

Увеличение модуля соляной и азотной кислот при гидролизе 2-(4-нитрофенил)этилнитрата приводит к повышению выхода 2-(4-нитрофенил)этанола.

Предложен новый способ получения 2-(2,4-динитрофенил)этилнитрата нитрованием 2-(4-нитрофенил)этилнитрата 98%-ной азотной кислотой в высоком выходе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Л.П. Финн, Э.Б. Грекова, М.Я. Романкевич. Методы получения химических реактивов и препаратов. Вып. 13 — М.: ИРЕА, 1965. — С. 7–9.
2. А. с. 128011 СССР, МПК⁶ С 07 С 205/4, С 07 С 201/08. Способ получения паранитростирола / П.М. Кочергин, Л.С. Блинова — № 636631/23, заявл. 15.08.1959; опубл. 01.01.1960, Бюл. № 9; РЖХим., 1961, 14Л165.
3. А. с. 154536 СССР, МПК⁶ С 07 С 205/19, С 07 С 201/06. Способ получения β-(*п*-нитрофенил)этилового спирта / П.М. Кочергин. — № 766263/23-4, заявл. 23.02.1962; опубл. 01.01.1963, Бюл. № 10; РЖХим., 1965, 1Н63.
4. Синявский, В.Г. 1-Винил-2,4-диаминобензол / В.Г. Синявский, Р.А. Корниенко // Журнал органической химии. — 1970. — Т. IV, вып. 6. — С. 1222–1223.
5. Пат. 3037057 США, МПК С 07 С 205/37, С 07 С 205/38, С 07 С 205/42, С 07 С 213/02. Production of aromatic aminoalcohols / Samuel W.

Tinsley and John T. Fitzpatrick. — Заявл. 23.01.1959; опубл. 29.05.1962 С.А. — 1962. — Vol. 57. — N 10. P. 12382e.

6. Крысин, А.П. *п*-Тирозол: синтез и свойства / А.П. Крысин, В.С. Кобрин, И.В. Сорокина // Химия в интересах устойчивого развития. — 2010. — № 18. — С. 543–550.

7. Ferber, E. Über die Existenz des Dihydro- und Oktohydro-*p*-indols / Ferber E. // Berichte. — 1929. — Vol. 62. — P. 183–195.

8. Woodburn H. M., Stuntz C. F. The synthesis of β-(3-amino-4-hydroxyphenyl)-ethanol // JACS. — 1950 — Vol. 72. — P. 1361–1364.

9. Кочергин, П.М. Химия нитроэфиров XVII. Метод получения эфиров мезоксалево́й кислоты // П.М. Кочергин, Р.М. Титкова // Журнал органической химии. — 1994. — Т. 30, вып. 7. — С. 986–988.

10. Кочергин, П.М. Химия нитроэфиров XVIII. Упрощенный синтез 2-(4-нитрофенил)этанола / П.М. Кочергин, Л.С. Блинова // Журнал органической химии. — 1994. — Т. 30, вып. 10. — С. 1478–1480.

11. Синявский, В.Г. Моно- и динитрофенилэтилнитраты/ В.Г. Синявский, В.Ф. Ковалева // Журнал органической химии. — 1970. — Т. VI, вып. 6. — С. 1692–1696.

12. А. с. 169503 СССР, МПК С 07 С 205/4, С 07 С 201/14, С 07 В 35/06. Способ получения 2,4-динитростирола / И. С. Шмидт, П.М. Кочергин — № 897809/23-4, заявл. 29.04.1964; опубл. 06.08.1965, Бюл. № 16.

УДК 547.791.1(083.744)

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ПРОДУКТОВ ЗАМЕЩЕНИЯ НИТРОГРУППЫ 1-МЕТИЛ-5-НИТРО-1,2,4-ТРИАЗОЛА 2-(4-ГИДРОКСИФЕНИЛ)ЭТИЛОВЫМ СПИРТОМ

Мерзликина И.А., Суханов Г.Т., Филиппова Ю.В.

Нуклеофильным замещением нитрогруппы 1-метил-5-нитро-1,2,4-триазола 2-(4-гидроксифенил)этиловым спиртом впервые синтезирован 1-метил-5-(4-{2-[(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)окси]этил}фенокси)-1Н-1,2,4-триазол, обладающий умеренной биологической активностью — замедление образования холестерина и стимулятор агрегации тромбоцитов. Процесс сопровождается конкурентными реакциями субстрата с гидроксид-анионом и образующимся в этой реакции 1-метил-1,2,4-триазол-5-оном. В результате в продуктах реакции зафиксирована N-C триазолилтриазолоновая структура — 2,2'-диметил-2Н,2'Н-[3,4']би([1,2,4]триазолил)-3'-он. Его доля составляет 10 %.

