

СИНТЕЗ И ИНСЕКТИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ ФОСФАТНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ β -D-РИБОФУРАНОЗИДА

© 2020 г. В. В. Белахов^{a,*}, И. В. Бойкова^b, И. Л. Краснобаева^b, В. А. Колодязная^c

^a Технион – Израильский институт технологии (химический факультет), Хайфа, 3200008 Израиль

^b Всероссийский институт защиты растений, Санкт-Петербург, 196608 Россия

^c Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

Санкт-Петербург, 197376 Россия

*e-mail: chvalery@technion.ac.il

Поступило в Редакцию 8 апреля 2020 г.

После доработки 8 апреля 2020 г.

Принято к печати 16 апреля 2020 г.

Фосфорилированием 1-*S*-(4-метилфенил)-2,3-ди-*O*-бензоил-1-тио- β -D-рибофуранозид с последующим снятием бензоильной защиты получены 1-*S*-(4-метилфенил)-1-тио- β -D-рибофуранозид-5-фосфаты. Биологические испытания показали, что полученные соединения обладают инсектицидной активностью и имеют низкую токсичность.

Ключевые слова: фосфорорганические инсектициды, рибоза, фосфаты, инсектицидная активность, токсичность

DOI: 10.31857/S00444460X20070124

В ряду фосфорорганических соединений найдены вещества с различной биологической активностью и высокой избирательностью действия, в том числе фунгициды, инсектициды, акарициды, гербициды и регуляторы роста растений [1–3]. Фосфорорганические инсектициды проявляют высокую активность в отношении различных насекомых, в том числе вредных членистоногих, отличаются малым расходом препаратов, высокой скоростью воздействия на вредителей растений, характеризуются быстрым протеканием метаболизма в организме позвоночных, отсутствием способности накапливаться в их тканях и широким диапазоном персистентности [4–9]. Большинство этих соединений легко разлагается в почве с образованием фосфатов и других простейших соединений и практически не оставляет ядовитых остатков в окружающей среде [10–13].

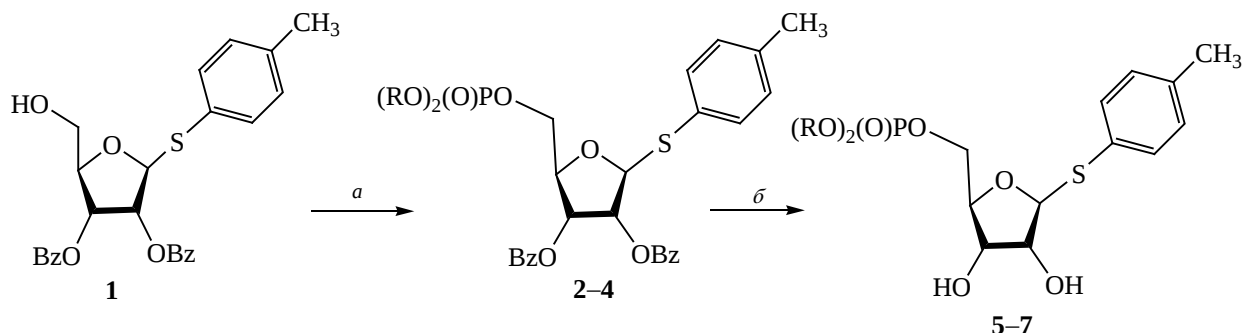
Основной недостаток большинства фосфорорганических пестицидов – их высокая токсичность для человека, животных, рыб и пчел, что требует соответствующих мер предосторожности при их использовании. С целью уменьшения токсическо-

го действия фосфорорганических пестицидов созданы специальные препаративные формы, более безопасные в применении, проводится широкий скрининг новых высокоактивных малотоксичных фосфорорганических соединений, способных заменить наиболее токсичные применяемые препараты [12, 13].

В сельском хозяйстве используется целый ряд фосфорорганических инсектицидов, относящихся к различным классам фосфорорганических соединений [7–9, 14, 15]. Однако углеводы и, в частности, фосфорорганические моносахариды практически полностью отсутствуют в ассортименте химических средств защиты сельскохозяйственных растений. По нашим данным, арилзамещенные и тиофосфатные производные ксилитов проявляют высокую фунгицидную и инсектицидную активность [16–18]. Поиск новых высокоэффективных инсектицидов на основе моносахаридов других классов актуален и перспективен.

Нами получены фосфатные производные рибозы и изучена их инсектицидная активность. В качестве исходного соединения использован

Схема 1.



a, (RO)₂P(O)Cl, C₅H₅N, DMAP, 0–20°C; *b*, (RO)₂P(O)Cl, C₅H₅N, DMAP, 0–20°C; *b*, 8 н. MeNH₂ (EtOH), 0°C. R = CH₃ (**2**, **6**), C₂H₅ (**3**, **6**), C₆H₅ (**4**, **7**), 8 н. MeNH₂ (EtOH), 0°C. R = CH₃ (**2**, **5**), C₂H₅ (**3**, **6**), C₆H₅ (**4**, **7**).

