

На правах рукописи



Цаплин Григорий Валерьевич

**РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ СИНТЕЗА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛМЕТИЛАЗОЛОВ С
ПОТЕНЦИАЛЬНЫМИ ФУНГИЦИДНЫМИ СВОЙСТВАМИ**

Специальность 1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2024

Работа выполнена на кафедре химии и технологии органического синтеза федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»

Научный руководитель: Попков Сергей Владимирович, кандидат химических наук, доцент, заведующий кафедрой химии и технологии органического синтеза федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»

Официальные оппоненты: Газиева Галина Анатольевна, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории азотсодержащих органических соединений федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук»

Симонов Александр Юрьевич, кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории химической трансформации антибиотиков федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Химический факультет, г. Москва

Защита диссертации состоится «03» октября 2024 г. в 10-00 часов на заседании диссертационного совета 24.2.368.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)» (ФГБОУ ВО «РГУ им. А.Н. Косыгина») по адресу: 119071, г. Москва, ул. Малая Калужская, д. 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «РГУ им. А.Н. Косыгина» и на сайте университета www.rguk.ru

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2024 года

Ученый секретарь
диссертационного совета
24.2.368.01, канд. техн. наук, доцент

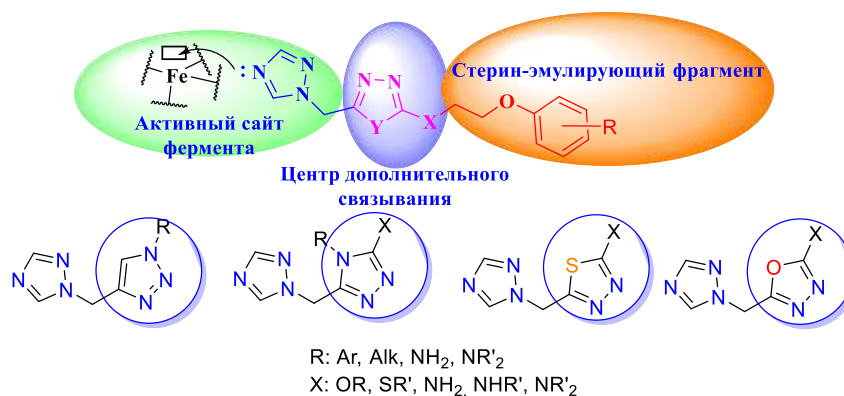


Черноусова Наталья
Владимировна

Актуальность темы исследования. Настоящая работа посвящена поиску веществ с высокой фунгицидной активностью в рядах бигетероциклических соединений, производных 1,2,4-триазола, соединенного метиленовым линкером с гетероциклами, содержащими три гетероатома, с целью разработки новых действующих веществ для борьбы с грибковыми заболеваниями растений и животных.

Поиск химических средств для борьбы с грибковыми заболеваниями растений, человека и животных проводят, используя такие подходы как, метод химического модифицирования структуры известных синтетических и природных действующих веществ или методом введения фармакофорных групп в их структуру. Азолы являются одним из наиболее изученных и продаваемых классов фунгицидов или антимикотиков, обладающих системным действием, высокой селективностью и низкой токсичностью по отношению к человеку и животным. Продолжительные исследования выявили положительное влияние введения двух и более гетероциклических фрагментов в молекулу действующего вещества, что обеспечивает структуре, как конформационную лабильность, так и более точное связывание с белком-мишенью. Первые представители бигетероциклических соединений включали в свой состав, наряду с ароматическим фрагментом, второе ядро, представляющее собой неароматический гетероцикл, например, 1,3-диоксолан, в структуре *дифеноконазола*. В дальнейшем введение ароматических азотсодержащих гетероциклов позволило разработать такие известные препараты, как *флуконазол*, где второе ядро аналогично первому представлено 1,2,4-триазолом, *вориконозол*, содержащий 5-фторпиримидин, *итраконазол* и его активный гидроксилированный метаболит *позаконазол*, содержащие в своей структуре наряду с 1,2,4-триазолом, тетрагидрофуран и 1,2,4-триазол-3-оновый цикл. Все азольные препараты являются ингибиторами CYP51, представителя семейства цитохромоксидаз P450, отвечающих за стадию C14-дезметилирования ланостерина, что приводит к дальнейшему нарушению синтеза эргостерина, ключевого компонента клеточной мембраны грибов.

Таким образом, **актуальность представленной работы** определяется необходимостью разработки методов синтеза новых подклассов 1,2,4-триазол-1-илметилазолов и их производных с потенциальной фунгицидной активностью, выявлением зависимостей влияния их структуры на биологическую активность, в связи с возникновением резистентных штаммов грибов к известным фунгицидным препаратам.



Степень разработанности темы исследования. Поиск новых соединений с высокой фунгицидной активностью в рядах азолов является одним из направлений научной работы на кафедре химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д. И. Менделеева. Начиная с 1994 г. 1-замещенные азолы синтезирует и исследует научная группа под руководством С. В. Попкова. Данные работы направлены на модификацию липофильной части классической модели азольных фунгицидов и на введение новых гетероциклов в азольные системы. Примером бигетероциклических соединений, включающих в свой состав, наряду с азолами, пиридиновый фрагмент, могут служить вещества, изученные в диссертационном исследовании А. В. Кузенкова; 1,3-диоксоланового фрагмента, изученные в работе В. С. Талисманова. Наиболее близкой по времени работой является диссертационное исследование И. С. Чурилова, посвященное синтезу гетероциклических соединений на основе ω -(азол-1-ил)алкановых кислот и их производных.

Целью работы является поиск новых 1,2,4-триазол-1-илметилазолов с потенциальными фунгицидными свойствами и разработка эффективных методов синтеза по итерационной схеме: синтез ряда соединений – биологические испытания – анализ влияния структуры на биологическую активность – синтез.

Для достижения цели были решены следующие задачи:

— синтезированы и установлены структуры 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-окса(тия)диазол-2-аминов, N¹-замещенных-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолов с использованием комплекса современных физико-химических методов анализа, разработаны эффективные методы их получения.

— проведены фунгицидные испытания *in vitro* рядов 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-окса(тия)диазол-2-аминов и N¹-замещенных-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолов и проведена оценка влияния их структуры на фунгицидную активность.

— синтезированы и установлены структуры 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тионов, -1,3,4-оксадиазол-2-тиона, -1,3,4-тиадиазол-2-тиона и их S-производных с использованием комплекса современных физико-химических методов анализа, разработаны эффективные методы их синтеза.

— проведены фунгицидные испытания *in vitro* рядов S-производных 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тионов, -1,3,4-оксадиазол-2-тиона, -1,3,4-тиадиазол-2-тиона и проведена оценка влияния их структуры на фунгицидную активность.

Научная новизна. Большая часть полученных 1,2,4-триазол-1-илметилазолтионов и 1,2,4-триазол-1-илметилазоламинов ранее не были описаны в литературе и являются родоначальниками широких рядов N- и S- производных.

Разработаны эффективные методы циклоконденсации N⁴-замещенных N¹-(1,2,4-триазол-1-илацетил)тиосемикарбазидов в кислой и основной средах с получением N-замещенных 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов и N⁴-замещенных-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тионов соответственно.

Разработан новый более простой одностадийный способ получения 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона сплавлением этилового эфира 2-(1,2,4-триазол-1-ил)уксусной кислоты с тиокарбазидом.

Разработан универсальный метод кислотно-катализируемой циклоконденсации N⁴-замещенных-N¹-(1,2,4-триазол-1-илацетил)семикарбазидов, приводящий к новым N-замещенным 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-аминам.

Впервые разработаны и изучены два подхода к синтезу новых N¹-замещенных 4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолов. По 3-х стадийной схеме, включающей в себя получение N-замещенных 1,2,3-триазол-1-илметанолов методом «клик-химии», получение хлорметильных производных и заключительное алкилирование 1,2,4-триазола; и по 2-х стадийной схеме, включающей алкилирование 1,2,4-триазола пропаргилбромидом и сочетание 1,2,4-триазол-1-илметилацетиленом с органическими азидами в условиях CuAAC (Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition).

Впервые исследованы методы функционализации 5-(1,2,4-триазо-1-илметил)-1,2,4-триазол-2-тиона, 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тионов, -2-аминов, 5-(1,2,4-триазо-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона, -2-аминов, 4-амино-5-(1,2,4-триазо-1-илметил)-1,2,4-триазол-2-тиона по экзоциклическим гетероатомам электрофилами различного строения, в частности реакции S-, N-алкилирования и N-ацилирования.

