= ОРГАНИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ И ТЕХНОЛОГИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ =

УДК 547.792+547.793

ДИЗАЙН, СИНТЕЗ И ФУНГИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ 2-АЛКИЛТИО-5-(1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛМЕТИЛ)-1,3,4-ОКСАДИАЗОЛОВ

© Г. В. Цаплин¹, С. А. Казаков¹, М. И. Семчукова¹, Е. А. Алексеева¹, А. Л. Алексеенко^{1,2}, И. М. Чернега³, С. В. Попков^{1,4}

 ¹ Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева, 125047, г. Москва, Миусская пл., д. 9
² Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, 119991, г. Москва, Ленинский пр., д. 47
³ Ведущий научно-исследовательский институт химической технологии госкорпорации «Росатом», 111524, г. Москва, ул. Электродная, д. 2, стр. 1
⁴ Всероссийский научно-исследовательский институт фитопатологии, 143050, Московская обл., Одинцовский р-н, р.п. Большие Вяземы, ул. Институт, владение 5 E-mail: tsaplin.g.v@muctr.ru

> Поступила в Редакцию 27 ноября 2023 г. После доработки 29 декабря 2023 г. Принята к публикации 29 декабря 2023 г.

Разработан метод синтеза 2-алкилтио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазолов путем алкилирования 5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона β-бромфенетолами в присутствии триэтиламина в ацетоне с выходом до 90%. В результате испытаний целевых соединений на фунгицидную активность in vitro по отношению к шести видам фитопатогенных грибов разных таксономических классов выявлено, что S-галогенфеноксиэтилзамещенные производные превосходят эталон триадимефон по действию на Venturia inaequalis, Rhizoctonia solani и Bipolaris sorokiniana.

Ключевые слова: алкилирование; 1,3,4-оксадиазол-2-тион; 1,2,4-триазол; фунгицидная активность DOI: 10.31857/S0044461823120071; EDN: SBBHBT

Применение фунгицидных препаратов позволяет решать вопросы сохранения, качества и урожайности сельскохозяйственных культур, предотвращать загрязнение продукции микотоксинами [1]. Заражение сельскохозяйственной продукции микотоксинами приводит к серьезным последствиям для человека и животных: к отравлениям, возникновению аллергических реакций, образованию злокачественных опухолей и снижению иммунитета [2]. Одним из наиболее важных классов фунгицидов являются азолы, высокоэффективные системные препараты с низкими нормами расхода, низкой токсичностью и персистентностью. В последние годы вышли на рынок новые эффективные агрохимические и лекарственные препараты, такие как протиоконазол, эфиноконазол, изавуконазол и др. [3].

При разработке современных препаратов выявлена общая тенденция сочетания в структуре действующего вещества нескольких гетероциклов [3]. 1,2,4-Триазольный фрагмент выступает в качестве фармакофорной группы, а второй гетероцикл, соединенный через линкер (элемент, связывающий части молекулы и не оказывающий непосредственного влияния на биологическую активность вещества), за счет образования дополнительных связей в активном сайте фермента обеспечивает эффективное действие препарата. Липофильная часть молекулы действующего вещества представлена арилсодержащим фрагментом, отвечающим за моделирование ланостерина. Этот подход использовался при разработке таких фунгицидов, как пропиконазол (I), мефентрифлуконазол (II), тиоконазол (III) [4, 5]. Классический подход к дизайну азольных препаратов применяется в настоящее время, типичным примером может служить выпущенный компанией BASF препарат мефентрифлуконазол, который отсутствует на рынке химических средств защиты растений в Российской Федерации. Он не содержит в своей структуре фрагмент второго гетероцикла, однако включает удлиненный липофильный фрагмент с дополнительным ароматическим кольцом [6].



Молекулярная модель азольных препаратов, основанная на введении дополнительных гетероциклов, таких как 1,2,4-триазол, пиримидин, тиазол, вместо неароматических гетероциклов, показала свою эффективность, так как такие производные нашли широкое применение в медицинской химии в качестве лекарственных препаратов для лечения микозов [7, 8].

Дизайн азольных препаратов, основанный на введении дополнительных гетероциклов, таких как 1,2,4-триазол, пиримидин, тиазол, вместо неароматических гетероциклов, привел к разработке целого нового поколения препаратов для лечения микозов человека и животных, однако на данный момент не привел к разработке новых химических средств защиты растений.

Исходя из современных тенденций разработки азольных фунгицидов, мы предложили новую молекулярную модель азолов — соединений-ингибиторов СҮР51, основанную на протяженных соединениях, содержащих в своем составе 1,2,4-триазол, соединенный линкером со вторым азотсодержащим гетероциклом и липофильной частью [9]. Наша молекулярная модель азолов уже показала свою эффективность при разработке новых фунгицидов в ряду полученных нами 3-алкилтио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазолов [10]. Важным свойством является низкая токсичность соединений подобного строения [11, 12].

Цель исследования — разработка дизайна и синтез новых фунгицидов на основе замещенных фенетолов, содержащих в структуре 1,2,4-триазол, 1,3,4-оксадиазол-2-тион и липофильный стерин-моделирующий фрагмент.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С записаны на спектрометре магнитного резонанса Bruker 300 МГц.

Масс-спектры получены на жидкостном хроматографе с масс-спектрометром высокого разрешения QExactive (ThermoScientific) в режиме электрораспылительной ионизации при атмосферном давлении. Колонка HYPERSILGoldaQ (ThermoScientific) длиной 150 мм, внутренним диаметром 2.1 мм, подвижная фаза — ацетонитрил-вода-муравьиная кислота (99:1:0.1), напряжение на капилляре — 4000 В, в режиме полного ионного тока при регистрации положительных ионов в диапазоне 80–750 Да с разрешением 35 000.

