

СИНТЕЗ АЗОЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,3-ДИТИАЗОЛ-5-ИМИНОВ И ИЗУЧЕНИЕ ИХ ФУНГИЦИДНОЙ АКТИВНОСТИ

© 2023 г. Г. В. Цаплин^{1,*}, Е. И. Башкалова¹, А. Л. Алексеенко^{1,2}, С. В. Попков^{1,3}

¹ Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, Миусская пл. 9, Москва, 125047 Россия

² Институт органической химии имени Н. Д. Зелинского Российской академии наук, Москва, 119991 Россия

³ Всероссийский научно-исследовательский институт фитопатологии, Большие Вяземы, 143050 Россия

*e-mail: tsaplin.g.v@muctr.ru

Поступило в редакцию 4 октября 2023 г.

После доработки 15 ноября 2023 г.

Принято к печати 18 ноября 2023 г.

Разработан трехстадийный метод синтеза новых 4-[4-(2-азолилэтил)пиперазин-1-ил]-N-арил-5H-1,2,3-дитиазол-5-иминов: взаимодействием соли Аппеля с анилинами получены 1,2,3-дитиазол-5-имины, которые после раскрытия DABCO превращались в 4-[(4-хлорэтил)пиперазин-1-ил]-5H-1,2,3-дитиазол-5-имины, алкилирующие азолы на заключительной стадии. Выявлена высокая фунгицидная активность целевых соединений и промежуточных 4-хлор-N-арил-1,2,3-дитиазол-5-иминов при испытаниях *in vitro* по отношению к шести видам фитопатогенных грибов.

Ключевые слова: 1,2,3-дитиазол, 1,2,4-триазол, фунгицидная активность, 4-хлор-N-арил-1,2,3-дитиазол-5-имины

DOI: 10.31857/S0044460X23120041, **EDN:** OASKOL

Грибковые заболевания сельскохозяйственных культур представляют серьезную угрозу для получения высоких урожаев и качества продукции, что приводит к значительным экономическим потерям. Потребление продуктов и кормов, пораженных грибами и загрязненных микотоксинами, оказывает пагубное влияние на здоровье человека, животных и даже может привести к развитию лейкемии и образованию злокачественных опухолей [1]. Фунгицидные препараты позволяют снизить распространение грибковых болезней, повысить урожайность в сельском хозяйстве, применяются в медицине для лечения различных грибковых инфекций.

Широко применяемыми фунгицидами, обладающими системным действием, являются азолы. Механизм действия этих препаратов обусловлен нарушением биосинтеза эргостерина, основного

компонента клеточной мембраны грибов-фитопатогенов, что приводит к гибели из-за невозможности осмотического питания. Азольные препараты ингибируют стадию C14-деметилирования ланостерина ферментом CYP51 семейства цитохромов P450. 1,2,4-Триазольный или имидазольный фрагменты являются фармакофорной группой, которая связывается с мишенью – атомом железа порфиринового кольца гема [2, 3]. Продолжительное применение азольных препаратов приводит к возникновению резистентности [4]. Вследствие чего возникает необходимость в поиске и создании новых высокоактивных фунгицидов.

Одной из тенденций модификации азольных препаратов является включение в структуру двух и более гетероциклических фрагментов [3], что позволяет увеличить их активность, снизить токсичность и персистентность.

Схема 1.