В результате исследования фунгицидной активности в рядах 1,2,4-триазол-1-илметилазолов по отношению к шести видам фитопатогенных грибов *in vitro* показано, что наиболее активными соединениями являются 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-3-алкилтио-1,2,4-триазолы, -1,3,4-окса- и 1,3,4-тиадиазолы, которые эффективно подавляют развитие большинства из тестируемых фитопатогенов.

Теоретическая значимость работы заключается в разработке нового химотипа 1,2,4-триазол-1-илметилазолов с высокой фунгицидной активностью и методов получения 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона с использованием реакции типа ANRORC (Addition of the Nucleophile, Ring Opening, and Ring Closure); методов получения N¹-замещенных 4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолов на основе реакций сочетания в условиях CuAAC; методов алкилирования по экзоциклическому атому серы 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона, -1,3,4-тиадиазол-2-тиона, -1,2,4-триазол-3-тионов.

Практическая значимость работы заключается в разработке эффективных методов синтеза целевых 1,2,4-триазол-1-илметилазолов и их функциональных производных из коммерчески доступного сырья. По результатам фунгицидных испытаний *in vitro* показана эффективность полученных соединений по отношению к шести видам фитопатогенных грибов; наиболее перспективные N⁴-бензил-, N⁴-(4-хлорбензил)-3-[2-(3,4-дихлофенилокси)этилтио]-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазолы, 2-(3,4-дихлорфеноксипропилтио)-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол, 2-(2-метил-4-хлорфеноксипропилтио)-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол превосходили эталон триадимефон по отношению к 4 видам грибов.

Методы исследования. При проведении исследования были применены методы ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, рентгеноструктурного анализа. Используются современные источники сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных SciFinder (CAS), Reaxys (Elsevier), а также полные тексты статей и книг.

Положения, выносимые на защиту:

Общий способ получения N-замещенных 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов и N⁴-замещенных-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тионов.

Общий способ получения N-замещенных 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-аминов.

Изучение альтернативных методов получения N¹-замещенных-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолов основанных на методе «клик-химии».

Общий способ S-алкилирования 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тионов, 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-тионов, 4-арилденамино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-2-тионов.

Подход к поиску новых соединений с фунгицидными свойствами на основе модели 1,2,4-триазол-1-илметилазолов, синтез их функциональных производных, проведение фунгицидных испытаний *in vitro* и выявление соединений лидеров.

Степень достоверности полученных результатов обеспечивается тем, что экспериментальные работы и аналитические исследования выполнены на современном сертифицированном оборудовании, обеспечивающем получение надежных данных. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными ¹H, ¹³C ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS), рентгено-структурного анализа (РСА).

Публикации. Основные положения диссертационной работы опубликованы в 19 научных работах, из них 4 работы опубликованы в ведущих рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК при Минобрнауки России, входящих в международные системы цитирования Scopus/WoS, получено 4 патента РФ, 5 статей в прочих научных журналах, 6 опубликованных в материалах научных конференций различного уровня.

Апробация результатов исследования. Результаты работы были представлены на XV, XVI, XVII Международных конгрессах молодых ученых по химии и химической технологии (Москва, 2019, 2020, 2021), IX Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2021), Международной конференции «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии» (Екатеринбург, 2020), BCMS-RSC Postgraduate Symposium XIV «Biological and medicinal chemistry symposium for postgraduates» (Theltenham, 2020), I Школе молодых ученых «Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации» (Москва, 2021), на I Междисциплинарной всероссийской молодежной научной школе-конференции с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты» (Казань, 2023).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 228 страницах машинописного текста и состоит из разделов, включающих в себя, введение, литературный обзор на тему «Синтез и фунгицидная активность 1,2,4-триазол-1-илметилазолов», обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы и список литературы, который содержит 204 источника.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материал работы представлен в 3 главах: литературный обзор (Глава 1), который посвящен методам синтеза азол-1-илметилазолов, их модификации и биологической активности, обсуждение результатов (Глава 2, Схема 1), в которой рассматриваются основные результаты работы и экспериментальная часть (Глава 3), описывающая методы синтеза и методы анализа полученных соединений. Основная часть диссертации описывает процессы циклоконденсации N^4 -замещенных- N^1 -(1,2,4-триазол-1-илацетил)семикарбазидов (2.1,2.3), N^4 -замещенных- N^1 -(1,2,4-триазол-1-илацетил)тиосемикарбазидов (2.2, 2.4), исследование циклоконденсации соли 2-(1H-1,2,4-триазол-1-илацетил)гидразинкарбодитионовой кислоты (2.5), получение 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона (2.6) и синтез N^1 -замещенных-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолов (2.7). Также работа включает в себя дериватизацию полученных 1,2,4-триазол-1-илметилазолов по экзоциклическим атомам серы и азота (2.8, 2.9, 2.10, 2.11, 2.12) и исследование фунгицидной активности полученных соединений (2.13).

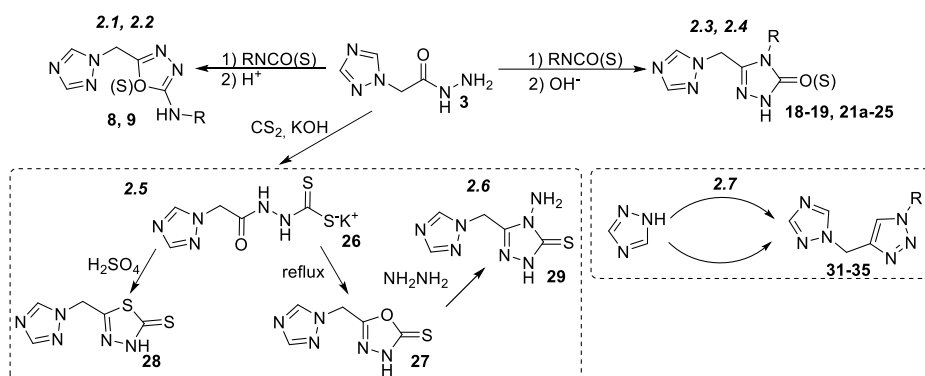


Схема 1. Общая схема получения 1,2,4-триазол-1-илметилазолов

2.1 Методы получения 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-аминов

Исходные N^4 -замещенные- N^1 -(2-(1,2,4-триазол-1-ил)ацетил)семикарбазиды **4-6** были получены конденсацией 1,2,4-триазол-1-илацетгидразида **3**, синтезированного из соответствующих эфиров 2-(1,2,4-триазол-1-ил)уксусной кислоты **1,2**, с арил- и алкилизотиоцианатами. Сложностью при проведении данной реакции является низкая растворимость исходного 1,2,4-триазол-1-илацетгидразида в апротонных растворителях. Предложенная нами система растворителей ацетонитрил : ТГФ (1:1) позволяет проводить реакцию при 10-ти кратном разбавлении в гомогенной среде.

Реакция циклоконденсации N^4 -замещенных- N^1 -[2-(1,2,4-триазол-1-ил)ацетил]семикарбазидов **4-6** в 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-амины **8-9** (Схема 2) основана на дегидратации различными водоотнимающими агентами, такими, как серная кислота, полифосфорная кислота, оксихлорид фосфора (V), тионилхлорид и другие. Наилучшие результаты достигнуты при использовании оксихлорида фосфора (V) с

последующим подщелачиванием гидроксидом калия или водным раствором аммиака. По реакции гидразида **3** с бромцианом в метаноле был получен гидробромид 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин **7** с выходом 90%.