1-S-(4-метилфенил)-2,3-ди-*O*-бензоил-1-тио-β-D-рибофуранозид **1**, синтез которого описан в работах [19, 20]. В качестве фосфорилирующих агентов применяли диметилфосфорилхлорид, диэтилфосфорилхлорид и дифенилфосфорилхлорид. Фосфорилирование соединения **1** проводили с помощью диалкил(дифенил)фосфорилхлоридов в безводном пиридине в присутствии каталитического количества 4-(диметиламино)пиридина (DMAP) и получили 5-*O*-фосфорилпроизводные β-D-рибофуранозидов **2-4** (схема 1). Удаление бензоатных групп проводили в мягких условиях. С этой целью соединения **2-4** обрабатывали 8 н. раствором метиламина в безводном этаноле при 0°C. [1-S-(4-Метилфенил)-1-тио-β-D-рибофуранозил]-5-[диалкокси(дифеноксифосфаты)] **5-7** были получены с выходом 83–92%.

Строение фосфатных производных 1-S-(4-метилфенил)-1-тио-β-D-рибофуранозидов **2-7** подтверждено с помощью методов ЯМР ¹H, ¹³C и ³¹P. В спектрах ЯМР ¹H синтезированных соединений в области 6.01–6.14 м. д. наблюдается дублет протона у аномерного атома углерода (*J*_{1,2} = 2.5–2.7 Гц), что подтверждает β-конфигурацию полученных моносахаридов [19–21] и соответствует параметрам спектров ЯМР ¹H различных функционально-замещенных производных рибозы, полученных нами ранее [22–24]. Протоны метоксигрупп в спектрах соединений **2** и **5** резонируют дублетными сигналами в области 3.39–3.42 м. д. (*J*_{HP} = 10.2 Гц), сигналы протонов этоксигрупп в спектрах соединений **3** и **6** представлены триплетами при 1.07–1.08 и 1.14–1.19 м. д. (CH₃) и квартетами при 3.85–3.88 м. д. (CH₂). Константу

спин-спинового взаимодействия *J*_{HP} для фрагмента (O)P(OCH₂CH₃)₂ определить не удалось из-за ее очень малой величины, как и для тиофосфатных производных β-D-ксилопиранозидов [18]. Протоны 1,4-замещенного бензольного кольца, образующие систему двух пар химически эквивалентных, но магнитно неэквивалентных ядер АВА'В', представлены двумя дублетными сигналами в области 6.69–7.19 м. д. (*J*_{HH} = 8.2 Гц).

В спектрах ЯМР ¹³C соединений **2** и **5** метильные группы представлены дублетным сигналом в области 52.43–52.49 м. д. (*J*_{CP} = 6.8 Гц). В спектрах ЯМР ¹³C соединений **3** и **6** присутствуют дублетные сигналы группы CH₃CH₂O в области 16.72–16.75 м. д. (*J*_{CP} = 6.8 Гц), дублетные сигналы группы OCH₂ отмечаются в более слабом поле в области 62.13–62.15 м. д. (*J*_{CP} = 5.5 Гц), что согласуется с литературными данными [25–27]. Химические сдвиги δ_P фосфатов **2-7** регистрируются при 3.87–4.11 м. д., что характерно для фосфатов (R²O)₂P(O)OR¹ с четырехкоординированным атомом фосфора, где R¹ – фрагмент моносахарида, R² – алкильный или фенильный заместители [28–31].

При оценке токсичности препарата учитываются не только уровень острой токсичности (LD₅₀), но и его стойкость, разнообразные условия попадания в организм, возможные превращения в другие соединения в процессе обмена, а также принимаются во внимание такие физико-химические свойства, как смачиваемость, удерживаемость на поверхности, размер и форма частиц, упругость паров активного соединения и др. [11–13]. Требования к разработке новых пестицидов в настоящее время ориентированы на синтез многоцелевых,

высокоэффективных, малотоксичных, легко разлагаемых в почве и экологически безопасных соединений.

В результате исследований инсектицидной активности фосфатных производных β -D-рибофуранозидов **5–7** установлено, что они обладают высокой инсектицидной активностью в отношении сосущих насекомых. В качестве тест-объекта использовали виковую тлю *Megoura viciae* Buckt. При обработке насекомых суспензиями соединений **5** и **6** или раствором соединения **7** в концентрации 0.1% смертность насекомых через 24 ч составляла 82.5, 65.0 и 100% соответственно (см. таблицу). Соединение **7** обладало наибольшей активностью в отношении виковой тли: уже через 4 ч после обработки наблюдалась гибель 52.5% насекомых, в то время как воздействие соединениями **5** и **6** приводило к гибели только 15.0 и 33.8% насекомых соответственно. Таким образом, соединение **7** можно рассматривать в качестве перспективного для создания на его основе эффективного препарата для борьбы с вредными членистоногими, наносящими огромный вред сельскохозяйственным растениям.