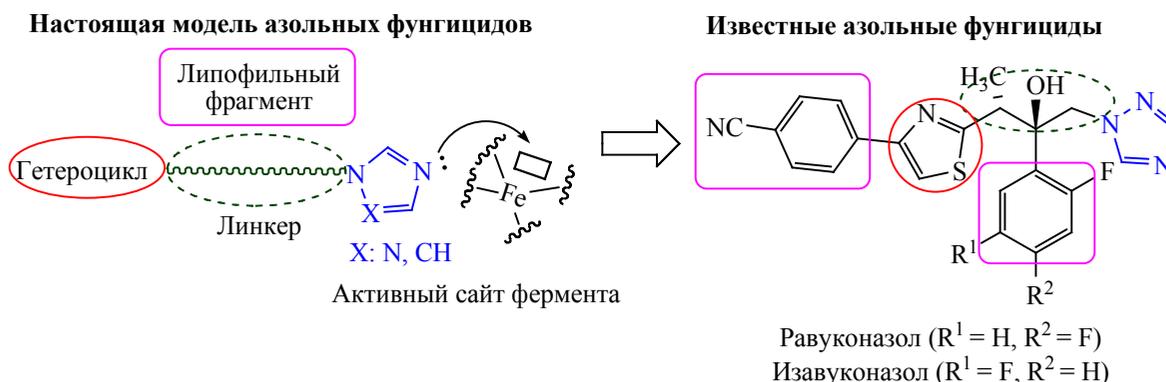
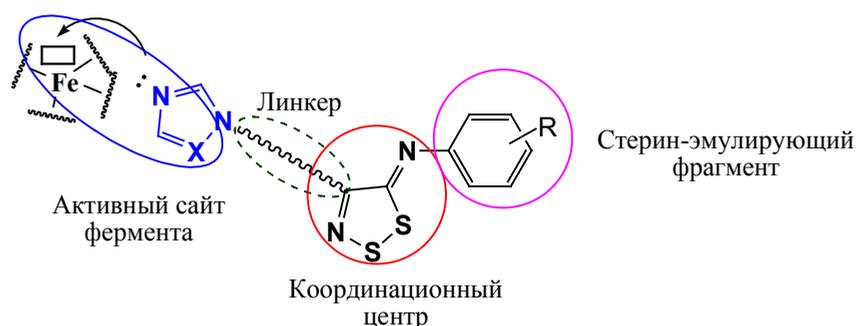


Схема 2.



В предложенной ранее нами модели [5] азол – фармакофорная группа, ответственная за связывание с активным сайтом фермента (схема 1). Второй гетероцикл также может связываться с атомом железа гема, что характерно для серосодержащих гетероциклов, например, тиазола, входящего в структуру равуконазола и изавуконазола [6]. Липофильный фрагмент, связанный с линкером, обеспечивает тесное взаимодействие молекулы с апоферментом.

Многие серосодержащие гетероциклические соединения, в числе которых производные 1,2,3-дитиазола [7–12], демонстрируют широкий спектр биологической активности. Наиболее полно изучены биологические свойства 4-хлор-N-арил-1,2,3-дитиазол-5-иминов, обладающих антибактериальной, гербицидной, противовирусной и противоопухолевой активностью [13–17]. Нами была предложена новая модель соединений, способных ингибировать фермент CYP51 [6] (схема 2). Структура соединений включает два гетероцикла, соединенных между собой линкером:

азол, 1,2,3-дитиазол-5-имин, а также липофильный стерин-эмулирующий фрагмент. Терминальная часть молекулы, представленная 1,2,4-триазольными или имидазольными циклами, отвечает за связывание с гемом в активном сайте цитохромов P450. Линкер, состоящий из пиперазинилэтильной группы, позволяет более точно связываться внутри С14-альфа-деметилазы, благодаря образованию новых водородных связей с аминокислотами фермента, и обеспечивает определенную лабильность молекулярного скелета целевых соединений. 1,2,3-Дитиазол-5-иминиевый фрагмент может обеспечивать дополнительное связывание в активном сайте, а также самостоятельно связываться с гемом путем взаимодействия электронной пары атома серы в положении 2 1,2,3-дитиазольного цикла.

Модель азолов, предложенная в настоящем исследовании, отличается линейностью структуры (система азол–линкер–гетероцикл–липофильная группа) от классической модели азольных препаратов, где происходит разветвление строения, в

Таблица 1. Условия реакции и выход соединений 1–4

Соединение	R	Время реакции, ч	Выход, %
1а	4-Cl	8	47
1б	4-Br		81
1в	4-MeO		90
1г	2,6-Cl		66
1д	2,4,6-Cl		26
2а	4-Cl	5	48
2б	4-Br	5	22
2в	4-MeO	7	37
2г	2,6-Cl	5	12
3а	4-Cl	8	86
3б	4-Br	8	65
3в	4-MeO	10	54
4а	4-Cl	8	30

частности к линкеру присоединен и дополнительный гетероцикл и липофильная группа. Азольные препараты с относительно протяженным пиперазиновым линкером и дополнительными гетероциклами, например, итраконазол и позаконазол, с 90-х годов применяются в медицине в качестве системных лекарственных препаратов антимикотического действия [18].

Для получения целевых соединений была разработана трехстадийная схема синтеза из соли Ап-

пеля (хлорид 4,5-дихлор-1,2,3-дитиазол-1-ия) [19] (схема 3, табл. 1).