Ключевые слова: бифункциональный O-нуклеофил, 1-метил-5-нитро-1,2,4-триазол, 2-(4-гидроксифенил)этиловый спирт, 2,2'-диметил-2Н,2'Н-[3,4']би([1,2,4]триазолил)-3'-он, биологическая активность.

Химия 1,2,4-триазола и его производных в последние десятилетия развивается весьма успешно. Особый интерес представляют нитротриазолы, характеризующиеся уникаль-

ным комплексом свойств — высокой энергоемкостью при значительной термостабильности и высоким содержанием азота

[1]. 1,2,4-Триазольный цикл входит в состав субстанций и лекарственных препаратов [2].

Свойства алкилзамещенных нитротриазолов определяются местоположением и типом заместителей у атомов азота нитротриазолового гетероцикла.

1-Метил-5-нитро-1,2,4-триазол (N_2 -изомер) является менее полярным по сравнению с N_1 - и N_4 -замещенными производными. Расчетные значения дипольных моментов N_1 -, N_2 - и N_4 -метил-3-нитро-1,2,4-триазолов равны 2.93, 7.21 и 5.63D соответственно [3].

Относительная устойчивость изомерных производных 3-нитро-1,2,4-триазола в различных процессах определяется структурой субстрата [3]. В зависимости от местоположения заместителя при атоме азота гетероцикла активность изомерных N-метил-5-нитро-1,2,4-триазолов в реакциях кватернизации, комплексобразования и нуклеофильного замещения нитрогруппы различна [4].

N_2 -алкил-3-нитро-1,2,4-триазолы в ряду изомерных N_1 -, N_2 - и N_4 -замещенных производных обладают экстремальными свойствами: не образуют комплексных соединений с солями меди (II) [4], обладают наибольшей реакционной способностью эндоциклических атомов азота (кватернизация) [5], значительно более активны в реакциях замещения экзоциклической нитрогруппы O-нуклеофилами [6, 7, 8].

Данная работа посвящена продолжению исследований процесса замещения нитрогруппы бифункциональными ароматическими нуклеофильными реагентами.

В качестве O-нуклеофильного реагента для замещения нитрогруппы 1-метил-5-нитро-1,2,4-триазола (наиболее реакционно-способного в ряду изомерных N-метил-5-нитро-1,2,4-триазолов) [7] использовали 2-(4-гидроксифенил)этиловый спирт, более известный как тирозол. Тирозол – синтетический аналог экстрактов *Rhodiola rosea*. Обладает выраженным стресс-протекторным эффектом, центральным стимулирующим действием, иммуно-модулирующей и кардиопротекторной активностью, антиабстинентными свойствами, заметным антиканцерогенным и противовоспалительным действием [9]. Таким образом, тирозол в данной работе выступает как эффективный бифункциональный O-нуклеофил и как перспективная молекулярная платформа для создания биологически активных веществ.

Нуклеофильное замещение нитрогруппы 3-нитро-1,2,4-триазола (**1**) 2-(4-гидроксифенил)этиловым спиртом (**2**), содержащим

две различных по реакционной способности гидроксильные группы, протекает ступенчато и приводит к последовательному образованию сначала продукта неполного замещения – 2-{4-[(1-метил-1H-1,2,4-триазолил-5-ил)окси]фенил} этанола (**3**), а затем и целевого – 1-метил-5-(4-{2-[(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)окси] этил}фенокси)-1H-1,2,4-триазола (**4**).

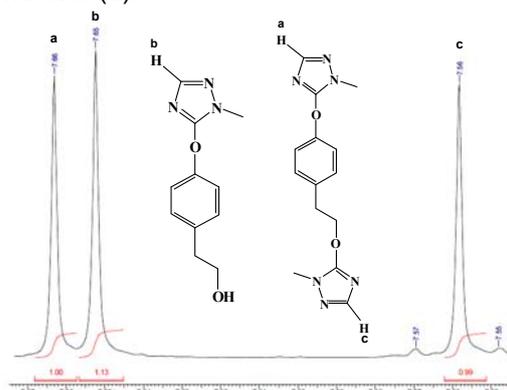


Рисунок 1 – Фрагмент ЯМР ^1H -спектра реакционной смеси (степень конверсии 47 %).