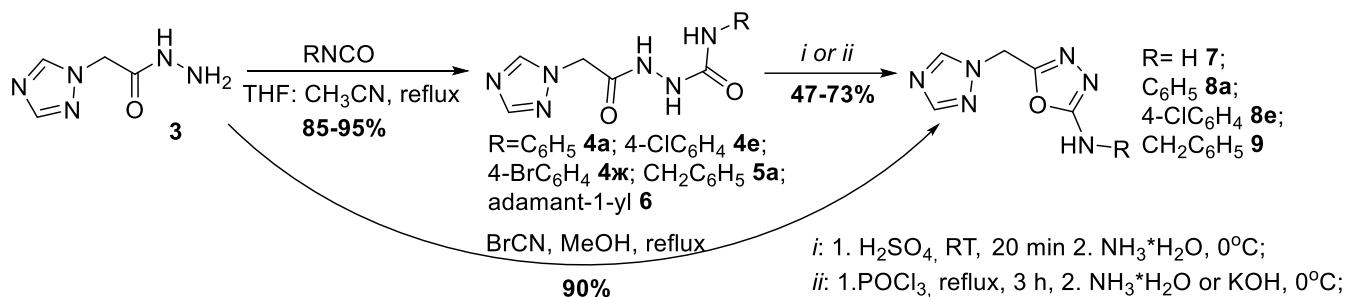


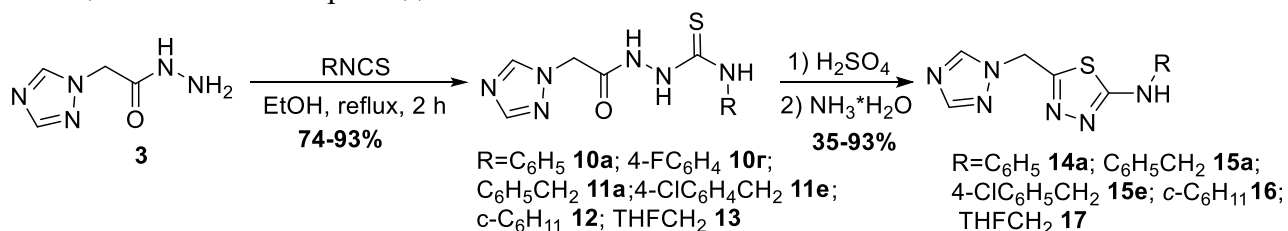
Схема 2. Получение 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-аминов конденсацией замещенных семикарбазидов

2.2 Методы получения 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов

N^4 -Арил- и N^4 -алкил- N^1 -[2-(1,2,4-триазол-1-ил)ацетил]тиосемикарбазиды **10-13** были получены конденсацией замещенных арил- и алкилтиоизоцианатов с 2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)ацетгидразидом **3** в этаноле. Соединения **10-13** в растворе существуют в виде *Z*- и *E*-конформеров, что подтверждается методом ^1H ЯМР спектроскопии. Их соотношение составляет от 83:17 до 90:10.

Циклоконденсацию тиосемикарбазидов **10-13** проводили под действием концентрированной серной кислоты, с последующим подщелачиванием аммиаком (Схема 3). Несмотря на высокие выходы подобных реакций на производных имидазола и бензимидазола приведенные в литературе, в ряду N -замещенных 5-(1,2,4-азол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов **14-17**, выходы лежат в интервале от умеренных до высоких (35-80%).

Схема 3. Получение 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов конденсацией замещенных тиосемикарбазидов



2.3 Методы получения N^4 -замещенных-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-онов

Метод получения N^4 -замещенных-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-онов **18-19** основан на циклоконденсации N^4 -арил- и N^4 -алкил- N^1 -[2-(1,2,4-триазол-1-ил)ацетил]семикарбазидов **4-6** в водных растворах щелочей (Схема 4). Данный процесс описан на 2-гетерилуксусных кислотах, но на примере производных 1,2,4-триазола нами реакция изучалась впервые и было обнаружено, что конкурирующим процессу циклизации выступает процесс гидролиза амидной связи семикарбазидов **4-6** до образования соответствующей 2-(1,2,4-триазол-1-ил)уксусной кислоты. Это приводит к значительному снижению выходов целевых веществ, например, до 22% в случае соединения **186**. К сожалению, использование иных безводных систем, гидроксид калия – этанол или *n*-бутанол,

tert-бутилат калия – этанол и др. не приводят к большей селективности образования целевого продукта реакции. Продукты **18-19** были получены с выходом до 46%.

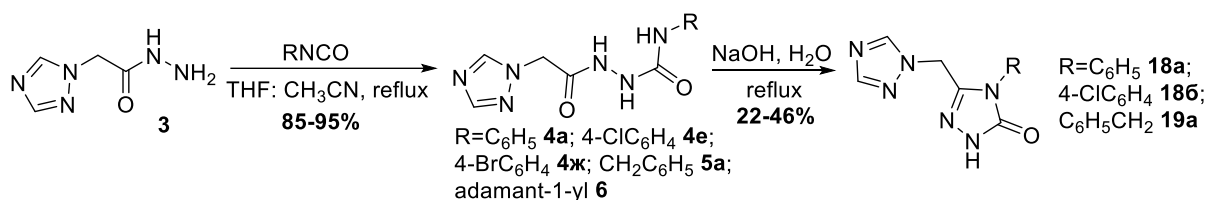


Схема 4. Получение 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-онов конденсацией замещенных тиосемикарбазидов

2.4 Методы получения 4-замещенных-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тионов

Из ранее описанных N^4 -замещенных- N^1 -[2-(1,2,4-триазол-1-ил)ацетил] тиосемикарбазидов **10-13** методом циклоконденсации в щелочной среде были получены 4-замещенные-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тионы **21-25** с выходом от 85 до 95% (Схема 5). Процесс протекает с высоким выходом в водных растворах щелочей или под действием органических оснований в органических растворителях. На примере N^4 -бензил-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона было показано, что возможен вариант проведения реакции "one pot" начиная с исходного гидразида **3** вводимого в реакцию с фенилизотиоцианатом в системе ацetonитрил-ТГФ, с последующей циклизацией под действием *tert*-бутилата калия. Суммарный выход, как по конденсации "one pot", так и по реакции с выделением промежуточного тиосемикарбазид составляет 84%. Аналогично был получен N^4 -фурфурил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тион **25** с выходом 44%. Стоит отметить, что впервые в данном ряду была показана возможность использования алкоголятов щелочных металлов в качестве основания в подобных превращениях.

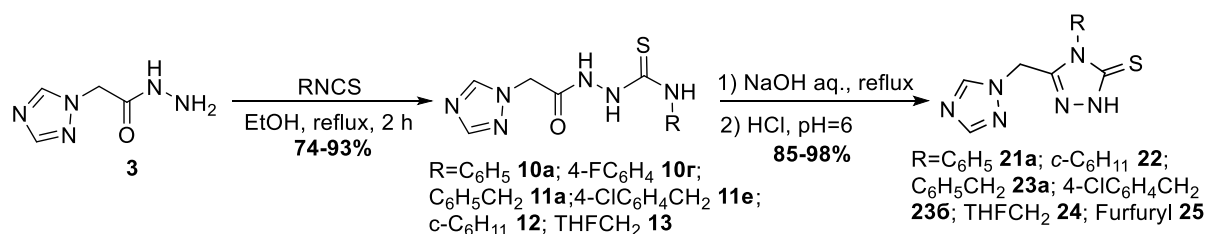


Схема 5. Получение 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тионов конденсацией замещенных тиосемикарбазидов

Как известно для 1,2,4-триазол-3-тионов характерна тион-тиольная таутомерия. На примере N^4 -бензил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона **8в** была исследована его тонкая структура методом РСА и показано, что данное соединение находится в кристаллическом виде в тионной форме (Рисунок 1).



Рисунок 1. Структура тиона **23a** по данным РСА.

2.5 Исследование циклоконденсации соли 2-(1,2,4-триазол-1-илацетил)гидразинкарбодитионовой кислоты в основной и кислой средах

Получение калиевой соли 2-(1,2,4-триазол-1-илацетил)гидразинкарбодитионовой кислоты **26**

Удобным субстратом для дальнейших циклоконденсаций является калиевая соль 2-(1,2,4-триазол-1-илацетил)гидразинкарбодитионовой кислоты **26**, которая была получена по

реакции гидразида 1,2,4-триазол-1-илуксусной кислоты **3** с сероуглеродом в присутствии гидроксида калия с выходом 98% (Схема 6).

5-(1,2,4-Триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-тион **27** получали циклоконденсацией калиевой соли 2-(1,2,4-триазол-1-илацетил)гидразинкарбодитионовой кислоты **26** в этаноле, с выделением сероводорода с последующим подкислением 3% раствором хлороводорода в изопропиловом спирте, что позволило получить целевое соединение с выходом 62% (Схема 6).

Получение 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тиона **28** оказалось весьма непростой задачей ввиду склонности к гидролизу промежуточной калиевой соли **26** и продукта в условиях кислотной циклоконденсации серной кислотой. Замена серной кислоты на другие водоотнимающие агенты не приводит к желаемому продукту реакции, проведение же реакции при температуре от -10 до -5 °С позволило получить соединение **28** с выходом 80%.