Ряд 4-хлор-N-арил-1,2,3-дитиазол-5-иминов **1** получен реакцией соли Апделя с различными замещенными анилинами. В случае *n*-фенилзамещенных иминов выход продуктов реакции составил 47–90%, для стерически более затрудненных ди- и трихлорфенилпроизводных выход продуктов реакции значительно снижался (26–66%) (табл. 1).

Схема 3.

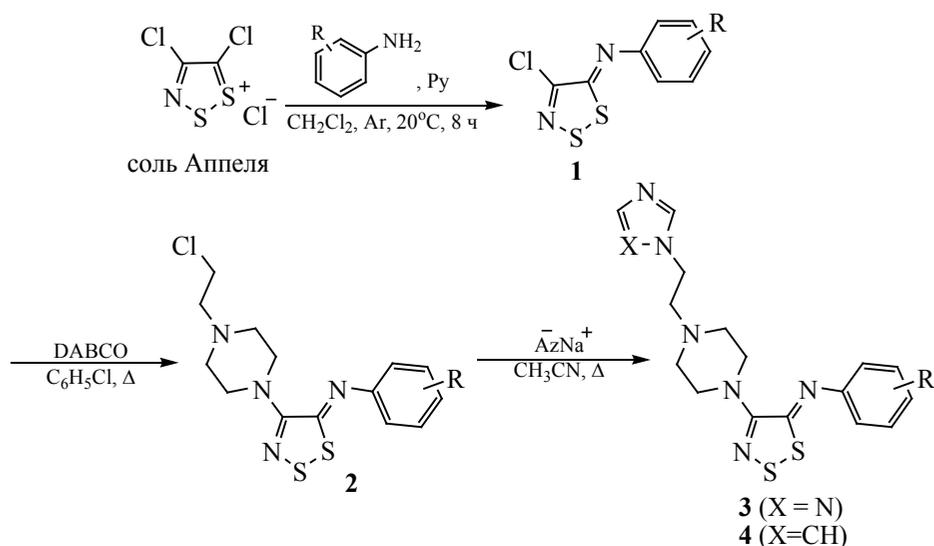
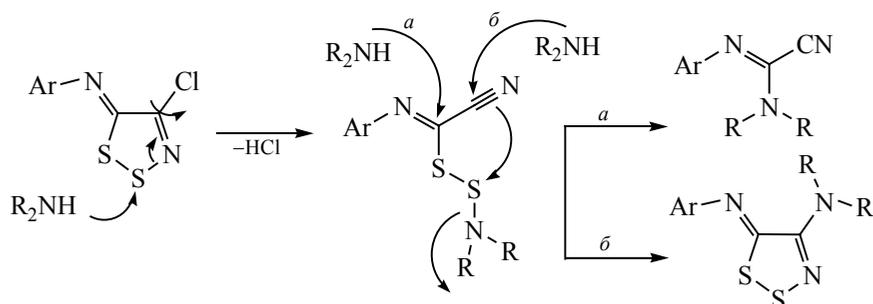


Схема 4.



Далее имины **1** вводили во взаимодействие с 1,4-диазабцикло[2.2.2]октаном (DABCO) аналогично способам, описанным в литературе [20–23]. Предположительно, нуклеофильная атака по 4-хлор-1,2,3-дитиазол-5-иминам происходит неселективно, данная реакция протекает по механизму ANRORC, что объясняет образование множества побочных продуктов. Как предполагают авторы исследований [20, 24], взаимодействие 4-хлор-N-арил-1,2,3-дитиазол-5-иминов с различными аминами протекает по положению S³ дитиазольного кольца с раскрытием цикла и элиминированием хлора. Далее в зависимости от структуры амина повторная нуклеофильная атака может происходить либо по атому углерода иминогруппы (путь *a*), либо по атому углерода цианогруппы (путь *б*) с последующим закрытием 1,2,3-дитиазольного кольца (схема 4).

Промежуточный продукт **2a** получен с наиболее высоким выходом 48%, что несколько уступает выходу при синтезе аналогичного соединения при взаимодействии с незамещенным анилином [20]. Выявлено, что реакции такого типа приводят к образованию побочного дитиазол-5-тиона (по результатам масс-спектрометрии высокого разрешения), продуктам деградации дитиазольного цикла и осмолению, что сопровождается значительным снижением выхода до 12%.

