amino]oxy]alkanoic acids. / P. Cozzi, A. Giordani, M. Menichincheri, A. Pillan // J. Med. Chem. – 1994, – Vol.37, № 21 –P. 3588-3604.
3. Бурдейный М.Л. Синтез замещенных дифенил(1-метилазол-2-ил)метанолов. / М.Л. Бурдейный, С.В. Попков //Успехи в химии и химической технологии: сб. науч. тр. – 2004. – Т. XX, №7(65). – С. 99–101.
4. Colombo A. Synthesis and NMR (¹H and ¹³C) studies ofazole analogs of diclofurime. / A. Colombo, J. Frigola, B. Andaluz // J. Het. Chem. – 1990 – Vol 27 – P. 615-622.

УДК 547.772'592.12'496: 632.952

М.М. Гар, О.Н. Архипова, С.В. Попков

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

СИНТЕЗ И ФУНГИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ ЗАМЕЩЕННЫХ 2-ТИОКАРБАМОИЛ-3-ФЕНИЛ-3,3а,4,5,6,7-ГЕКСАГИДРО-2Н-ИНДАЗОЛОВ

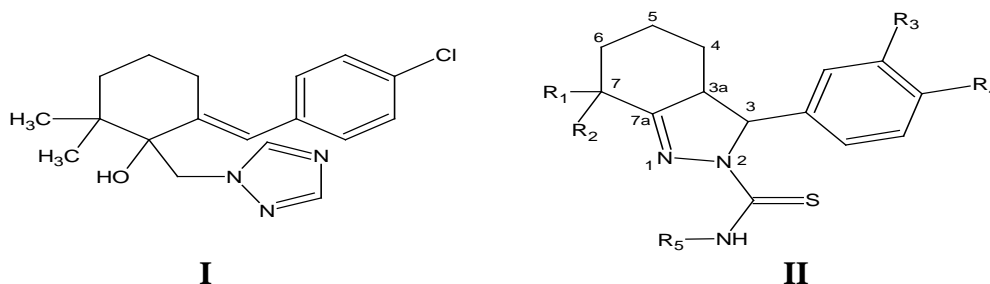
A number of 2-thiocarbamoyl-3-phenyl-3,3a,4,5,6,7-hexahydro-2H-indazoles has been synthesized by condensation of 2-benzylidenecyclohexanones with thiosemicarbazides. Fungicidal activity *in vitro* has been investigated. Compounds possessing higher fungicidal activity than standard have been found.

Конденсацией 2-бензилиденциклогексанонов с тиосемикарбазидами синтезирован ряд замещенных 2-тиокарбамоил-3-фенил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-индазолов. При испытаниях на фунгицидную активность *in vitro* обнаружены соединения, превосходящие по активности эталон.

Производство товарной сельскохозяйственной продукции на сегодняшний день невозможно без применения химических средств защиты растений, поэтому поиск новых эффективных фунгицидов является важной и актуальной задачей.

Значительная часть применяемых в настоящее время системных фунгицидов и антимикотиков является производными азолов. Синтезированные нами ранее из 6-бензилиден-2-метилциклогексанонов различные замещённые 6-бензилиден-1-(азол-1-ил-метил)-2-метилциклогексан-1-олы продемонстрировали высокую фунгицидную активность в испытаниях как *in vitro*, так и *in vivo*. Из соединений этого ряда самую высокую фунгицидную активность проявил 2,2-диметил-1-(1,2,4-триазол-1-ил-метил)-6-(4-хлорбензилиден)циклогексан-1-ол (**I**) [1].

Для установления влияния взаиморасположения азольного и циклогексанового кольца на фунгицидную активность были синтезированы гексагидроиндазолы (**II**). При этом мы перешли от структур, где азольный цикл присоединён к циклогексановому через метиленовую группу (**I**), к структурам, где он аннелирован с циклогексановым кольцом.



Целью настоящей работы является создание новых фунгицидных препаратов в ряду 2-тиокарбамоил-3-фенил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-индазолов (**II**) на основе тех же исходных замещённых 2-бензилиденциклогексанонов, которые использовались нами ранее для синтеза соединений типа (**I**).

Получение 7-бензилидензамещённых соединений (**II**) из соответствующих 2,6-бисбензилиденциклогексанонов достаточно широко описано в литературе. В то же время всего в нескольких статьях упомянуто о совместной циклизации 2-монобензилиденциклогексанонов с тиосемикарбазидом [2,3].