В работе использовали триазол (99.5%, Acros Organics, кат. № 139285000), этилхлорацетат (99%, Acros Organics, кат. № 118220010), гидразин гидрат (98%, Alfa Aesar, кат. № А14005.36), сероуглерод (99.5%, Panreac, кат. № 161244.1611), триэтиламин (99%, Acros Organics, кат. № 157910010), метилиодид (99%, Acros Organics, кат. № 122375000), бензилбромид (98%, Acros Organics, кат. № 105871000), *n*-хлорбензилхлорид (Acros Organics, кат. № 150242500), 1-(2-бромэтокси)-2-фторбензол (97%, BDLpharm, кат. № BD49860), 1-(2-бромэтокси)-4-хлорбензол (98%, BDLpharm, кат. № BD49870), 4-(2-бромэтокси)-1-бромбензол (98%, BDLpharm, кат. № BD49876), 1-(2-бромэтокси)-4-нитробензол (100%, Sigma-Aldrich, кат. № РН010955), 4-(2-бромэтокси)-1,2дихлорбензол (95%, BDLpharm, кат. № BD01111988), 2-(2-бромэтокси)-1,3,5-трихлорбензол (95%, BDLpharm, кат. № BD60944), 1-(2-бромэтокси)-4-метилбензол (Sigma-Aldrich, кат. № РН000131), 1-(2-бромэтокси)-4-хлор-2-метилбензол (98%, BDLpharm, кат. № BD01792642), 2-(2-бромэтокси)-1-хлор-4-метилбензол (95%, BDLpharm, кат. № BD275066), 1-(2-бромэтокси)-2-метоксибензол (97%, BDLpharm, кат. № BD61130), 1-(2-бромэтокси)-4-метоксибензол (Sigma-Aldrich, кат. № РН009793), соляную кислоту (х.ч., ООО «Компонент-Реактив», ГОСТ 3118–77), КОН (х.ч., АО «ЭКОС-1»), Р₂О₅ (ч., ООО «Компонент-Реактив»), К₂СО₃ (х.ч., ООО «Компонент-Реактив»), MgSO₄ безводный (96%, Рапгеас, кат № 212486.1211).

В качестве растворителей были использованы ацетонитрил (х.ч., ООО «Компонент-Реактив»), изопропиловый спирт (х.ч., ООО «Компонент-Реактив»), ацетон (х.ч., ООО «Компонент-Реактив»,), хлороформ (х.ч., ООО «Компонент-Реактив»), диэтиловый эфир (99.7%, Panreac, кат. № 132770.0311), этиловый спирт (ООО ТД «Химмед», СР10288-08-1-BULK).

При проведении фунгицидных испытаний был использован Агар-Агар 900 (Е406) (Zhenpai Hydrocolloids Co. Ltd, кат. № ZP202108152).

Этил 1H-(1,2,4-триазол-1-ил)ацетат. К раствору 0.3 моль 1,2,4-триазола в 180 мл ацетонитрила добавляли 0.309 моль карбоната калия и кипятили в течение 30 мин, затем прикапывали 0.295 моль этилхлорацетата так, чтобы температура реакционной массы не превышала 60°С. Далее массу кипятили в течение 5 ч, осадок отфильтровывали, а растворитель отгоняли на роторно-пленочном испарителе в вакууме водоструйного насоса. Остаток разделяли фракционной перегонкой в вакууме масляного насоса. Получили 29.25 г (63%) этил(1H-1,2,4-триазол-1-ил)ацетата с $T_{\text{кип}} = 115-125^{\circ}\text{C}$ (0.15 Topp), по литературным данным $T_{\text{кип}} = 94-110^{\circ}\text{C}$ (0.13 Topp) [13]. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.22 т (3H, CH₃, ³J = 7.4 Гц), 4.18 кв (1H, <u>CH₂CH₃</u>, ³J = 7.4 Гц), 5.21 с [2H, <u>CH₂C(O)]</u>, 8.02 с (1H, C⁵H_{Trz}), 8.54 с (1H, C³H_{Trz}).

2-(1H-1,2,4-Триазол-1-ил)ацетгидразид (1). К раствору 0.065 моль этил(1H-1,2,4-триазол-1ил)ацетата в 25 мл этанола добавляли 0.1625 моль 98%-ного гидразин гидрата и кипятили в течение 6 ч. Растворитель удаляли на роторно-пленочном испарителе в вакууме водоструйного насоса. Образовавшийся осадок перекристаллизовывали из изопропанола. Получили 6.03 г (66%) 2-(1H-1,2,4триазол-1-ил)ацетгидразида (1) с $T_{пл}$ = 118–119°С, по литературным данным $T_{пл}$ = 119–120°С [14]. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 4.85 с (2H, CH₂), 7.97 с (1H, C⁵H_{Trz}), 8.51 с (1H, C³H_{Trz}), 9.46 с (1H, NH).

Калиевая соль 2-(1H-1,2,4-триазол-1-илацетил)гидразинкарбодитионовой кислоты (2). К раствору 0.028 моль 2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)ацетгидразида и 0.056 моль 85% гидроксида калия в 100 мл этанола по каплям добавляли раствор 0.056 моль сероуглерода в 8 мл этанола. Реакционную массу перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, осадок отфильтровывали и сушили в пистолете Фишера над пятиокисью фосфора. Получили 9.58 г (98%) калиевой соли 2-(1H-1,2,4-триазол-1-илацетил)гидразинкарбодитионовой кислоты (2) с $T_{пл} = 189-191^{\circ}$ С. Спектр ЯМР ¹³С, δ , м. д.: 43.48 (CH₂), 151.50 (C³_{Trz}), 151.62 (C⁵_{Trz}), 159.81 (C=S), 161.91 (C—S).

5-(1Н-1,2,4-Триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-тион (3). Раствор 4 ммоль калиевой соли 2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илацетил)гидразинкарбодитионовой кислоты (2) в 65 мл этанола кипятили в течение 9 ч, реакционную массу подкисляли 4.9 мл 3%-ного раствора хлороводорода в изопропиловом спирте. Полученный осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Получили 0.44 г (61%) 5-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2тиона (3) с $T_{пл} = 190-191$ °С, по литературным данным $T_{\Pi\Pi} = 194-195^{\circ}C$ [15]. Спектр ЯМР ¹Н, δ , м. д.: 3.28 уш.с (1H, NH), 5.68 с (2H, CH₂), 8.09 с (1H, С₅H_{Trz}), 8.70 с (1H, C₃H_{Trz}). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м. д.: 43.9 (C-6), 145.42 (C-2), 152.39 (C-3), 158.32 (C-10, С-7). Масс-спектрометрия высокого разрешения, ионизация электрораспылением (ИЭР): рассчитано m/z [M⁺] = 183.0215, найдено m/z [C₅H₅N₅OS⁺] = = 183.0222.