Фармакологическими исследованиями было показано, что острая токсичность LD_{50} фосфатных производных β -D-рибофуранозидов **5–7** составляла 910–930 мг/кг (белые мыши, внутрибрюшинно), что позволяет их отнести к малотоксичным соединениям [32].

Поиск новых малотоксичных высокоэффективных пестицидов в ряду фосфорилированных моносахаридов – перспективное направление при условии расширения биологических исследований с целью изучения других видов пестицидной активности, таких как фунгицидная, акарицидная, нематодцидная. Изучение росторегулирующей активности фосфорилированных углеводов – целесообразное звено биологических испытаний. Результаты расширенных биологических исследований позволят оценить перспективы практического применения новых потенциальных пестицидов в сельском хозяйстве с учетом их экологической безопасности.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали реагенты производства «Sigma-Aldrich» (США) или «Fluka» (Швейцария)

Инсектицидная активность фосфатных производных β -D-рибофуранозидов **5–7** в отношении виковой тли (*Medoura viciae* Buckt.)

Соединение	Инсектицидная активность, % смертности виковой тли		
	через 2 ч	через 4 ч	через 24 ч
5	7.5	15.0	82.5
6	2.8	33.8	65.0
7	20.0	52.5	100
Контроль	0	0	10.0

без предварительной очистки. Органические растворители перед применением очищали [33].

Спектры ЯМР 1H получены на приборе Bruker Avance III (Германия) с рабочей частотой 600 МГц (1H). Исследовали 10–15%-ные растворы в $CDCl_3$, внутренний эталон – ТМС. Спектры ЯМР ^{31}P получены на приборе Bruker AC-200 (Германия) с рабочей частотой 200 МГц. Химические сдвиги δ_p определены относительно внешнего стандарта – 85%-ной H_3PO_4 . Масс-спектры (MALDI-TOF) снимали на спектрометре MALDI Micromass (США). В качестве матрицы использовали α -циано-4-гидроксикоричную кислоту. Ход реакции и индивидуальность полученных соединений контролировали с помощью ТСХ на пластинах Silica Gel 60 F₂₅₄ (0.25 мм, Merck, Германия) в системах растворителей: этилацетат–гексан (1:2) и метанол–хлороформ (1:9). В качестве сорбента для колоночной хроматографии использовали Silica Gel 60 (63–200 мкм, Merck, Германия). Вещества определяли на хроматограммах с помощью проявляющего раствора, содержащего 120 г $(NH_4)_6Mo_7O_{24} \cdot 4H_2O$ и 5 г $(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$ в 10%-ной серной кислоте. Температуру плавления определяли на приборе Electrothermal IA9300 (Великобритания).

Общая методика синтеза [1-S-(4-метилфенил)-2,3-ди-O-бензоил-1-тио- β -D-рибофуранозил]-5-[диалкил(дифенил)фосфатов] (2–4). К раствору 10.0 г (0.022 моль) 1-S-(4-метилфенил)-2,3-ди-O-бензоил-1-тио- β -D-рибофуранозидов **1** в 100 мл безводного пиридина добавляли каталитическое количество DMAP и 0.033 моль соответствующего диалкил(дифенил)фосфорилхлорида при 0°C в атмосфере аргона. Реакцию проводили 1 ч при 0°C, а затем еще 4 ч при 20°C. Протекание реакции контролировали с помощью ТСХ в системе этилацетат–гексан, 1:2. По окончании реакции

реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли этилацетат. Органическую фазу обрабатывали 5%-ным раствором серной кислоты, концентрированными растворами бикарбоната натрия и хлорида натрия, затем сушили безводным сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении. Полученный аморфный порошок очищали на колонке с силикагелем, элюент – этилацетат–гексан, 1:9. Элюаты, содержащие продукт реакции, объединяли и упаривали при пониженном давлении, остаток сушили 5 ч в вакууме при 20°C. Высушенные соединения перекристаллизовывали из смеси этилацетат–гексан (1:4) и получали светло-желтые продукты реакции **2–4** в виде мелкокристаллических веществ.