Полученные 4-[4-(2-хлорэтил)пиперазин-1-ил]-N-арил-1,2,3-дитиазол-5-имины **2a–г** обрабатывали 1,2,4-триазолом или имидазолом натрия с получением целевых соединений **3a–в** и **4a**. Взаимодействие с натриевой солью 1,2,4-триазола протекает легко, соединения **3a–в** получены с выходом 54–86% (табл. 1). Взаимодействие с имидазолом натрия протекает с более низким выходом

Таблица 2. Фунгицидная активность соединений **1**, **3**, **4**

№	R	Подавление развития фитопатогенов ^a , % (с 30 мг/л)					
		<i>V. i.</i>	<i>R. s.</i>	<i>F. o.</i>	<i>F. m.</i>	<i>B. s.</i>	<i>S. s.</i>
1a	4-Cl	78	100	64	79	88	100
1б	4-Br	80	100	59	69	83	72
1в	4-OMe	54	100	24	70	66	100
1г	2,6-Cl	38	65	35	35	50	17
1д	2,4,6-Cl	37	59	34	47	55	24
3a	4-Cl	44	31	32	55	46	15
3б	4-Br	50	50	30	31	54	9
3в	4-OMe	48	86	30	45	31	14
4a	4-Cl	53	17	32	57	50	19
Триадимефон		41	43	77	87	44	61

^a *V. i.* – *Venturia inaequalis*, *R. s.* – *Rhizoctonia solani*, *F. o.* – *Fusarium oxysporum*, *F. m.* – *Fusarium moniliforme*, *B. s.* – *Bipolaris sorokiniana*, *S. s.* – *Sclerotinia sclerotiorum*.

(30%) и сопровождается образованием побочных продуктов. Вероятно, это может быть связано с более высокой основностью имидазола по сравнению с 1,2,4-триазолом и, следовательно, возможностью раскрытия 1,2,3-дитиазольного фрагмента путем взаимодействия имидазола с электрофильным атомом серы кольца.

Полученные соединения **1a–д**, **3a–в** и **4a** исследованы *in vitro* на фунгицидную активность по отношению к 6 видам фитопатогенных грибов. Испытания проводили по известной методике [25]: изучали действие соединений на радиальный рост фитопатогенов при концентрации 30 мг/л на картофелесахарозном агаре, в качестве эталона для сравнения использовали фунгицид триадимефон (табл. 2).

По результатам испытаний, некоторые соединения проявляют высокую фунгицидную активность по отношению ряду грибов-фитопатогенов. Стоит отметить, что наиболее активными являются промежуточные 4-хлор-N-арил-5H-1,2,3-дитиазол-5-имины **1a–г**. Высокую активность данных соединений мы связываем с возможным образованием активных метаболитов – цианотиоанилидов, образованием которых обусловлена противовирусная активность похожих соединений [15]. Известно, что цианотиоанилиды активны в отношении *Phytophthora infestans* [26].

Таким образом, получен ряд 4-[4-(2-азолил-этил)пиперазин-1-ил]-N-арил-5H-1,2,3-дитиазол-5-иминов. Исследована фунгицидная активность как этих соединений, так и промежуточных 4-хлор-N-арил-5H-1,2,3-дитиазол-5-иминов *in vitro* по отношению к 6 видам фитопатогенных грибов. Наибольшую активность проявили 4-хлор-N-арил-5H-1,2,3-дитиазол-5-имины, которые опережают по фунгитоксичности эталон триадимефон в отношении 4 видов фитопатогенов, а 4-хлор-N-(4-хлорфенил)-5H-1,2,3-дитиазол-5-имин и 4-хлор-N-(4-метоксифенил)-5H-1,2,3-дитиазол-5-имин полностью подавляют рост мицелия *Rhizoctonia solani* и *Sclerotinia sclerotiorum*.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на импульсном широкополосном спектрометре магнитного резонанса Bruker 300 МГц в CDCl_3 и $\text{DMCO}-d_6$, вну-

тренний стандарт – ТМС. Масс-спектры получены на высокоэффективном жидкостном хроматографе с масс-спектрометром высокого разрешения QExactive ThermoScientific в режиме электро-распылительной ионизации при атмосферном давлении при регистрации положительных ионов в диапазоне 80–750 Да с разрешением 35 000 (колонка HYPERSILGoldAQ длиной 150 мм и внутренним диаметром 2.1 мм, подвижная фаза – ацетонитрил–вода–муравьиная кислота, напряжение на капилляре – 4000 В).