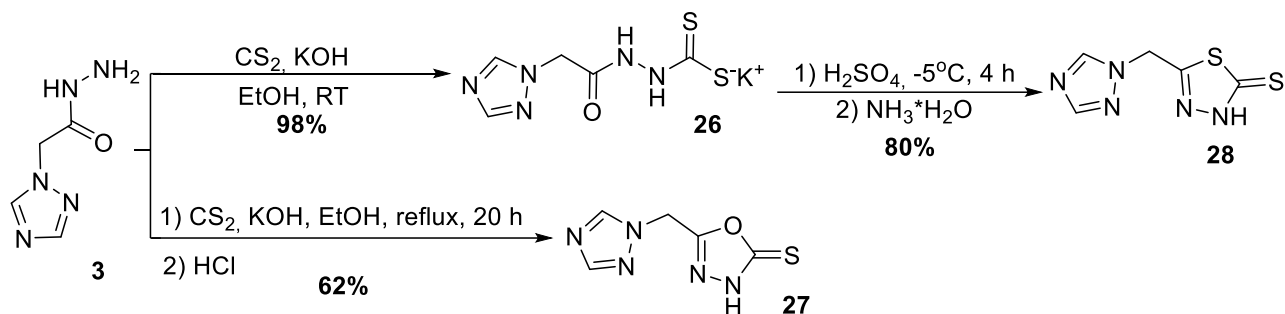


Схема 6. Получение 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиа(окса)диазол-2-тионов

2.6 Исследование методов получения 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-ил-метил)-1,2,4-триазол-3-тиона

4-Амино-5-(1,2,4-триазол-1-ил-метил)-1,2,4-триазол-3-тион **29** (Схема 7) получали несколькими способами. Первый из которых, основан на последовательной конденсации гидразида 1,2,4-триазол-1-илуксусной кислоты **3** с сероуглеродом, циклоконденсации промежуточной калиевой соли **26** в 1,3,4-оксадиазол-2-тион **27** и последующим ANRORC процессом с добавлением эквимолярным количеством гидразин гидрата (выход 56%), второй – включает в себя метод сплавления эфира 1,2,4-триазол-1-илуксусной кислоты **2** с тиокарбазидом (выход 46%). Первый подход можно применять с выделением промежуточного 1,3,4-оксадиазол-2-тиона **27** и последующим его введением в реакцию типа ANRORC, однако суммарные выходы близки.

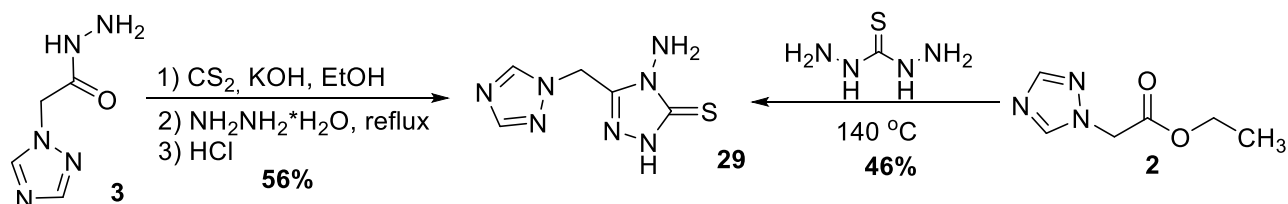


Схема 7. Получение 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-ил-метил)-1,2,4-триазол-3-тиона

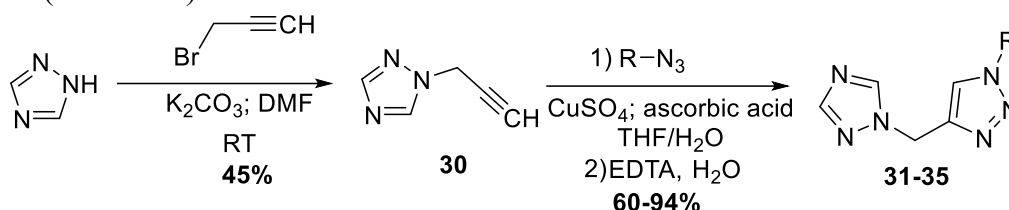
2.7 Получение N¹-замещенных-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолов

2.7.1 Метод сочетания 1,2,4-триазол-1-илметилацетилена с ароматическими азидами (Способ А).

Реакция сочетания 1-пропаргил-1,2,4-триазола **30** с замещенными органическими азидами является наиболее удобным методом получения N¹-замещенных-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолов **31-35**.

Нами был разработан способ получения 1-пропаргил-1,2,4-триазола **30** по реакции алкилирования 1,2,4-триазола пропаргилбромидом в системе ДМФА – карбонат калия при комнатной температуре (выход 45%), впервые охарактеризовано в кристаллическом виде соединение **30** с т.пл. 35-36 °С. После варьирования количеств катализатора в реакции сочетания было выявлено, что использование 1,5 экв. аскорбата меди, является оптимальным. Последующее разрушение медных комплексов раствором ЭДТА, приводит к желаемым соединениям с хорошими выходами от 60 до 94% (Схема 8, Способ А).

Схема 8. Метод сочетания 1,2,4-триазол-1-илметилацетилен с ароматическими азидами (Способ А)

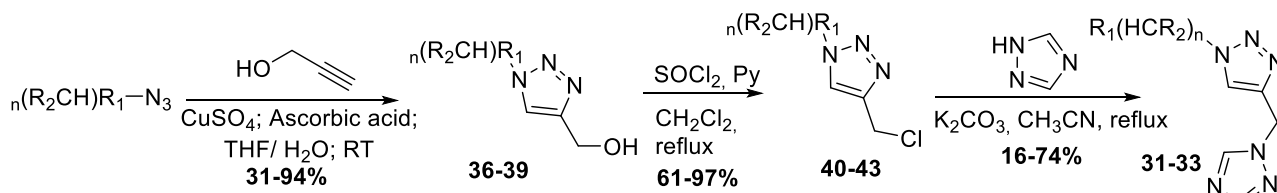


R: C₆H₅ **31a**; 4-NO₂C₆H₄ **31z**; C₆H₅CH₂ **32a**; 3-FC₆H₄CH₂ **32в**; 4-ClC₆H₄CH₂ **32e**; 2-CH₃C₆H₄CH₂ **32м**; 3-(C₆H₅O)C₆H₄CH₂ **32ф**; (C₆H₅)₂CH **33аа**; (C₆H₅)(4-BrC₆H₄)CH **33аж**; (C₆H₅)(4-CH₃C₆H₄)CH **33ан**; (2-FC₆H₄)(4-FC₆H₄)CH **33гр**; (4-FC₆H₄)₂CH **33гг**; (4-ClC₆H₄)₂CH **33ее**; (4-ClC₆H₄)(4-BrC₆H₄)CH **33еж**; (4-ClC₆H₄)(3,4-(CH₃)₂C₆H₃)CH **33еу**; C₆H₅OCH₂CH₂ **34а**; 4-ClC₆H₄OCH₂CH₂ **34е**; 4-BrC₆H₄OCH₂CH₂ **34ж**; 4-NO₂C₆H₄OCH₂CH₂ **34з**; 3,4-Cl₂C₆H₃OCH₂CH₂ **34к**; 2-CH₃,4-ClC₆H₃OCH₂CH₂ **34п**; 2,4,6-Cl₃C₆H₂OCH₂CH₂ **34л**; C₆H₅C(O)CH₂ **35**

Схема 8. Метод получения N¹-замещенных-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолов по 3-х стадийной схеме (Способ А).

2.7.2 Метод алкилирования 1,2,4-триазола N¹-арил-1,2,3-триазол-4-илметилхлоридами (Способ Б).

Также был разработан альтернативный способ получения 1,2,3-триазолов **31-35** из N¹-замещенных-1,2,3-триазол-4-метанолов **36-39**. Он включает в себя получение 1,2,3-триазол-1-илметилхлоридов **40-43** из соответствующих спиртов **36-39** (Схема 9, Способ Б) под действием тионилхлорида с выходом с 61 до 97% с последующим алкилированием 1,2,4-триазола в присутствии карбоната калия в ацетонитриле с выходами от 16 до 74%.



R¹: C₆H₅, n=0 **36a**; 4-NO₂C₆H₄, n=0 **36z**; c-C₆H₁₁, n=0 **37**; R¹: C₆H₅CH₂, n=0 **38a**; 4-ClC₆H₄CH₂, n=0 **38e**; R¹,R²: C₆H₅, n=1 **39aa**; R¹,R²: 4-FC₆H₄, n=1 **39гг**; R¹: C₆H₅, R²: 4-BrC₆H₄, n=1 **39аж**; R¹: C₆H₅, R²: 4-CH₃C₆H₄, n=1 **39ан**

R¹: C₆H₅, n=0 **40a**; 4-NO₂C₆H₄, n=0 **40z**; c-C₆H₁₁, n=0 **41**; R¹: C₆H₅CH₂, n=0 **42a**; 4-ClC₆H₄CH₂, n=0 **42e**; R¹,R²: C₆H₅, n=1 **43aa**; R¹,R²: 4-FC₆H₄, n=1 **43гг**; R¹: C₆H₅, R²: 4-BrC₆H₄, n=1 **43аж**; R¹: C₆H₅, R²: 4-CH₃C₆H₄, n=1 **43ан**

R¹: C₆H₅, n=0 **31a**; 4-NO₂C₆H₄, n=0 **31z**; c-C₆H₁₁, n=0 **44**; R¹: C₆H₅CH₂, n=0 **32a**; 4-ClC₆H₄CH₂, n=0 **32e**; R¹,R²: C₆H₅, n=1 **33aa**; R¹,R²: 4-FC₆H₄, n=1 **33гг**; R¹: C₆H₅, R²: 4-BrC₆H₄, n=1 **33аж**; R¹: C₆H₅, R²: 4-CH₃C₆H₄, n=1 **33ан**

Схема 9. Метод получения N¹-замещенных-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолов по 3-х стадийной схеме (Способ Б).