Общая методика получения 2-алкилтио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазолов (4). Смесь 0.546 ммоль алкилгалогенида, 0.546 ммоль 5-(1Н-1,2,4-триазол-1-метил)-1,3,4-оксадиазол-2тиона (3) и 0.546 ммоль триэтиламина в 3 мл ацетона кипятили с обратным холодильником 4-24 ч (табл. 1). Реакционную массу охлаждали, растворитель удаляли на РПИ в вакууме водоструйного насоса, а к остатку добавляли 4 мл воды и 4 мл хлороформа. Отделяли органическую фазу, водный слой промывали хлороформом (2 × 4 мл). Органические фазы объединяли и сушили над сульфатом магния, затем осушитель отфильтровывали, хлороформ удаляли на роторно-пленочном испарителе. К остатку добавляли 3 мл диэтилового эфира. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром.

2-Метилтио-5-[(1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол (4а), выход 0.06 г (57%), $T_{пл}$ = 129–132°С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.51 с (3H, (CH₃S), 5.82 с (2H, CH₂N), 8.06 с (1H, C⁵H_{Trz}), 8.73 с (1H, C³H_{Trz}). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м. д.: 14.76 (C-13), 43.50 (C-6), 145.68 (C-2), 152.63 (C-3), 162.95 (C-10), 166.15 (C-7). Масс-спектрометрия высокого разрешения, ИЭР: рассчитано *m*/*z* [M + H⁺] = 198.0449, найдено *m*/*z* [C₆H₇N₅OS + H⁺] = 198.0455.

2-Бензилтио-5-[(1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол (4b), выход 0.09 г (64%), $T_{пл1} = 87-90$ °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 4.48 с (2H, SCH₂C₆H₅), 5.83 с (2H, CH₂N_{Trz}), 7.31 м (3H, CH_Ar), 7.38 м (2H, CH_Ar), 8.08 с (1H, CH⁵_{Trz}), 8.73 с (1H, CH³_{Trz}). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м. д.: 36.29 (С-13), 43.50 (С-6), 128.23 (С-15, С-19), 129.01 (С-16, С-18), 129.44 (С-17), 136.82 (С-14), 145.62 (С-2), 152.61 (С-3), 163.16 (С-7, С-10). Масс-спектрометрия высокого разрешения, ИЭР: рассчитано m/z [M + H⁺] = 274.076, найдено m/z [C₁₂H₁₁N₅OS + H⁺] = 274.078.

2-{[(4-Хлорфенил)метил]тио}-5-[(1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол (4с), выход 0.07 г (42%), $T_{пл} = 97-100$ °С. Спектр ЯМР ¹Н, б, м. д.: 4.47 с (2H, S<u>CH</u>₂C₆H₄), 5.82 с (2H, <u>CH</u>₂N), 7.39 м (2H, 4CH_{Ar}), 8.07 с (1H, C⁵H_{Trz}), 8.72 с (1H, C³H_{Trz}). Спектр ЯМР ¹³С, б, м. д.: 31.83 (С-13), 43.50 (С-6), 117.64 (С-16, С-18), 125.51 (С-15, С-19), 130.00 (С-17), 137.10 (С-14), 145.64 (С-2), 152.63 (С-3), 163.16 (С-10), 165.04 (С-7). Масс-спектрометрия высокого разрешения, ИЭР: расчитано m/z [M + H⁺] = 308.0373, найдено m/z [C₁₂H₁₀ClN₅OS + H⁺] = 308.0380.

2-{[2-(2-Фторфенокси)этил]тио}-5-[(1H-1,2,4триазол-1-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол (4d), выход 0.15 г (85%), T_{пл} = 79–82°С. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д.: 3.69 т (2H, S<u>CH</u>₂CH₂O, J³ = 6.2 Гц), 4.31 т (2H, SCH₂<u>CH</u>₂O, J³ = 6.23 Гц), 5.83 с (2H, CH₂N_{Trz}), 7.1 м (4H, 4CH_{Ar}), 8.04 с (1H, C⁵H_{Trz}), 8.72 с (1H, C³H_{Trz}). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м. д.: 31.80 (C-1), 40.10 (C-7), 67.26 (C-14), 116.51 (C-18), 116.67 (C-21), 122.13 (C-19), 125.35 (C-20), 145.61 (C-3), 151.13 (C-16, C-17), 153.2 (C-4), 163.13 (C-12), 164.98 (C-8). Масс-спектрометрия высокого разрешения, ИЭР: рассчитано *m*/*z* [M + H⁺] = 322.0774, найдено *m*/*z* [C₁₃H₁₁FN₅O₂S + H⁺] = 322.0783.

2-{[2-(4-Хлорфенокси)этил]тио}-5-[(1H-1,2,4триазол-1-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол (4е), выход 0.17 г (90%), $T_{\Pi\Pi}$ = 80–83°С. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д.: 3.64 т (2H, S<u>CH</u>₂CH₂O J³ = 5.86 Гц), 4.3 т (2H, SCH₂<u>CH</u>₂O, J³ = 5.13 Гц), 5.83 с (1H, CH₂N_{Trz}), 6.95 д (2H, 2CH_Ar, J³ = 8.85 Гц), 7.32 д (2H, 2CH_Ar, J³ = 8.85 Гц), 8.05 с (1H, C⁵H_{Trz}), 8.73 с (1H, C³H_{Trz}). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м. д.: 31.85 (C-1), 43.51 (C-7), 66.60 (C-14), 116.76 (C-21, C-17), 125.22 (C-19), 129.76 (C-18, C-20), 145.64 (C-3), 152.60 (C-4), 157.17 (C-16), 163.14 (C-12), 164.99 (C-8). Масс-спектрометрия высокого разрешения, ИЭР: рассчитано *m*/*z* [M + H⁺] = 338.0478, найдено *m*/*z* [C₁₃H₁₂ClN₅O₂S + H⁺] = 338.0476.