Соль Аппеля (4,5-дихлор-1,2,3-дитиазол-1-ия хлорид) синтезирована аналогично методу, описанному в работе [18].

Общая методика получения 4-хлор-N-арил-5H-1,2,3-дитиазол-5-иминов 1a–д. К смеси 1.44 ммоль 4,5-дихлор-1,2,3-дитиазол-1-ийхлорида (соли Аппеля) и 1.44 ммоль соответствующего анилина в 3 мл безводного хлористого метилена добавляли 2.88 ммоль пиридина в 1 мл хлористого метилена. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 8 ч. Растворитель удаляли в вакууме, остаток разделяли методом флеш-хроматографии (петролейный эфир–этилацетат, 2:1).

4-Хлор-N-(4-хлорфенил)-5H-1,2,3-дитиазол-5-имин (1a). Выход 47%, т. пл. 105–107°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 7.18 д (2H, CH_{Ar} , 3J 8.6 Гц), 7.42 д (2H, CH_{Ar} , 3J 8.6 Гц).

4-Хлор-N-(4-бромфенил)-5H-1,2,3-дитиазол-5-имин (1б). Выход 81%, т. пл. 118–120°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 7.09 д (2H, CH_{Ar} , 3J 8.5 Гц), 7.56 д (2H, CH_{Ar} , 3J 8.5 Гц).

4-Хлор-N-(4-метоксифенил)-5H-1,2,3-дитиазол-5-имин (1в). Выход 90%, т. пл. 89–90°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 3.84 с (3H, OCH_3), 6.98 д (2H, CH_{Ar} , 3J 8.8 Гц), 7.27 д (2H, CH_{Ar} , 3J 8.9 Гц).

4-Хлор-N-(2,6-дихлорфенил)-5H-1,2,3-дитиазол-5-имин (1г). Выход 66%, т. пл. 150–152°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 7.26 т (1H, CH_{Ar} , 3J 7.9 Гц), 7.60 м (2H, CH_{Ar}).

4-Хлор-N-(2,4,6-трихлорфенил)-5H-1,2,3-дитиазол-5-имин (1д). Выход 26%, т. пл. 98–100°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 7.84 с (2H, CH_{Ar}).

Общая методика получения 4-[4-(2-хлорэтил)пиперазин-1-ил]-N-арил-1,2,3-дитиазол-5-иминов 2а–г. Смесь 0.2 ммоль 4-хлор-N-арил-5*H*-1,2,3-дитиазол-5-имины и 0.4 ммоль DABCO в 8 мл хлорбензола кипятили в течение 5–8 ч. Реакционную смесь охлаждали, растворитель удаляли в вакууме, остаток разделяли методом колоночной хроматографии.

4-[4-(2-Хлорэтил)пиперазин-1-ил]-N-(4-хлорфенил)-1,2,3-дитиазол-5-имин (2а). Выход 48% (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 2:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.68 т (4H, CH_2 , 3J 4.2 Гц), 2.80 т (2H, CH_2 , 3J 4.2 Гц), 3.63 м (2H, CH_2), 3.78 м (4H, CH_2), 7.08 д (2H, CH_{Ar} , 3J 8.8 Гц), 7.40 д (2H, CH_{Ar} , 3J 8.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 41.54, 49.06, 53.48, 60.51, 121.66, 130.54, 131.44, 151.55, 158.96, 161.87.

4-[4-(2-Хлорэтил)пиперазин-1-ил]-N-(4-бромфенил)-1,2,3-дитиазол-5-имин (2б). Выход 22% (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 5:2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.65 т (4H, CH_2 , 3J 4.3 Гц), 2.78 т (2H, CH_2 , 3J 4.3 Гц), 3.60 м (2H, CH_2), 3.76 м (4H, CH_2), 7.00 д (2H, CH_{Ar} , 3J 8.7 Гц), 7.53 д (2H, CH_{Ar} , 3J 8.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 41.56, 49.10, 53.51, 60.52, 121.93, 132.54, 133.73, 149.61, 158.99, 161.85.