В случаях N¹-арил- и N¹-бензил замещенных выгоднее использовать способ А, конденсации на основе сочетания 1-пропаргил-1,2,4-триазола (Схема 8), а при получении N¹-бензгидрил-замещенных более предпочтителен способ Б по 3-х стадийной схеме (Схема 9). Это связано с хелатирующей способностью продуктов реакции по отношению к катионам меди, что значительно усложняет очистку целевых соединений.

1,3-Диполярное циклоприсоединение 1-пропаргил-1,2,4-триазола к 4,4'-дифторбензгидрилизиду с образованием соединения **33гг** происходит селективно, его тонкое строение было доказано методом РСА (Рисунок 2).

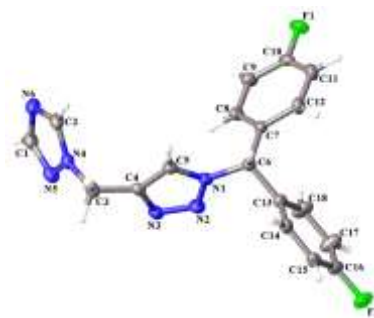


Рисунок 2. Структура триазола **33гг** по данным РСА.

2.8 Получение N-ацилзамещенных 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов

N-Ацилирование N-бензил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин **15а** с метилизоцианатом проводили в смеси ТГФ:ацетонитрил (20:80 об.%, Схема 10) в течение 1,5 ч. с высоким выходом целевой мочевины **60** (94%).

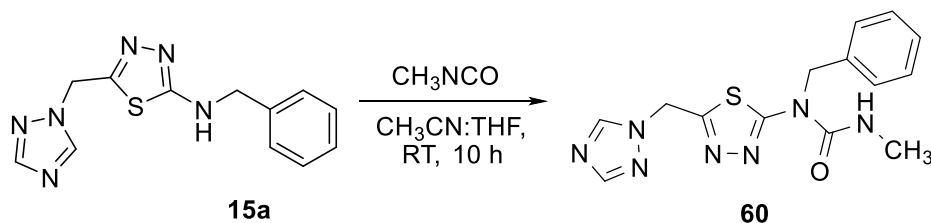
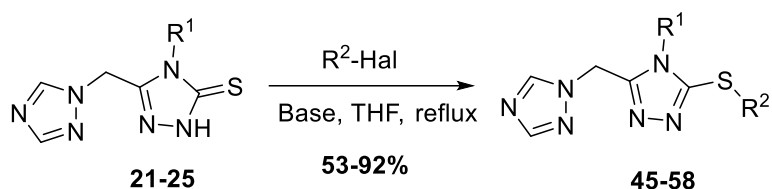


Схема 10. Синтез 1-бензил-3-метил-1-[5-1Н-1,2,4-триазол-1-илметил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]мочевины

Ацилирование N-циклогексил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин по стерически малодоступной аминогруппе *n*-хлорфенилизотиоцианатом не протекает даже в присутствии сильных оснований, при повышенной температуре, даже при проведении ацилирования в ампуле.

2.9 Получение N⁴-замещенных-3-алкилтио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазолов

Несмотря на то, что алкилирование 1,2,4-триазол-3-тионов широко представлено в литературных источниках и достаточно хорошо изучено, получение N⁴-замещенных 3-алкилтио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазолов **45-58** в литературе почти не описано. Алкилирование в классических системах проводили при варьировании системы основание-растворитель, времени взаимодействия и температуры. Соединения **45-58** были получены с выходом до 92% (Схема 11).



R^1 : C_6H_5 , R^2 : $3,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ **45к**;
 R^1 : $c\text{-C}_6\text{H}_{11}$, R^2 : $i\text{-C}_5\text{H}_{11}$ **46**; R^1 : $c\text{-C}_6\text{H}_{11}$, $4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ **47е**; R^1 : $c\text{-C}_6\text{H}_{11}$, $3,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ **48к**;
 R^1 : $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, R^2 : CH_3 **49**; R^1 : $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, R^2 : $i\text{-C}_5\text{H}_9$ **50**; R^1 : $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, R^2 : $4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ **51е**;
 R^1 : $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, R^2 : $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ **52**; R^1 : $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, R^2 : $\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3$ **53**;
 R^1 : $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, R^2 : $4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{OCH}_2\text{CH}_2$ **54е**;
 R^1 : $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, R^2 : $4\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{OCH}_2\text{CH}_2$ **54ж**;
 R^1 : $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, R^2 : $2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ **54и**;
 R^1 : $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, R^2 : $3,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ **54к**;
 R^1 : $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, R^2 : $3\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ **54о**;
 R^1 : $4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, R^2 : $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ **55а**;
 R^1 : $4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, R^2 : $2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ **56и**;
 R^1 : $4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, R^2 : $3,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ **56к**;
 R^1 : фуран-2-илметил, R^2 : $2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ **57и**;
 R^1 : фуран-2-илметил, R^2 : $3,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ **57к**;
 R^1 : тетрагидрофуран-2-илметил, R^2 : $2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ **58и**;
 R^1 : тетрагидрофуран-2-илметил, R^2 : $3,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ **58к**

Схема 11. Алкилирование N^4 -замещенных 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тионов

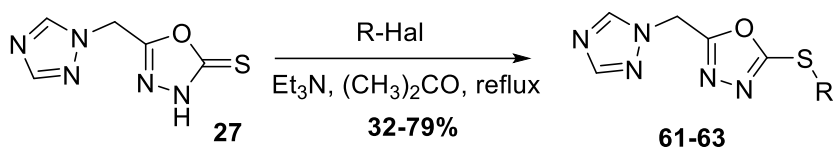
В результате оптимизации условий реакции S-алкилирования на примере N^4 -бензилзамещенного **23а** установили, что наиболее эффективной системой основание – растворитель является *трет*-бутилат калия – тетрагидрофуран.

Продукты алкилирования N^4 -бензил-1,2,4-триазол-3-тионов феноксиэтилбромидами **54**, **55**, **56**, **57**, **58** легко кристаллизуются. Данные реакции просты в техническом исполнении и протекают с полной конверсией исходного тиона, что вероятно обусловлено анхимерным содействием в молекулах замещенных арилоксиэтилбромидов. На примере исследования тонкой структуры N^4 -бензил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-3-(3,4-дихлорфеноксиэтил)тио-1,2,4-триазола **54к** методами HMBC, NOE, ROESY было доказано, что образуется продукт S-алкилирования. Данные выводы сделаны по результатам экспериментов, где обнаружены кросс-пики протонов метиленовой группы арилоксиэтильного заместителя с протонами метиленовой группы бензильного фрагмента в положении N^4 .

В результате взаимодействия 1,2,4-триазол-3-тиона **23а** с акрилонитрилом в присутствии триэтиламина протекает реакция Михаэля и с высоким выходом был получен 3-[4-бензил-5-тио-3-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-1-ил]пропанонитрил **59**.

2.10 Получение производных 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона

Алкилирование 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона **27** описано в литературе, но мало изучено. 1,3,4-Оксадиазол-2-тион отличается низкой стабильностью в щелочной среде. В результате подбора условий реакции установлено, что с наибольшим выходом продукты S-алкилирования получали в системе триэтиламин-ацетон. Был получен ряд производных **61-66** путем модификации различными первичными алкилгалогенидами, в первую очередь β -бромфенетолами с хорошими выходами до 90% (Схема 12).