2-{[2-(4-Бромфенокси)этил]тио}-5-[(1H-1,2,4триазол-1-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол (4f), выход 0.11 г (52%), $T_{\Pi\Pi} = 84-87^{\circ}$ С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.62 д (2H, S<u>CH</u>₂CH₂O $J^3 = 5.86$ Гц), 4.30 д (2H, SCH₂<u>CH</u>₂O, $J^3 = 5.86$ Гц), 5.83 с (2H, CH₂N_{Trz}), 6.89 д (2H, 2CH_{Ar}, $J^3 = 8.8$ Гц), 6.95 д (2H, 2CH_{Ar}, $J^3 = 8.79$ Гц), 8.06 с (1H, C⁵H_{Trz}), 8.73 с (1H, C³H_{Trz}). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м. д.: 31.84 (C-1), 43.51 (C-7), 66.53 (C-14), 117.29 (C-19), 117.45 (C-17, C-21), 132.66 (C-18, C-20), 152.66 (C-3, C-4), 157.62 (C-16), 163.13 (C-12), 164.99 (C-8). Масс-спектрометрия высокого разрешения, ИЭР: рассчитано m/z [M + H⁺] = 381.9973, найдено m/z [C₁₃H₁₂BrN₅O₂S + H⁺] = 381.9975.

2-{[2-(4-Нитрофенокси)этил]тио}-5-[(1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол (4g), выход 0.15 г (79%), $T_{пл} = 97-100$ °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.68 т (2H, S<u>CH</u>₂CH₂O, J³ = 5.9 Гц), 4.47 т (3H, SCH₂<u>CH</u>₂O, J³ = 5.9 Гц), 5.84 с (2H, CH₂N), 7.15 д (2H, 2CH_A, J³ = 9.5 Гц), 8.07 с (1H, C⁵H_{Trz}), 8.21 д (2H, 2CH_A, J³ = 9.5 Гц), 8.74 с (1H, C³H_{Trz}). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м. д.: 31.65 (C-1), 43.50 (C-7), 67.20 (C-14), 115.55 (C-17, C-21), 126.34 (C-18, C-20), 141.64 (C-19), 145.61 (C-3), 152.61 (C-4), 163.19 (C-12), 163.55 (C-16), 164.87 (C-8). Масс-спектрометрия высокого разрешения, ИЭР: рассчитано m/z [M + H⁺] = 349.0719, найдено m/z [C₁₃H₁₁N₆O₄S + H⁺] = 349.0722.

2-{[2-(3,4-Дихлорфенокси)этил]тио}-5-[(1H-1,2,4триазол-1-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол (4h), выход 0.13 г (64%), $T_{пл} = 68-71$ °С. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д.: 3.71 т (2H, S<u>CH</u>₂CH₂O, $J^3 = 5.86$ Гц), 4.4 т (2H, SCH₂<u>CH</u>₂O, $J^3 = 5.86$ Гц), 5.83 с (2H, CH₂N_{Trz}), 7.22 м (2H, 2CH_Ar), 7.36 с (1H, 1CH_Ar), 8.06 с (1H, C⁵H_{Trz}), 8.73 (1H, C³H_{Trz}). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м. д.: 31.66 (C-1), 43.51 (C-7), 67.66 (C-14), 115.77 (C-21), 116.03 (C-17), 125.45 (C-19), 129.82 (C-18), 145.59 (C-3), 152.52 (C-4), 152.85 (C-16), 163.07 (C-12), 164.95 (C-8). Масс-спектрометрия высокого разрешения, ИЭР: рассчитано *m/z* [M + H⁺] = 372.0089, найдено *m/z* [C₁₃H₁₀C₁₂N₅O₂S + H⁺] = 372.0095.

2-[(1H-1,2,4-Триазол-1-ил)метил]-5-{[2-(2,4,6трихлорфенокси)этил]тио}-1,3,4-оксадиазол (4i), выход 0.12 г (55%), $T_{пл}$ = 101–104°С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.66 т (2H, S<u>CH</u>₂CH₂O, J^3 = 5.86 Гц), 4.38 т (2H, SCH₂<u>CH</u>₂O, J^3 = 5.86 Гц), 5.83 с (2H, CH₂N_{Trz}), 7.71 с (2H, 2CH_Ar), 8.05 с (1H, C⁵H_{Trz}), 8.72 с (1H, C³H_{Trz}). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м. д.: 32.34 (C-1), 43.50 (C-7), 71.58 (C-14), 129.42 (C-19), 129.71 (C-17, C-18, C-20, C-21), 145.58 (C-3), 149.93 (C-16), 152.58 (C-4), 163.10 (C-12), 164.90 (C-8). Масс-спектрометрия высокого разрешения, ИЭР: рассчитано *m*/*z* [M + H⁺] = 405.9699, найдено *m*/*z*[C₁₃H₉Cl₃N₅O₂S + H⁺] = 405.9698.

2-{[2-(4-Метилфенокси)этил]тио}-5-[(1H-1,2,4триазол-1-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол (4j), выход 0.11 г (64%), $T_{пп}$ = 96–99°С. Спектр ЯМР ¹Н, δ , м. д.: 2.23 с (3H, C<u>H</u>₃C₆H₄O, J^3 = 5.86 Гц), 3.61 т (2H, S<u>CH</u>₂CH₂O, J^3 = 5.86 Гц), 4.26 т (3H, SCH₂<u>CH</u>₂O, J^3 = 5.86 Гц), 5.82 с (2H, CH₂N_{Trz}), 6.81 м (2H, 2CH_Ar), 7.08 м (2H, 2CH_Ar), 8.06 с (1H, C⁵H_{Trz}), 8,72 с (1H, C³H_{Trz}). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м. д.: 20.53 (C-22), 32.00 (C-1), 43.50 (C-7), 66.19 (C-14), 115.01 (C-17, C-21), 130.33 (C-18, C-20), 145.59 (C-3), 152.60 (C-4), 156.20 (C-16), 163.12 (C-8), 165.82 (C-8). Масс-спектрометрия высокого разрешения, ИЭР: рассчитано *m*/*z* [M + H⁺] = 318.1025, найдено *m*/*z* [C₁₄H₁₅N₅O₂S + H⁺] = 318.1032.