4-[4-(2-Хлорэтил)пиперазин-1-ил]-N-(4-метоксифенил)-1,2,3-дитиазол-5-имин (2в). Выход 37% (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 3:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.69 т (4H, CH_2 , 3J 4.2 Гц), 2.81 т (2H, CH_2 , 3J 4.2 Гц), 3.64 т (2H, CH_2 , 3J 4.2 Гц), 3.80 м (4H, CH_2), 3.85 с (3H, CH_3), 7.13 м (4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 41.49, 48.97, 53.47, 55.63, 60.36, 115.44, 121.70, 151.55, 158.92, 159.52, 161.87.

4-[4-(2-Хлорэтил)пиперазин-1-ил]-N-(2,6-дихлорфенил)-1,2,3-дитиазол-5-имин (2г). Выход 12% (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 3:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.71 т (4H, CH_2 , 3J 4.3 Гц), 2.92 т (2H, CH_2 , 3J 4.3 Гц), 3.49 м (2H, CH_2), 3.84 м (4H, CH_2), 7.33 м (3H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 41.53, 49.06, 53.51, 60.54, 123.75, 128.69, 131.58, 151.53, 158.92, 161.83.

Общая методика получения 4-[4-(2-азолилэтил)пиперазин-1-ил]-N-арил-5*H*-1,2,3-дитиазол-5-иминов 3а–в и 4а. К раствору

0.038 ммоль соответствующего 4-[4-(2-хлорэтил)пиперазин-1-ил]N-арил-1,2,3-дитиазол-5-имины в 3 мл безводного ацетонитрила добавляли 0.038 ммоль 1,2,4-триазолат натрия или 0.038 ммоль имидазолат натрия. Реакционную смесь кипятили в течение 8–10 ч, затем охлаждали. Осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали в вакууме. Остаток разделяли методом колоночной хроматографии.

4-{4-[2-(1*H*-1,2,4-Триазол-1-ил)этил]пиперазин-1-ил}-N-(4-хлорфенил)-5*H*-1,2,3-дитиазол-5-имин (3а). Выход 86% (элюент – хлористый метилен–метанол, 4:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.56 т (4H, CH_2 , 3J 4.3 Гц), 2.80 т (2H, CH_2 , 3J 4.3 Гц), 3.66 м (2H, CH_2), 4.25 м (4H, CH_2), 6.99 д (2H, CH_{Ar} , 3J 8.5 Гц), 7.32 д (2H, CH_{Ar} , 3J 8.5 Гц), 7.88 с ($\text{C}^3\text{H}_{\text{Ttz}}$), 8.14 с ($\text{C}^5\text{H}_{\text{Ttz}}$). Масс-спектр (HRMS), m/z : 408.0832 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}_7\text{S}_2^+$: 408.0826).

4-{4-[2-(1*H*-1,2,4-Триазол-1-ил)этил]пиперазин-1-ил}-N-(4-бромфенил)-5*H*-1,2,3-дитиазол-5-имин (3б). Выход 65% (элюент – хлористый метилен–метанол, 2:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.63 т (4H, CH_2 , 3J 4.3 Гц), 2.85 т (2H, CH_2 , 3J 4.3 Гц), 3.71 м (2H, CH_2), 4.30 м (4H, CH_2), 6.99 д (2H, CH_{Ar} , 3J 8.4 Гц), 7.53 д (2H, CH_{Ar} , 3J 8.4 Гц), 7.94 с ($\text{C}^3\text{H}_{\text{Ttz}}$), 8.19 с ($\text{C}^5\text{H}_{\text{Ttz}}$). Масс-спектр (HRMS), m/z : 452.0321 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BrN}_7\text{S}_2^+$: 452.0327).

4-{4-[2-(1*H*-1,2,4-Триазол-1-ил)этил]пиперазин-1-ил}-N-(4-метоксифенил)-5*H*-1,2,3-дитиазол-5-имин (3в). Выход 54% (элюент – хлористый метилен–метанол, 4:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.64 т (4H, CH_2 , 3J 4.4 Гц), 2.87 т (2H, CH_2 , 3J 4.4 Гц), 3.73 м (7H, CH_2 , OCH_3), 6.96 д (2H, CH_{Ar} , 3J 8.8 Гц), 7.15 д (2H, CH_{Ar} , 3J 8.7 Гц), 7.94 с ($\text{C}^3\text{H}_{\text{Ttz}}$), 8.21 с ($\text{C}^5\text{H}_{\text{Ttz}}$). Масс-спектр (HRMS), m/z : 404.1322 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_7\text{OS}_2^+$: 404.1327).