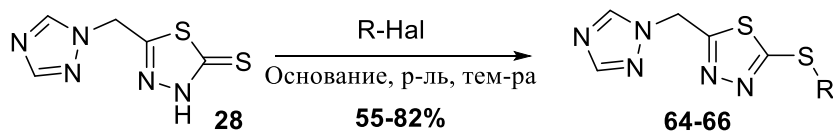
R: CH₃ **61**; R: C₆H₅CH₂ **62a**; R: 4-ClC₆H₄CH₂ **62e**; R: 2-FC₆H₄OCH₂CH₂ **63b**; R: 4-ClC₆H₄OCH₂CH₂ **63e**; R: 4-BrC₆H₄OCH₂CH₂ **63ж**; R: 4-NO₂C₆H₄OCH₂CH₂ **63з**; R: 3,4-Cl₂C₆H₃OCH₂CH₂ **63к**; R: 2,4,6-Cl₃C₆H₂OCH₂CH₂ **63л**; R: 4-CH₃C₆H₄OCH₂CH₂ **63н**; R: 2-CH₃,4-ClC₆H₃OCH₂CH₂ **63п**; R: 2-Cl,5-CH₃C₆H₃OCH₂CH₂ **63р**; R: 2-CH₃OC₆H₄OCH₂CH₂ **63с**; R: 4-CH₃OC₆H₄OCH₂CH₂ **63т**

Схема 12. Получение S-алкил-производных 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона

2.11 Получение производных 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тиона

Алкилирование 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тиона **28** различными первичными алкилгалогенидами, в первую очередь, β-бромфенетолами, позволяющими ввести перспективную фармакофорную группу, проводили при варьировании системы основание – растворитель (Схема 13). Наибольшие выходы продуктов **64-66** от 55 до 86% были достигнуты в присутствии *трет*-бутилата калия в ТГФ. При проведении реакции в присутствии триэтиламина в ДМФА, в присутствии карбоната калия в ДМФА, гидроксида калия в этаноле выходы для соединения **66a** составляют 70, 71 и 82% соответственно, однако система *трет*-бутилат калия в ТГФ позволила добиться наибольшего выхода 85%. Алкилирование 1,3,4-тиадиазол-2-тиона **12** без основания не протекало.

Из сравнения процессов алкилирования 1,3,4-оксадиазол-2-тиона **27** и 1,3,4-тиадиазол-2-тиона **28** следует, что больших выходов удалось достичь при алкилировании последнего из-за его большей стабильности в присутствии сильных оснований. Использование основания значительно увеличивало селективность алкилирования из-за атаки по экзоциклическому атому серы ввиду образования соответствующего тиолят аниона.



R: CH₃ **64**; R: 4-ClC₆H₄CH₂ **65e**; R: C₆H₅OCH₂CH₂ **66a**; R: 4-ClC₆H₄OCH₂CH₂ **66e**; R: 4-BrC₆H₄OCH₂CH₂ **66ж**; R: 4-NO₂C₆H₄OCH₂CH₂ **66з**; R: 3,4-Cl₂C₆H₃OCH₂CH₂ **66к**; R: 2,4,6-Cl₃C₆H₂OCH₂CH₂ **66л**; R: 4-CH₃C₆H₄OCH₂CH₂ **66н**; R: 3-CF₃C₆H₄OCH₂CH₂ **66o**; R: 2-CH₃,4-ClC₆H₃OCH₂CH₂ **66п**; R: 2-Cl,5-CH₃C₆H₃OCH₂CH₂ **66р**; R: 4-CH₃OC₆H₄OCH₂CH₂ **66т**

Схема 13. Получение S-алкил-производных 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тиона

2.12 Получение производных 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона

4-Амино-1,2,4-триазол-3-тионы легко вступали во взаимодействие с различными электрофилами и были промодифицированы по экзоциклическим гетероатомам. В первую очередь это процессы S-алкилирования и конденсации с получением циклических и ациклических азометинов. Алкилирование 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона **29** первичными алкилгалогенидами протекало не избирательно по двум экзоциклическим гетероатомам, но получение азометина по экзоциклическому атому азота позволяло избежать нежелательного побочного процесса. Была проведена модификация 4-амино-1,2,4-триазол-3-тиона **29** ароматическими альдегидами при кипячении в лед. уксусной кислоте, что позволило получить азометины **68** с выходом до 92%. Их дальнейшее

алкилирование первичными алкилгалогенидами протекает наиболее селективно в системе *трет*-бутилат калия – ТГФ при кипячении, выходы соединений **69-70** достигали 77%. Конденсация аминотриазолтиона **29** с карбоновыми кислотами в присутствии оксихлорида фосфора (V) позволила получить [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазолы **71а-и** с выходами до 60% (Схема 14).

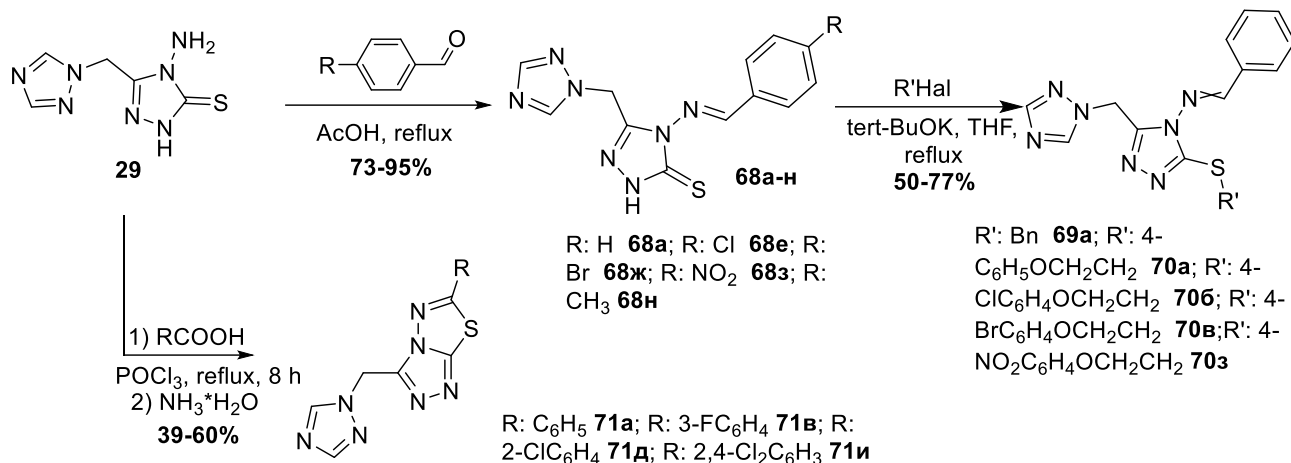


Схема 14. Получение производных 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона

2.13 Фунгицидная активность 1,2,4-триазол-1-илметилазолов

2.13.1 Фунгицидная активность исходных 1,2,4-триазол-1-илметилазолов

Синтезированные 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тионы, -1,2,4-триазол-3-оны, -1,3,4-(окса)тиадиазол-2-амины, 1,3,4-окса(тиа)диазол-2-тионы были испытаны на фунгицидную активность *in vitro* на шести фитопатогенных грибах: *Venturia inaequalis* (*V.i.*), *Rhizoctonia solani* (*R.s.*), *Fusarium oxysporum* (*F.o.*), *Fusarium moniliforme* (*F.m.*), *Bipolaris sorokiniana* (*B.s.*), *Sclerotinia sclerotiorum* (*S.s.*). При проведении испытаний изучали действие препаратов на радиальный рост мицелия в концентрации 30 мг/л на картофеле-сахарозном агаре в сравнении с широко применяемым фунгицидом триадимефоном. Однако все исходные соединения, не модифицированные 1,2,4-триазол-1-илметилазолами, проявляют низкую фунгитоксичность, за исключением 1,3,4-тиадиазол-2-тиона **28**, который подавлял развитие *V.i.*, *R.s.* и *B.s.* эффективнее, чем эталон *триадимефон*.