2-[(1H-1,2,4-Триазол-1-ил)метил]-5-{[2-(4-хлор-2-метилбензол)этил]тио}-1,3,4-оксадиазол (4k), выход 0.06 г (32%), $T_{пл} = 83-86$ °С. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.04 с (3H, <u>CH</u>₃C₆H₃), 3.66 г (2H, S<u>CH</u>₂CH₂O, $J^3 = 5.86$ Гц), 4.31 г (2H, SCH₂CH₂O, $J^3 = 5.86$ Гц), 5.82 с (2H, 2CH₂N_{Trz}), 6.97 д (1H, CH_{Ar}, $J^3 = 8.06$), 7.2 м (2H, 2CH₄r), 8.06 с (1H, C⁵H_{Trz}), 8.72 с (1H, C³H_{Trz}). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м. д.: 15.93 (C-23), 32.04 (C-1), 43.47 (C-7), 66.69 (C-14), 113.58 (C-21), 124.73 (C-20), 126.90 (C-19), 128.83 (C-17), 130.43 (C-18), 145.62 (C-3), 152.50 (C-4, C-16), 155.29 (C-12), 163.09 (C-8). Масс-спектрометрия высокого разрешения, ИЭР: рассчитано *m*/*z* [M + H⁺] = 352.0635, найдено *m*/*z* [C₁₄H₁₃ClN₅O₂S + H⁺] = 352.0641. 2-{[2-(1-Хлор-4-метилбензол)этил]тио}-5-[(1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол (4l), выход 0.12 г (60%), $T_{\Pi\Pi}$ = 74–77°С. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д.: 2.29 с (3H, CH₃), 3.61 т (2H, S<u>CH₂CH₂O</u>, J^3 = 5.9 Гц), 4.27 т (2H, SCH₂<u>CH₂O</u>, J^3 = 5.9 Гц), 5.83 с (2H, CH₂N_{Trz}), 6.74 д (1H, CH_{Ar}, J^3 = 8.8 Гц), 6.93 м (1H, 1CH_{Ar}), 7.27 д (1H, 1CH_{Ar}, J^3 = 8.8 Гц), 8.06 с (1H, C⁵H_{Trz}), 8.73 с (1H, C³H_{Trz}). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м. д.: 20.19 (C-23), 31.84 (C-1), 43.53 (C-7), 68.46 (C-14), 117.66 (C-21), 117.88 (C-17), 125.51 (C-19), 129.98 (C-18), 137.07 (C-20), 145.61 (C-3), 152.52 (C-4), 157.07 (C-16), 163.13 (C-12), 165.01 (C-8). Масс-спектрометрия высокого разрешения, ИЭР: рассчитано m/z [M + H⁺] = 352.0635, найдено m/z[C₁₄H₁₃ClN₅O₂S + H⁺] = 352.0641.

2-{[2-(2-Метоксифенокси)этил]тио}-5-[(1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол (4m), выход 0.13 г (71%), $T_{\Pi\Pi}$ = 87–90°С. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д.: 3.62 т (2H, S<u>CH</u>₂CH₂O, J^3 = 5.86 Гц), 3.75 с (3H, <u>CH</u>₃OC₆H₄), 4.27 т (2H, SCH₂<u>CH</u>₂O, J^3 = 5.86 Гц), 5.83 с (2H, CH₂N_{Trz}), 6.69 м (3H, 3CH_{Ar}), 6.96 м (1H, CH_{Ar}), 8.06 с (1H, C⁵H_{Trz}), 8.73 с (1H, C³H_{Trz}). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м. д.: 25.43 (C-23), 31.80 (C-1), 40.15 (C-7), 67.56 (C-14), 116.59 (C-18), 116.67 (C-21), 122.14 (C-19), 125.39 (C-20), 145.54 (C-3), 151.11 (C-16, C-17), 153.22 (C-4), 163.39 (C-12), 164.99 (C-8). Масс-спектрометрия высокого разрешения, ИЭР: рассчитано *m*/*z* [M + H⁺] = 322.0774, найдено *m*/*z* [C₁₄H₁₄N₅O₃S + H⁺] = 322.0776.

2-{[2-(4-Метоксифенокси)этил]тио}-5-[(1H-1,2,4триазол-1-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол (4n), выход 0.12 г (66%), $T_{пп}$ = 56–59°С. Спектр ЯМР ¹Н, δ , м. д.: 3.70 с (3H, <u>CH</u>₃OC₆H₄), 3.77 г (2H, SCH₂<u>CH</u>₂O, J^3 = 5.13 Гц), 4.25 г (2H, SCH₂<u>CH</u>₂O, J^3 = 5.13 Гц), 5.83 с (2H, CH₂N_{Trz}), 6.88 м (4H, 4CH_{Ar}), 8.06 с (1H, C⁵H_{Trz}), 8.73 с (1H, C³H_{Trz}). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м. д.: 25.23 (C-23), 31.12 (C-1), 43.45 (C-7), 67.00 (C-14), 115.04 (C-17, C-21), 126.50 (C-18, C-20), 142.64 (C-19), 145.99 (C-3), 152.60 (C-4), 163.11 (C-12), 163.22 (C-16), 164.49 (C-8). Масс-спектрометрия высокого разрешения, ИЭР: рассчитано *m*/*z* [M + H⁺] = 334.0974, найдено *m*/*z* [C₁₄H₁₄N₅O₃S + H⁺] = 334.0977.