Авторами работы [2] при исследовании продуктов конденсации 2-бензилиденциклогексанона и 2,6-бисбензилиденциклогексанона с тиосемикарбазидами методами ¹Н ЯМР-спектроскопии и рентгено-структурного анализа доказано, что циклизация протекает стереоселективно с образованием соответствующих *цис*-3,3а-гексагидроиндазолов.

В случае *цис*-продуктов сигналы ^{3а}Н-протонов наблюдали в виде мультиплетов в области 3.4-3.6 м.д., а сигналы ³Н-протонов – в виде дублетов в области 5.8-6.0 м.д. с КССВ 11.2-11.5 Гц.

Для *транс*-изомера, полученного с выходом 88% при конденсации 2-бензилиденциклооктанона с тиосемикарбазидом, сигнал ^{3а}Н-протона смещается в более сильное поле по сравнению с *цис*-изомером и проявляется в виде мультиплета в области 2.8-2.9 м.д. Дублет ³Н-протона также смещается в более сильное поле до 5.4 м.д., причём для него характерно существенно меньшее значение КССВ 4.1 Гц [2].

Монобензилидензамещённые кетоны были получены нами с помощью конденсации Кляйзена-Шмидта замещённых бензальдегидов с циклогексаноном или 2-метилциклогексаноном при катализе гидроксидом калия. 2,2-Диметилзамещённые

кетоны синтезировали метилированием 6-бензилиден-2-метилциклогексанонов метилиодидом в *трет*-бутаноле в присутствии *трет*-бутилата калия [4].

Синтез целевых соединений был осуществлён нами из соответствующих 2-бензилиденциклогексанонов по следующей схеме:

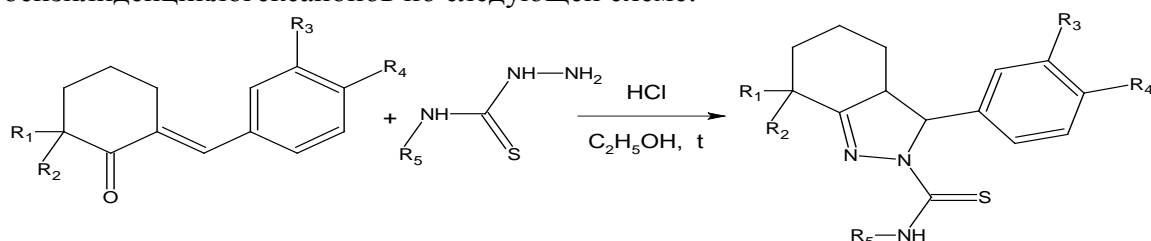


Таблица 1. Выхода и температуры плавления синтезированных 2-тиокарбамоил-3-фенил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-индазолов

№	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Выход, %	T пл., °C
1a	H	H	H	Cl	H	35	масло
2a	H	CH ₃	H	Cl	H	66	87-89
3a*	CH ₃	CH ₃	H	Cl	H	54	169-170
3б	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	H	50	168-170
3в	CH ₃	CH ₃	Cl	Cl	H	27	195-197
4a	=CH-(4-ClC ₆ H ₄)		H	Cl	H	73	189-191
5a	H	CH ₃	H	Cl	C ₆ H ₅	68	191-193
6a	CH ₃	CH ₃	H	Cl	C ₆ H ₅	67	170-172

* ¹H ЯМР-спектр (δ, м.д.; J, Гц) (в CDCl₃): соединение **3a** - 0.52-0.73 м (1H, C⁴H₂, e), 1.20 с (3H, CH₃), 1.30 с (3H, CH₃), 1.46-1.70 м ((CH₂)₃), 3.43-3.59 м (1H, C^{3a}H), 5.87 д (1H, C³HN; ³J=11.8), 6.96 д (2H; 2CH Ar; ³J=7.35), 7.30 д (2H, 2CH Ar; ³J=8.8).

* ИК спектр (ν, см⁻¹; в ваз.масле): соединение **3a** - 3260, 3450 (N-H), 1602 (C=S), 1556 (C=N).

Таблица 2. Сигналы 3- и 3а-протонов в ¹H ЯМР-спектрах некоторых 2-тиокарбамоил-3-фенил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-индазолов