[1-*S*-(4-Метилфенил)-2,3-ди-*O*-бензоил-1-тио-β-*D*-рибофуранозид]-5-(диметилфосфат) (2). Выход 84%, т. пл. 121–122°C, R_f 0.55 (этилацетат–гексан, 1:2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.36 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{S}$), 3.39 д [6H, (O)P(OCH $_3$) $_2$, $J_{\text{HP}} = 10.2$ Гц], 3.58 д. д (1H, H 5a , $J_{4,5a} = 4.5$, $J_{5a,5b} = 9.5$ Гц), 4.11 д. д (1H, H 5b , $J_{4,5b} = 5.2$, $J_{5b,5a} = 9.5$ Гц), 4.40 д. д. д (1H, H 4 , $J_{4,3} = 5.5$, $J_{4,5a} = 4.5$, $J_{4,5b} = 5.2$ Гц), 5.07 т (1H, H 2 , $J_{2,3} = 5.0$ Гц), 5.34 т (1H, H 3 , $J_{3,4} = 5.5$ Гц), 6.07 д (1H, H 1 , $J_{1,2} = 2.5$ Гц), 6.70 д (2H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{S}$, $J = 8.2$ Гц), 7.17 д (2H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{S}$, $J = 8.2$ Гц), 7.33–8.17 м [10 H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{O})$]. Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 21.15 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{S}$), 52.43 д [(O)P(OCH $_3$) $_2$, $J_{\text{CP}} = 6.8$ Гц], 54.39 (C 5), 72.26 (C 3), 75.18 (C 2), 82.04 (C 4), 90.63 (C 1); 128.42, 128.83, 129.06, 129.87, 130.11, 130.65 (C $_{\text{Ar}}$), 165.09 [$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{O})$], 165.36 [(C $_6\text{H}_5\text{C}(\text{O})$)]. Спектр ЯМР ^{31}P : $\delta_{\text{P}} 3.87$ м. д. Масс-спектр (MALDI TOF), m/z : 595.15 [$M + \text{Na}$] $^+$. $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NaO}_9\text{PS}$. $M_{\text{выч.}}$ 595.13.

[1-*S*-(4-Метилфенил)-2,3-ди-*O*-бензоил-1-тио-β-*D*-рибофуранозид]-5-(диэтилфосфат) (3). Выход 79%, т. пл. 127–128°C, R_f 0.50 (этилацетат–гексан, 1:2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.07 д. т и 1.15 д. т [6H, (O)P(OCH $_2\text{CH}_3$) $_2$, $J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц], 2.39 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{S}$), 3.53 д. д (1H, H 5a , $J_{4,5a} = 4.5$, $J_{5a,5b} = 9.5$ Гц), 3.82 д. к [4H, (O)P(OCH $_2\text{CH}_3$) $_2$, $J_{\text{HP}} = 10.2$, $J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц], 4.17 д. д (1H, H 5b , $J_{4,5b} = 5.2$, $J_{5b,5a} = 9.5$ Гц), 4.48 д. д. д (1H, H 4 , $J_{4,3} = 5.5$, $J_{4,5a} = 4.5$, $J_{4,5b} = 5.2$ Гц), 5.11 т (1H, H 2 , $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{S}$, $J_{2,3} = 5.0$ Гц), 5.36 т (1H, H 3 , $J_{3,4} = 5.5$ Гц), 6.10 д (1H, H 1 , $J_{1,2} = 2.6$ Гц), 6.74 д (2H, $J = 8.2$ Гц), 7.12 д (2H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{S}$, $J = 8.2$ Гц), 7.37–8.21 м [10 H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{O})$]. Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 16.72 д [(O)P(OCH $_2\text{CH}_3$) $_2$,

$J_{\text{CP}} = 6.8$ Гц], 21.19 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{S}$), 54.42 (C 5), 62.13 д [(O)P(OCH $_2\text{CH}_3$) $_2$, $J_{\text{CP}} = 5.5$ Гц], 72.34 (C 3), 75.20 (C 2), 81.94 (C 4), 90.69 (C 1); 128.65, 128.96, 129.15, 130.04, 130.28, 130.79 (C $_{\text{Ar}}$), 165.14 [$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{O})$], 165.45 [(C $_6\text{H}_5\text{C}(\text{O})$)]. Спектр ЯМР ^{31}P : $\delta_{\text{P}} 3.92$ м. д. Масс-спектр (MALDI TOF), m/z : 623.15 [$M + \text{Na}$] $^+$. $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{NaO}_9\text{PS}$. $M_{\text{выч.}}$ 623.16.