Синтезированные 1,2,4-триазол-1-илметилазолы были испытаны на фунгицидную активность *in vitro* по общеизвестной методике [16] на шести фитопатогенных грибах: *Sclerotinia sclerotiorum* возбудителе белых гнилей, *Fuzarium oxysporum*, *Fuzarium moniliforme* — возбудителях фузариозов, *Rhizoctonia solani* — возбудителе ризоктониоза, *Bipolaris sorociniana* — возбудителе корневых гнилей и *Venturia inaequalis* — возбудителе парши яблонь, полученных в центре коллективного пользования «Государственная коллекция фитопатогенных микроорганизмов и сортов-идентификаторов (дифференциаторов) патогенных штаммов микроорганизмов» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт фитопатологии». В качестве питательной среды использовался картофеле-сахарозный агар (Агар-Агар 900, Е406). Действие препаратов на радиальный рост мицелия определяли растворением соединения в ацетоне и внесением аликвоты в стерильный картофеле-сахарозный агар в асептических условиях при 50°С до концентрации 30 мг·л⁻¹ по действующему веществу. Полученные при этом среды разливали в чашки Петри. Конечная концентрация ацетона в контрольных растворах с действующими веществами составила 1%. В чашки Петри, содержащие 15 мл агаровой среды, наносили иглой культуры грибов на агаровую поверхность. Образцы выдерживали в инкубаторе при 25°С и измеряли радиальный рост мицелия через 3 сут. Изучали действие препаратов на радиальный рост мицелия в сравнении с широко применяемым фунгицидом триадимефоном. Процент ингибирования роста мицелия (%инг) рассчитывали по Эбботу:

%инг = $[(Дк - До)/Дк] \cdot 100\%$,

где Дк — диаметр колоний гриба в контрольной среде, До — диаметр колоний гриба в среде с исследуемым веществом (4a-n). Расчет липофильности целевых соединений (lgP) проводили в пакете программ ACD Labs [ACD/ ChemSketch (Freeware) 2022.2.3, ACD/ Labs 2022.2.3 (File version C45E41, Build 130928, 16 Dec 2022)] в автоматическом режиме.

Обсуждение результатов

Для получения целевых 2-алкилтио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазолов (4a-n) разработана трехстадийная схема синтеза (схема I), основанная на использовании полученного по литературной методике 2-(1,2,4-триазол-1-ил)ацетгидразида (1) [13, 14].

Исходный ацетгидразид (1) можно получить в две стадии с суммарным выходом 41% последовательным алкилированием 1,2,4-триазола этилхлорацетатом в присутствии основания с последующим введением промежуточного этил(1H-1,2,4-триазол-1-ил)ацетата в реакцию с гидразин гидратом с образованием гидразида (1) (схема II).

При взаимодействии 2-(1,2,4-триазол-1-ил)ацетгидразида (1) с сероуглеродом в присутствии гидроксида калия в абсолютном этаноле образуется калиевая соль 2-(1H-1,2,4-триазол-1-илацетил) гидразинкарбодитионовой кислоты (2) с выходом 98%. Далее калиевую соль (2) кипятят в этаноле в течение 20 ч до прекращения выделения сероводорода. Последующее подкисление 3%-ным раствором хлороводорода в изопропиловом спир-





те приводит к получению ключевого 5-(1H-1,2,4триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона (3) с выходом 61%.

Дальнейшее алкилирование соединения (3) первичными алкилгалогенидами в системе триэтиламин–ацетон приводит к получению ряда 2-алкилтио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазолов (4a–n) с выходом до 90%. Алкилирование бензилгалогенидами протекает несколько медленнее, чем β-бромфенетолами. Реакция бензилирования осложняется образованием низкомолекулярных продуктов, но позволяет получить целевые соединения с выходом до 90% (табл. 1). Использование в данной реакции сильных оснований, таких как алкоголяты щелочных металлов, в протонных и апротонных растворителях приводит к осмолению исходного 1,3,4-оксадиазол-2-тиона (3).

Введение заместителей к экзоциклическому атому серы значительно увеличивает как активность, так и липофильность 2-алкилтио-5-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазолов (4а-n). К сожалению, выявить зависимость фунгитоксичности от липофильности (изменяется от 0.84 до 2.7) в ряду соединений (4а-n) не удалось. Наибольшую фунгитоксичность соединения этого ряда проявляют по отношению к фитопатогену Rhizoctonia solani, в ряде случаев подавляя рост его мицелия полностью (4b), (4e-g), (4n). Также по фунгицидной активности некоторые соединения превосходят эталон триадимефон по отношению к возбудителям парши яблони (Venturia inaequalis) и пятнистости листьев ячменя (Bipolaris sorokiniana) [соединения (4с), (4g-i), (4l)]. Стоит отметить, что наибольшую активность ко всем трем вышеупомянутым фитопатогенам проявляют S-галогенфеноксиэтилзамещенные производные (4e), (4f), (4h), (4i) (табл. 2). Арилоксиэтильный фрагмент присутствует в молекуле фунгицидного препарата прохлораз, феноксиэтилтриазолов и др., значитель-

	Выход 2-алкилтио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазолов (4а–n)	
Соединение	Название вещества	Выход, %
4a)	2-Метилтио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол	57
4b)	2-Бензилтио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол	64
4c)	2-(4-Хлорбензил)тио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол	42
4d)	2-(2-Фторфенилоксиэтил)тио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол	85
4e)	2-(4-Хлорфенилоксиэтил)тио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол	90
4f)	2-(4-Бромфенилоксиэтил)тио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол	52
4g)	2-(4-Нитрофенилоксиэтил)тио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол	79
4h)	2-(3,4-Дихлорфенилоксиэтил)тио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол	64
4i)	2-(2,4,6-Трихлорфенилоксиэтил)тио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол	55
4g)	2-(4-Метилфенилоксиэтил)тио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол	64
4k)	2-(2-Метил-4-хлорфенилоксиэтил)тио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол	32
4l)	2-(2-Хлор-5-метилфенилоксиэтил)тио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол	60
4m)	2-(2-Метоксифенилоксиэтил)тио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол	71
4n)	2-(4-Метоксифенилоксиэтил)тио-5-(1.2.4-триазол-1-илметил)-1.3.4-оксалиазол	66