№ соед.	Химические сдвиги, (δ, м.д.; J, Гц) (в CDCl ₃)				Соотношение <i>цис</i> - и <i>транс</i> -изомеров
	Сигналы ^{3a} H		Сигналы ³ H		
	<i>Цис</i> -изомер	<i>Транс</i> -изомер	<i>Цис</i> -изомер	<i>Транс</i> -изомер	
1a	3.24-3.42 м	-	5.89 д (³ J=11.0)	-	100:0
2a	3.45-3.61 м	3.25-3.44 м	5.89 д (³ J=11.2)	5.86 д (³ J=10.7)	60:40
3a	3.43-3.59 м	3.99-4.08 м	5.87 д (³ J=11.8)	5.28 д (³ J=4.4)	98:2
3в	3.45-3.59 м	-	5.84 д (³ J=11.8)	-	100:0
4a	3.41-3.57 м	-	6.03 д (³ J=11.0)	5.28 д (³ J=8.5)	96:4
5a	3.43-3.64 м	3.25-3.43 м	6.00 д (³ J=11.2)	6.03 д (³ J=11.5)	76:24
6a	3.44-3.65 м	-	6.01 д (³ J=11.2)	-	100:0

Таким образом, при конденсации тиосемикарбазида с 2-бензилиден-6,6-диметилциклогексанонами или 2,6-бисбензилиденциклогексаноном аналогично с авторами работы [2] получены *цис*-3,3а-гексагидроиндазолы. При введении же во взаимодействие 6-монометилзамещённого 2-бензилиденциклогексанона стереоселективность резко снижается (2).

Синтезированные соединения были испытаны на фунгицидную активность в лаборатории биологических испытаний кафедры ХТОС по аттестованной методике ВНИИХСЗР [5]. Испытания производились *in vitro* на шести грибах-патогенах различных таксономических классов: *Sclerotinia sclerotiorum* (S.s.), *Fusarium oxysporum* (F.o.),

Fusarium moniliforme (F.m.), *Bipolaris sorokiniana* (B.s.), *Rhizoctonia solani* (R.s.) и *Venturia inaequalis* (V.i.), с использованием в качестве эталона триадимефона.

Таблица 3. Результаты испытаний на фунгицидную активность некоторых 2-тиокарбамоил-3-фенил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-индазолов

№	Ингибирование роста мицелия, %.					
	V.i.	R.s.	F.o.	F.m.	B.s.	S.s.
1а	-	28	25	60	43	12
2а	45	61	38	55	74	27
3а	40	50	46	58	77	26
3б	28	46	23	41	58	14
3в	28	41	27	47	73	19
4а	1	31	12	20	8	13
5а	-	18	12	58	19	10
6а	15	0	26	48	54	13
триадимефон*	41	43	77	87	44	61

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

Можно сделать предварительные выводы о связи структура - активность в ряду замещённых 2-тиокарбамоил-3-фенил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-индазолов.

Испытанные соединения оказывают заметное влияние на все исследуемые грибы за исключением *Sclerotinia sclerotiorum*, при этом наиболее сильно ингибируя рост мицелия *Bipolaris sorokiniana* и *Rhizoctonia solani*.

Наибольшую активность проявляют 7-метил- и 7,7-диметил-2-тиокарбамоил-3-фенил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-индазолы (**2**, **3а**, **3б**, **3в**). Введение объёмного заместителя в 7-е положение приводит к резкому падению активности, а отсутствие в 7-м положении заместителя - к её снижению до умеренной.

При переходе от 2-тиокарбамоилпроизводных к 2-(фенилтиокарбамоил)-производным фунгицидная активность существенно снижается.

Список литературы

1. Popkov S.V. The synthesis and fungicidal activity of 2-substituted 1-azol-1-ylmethyl-6-arylidencyclohexanols. /S.V. Popkov, L.V. Kovalenko, M.M. Bobylev, O.Yu. Molchanov, M.Z. Krimer, V.P. Tashchi, Yu. G.Putsykin // Pestic. Sci. - 1997 - Vol. 49, №2. - P.125-129.
2. Lorand T. Synthesis and stereochemistry of substituted bi- and tri-cyclic 4,5-dihydro-pyrazoles. /T. Lorand, D. Szabo // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. -1985. - №3. - P.481-486.
3. Yesilada A. Structurul and stereochemical analysis of some 9-phenyl-8-N-substituted thio-carbamoyl-7,8-diazabicyclo[4.3.0]non-6-enes by NMR and mass spectrometric techniques. /A. Yesilada, N. Gokhan, A. Bilgin, M. Akaji, T. Shingu, T. Fujita // Spectrosc. Lett. - 1996 - Vol.29, №8. - P.1481-96.
4. Попков С.В. Синтез винилзамещенных оксиранов и их превращение в дигидрофураны. /С.В. Попков, Л.В. Коваленко, В.П. Тащи, Л.Я. Богельфер // Изв. АН. Сер. хим., 1994, № 8. С.1439-1444.
5. Методические рекомендации по определению фунгицидной активности новых соединений. // Черкассы: НИИТЭХИМ, 1984. - 34 с.