[1-*S*-(4-Метилфенил)-(2,3-ди-*O*-бензоил)-1-тио-β-*D*-рибофуранозид]-5-(дифенилфосфат) (4). Выход 81%, т. пл. 136–137°C, R_f 0.46 (этилацетат–гексан, 1:2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.37 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{S}$), 3.60 д. д (1H, H 5a , $J_{4,5a} = 4.5$, $J_{5a,5b} = 9.5$ Гц), 4.19 д. д (1H, H 5b , $J_{4,5b} = 5.2$, $J_{5b,5a} = 9.5$ Гц), 4.43 д. д. д (1H, H 4 , $J_{4,3} = 5.5$, $J_{4,5a} = 4.5$, $J_{4,5b} = 5.2$ Гц), 5.11 т (1H, H 2 , $J_{2,3} = 5.0$ Гц), 5.38 т (1H, H 3 , $J_{3,4} = 5.5$ Гц), 6.01 д (1H, H 1 , $J_{1,2} = 2.7$ Гц), 6.69 д (2H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{S}$, $J = 8.2$ Гц), 7.12 д (2H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{S}$, $J = 8.2$ Гц), 7.18–7.30 м [10H, (O)P(OC $_6\text{H}_5$) $_2$], 7.38–8.19 м [10H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{O})$]. Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 21.22 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{S}$), 54.43 (C 5), 72.10 (C 3), 75.24 (C 2), 82.16 (C 4), 90.69 (C 1); 128.42, 128.83, 129.06, 129.87, 130.14, 130.65 (C $_{\text{Ar}}$), 148.21 [(O)P(OC $_6\text{H}_5$) $_2$], 148.57 [(O)P(OC $_6\text{H}_5$) $_2$], 165.11 [$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{O})$], 165.40 [(C $_6\text{H}_5\text{C}(\text{O})$)]. Спектр ЯМР ^{31}P : $\delta_{\text{P}} 4.11$ м. д. Масс-спектр (MALDI TOF), m/z : 719.17 [$M + \text{Na}$] $^+$. $\text{C}_{38}\text{H}_{33}\text{NaO}_9\text{PS}$. $M_{\text{выч.}}$ 719.16.

Общая методика синтеза [1-*S*-(4-метилфенил)-1-тио-β-*D*-рибофуранозид]-5-[диалкил(дифенил)фосфатов] (5–7). К раствору 3.5 г соединения **2–4** в 10 мл безводного этанола при 0°C добавляли 50 мл 8 н. раствора MeNH $_2$ в безводном этаноле. Реакцию проводили 3 ч при 0°C при интенсивном перемешивании в атмосфере аргона. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ в системе метанол–хлороформ, 1:9. По окончании реакции раствор концентрировали при пониженном давлении, полученный аморфный порошок очищали на колонке с силикагелем, используя в качестве элюента смесь метанол–хлороформ, 1:10. Элюаты, содержащие продукт реакции, объединяли и упаривали при пониженном давлении, остаток сушили 5 ч в вакууме при 20°C. Высушенные соединения перекристаллизовывали из смеси метанол–хлороформ (1:5) и получали белые мелкокристаллические соединения **5–7**.

[1-*S*-(4-Метилфенил)-1-тио-β-*D*-рибофуранозид]-5-(диметилфосфат) (5). Выход 84%, т. пл. 130–131°C, R_f 0.41 (метанол–хлороформ, 1:9).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.38 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{S}$), 3.42 д [6H, (O)P(OCH $_3$) $_2$, $J_{\text{HP}} = 10.2$ Гц], 3.60 д. д (1H, H 5a , $J_{4,5a} = 4.5$, $J_{5a,5b} = 9.5$ Гц), 4.09 д. д (1H, H 5b , $J_{4,5b} = 5.2$, $J_{5b,5a} = 9.5$ Гц), 4.43 д. д. д (1H, H 4 , $J_{4,3} = 5.5$, $J_{4,5a} = 4.5$, $J_{4,5b} = 5.2$ Гц), 5.10 т (1H, H 2 , $J_{2,3} = 5.0$ Гц), 5.38 т (1H, H 3 , $J_{3,4} = 5.5$ Гц), 6.09 д (1H, H 1 , $J_{1,2} = 2.5$ Гц), 6.75 д (2H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{S}$, $J = 8.2$ Гц), 7.19 д (2H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{S}$, $J = 8.2$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 21.23 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{S}$), 52.49 д [(O)P(OCH $_3$) $_2$, $J_{\text{CP}} = 6.8$ Гц], 54.46 (C 5), 72.79 (C 3), 75.55 (C 2), 82.32 (C 4), 90.87 (C 1); 128.67, 128.92, 129.12, 130.07, 130.23, 130.85 (C $_{\text{Ar}}$). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_{P} 3.89 м. д. Масс-спектр (MALDI TOF), m/z : 387.08 [$M + \text{Na}$] $^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NaO}_7\text{PS}$. $M_{\text{выч.}}$ 387.07.