Таблица 1 Выход 2-алкилтио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазолов (4а-п)

Таблица 2

	Фунгицидные испь	лтания соеди	инений (3), (4	a-n) in vitro	$(c = 30 \text{ MF} \cdot \mathrm{JT})$	(1		
			Подавлени	ие развития фи	топатогенных	грибов, %		Расчетная
Соединение	Название вещества	Venturia inaequalis	Rhizoctonia solani	Fusarium oxysporum	Fusarium moniliforme	Bipolaris sorokiniana	Sclerotinia sclerotiorum	липофильность (lgP)*
(3)	5-(1,2,4-Триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол- 2-тион	1	28	9	6	25	5	$0.26 \pm 0,72$
(4a)	2-Метилтио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)- 1,3,4-оксадиазол	25	97	18	25	6	24	$0.97 \pm 0,63$
(4b)	2-Бензилтио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)- 1,3,4-оксадиазол	33	100	20	30	41	6	$0.81 \pm 0,64$
(4c)	2-(4-Хлорбензил)гио-5-(1,2,4-триазол-1-илме- тил)-1,3,4-оксадиазол	39	47	19	31	64	13	$1.40 \pm 0,64$
(4d)	2-(2-Фторфенилоксиэтил)тио-5-(1,2,4-три- азол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол	24	50	10	25	45	13	$0.95 \pm 0,67$
(4e)	2-(4-Хлорфенилоксиэтил)тио-5-(1,2,4-три- азол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол	43	100	23	39	31	13	$1.63 \pm 0,64$
(4f)	2-(4-Бромфенилоксиэтил)тио-5-(1,2,4-три- азол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол	06	100	54	67	34	27	$1.98 \pm 0,67$
(4g)	2-(4-Нитрофенилоксиэтил)тио-5-(1,2,4-три- азол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол	55	100	33	50	58	18	$0.84 \pm 0,64$
(4h)	2-(3,4-Дихлорфенилоксиэтил)тио-5-(1,2,4- триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол	52	92	49	60	80	55	$2.34 \pm 0,73$
(4i)	2-(2,4,6-Трихлорфенилоксиэтил)тио-5-(1,2,4- триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол	60	98	51	59	60	24	2.76 ± 0.76
(4j)	2-(4-Метилфенилоксиэтил)тио-5-(1,2,4-три- азол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол	29	40	16	21	25	13	$1.41 \pm 0,64$
(4k)	2-(2-Метил-4-хлорфенилоксиэтил)тио-5- (1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол	51	82	44	55	50	21	$2.09 \pm 0,64$
(41)	2-(2-Хлор-5-метилфенилоксиэтил)тио-5- (1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол	61	92	36	57	74	21	$1.95 \pm 0,66$
(4m)	2-(2-Метоксифенилоксиэтил)тио-5-(1,2,4-три- азол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол	34	39	6	27	42	11	$0.77 \pm 0,64$
(4n)	2-(4-Метоксифенилоксиэтил)тио-5-(1,2,4-три- азол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол	45	100	23	46	33	15	0.91 ± 0.65
	Триадимефон	41	43	77	87	44	61	2.77 ± 0.80

но увеличивая их фунгитоксичность [17]. Можно ожидать, что тестирование на фунгицидное действие по отношению к другим патогенным грибам позволит более полно охарактеризовать синтезированные 2-алкилтио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4оксадиазолы, и наиболее активные из них смогут найти применение в качестве химических средств защиты растений. Мы предполагаем, что полученные соединения действуют аналогично другим фунгицидам азольного типа, селективно ингибируя фермент СҮР51.

Выводы

Выявлено, что 2-алкилтио-5-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазолы могут быть получены взаимодействием 5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона с алкилгалогенидами в присутствии тритиламина в ацетоне при кипячении с выходом от 32 до 90%. Изучена их фунгицидная активность in vitro на шести видах фитопатогенных грибов и выявлено, что 2-алкилтио-5-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазолы превосходят по активности препарат сравнения триадимефон в отношении таких фитопатогенов, как Venturia inaequalis, Rhizoctonia solani, Bipolaris sorokiniana. Обнаружено, что значимую роль играет наличие у целевых веществ в строении арилоксиалкильного заместителя, значительно повышающего фунгицидную активность 2-алкилтио-5-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазолов.

Синтезированный ряд соединений является важным примером предложенного нами дизайна азолов с фунгицидной активностью и показывает эффективность данного химотипа, основанного на последовательном соединении фармакофорной группы, линкера, второго гетероцикла и липофильной части.

Финансирование работы

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 19-73-20190).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Информация о вкладе авторов

Г. В. Цаплин — синтез целевых 2-алкилтио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазолов (4a-d); С. А. Казаков — синтез целевых 2-алкилтио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазолов (4е-g); М. И. Семчукова — синтез целевых 2-алкилтио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазолов (4h-j); Е. А. Алексеева — синтез целевых 2-алкилтио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазолов (4k-n); А. Л. Алексеенко — проведение фунгицидных испытаний; И. М. Чернега — получение исходных

Информация об авторах

соединений (1)-(3); С. В. Попков — разработка кон-

цепции статьи, формулирование целей и задач.