4-{4-[2-(1*H*-имидазол-1-ил)этил]пиперазин-1-ил}-N-(4-хлорфенил)-5*H*-1,2,3-дитиазол-5-имин (4а). Выход 30% (элюент – хлористый метилен–метанол, 6:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.59 т (4H, CH_2 , 3J 4.3 Гц), 2.83 т (2H, CH_2 , 3J 4.3 Гц), 3.70 м (2H, CH_2), 4.28 м (4H, 2CH_2), 6.81 с ($\text{C}^4\text{H}_{\text{Im}}$), 7.02 уш. с (3H, CH_{Ar} , $\text{C}^5\text{H}_{\text{Im}}$), 7.31 уш. с (3H, CH_{Ar} , $\text{C}^2\text{H}_{\text{Im}}$). Масс-спектр (HRMS), m/z : 407.0874 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClN}_6\text{S}_2^+$: 407.0879).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Цаплин Григорий Валерьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9469-2682>

Алексеенко Анна Леонидовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5949-7336>

Попков Сергей Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7699-9637>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена за счет средств бюджета организации. Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным исследованием получено не было.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Luo S., Du H., Kebede H, Liu Y, Xing F. // Food Control. 2021. Vol. 127. P. 108120. doi 10.1016/j.foodcont.2021.108120
2. Ghannoum M.A., Rice L.B. // Clin. Microbiol. Rev. 1999. Vol. 12. N 4. P. 501-517. doi 10.1128/cmr.12.4.501
3. Shafiei M., Peyton L., Hashemzadeh M., Foroumadi A. // Bioorg. Chem. 2020. Vol. 104. P. 104240. doi 10.1016/j.bioorg.2020.104240
4. Chen L., Zhang L., Xie Y., Wang Y., Tian X., Fang W., Xue X., Wang L. // Adv. Drug Deliver. Rev. 2023. Vol. 200. P. 115007-11522. doi 10.1016/j.addr.2023.115007
5. Цаплин Г.В., Золотухина А.С., Алексеева Е.А., Алексеенко А.Л., Попков С.В. // Изв. АН. Сер. хим. 2023. Т. 72. № 9. С. 2125; Tsaplin G.V., Zolotukhina A.S., Alekseeva E.A., Alekseenko A.L., Popkov S.V. // Russ. Chem. Bull. 2023. Vol. 72. N 9. P. 2125. doi 10.1007/s11172-023-4007-7
6. Emami S., Tavangar P., Keighobadi M. // Eur. J. Med. Chem. 2017. Vol. 135. P. 241. doi 10.1016/j.ejmech.2017.04.044
7. Baraldi P.G., Pavani M.G., Nunez M. del C., Brigidi P., Vitali B., Gambari R., Romagnoli R. // Bioorg. Med. Chem. 2002. Vol. 10. N 2. P. 449. doi 10.1016/S0968-0896(01)00294-2
8. Konstantinova L.S., Bol'shakov O.I., Obruchnikova N.V., Laborie H., Tanga A., Sopena V., Lanneluc I., Picot L., Sable S., Thiery V., Rakitin O.A. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009. Vol. 19. N 1. P. 136. doi 10.1016/j.bmcl.2008.11.010
9. Charalambous A., Koyioni, M., Antoniadis I., Pegeioti D., Eleftheriou I., Michaelidou S.S., Amelichev S.A., Konstantinova L.S., Rakitin O.A., Koutentis P.A., Skourides P.A. // MedChemComm. 2015. Vol. 6. N 5. P. 935. doi 10.1039/C5MD00052A
10. Laitinen T., Baranovsky I.V., Konstantinova L.S., Poso A., Rakitin O.A., Asquith C.R.M. // Antibiotics. 2020. Vol. 9. N 7. P. 369. doi 10.3390/antibiotics9070369
11. Asquith C.R.M., Konstantinova L.S., Laitinen T., Meli M.L., Poso A., Rakitin O.A., Hofmann-Lehmann R., Hilton S.T. // ChemMedChem. 2016. Vol. 11. N 19. P. 2119. doi 10.1002/cmdc.201600260
12. Asquith C.R.M., Meili T., Laitinen T., Baranovsky I.V., Konstantinova L.S., Poso A., Rakitin O.A., Hofmann-Lehmann R. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2019. Vol. 29. N 14. P. 1765. doi 10.1016/j.bmcl.2019.05.016
13. Cottenceau G., Besson T., Gautier V., Charles W.R., Pons A-M. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1996. Vol. 6. N 5. P. 529. doi 10.1016/0960-894X(96)00062-5
14. Moore J.E. Pat. 4059590 (1977). US // C. A. 1978. Vol. 88. P. 50874.
15. Laitinen T., Meili T., Koyioni M., Koutentis P.A., Poso A., Hofmann-Lehmann R., Asquith C.R.M. // Bioorg. Med. Chem. 2022. Vol. 68. P. 116834. doi 10.1016/j.bmc.2022.116834
16. Oppedisano F., Catto M., Koutentis P.A., Nicolotti O., Pochini L., Koyioni M., Introcaso A., Michaelidou S.S., Carotti A. // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2012. Vol. 265. N 1. P. 93. doi 10.1016/j.taap.2012.09.011
17. Maffuid K.A., Koyioni M., Torrice C.D., Murphy W.A., Mewada H.K., Koutentis P.A., Crona D.J., Asquith C.R.M. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2021. Vol. 43. P. 128078. doi 10.1016/j.bmcl.2021.128078
18. Teixeira M. M., Carvalho D. T., Sousa E., Pinto E. // Pharmaceuticals. 2022. Vol. 15. N 11. P. 1427. doi 10.3390/ph15111427
19. Appel R., Janssen H., Siray M., Knoch F. // Ber. 1985. Vol. 118. N 4. P. 1632. doi 10.1002/cber.19851180430
20. Koyioni M., Manoli M., Koutentis P.A. // J. Org. Chem. 2016. Vol. 81. N 2. P. 615. doi 10.1021/acs.joc.5b02497