[1-*S*-(4-Метилфенил)-1-тио- β -D-рибофуранозид]-5-(диэтилфосфат) (6). Выход 83%, т. пл. 119–120°C, R_f 0.45 (метанол–хлороформ, 1:9). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.09 д. т и 1.19 д. т [6H, (O)P(OCH $_2\text{CH}_3$) $_2$, $J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц], 2.41 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{S}$), 3.59 д. д (1H, H 5a , $J_{4,5a} = 4.5$, $J_{5a,5b} = 9.5$ Гц), 3.88 д. к [4H, (O)P(OCH $_2\text{CH}_3$) $_2$, $J_{\text{HP}} = 10.2$, $J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц], 4.20 д. д (1H, H 5b , $J_{4,5b} = 5.2$, $J_{5b,5a} = 9.5$ Гц), 4.52 д. д. д (1H, H 4 , $J_{4,3} = 5.5$, $J_{4,5a} = 4.5$, $J_{4,5b} = 5.2$ Гц), 5.14 т (1H, H 2 , $J_{2,3} = 5.0$ Гц), 5.39 т (1H, H 3 , $J_{3,4} = 5.5$ Гц), 6.14 д (1H, H 1 , $J_{1,2} = 2.5$ Гц), 6.70 д (2H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{S}$, $J = 8.2$ Гц), 7.10 д (2H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{S}$, $J = 8.2$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 16.75 д [(O)P(OCH $_2\text{CH}_3$) $_2$, $J_{\text{CP}} = 6.8$ Гц], 21.24 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{S}$), 54.61 (C 5), 62.15 д [(O)P(OCH $_2\text{CH}_3$) $_2$, $J_{\text{CP}} = 5.5$ Гц], 72.39 (C 3), 75.26 (C 2), 82.07 (C 4), 90.74 (C 1); 128.46, 128.85, 129.21, 130.12, 130.33, 130.84 (C $_{\text{Ar}}$). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_{P} 3.95 м. д. Масс-спектр (MALDI TOF), m/z : 415.13 [$M + \text{Na}$] $^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NaO}_7\text{PS}$. $M_{\text{выч.}}$ 415.11.

[1-*S*-(4-Метилфенил)-1-тио- β -D-рибофуранозид]-5-(дифенилфосфат) (7). Выход 92%, т. пл. 141–142°C, R_f 0.50 (этилацетат–гексан, 1:2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.41 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{S}$), 3.69 д. д (1H, H 5a , $J_{4,5a} = 4.5$, $J_{5a,5b} = 9.5$ Гц), 4.23 д. д (1H, H 5b , $J_{4,5b} = 5.2$, $J_{5b,5a} = 9.5$ Гц), 4.47 д. д. д (1H, H 4 , $J_{4,3} = 5.5$, $J_{4,5a} = 4.5$, $J_{4,5b} = 5.2$ Гц), 5.05 т (1H, H 2 , $J_{2,3} = 5.0$ Гц), 5.31 т (1H, H 3 , $J_{3,4} = 5.5$ Гц), 6.08 д (1H, H 1 , $J_{1,2} = 2.8$ Гц), 6.72 д (2H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{S}$, $J = 8.2$ Гц), 7.07 д (2H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{S}$, $J = 8.2$ Гц), 7.14–7.27 м [10H, (O)P(OC $_6\text{H}_5$) $_2$]. Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 21.26 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{S}$), 54.49 (C 5), 72.04 (C 3), 75.18 (C 2), 82.23 (C 4), 90.72 (C 1); 128.50, 128.99, 129.14, 129.76, 130.20, 130.71 (C $_{\text{Ar}}$), 148.25 [(O)P(OC $_6\text{H}_5$) $_2$], 148.60 [(O)P(OC $_6\text{H}_5$) $_2$]. Спектр ЯМР ^{31}P : δ_{P} 4.03 м. д.

Масс-спектр (MALDI TOF), m/z : 511.10 [$M + \text{Na}$] $^+$. $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NaO}_7\text{PS}$. $M_{\text{выч.}}$ 511.11.

Исследование инсектицидной активности.

Определение инсектицидной активности соединений **5–7** проводили в лабораторных условиях на виковой тле (*Medoura viciae* Buckt.) при контактном способе обработки. В опытах использовали лабораторные популяции вредителя, выделенные в природных условиях. Популяции виковой тли разводили и поддерживали на растениях бобов. Токсичность препаратов в отношении тлей определяли в чашках Петри диаметром 40 мм, обрабатывая вложенную в чашку фильтровальную бумагу 0.1%-ным раствором соединения **5–7** при норме расхода раствора 0.3 мл на чашку. На обработанную поверхность подсаживали тест-насекомых в количестве 20–30 особей на одну повторность (в опыте использовали 5 повторностей на каждое соединение), выдерживали при 23–25°C и через 2, 4 и 24 ч оценивали долю погибших насекомых с учетом их гибели в контрольных чашках, обработанных водопроводной водой. Для повышения растворимости соединения растворяли в ДМСО (0.01 мг/мл), затем по каплям добавляли воду до концентрации 0.1%. При этом из раствора соединений **5** и **6** выпадал белый хлопьевидный быстро оседающий осадок, раствор соединения **7** оставался прозрачным.