Цаплин Григорий Валерьевич, ассистент, каф. химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д. И. Менделеева

ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9469-2682

Казаков Семён Алексеевич, бакалавр, каф. химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д. И. Менделеева

ORCID: https://orcid.org/0009-0007-7164-4953

Семчукова Марина Игоревна, вед. инж., каф. химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д. И. Менделеева

ORCID: https://orcid.org/0009-0003-6693-7904

Алексеева Екатерина Александровна, ассистент, каф. химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д. И. Менделеева

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9132-8188

Алексеенко Анна Леонидовна, к.х.н., вед. инж., каф. химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д. И. Менделеева, н. с., лаборатория № 33, Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5949-7336

Чернега Иван Михайлович, вед. инж., Ведущий научно-исследовательский институт химической технологии госкорпорации «Росатом»

ORCID: https://orcid.org/0009-0003-7547-9693

Попков Сергей Владимирович, к.х.н., доцент, зав. кафедрой химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д. И. Менделеева, н.с., Всероссийский научно-исследовательский институт фитопатологии ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7699-9637

Список литературы

- Beckerman J., Palmer C., Tedford E., Ypema H. Fifty years of fungicide development, deployment, and future use // Phytopathology. 2023. V. 113. N 4. P. 694–706. https://doi.org/10.1094/PHYTO-10-22-0399-IA
- [2] *Roe K*. How major fungal infections can initiate severe autoimmune diseases // Microb. Pathog. 2021. V. 161.
 P. 160. ID 105200. https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.105200

- [3] Shafiei M., Peyton L., Hashemzadeh M., Foroumadi A. History of the development of antifungal azoles: A review on structures, SAR, and mechanism of action // Bioorg. Chem. 2020. V. 104. P. 1–21. ID 104240. https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104240
- [4] Bielská L., Hale S. E., Škulcová L. A review on the stereospecific fate and effects of chiral conazole fungicides // Sci. Total Environ. 2021. V. 750. P. 1–13. ID 141600. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.141600
- [5] Ahmadi A., Mohammadnejadi E., Karami P., Razzaghi-Asl N. Current status and structure activity relationship of privileged azoles as antifungal agents (2016–2020) // Int. J. Antimicrob. Agents. 2022. V. 59. N 3. ID 106518.

https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2022.106518

- [6] Tesh S. A., Tesh J. M., Fegert I., Buesen R., Schneider S., Mentzel T. Innovative selection approach for a new antifungal agent mefentrifluconazole (Revysol®) and the impact upon its toxicity profile // Regul. Toxicol. Pharm. 2019. V. 106. P. 152–168. ID 141600. https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.04.009
- [7] Kazeminejad Z., Marzi M., Shiroudi A., Kouhpayeh S. A., Farjam M., Zarenezhad E. Novel 1,2,4-triazoles as antifungal agents // Biomed. Res. Int. 2022. V. 2022. ID 4584846. https://doi.org/10.1155/2022/4584846
- [8] Teixeira M. M., Carvalho D. T., Sousa E., Pinto E. New antifungal agents with azole moieties // Pharmaceuticals (Basel). 2022. V. 15. N 11. P. 1427. ID 15111427. https://doi.org/10.3390/ph15111427
- [9] Цаплин Г. В., Золотухина А. С., Алексеева Е. А., Алексеенко А. Л., Попков С. В. Дизайн и синтез 2-алкилтио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4тиадиазолов и их фунгицидная активность // Изв. АН. Сер. Хим. 2023. Т. 72. N 9. С. 2125–2132 [*Tsaplin G. V., Zolotukhina A. S., Alekseeva E. A., Alekseenko A. L., Popkov S. V.* Design and synthesis of 2-alkylthio-5-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3,4thiadiazoles and their fungicidal activity // Russ. Chem. Bull. V. 72. P. 2125–2132. ID 11172-023-4007-7. https://doi.org/10.1007/s11172-023-4007-7].
- [10] Пат. РФ 2668212 (опубл. 2017). N⁴-Замещенные З-алкилсульфанил-5-(1,2,4-триазол-1-илме-

тил)-1,2,4-триазолы, способ их получения, фунгицидные и рострегуляторные композиции на их основе.

- [11] Zykova S. S., Tsaplin G. V., Talismanov V. S., Bulatov I. P., Popkov S. V., Karmanova O. Antioxidant activity and acute toxicity of new N⁴-substituted 5-(1,2,4-triazole-1-ylmethyl)-1,2,4-triazole-3-thiones and S-derivatives // Int. J. Pharm. Res. 2021. V. 13. N 1. P. 309–313. ID 2021.13.01.056. https://doi.org/10.31838/ijpr/2021.13.01.056
- [12] Zykova S. S., Talismanov V. S., Tsaplin G. V., Bulatov I. P., Popkov S. V., Karmanova O. G., Savinkov A. V. Study of acute toxicity and antihypoxic activity of N⁴-substituted 5-(1,2,4-triazole-1ylmethyl)-1,2,4-triazole-3-thiones // Int. J. Pharm. Res. 2019. V. 11. N 3. P. 1189–1192. ID 2019.11.03.097. https://www.elibrary.ru/fozyeb
- [13] Ainsworth C., Jones R. G. Isomeric and nuclearsubstituted β-aminoethyl-1,2,4-triazoles // J. Am. Chem. Soc. 1955. V. 77. N 3. P. 621–624. ID ja01608a028. https://doi.org/10.1021/ja01608a028
- [14] Попков С. В., Алексеенко А. Л., Тихомиров Д. С. Синтез, строение и фунгицидная активность замещенных №-фенилалкилиден-2-(азол-1-ил)ацетгидразидов // Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2007. Т. 50. № 6. С. 98–101. https://www.elibrary.ru/9532491
- [15] Xu L., Bi W., Shang Y., Zhai Z., Yi X. Structure and biological activities of novel triazole compounds containing 1,3,4-oxadiazole ring // Chem. Res. Chin. 2008. V. 24. N 3. P. 299–302. ID 1005-9040(08)60064-1. https://doi.org/10.1016/S1005-9040(08)60064-1
- [16] Методические рекомендации по определению фунгицидной активности новых соединений. Черкассы: НИИТЭХИМ, 1984. 34 с.
- [17] Popkov S. V., Kovalenko L. V., Bobylev M. M., Molchanov O. Y., Krimer M. Z., Tashchi V. P., Putsykin Y. G. The synthesis and fungicidal activity of 2-substituted 1-azol-1-ylmethyl-6arylidenecyclohexanols // Pest. Sci. 1997. V. 49. N 2. P. 125–129. https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9063(199702)49:2<125::AID-PS506>3.0.CO;2-0