21. Kalogirou A.S., Oh H.J., Asquith C.R.M. // *Molecules*. 2023. Vol. 28. N 7. P. 3193. doi 10.3390/molecules28073193
22. Koyioni M., Manoli M., Koutentis P.A. // *J. Org. Chem.* 2014. Vol. 79. N 20. P. 9717. doi 10.1021/jo501881y
23. Koyioni M., Manoli M., Manolis M.J., Koutentis P.A. // *J. Org. Chem.* 2014. Vol. 79. N 9. P. 4025. doi 10.1021/jo500509e
24. Lee H., Kim K., Whang D., Kim K. // *J. Org. Chem.* 1994. Vol. 59. N 21. P. 6179. doi 10.1021/jo00100a018
25. Gazieva G.A., Anikina L.V., Nechaeva T.V., Pukhov S.A., Karpova T.B., Popkov S.V., Nelyubina Y.V., Kolotyri-na N.G., Kravchenko A. N. // *Eur. J. Med. Chem.* 2017. Vol. 140. P. 141-154. doi 10.1016/j.ejmech.2017.09.009
26. Schiewald E., Martin H. D., Nadolski K., Fieseler C., Mueller W., Kochmann W., Steinke W. Pat. 252749 (1987). Germany // *C. A.* 1988. Vol. 109. P. 88178.

Synthesis of Azole Derivatives of 1,2,3-Dithiazole-5-imines and Study of Their Fungicidal

G. V. Tsaplin^{a,*}, E. I. Bashkalova^a, A. L. Alekseenko^{a,b}, and S. V. Popkov^{a,c}

^a D. I. Mendeleev Russian University of Chemical Technology, Moscow, 125047 Russia

^b N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia

^c All-Russian Research Institute of Phytopathology, Bolshye Vyazemy, 143050 Russia

*e-mail: tsaplin.g.v@muctr.ru

Received October 4, 2023; revised November 15, 2023; accepted November 18, 2023

A three-stage method was proposed for the synthesis of new 4-[4-(2-azolyethyl)piperazine-1-yl]-*N*-aryl-5*H*-1,2,3-dithiazole-5-imines. This approach includes the reaction of Appel salt with anilines to produce 1,2,3-dithiazole-5-imines, which were converted into 4-[(4-chloroethyl)piperazine-1-yl]-5*H*-1,2,3-dithiazole-5-imines, alkylating azoles at the final stage. The high fungicidal activity of target compounds and intermediate 4-chloro-*N*-aryl-1,2,3-dithiazole-5-imines was shown *in vitro* tests versus six species of phytopathogenic fungi.

Keywords: 4-chloro-*N*-aryl-1,2,3-dithiazol-5-imine, 1,2,3-dithiazole, fungicidal activity, 1,2,4-triazole