Определение острой токсичности. Острую токсичность (LD $_{50}$) соединений **5–7** изучали на беспородных белых мышах-самцах массой 18–20 г, которые содержались на стандартном рационе питания в условиях естественного освещения помещения при комнатной температуре. Группы животных были составлены из 10 особей, продолжительность наблюдений – 5 сут. Соединения разбавляли 0.5%-ным водным раствором карбоксиметилцеллюлозы и в виде суспензии испытывали при внутрибрюшинном введении. По результатам испытаний рассчитывали значения LD $_{50}$ соединений **5–7** методом Кербера [34, 35]. Фармакологические эксперименты проводили в полном соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или других научных целей (ЕТС № 123, Страсбург, 18.03.1986 г.) [36].

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мельников Н.Н. Пестициды. Химия, технология и применение. М.: Химия. 1987. С. 399.
2. Eto M. In: Handbook of Organophosphorus Chemistry / Ed. R. Engel. New York: Marcel Dekker, Inc., 1992. Ch. 16. P. 809.
3. Corbridge D.E.C. Phosphorus 2000. Chemistry, Biochemistry and Technology. Amsterdam: Elsevier Science B. Vol. 2000. P. 1001.
4. Kang J., Zettel V.H., Ward N.I. // J. Nutrit. Environ. Med. 1995. Vol. 5. N 4. P. 325. doi 10.3109/135908495090072
5. Pope C.N. // J. Toxicol. Environ. Health. (B). 1999. Vol. 2. N 2. P. 161. doi 10.1080/109374099281205
6. Sasaki M. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2008. Vol. 183. N 2–3. P. 291. doi 10.1080/10426500701734307
7. Солдатенков А.Т., Колядина Н.М., Ле Туан А. Пестициды и регуляторы роста. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010. С. 17.
8. Зинченко В.А. Химическая защита растений: средства, технология и экологическая безопасность. М.: КолосС, 2012. С. 102.
9. Попова Л.М., Курзин А.В., Евдокимов А.Н. Пестициды. СПб: Проспект Науки, 2013. С. 65.
10. Elersek T., Filipic M. In: Pesticides – The Impacts of Pesticides Exposure / Ed. M. Stoytcheva. Rijeka: InTech, 2011. Ch. 12. P. 243. doi 10.5772/14020
11. Lopez O., Fernandez J.G., Gil M.V. In: RSC Green Chemistry Series / Eds O. Lopez, J.G. Fernandez. London: Royal Society of Chemistry, 2012. Vol. 11. Issue Green Trends in Insect Control. Ch. 2. P. 53. doi 10.1039/9781849732901-00053
12. Ulrich E.M., Morrison C.N., Goldsmith M.R., Foreman W.T. In: Reviews of Environmental Contamination and Toxicology / Ed. D.M. Whitacre. New York: Springer-Verlag, 2012. Vol. 217. P. 1. doi 10.1007/978-1-4614-2329-4_1
13. Storm J.E. In: Patty's Toxicology / Eds. E. Bingham, B. Cohrsen. Hoboken: John Wiley & Sons Inc., 2012. Vol. 4. P. 1077. doi 10.1002/0471435139.tox095.pub2
14. Pohanish R. Sittig's Handbook of Pesticides and Agricultural Chemicals. Norwich: William Andrew Publishing, 2014. 1006 p.
15. The Pesticide Manual / Ed. J.A. Turner. Hampshire: BCPC (British Crop Production Council), 2018. 1408 p.
16. Белахов В.В., Гарабаджигу А.В. // Экол. хим. 2016. Т. 25. № 3. С. 125; Belakhov V.V., Garabadzhiu A.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2016. Vol. 86. N 13. P. 3002. doi 10.1134/S1070363216130120
17. Белахов В.В., Гарабаджигу А.В., Бойкова И.В., Новикова И.И. // Экол. хим. 2017. Т. 26. № 2. С. 59; Belakhov V.V., Garabadzhiu A.V., Boikova I.V., Novikova I.I. // Russ. J. Gen. Chem. 2017. Vol. 87. N 13. P. 3151. doi 10.1134/S1070363217130072
18. Белахов В.В., Гарабаджигу А.В., Бойкова И.В., Антонова И.А. // ЖОХ. 2017. Т.87. Вып. 3. С. 450; Belakhov V.V., Garabadzhiu A.V., Boikova I.V., Antonova I.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2017. Vol. 87. N 3. P. 456. doi 10.1134/S1070363217031448
19. Fridman M., Belakhov V., Lee L.V., Liang F.-S., Wong C.-H., Baasov T. // Angew. Chem. Int. Ed. 2005. Vol. 44. N 3. P. 447. doi 10.1002/anie.200462003
20. Nudelman I., Rebibo-Sabbah A., Shallom-Shezifi D., Hainrichson M., Stahl I., Ben-Yosef T., Baasov T. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006. Vol. 16. N 24. P. 6310. doi 10.1016/j.bmcl.2006.09.013
21. Bubb W.A. // Concepts in Magnetic Resonance (A). 2003. Vol. 19A. N 1. P. 1. doi 10.1002/cmr.a.10080
22. Fridman M., Belakhov V., Yaron S., Baasov T. // Org. Lett. 2003. Vol. 5. N 20. P. 3575. doi 10.1021/ol035213i
23. Hainrichson M., Pokrovskaya V., Shallom-Shezifi D., Fridman M., Belakhov V., Shachar D., Yaron S., Baasov T. // Bioorg. Med. Chem. 2005. Vol. 13. N 20. P. 5797. doi 10.1016/j.bmc.2005.05.058
24. Kandasamy J., Atia-Glikin D., Belakhov V., Baasov T. // Med. Chem. Commun. 2011. Vol. 2. N 3. P. 165. doi 10.1039/c0md00195c
25. Ионин Б.И., Ершов Б.А., Кольцов А.М. ЯМР-спектроскопия в органической химии. Л.: Химия, 1983. С. 71.
26. Edmundson R.S. In: CRC Handbook of Phosphorus-31 Nuclear Magnetic Resonance Data / Ed. J.C. Tebbby. Boca Raton: CRC Press, 1991. Ch. 11. P. 297.
27. Панарина А.Е., Александрова А.В., Догадина А.В., Ионин Б.И. // ЖОХ. 2005. Т. 75. № 1. С. 5; Panarina A.E., Aleksandrova A.V., Dogadina A.V., Ionin B.I. // Russ. J. Gen. Chem. 2005. Vol. 75. N 1. P. 3. doi 10.1007/s11176-005-0162-9
28. Gray G.R. // Biochemistry. 1971. Vol. 10. N 25. P. 4705. doi 10.1021/bi00801a017
29. Glonek T., Kopp S.J., Kot E., Pettegrew J.W., Harrison W.H., Cohen M.M. // J. Neurochem. 1982. Vol. 39. N 5. P. 1210. doi 10.1111/j.1471-4159.1982.tb12557.x
30. Teلمان А., Ричард Р., Тоивари М., Пенттила М. // Analyt. Biochem. 1999. Vol. 272. N 1. P. 71. doi 10.1006/abio.1999.4165
31. Quin L.D., Williams A.J. Practical Interpretation of P-31 NMR Spectra and Computer Assisted Structure Verification. Toronto: Advanced Chemistry Development Inc., 2004. P. 15.
32. Мельников Н.Н., Новожилов К.В., Белан С.Р. Пе-