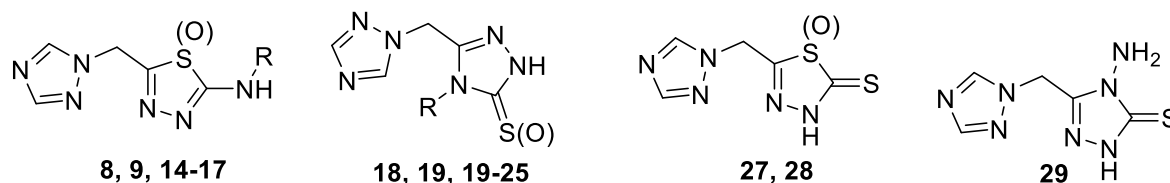


Схема 15. Строение 1,2,4-триазол-1-илметилазолов

2.13.1 Фунгицидная активность производных 1,2,4-триазол-1-илметилазолов

Ранее синтезированные 1,2,4-триазол-3-тионы **21-25**, 1,3,4-тиа(окса)диазол-2-тионы **27, 28** были подвергнуты модификациям алкилгалогенидами различной длины с целью исследования зависимостей «структура – биологическая активность», основываясь при дизайне структур учитывались фармакофорные свойства и липофильность вводимых заместителей. N⁴-Замещенные-3-алкилтио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазолы **45-58** наиболее фунгитоксичны по отношению к *R.s.* и *B.s.* Наиболее перспективными

соединениями оказались N^4 -бензил- и N^4 -(4-хлорбензил)-3-[2-(3,4-дихлофенилокси)этилтио]-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазолы **54к** и **55к**, превосходящие эталон триадимефон по отношению к 4 и 3 видам фитопатогенов соответственно. В ряду соединений **61-63** и **64-66** также перспективными соединениями оказались 2-[2-(3,4-дихлофенилокси)этилтио]-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиа(окса)диазолы **63к** и **66к**, превосходящие эталон триадимефон по отношению к 4 фитопатогенам (Табл. 13.1). В ряду N^1 -замещённых-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолов **31-35**, соединением лидером оказался N^1 -(4,4'-дифторбенезигидрил)-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазол **33гг**, который превосходил эталон по отношению к 4 видам фитопатогенов (*V.i.*, *R.s.*, *F.m.*, *B.s.*).

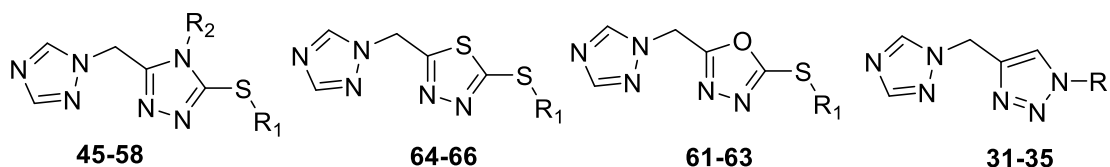


Схема 16. Структура наиболее активных *S*-алкилированных N^4 -замещённых-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тионов и -1,3,4-тиадиазол-2-тиона

Таблица 13.1. Фунгицидная активность наиболее активных 1,2,4-триазол-1-илметилазолов *in vitro*

№	R ₁	R ₂	Ингибирование роста фитопатогенных грибов, % (C=30 мг/мл)					
			<i>V. i.</i>	<i>R. s.</i>	<i>F. o.</i>	<i>F. m.</i>	<i>B. s.</i>	<i>S. s.</i>
54к	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ OCH ₂ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	76	68	57	100	75	40
56к	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ OCH ₂ CH ₂	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	47	80	71	73	64	49
57к	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ OCH ₂ CH ₂	фурфурил	43	54	57	48	57	28
66к	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ OCH ₂ CH ₂	-	100	100	80	77	81	54
66п	2-CH ₃ ,4-ClC ₆ H ₃ OCH ₂ CH ₂	-	100	100	69	58	80	30
63к	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ OCH ₂ CH ₂	-	52	92	49	60	80	55
63л	2,4,6-Cl ₃ C ₆ H ₂ OCH ₂ CH ₂	-	60	98	51	59	60	24
63р	2-Cl,5-CH ₃ C ₆ H ₃ OCH ₂ CH ₂	-	61	92	36	57	74	21
33гг	(4-FC ₆ H ₄) ₂ CH	-	77	51	73	87	61	18
Триадимефон*			41	43	77	87	44	61

* – 1-(4-хлорфеноксиди)-3,3-диметил-1-(1,2,4-триазол-1-ил) бутан-2-он

В результате направленной модификации 1,2,4-триазол-1-илметилазолов с введением фармакофорных групп и с увеличением расчётной липофильности молекул до попадания в интервал от 2 до 5 и следованию разработанной модели удалось значительно увеличить фунгицидную активность полученных соединений. При испытаниях на острую токсичность на кафедре фармакологии ФГБОУ ВО "Пермская государственная фармацевтическая академия" была выявлена их низкая или средняя токсичность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработаны методы синтеза 1,2,4-триазол-1-илметилазолов и их функциональных производных. Предложена модель 1,2,4-триазол-1-илметилазолов с потенциальными фунгицидными свойствами и показана ее предсказательная способность при работе по итерационной схеме: синтез 1,2,4-триазол-1-илметилазолов и их производных – фунгицидные испытания *in vitro* – выявление соединений лидеров – синтез. Данная модель подтверждена наличием высокой фунгицидной активности N^4 замещённых 3-[2-

(фенилокси)этилтио]-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазолов и 2-(феноксиэтилтио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазолов.

Полученные результаты позволят дополнить и расширить знания о зависимости фунгицидной активности от строения в рядах азолилметилазолов, найти новые перспективные фунгицидные препараты для защиты сельскохозяйственных культур.

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ ПО РАБОТЕ

1. Разработан четырёхстадийный метод синтеза 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тионов и 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов, циклизациями ключевых N⁴-замещенных-N¹-(1,2,4-триазол-1-илацетил)тиосемикарбазидов, которые в щелочной среде приводят к 1,2,4-триазол-3-тионам с выходами до 98%, а в кислой среде к 1,3,4-тиадиазол-2-аминам с выходом до 85%. В случае кислотной и основной циклоконденсаций N⁴-замещенных-N¹-(1,2,4-триазол-1-илацетил)семикарбазидов удается получить 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-оны и 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-амины с выходами до 46 и до 60% соответственно.

2. Выявлено, что наилучшим методом получения N-замещенных 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-аминов является циклоконденсация N⁴-замещенные-N¹-(1,2,4-триазол-1-илацетил)семикарбазидов под действием оксихлорида фосфора (V) с выходом до 73%.

3. Показано, что калиевая соль 2-(1H-1,2,4-триазол-1-илацетил)гидразинкарбодитионовой кислоты является ключевым исходным для получения множества продуктов циклоконденсации. В присутствии серной кислоты при охлаждении циклоконденсация приводит к 1,3,4-тиадиазол-2-тиону, при нагревании в спирте – к 1,3,4-оксадиазол-2-тиону, при нагревании с гидразин гидратом, в результате ANRORC реакции, – к 4-амино-1,2,4-триазол-3-тиону с выходом 40, 61 и 58 % соответственно.

4. Предложен одностадийный способ получения 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона сплавлением этилового эфира 2-(1,2,4-триазол-1-ил)уксусной кислоты с тиокарбазидом с выходом 46% по простоте и времени опережающий трехстадийный способ получения.

5. Разработаны два альтернативных метода получения N¹-замещенных-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолов с применением методов «клик химии». По методу Б, циклоконденсацией органических азидов с пропаргильным спиртом в присутствии каталитических количеств аскорбата меди получали 1,2,3-триазол-4-илметанола, соответствующие производные 1,2,3-триазол-4-илметилхлориды которыми алкилировали 1,2,4-триазол и получали целевые N¹-замещенные-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолы с выходом от 3 до 67%. По методу А, 1,2,4-триазол алкилировали пропаргилбромидом с последующим 1,3-диполярным циклоприсоединением с органическими азидами в присутствии более чем 1 экв. катализатора аскорбата меди с выходом от 27 до 42%. Выявлено, что при использовании метода А наибольшие суммарные выходы дают N¹-бензгидильные производные, а в случае метода Б - N¹-арил и – алкилпроизводные.

6. Установлено, в условиях варьирования растворителей и оснований, при S-алкилировании 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тионов и -1,3,4-тиадиазол-2-тиона первичными алкилгалогенидами селективно протекает S-алкилирование, с наибольшим выходом до 92% в системе *трет*-бутилат калия - ТГФ. Алкилирование 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона в ней не осуществимо и с высоким выходом до 90% проходит в системе триэтиламин – ацетон.

7. Разработан двухстадийный метод получения 5-алкилтио-4-арилденамино-3-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазолов основанный на последовательной конденсации 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона с ароматическими альдегидами и последующим их S-алкилированием первичными алкилгалогенидами в присутствии *трет*-бутилата калия в ТГФ с суммарным выходом от 45 до 68%.

8. В диссертационном исследовании получено 104 новых 1,2,4-триазол-1-илметилазолов и исследована фунгицидная активность 89 1,2,4-триазол-1-илметилазолов по отношению к шести видам фитопатогенных грибов и выявлены закономерности связи структура – фунгицидная активность:

а) 2-алкилтио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тионы являются более фунгитоксичными, чем их 1,3,4-оксадиазол- и 1,2,4-триазольные аналоги;

б) введение галогенфеноксипропилового заместителя приводит к увеличению фунгицидной активности.