- стициды и регуляторы роста растений. М.: Химия, 1995. С. 23.
33. *Armarego W.L.F., Chai C.L.L.* Purification of Laboratory Chemicals. Oxford: Butterworth-Heinemann Press, 2012. 1024 p.
 34. *Ашмарин И.П., Воробьев А.А.* Статистические методы в микробиологических исследованиях. Л.: Медгиз. 1962. 180 с.
 35. *Беленький М.Л.* Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л.: Медгиз, 1963. 146 с.
 36. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. European Treaty Series N. 123. 18.03.1986. Strasbourg (France): Publisher Council of Europe, 1986. 11 p.

Synthesis and Insecticidal Activity of β -D-Ribofuranoside Phosphate Derivatives

V. V. Belakhov^{a,*}, I. V. Boikova^b, I. L. Krasnobaeva^b, and V. A. Kolodyaznaya^c

^a *Schulich Faculty of Chemistry, Technion – Israel Institute of Technology, Haifa, 3200008, Israel*

^b *Microbiological Plant Protection Laboratory, All-Russian Institute of Plant Protection, St. Petersburg, 196608 Russia*

^c *Department of Biotechnology, St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University, St. Petersburg, 197376 Russia*

*e-mail: chvalery@technion.ac.il

Received April 8, 2020; revised April 8, 2020; accepted April 16, 2020

Phosphorylation of 1-*S*-(4-methylphenyl)-2,3-di-*O*-benzoyl-1-thio- β -D-ribofuranoside followed by deprotection of benzoyl groups gave 1-*S*-(4-methylphenyl)-1-thio- β -D-ribofuranoside-5-phosphates. Biological tests showed that prepared compounds possessed insecticidal activity and had low toxicity.

Keywords: organophosphorus insecticides, ribose, phosphates, insecticidal activity, toxicity