Обнаружено, что наиболее перспективными являются N⁴-бензил-, N⁴-(4-хлорбензил)-3-[2-(3,4-дихлофенилокси)этилтио]-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазолы, 2-(3,4-дихлорфеноксипропил)тио-5-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол, 2-(2-метил-4-хлорфеноксипропил)тио-5-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол, превосходящие по фунгитоксичности эталон триадимефон.

Публикации, отражающие основное содержание диссертации

Публикации в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК и патенты РФ:

1. Патент РФ №2810785, С07D 403/06. 5-Алкилтио-4-арилденамино-3-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазолы, способ их получения и фунгицидные композиции на их основе / **Цаплин Г. В.**, Попков С. В., Шуракова А. О., Иванова Е. В., Семчукова М. И., Алексеенко А. Л./ заявитель и патентообладатель РХТУ им. Д.И. Менделеева. – № 2023110412; заявл. 24.04.23; опубл. 28.12.23, Бюл. № 1.

2. **Г. В. Цаплин** и др. Дизайн и синтез 2-алкилтио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазолов и их фунгицидная активность / Г. В. Цаплин, А. С. Золотухина, Е. А. Алексеева, А. Л. Алексеенко, С. В. Попков // Изв. АН. Сер. хим. — 2023. — Т. 72, № 9. — С. 2125–2132. (*Scopus, WoS*)

Eng. Trans. Tsaplin G.V. et al. Design and synthesis of 2-alkylthio-5-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3,4-thiadiazoles and their fungicidal activity / **G. V. Tsaplin**, A. S. Zolotukhina, E. A. Alekseeva et al. // Russian Chemical Bulletin. — 2023. — Vol. 72, no. 9. — P. 2125–2132. DOI: 10.1007/s11172-023-4007-7 (*Scopus, WoS*)

3. Патент РФ №2794339, C07D 413/06. 2-Алкилтио-5-(1H-1,2,4,-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазолы, способ их получения и фунгицидные композиции на их основе/ **Цаплин Г. В.**, Попков С. В., Казаков С. А., Семчукова М. И., Алексеенко А. Л./ заявитель и патентообладатель РХТУ им. Д.И. Менделеева. – № 2022107315; заявл. 21.03.22; опубл. 17.04.23, Бюл. № 11.
4. **Цаплин Г. В.**, Попков С. В. Внутримолекулярные ANRORC реакции в рядах диазолов с тремя гетероатомами // Журнал органической химии. — 2022. — Т. 58, № 1. — С. 6–22. (*Scopus, WoS*)
Eng. Trans. Tsaplin G.V., Popkov S. V. Intramolecular ANRORC reactions in the series of diazoles with three heteroatoms // Russian Journal of Organic Chemistry. — 2022. — Vol. 58, no. 1. — P. 1–14. DOI: 10.1134/S1070428022010018 (*Scopus, WoS*)
5. **Tsaplin G. V.** et al. Antioxidant activity and acute toxicity of new N⁴-substituted 5-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,2,4-triazole-3-thiones and S-derivatives / S. S. Zyкова, **G. V. Tsaplin**, V. S. Talismanov et al. // International Journal of Pharmaceutical Research, ISSN 0975-2366. — 2021. — Vol. 13, no. 1. — P. 309–313. DOI: 10.31838/ijpr/2021.13.01.056 (*Scopus*)
6. Патент РФ №2757808, C07D 417/06. 2-Алкилтио-5-(1H-1,2,4,-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазолы, способ их получения и фунгицидные композиции на их основе/ **Цаплин Г. В.**, Попков С. В., Орлова А. С., Алексеенко А. Л./ заявитель и патентообладатель РХТУ им. Д.И. Менделеева. – № 2020118114; заявл. 30.04.20; опубл. 21.10.21, Бюл. № 30, 20 с.
7. **Tsaplin G. V.** et al. Study of acute toxicity and antihypoxic activity of N⁴-substituted 5-(1,2,4-triazole-1-ylmethyl)-1,2,4-triazole-3-thiones / S. S. Zyкова, V. S. Talismanov, **G. V. Tsaplin**// International Journal of Pharmaceutical Research, ISSN 0975-2366. — 2019. — Vol. 11, no. 3. — P. 1189–1192. DOI: 10.31838/ijpr/2019.11.03.097 (*Scopus*)
8. Патент РФ №2668212, C07D 403/06. N⁴-Замещенные 3-алкилсульфанил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазолы, способ их получения, фунгицидные и рострегуляторные композиции на их основе / **Цаплин Г. В.** и др.; заявитель и патентообладатель РХТУ им. Д.И. Менделеева, г. Москва – № 2017139534; заявл. 14.11.17; опубл. 27.09.18, Бюл. № 27, 20 с.

Публикации в прочих изданиях:

9. **Цаплин Г. В.**, Шуракова А. О., Попков С. В. Изучение алкилирования 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона и его производных // Успехи в химии и химической технологии. — 2022. — Т. 36, № 8. — С. 152–154.
10. **Цаплин Г. В.** и др. Синтез 1-(2-арилоксиэтил)-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолов и их фунгицидная активность / Е. С. Битович, **Г. В. Цаплин**, А. Л. Алексеенко, С. В. Попков // Успехи в химии и химической технологии. — 2022. — Т. 36, № 8. — С. 117–119.
11. **Цаплин Г. В.**, Маркасов Г. В., Попков С. В. Получение продуктов циклоконденсации N⁴-замещенных-N¹-(1,2,4-триазол-1-илацетил)семикарбазидов в основной среде // Успехи в химии и химической технологии. — 2021. — Т. 35, № 7. — С. 104–106.

12. **Цаплин Г. В.**, Иванова Ю. С., Попков С. В. Методы получения N¹-замещенных-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолов и изучение их фунгицидной активности // Успехи в химии и химической технологии. — 2020. — Т. 34, № 8. — С. 44–46.
13. **Цаплин Г. В.**, Орлова А. С., Попков С. В. Синтез 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тиона и его S-алкил производных с потенциальной фунгицидной активностью // Успехи в химии и химической технологии. — 2019. — Т. 33, № 7. — С. 63–65.

Публикации в сборниках научных конференций

14. **Цаплин Г. В.**, Шуракова А. О., Климонов А. И., Башкалова Е. И., Маркасов Г. В., Алексеенко А. Л., Попков С. В. Дизайн и синтез азолилметилазолов с высокой фунгицидной активностью. I Междисциплинарная всероссийская молодежная научная школа-конференция с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты»: Всерос. конф. с межд. уч. (Казань 18-22 сентября 2023 г.) – Казань, 2023. – С. 118.
15. **Цаплин Г. В.**, Битович Е. С., Маркасов Г. В., Шуракова А. О., Алексеенко А. Л., Попков С. В. Бигетероциклические азольные препараты в медицине и сельском хозяйстве. Дизайн и синтез фунгицидов в рядах 1,2,4-триазол-1-илметилазолов. II Школа молодых ученых «Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации»: Всерос. конф. с межд. уч. (Москва 5-7 апр. 2022 г.) – Москва, 2022. - С. 86.
16. **Цаплин Г. В.**, Попков С. В. Поиск и дизайн новых 1,2,4-триазол-1-илметилазолов — современных высокоэффективных фунгицидов// IX молодежная конференция ИОХ РАН, посвященная 160-летию со дня рождения академика Н.Д. Зелинского: тезисы Всерос. конф. с межд. уч. (Москва 11-12 нояб. 2021 г.) – Москва, 2021. - С. 42.
17. **Цаплин Г. В.**, Маркасов Г. В., Попков С. В. Синтез и модификация N⁴-замещенных 1,2,4-триазол-илметил-1,2,4-триазол-3-онов// IX молодежная конференция ИОХ РАН, посвященная 160-летию со дня рождения академика Н.Д. Зелинского: тезисы Всерос. конф. с межд. уч. (Москва 11-12 нояб. 2021 г.) – Москва, 2021. - С. 196.
18. **Цаплин Г. В.**, Иванова Ю. С., Попков С. В. Синтез N¹-замещенных-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолов с потенциальной фунгицидной активностью // Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии: Материалы очных докладов Международной научной конференции (18–21 ноября 2020 г., Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия). — Т. 1. — Издательство АМБ Екатеринбург, 2020. — С. 219–220.
19. **Tsaplin G. V.**, Popkov S. V., Orlova A. S. Synthesis and antifungal activity of some 2-alkylthio-5-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3,4- thiadiazoles as CYP51 inhibitors // BCMS-RSC Postgraduate Symposium XIV : biological and medicinal chemistry symposium for postgraduates (7-11 december 2020, Thelnetnam, United Kingdom).