Контроль процесса осуществляли методом ЯМР ^1H -спектроскопии. Химический сдвиг протона при атоме C_3 целевого продукта **4** находится в более слабом поле при 7,66 м.д. (сигнал **a**) по сравнению с кольцевым протоном промежуточного продукта **3** (сигнал **b**) регистрируется при 7,65 м.д., что и позволило контролировать полноту прохождения процесса данным методом.

Процессы нуклеофильного замещения нитрогруппы производных нитротриазолов практически всегда сопровождаются побочными реакциями образования триазолонов [10], вследствие наличия в реакционной среде гидроксид-аниона.

Процесс замещения нитрогруппы исходного субстрата **1** тирозолом сопровождается побочной реакцией, обусловленной атакой гидроксид-анионом нитрогруппы, находящейся в положении C_5 , что приводит к образованию 1-метил-1,2,4-триазол-5-она (**5**). Образующийся триазолон **5** является высокоактивным N-нуклеофилом. Он не накапливается в реакционной смеси (по данным ЯМР ^1H -спектроскопии), а вступает в реакцию с 1-метил-5-нитро-1,2,4-триазолом **1** с образованием N-C триазолилтриазолоновой структуры – 2,2'-диметил-2H,2'H-[3,4']би(1,2,4)триазолил-3'-она (**6**). Доля последнего по окончании реакции достигает ~ 10%.

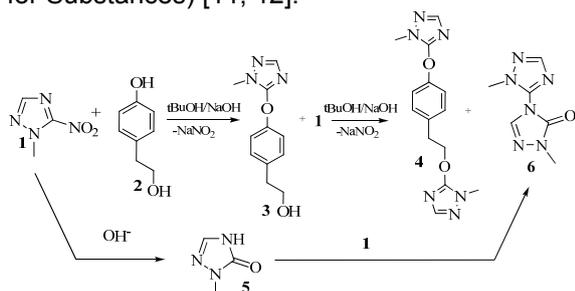
Бицикл **6** образуется в реакциях 1-метил-5-нитро-1,2,4-триазола **1** как с водой, так и с первичными спиртами. При нуклео-

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ПРОДУКТОВ ЗАМЕЩЕНИЯ НИТРОГРУППЫ 1-МЕТИЛ-5-НИТРО-1,2,4-ТРИАЗОЛА 2-(4-ГИДРОКСИФЕНИЛ)ЭТИЛОВЫМ СПИРТОМ

фильном замещении нитрогруппы триазола **1** n-бутиловым спиртом доля N-C бицикла **6** составляет 3,8 % [6].

Таким образом, исходный нитротриазол **1** расходуется на две реакции: основную – образование целевого соединения и побочную – образование N-C бицикла.

Для прогнозирования возможных свойств и профилей биологически активных веществ была использована компьютерная программа PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [11, 12].



Результат прогноза спектра биологической активности представляется в виде упорядоченного списка названий активностей с оценками вероятностей.

По данным программы для расчета биологической активности монозамещенный продукт обладает умеренной биологической активностью: замедление образования холестерина с вероятностью 0,538 и стимулятор агрегации тромбоцитов (т.е. способствующий более быстрому заживлению различных ран) с вероятностью 0,436.

Проведение реакции до полной конверсии нуклеофильного реагента **2** приводит к дизамещенному продукту **4**, свойства которого идентичны свойствам монопродукта, однако вероятность вышеупомянутых свойств выше (0,540 и 0,485 соответственно).

Чем выше вероятность, тем больше шанс, что прогнозируемая активность окажется подтвержденной в эксперименте. С другой стороны, высокая вероятность (> 0,7) может означать, что анализируемое соединение имеет высокое структурное сходство с соединениями выборки, имеющими целевую активность, что может не соответствовать цели конкретного проекта. Поэтому иногда имеет смысл отбирать для экспериментального тестирования вещества, целевая активность которых прогнозируется с вероятностью < 0,7; при этом выше вероятность того, что наличие активности не будет подтверждено в эксперименте, но, если она все же подтвердится, есть шанс найти соединения

из нового (для данной активности) химического класса [13].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Певзнер М.С. Производные 1,2,4-триазола – высокоэнергетические соединения. // Российский химический журнал. – 1997. – Т. 41. – С. 73-83.
2. Энциклопедия лекарств 2008, под ред. Г.Л. Вышковского, РЛС, Москва, 2007
3. Ивашкевич О.А., Матулис Вадим Э., Элькинд П.Д., Гапоник П.Н., Суханов Г.Т., Суханова А.Г. Стандартные энтальпии образования в газовой фазе и относительные устойчивости таутомеров С-нитро-1,2,4-триазола и изомеров N-алкил-С-нитро-1,2,4-триазола: квантово-химическое исследование. // Химия гетероциклических соединений. – 2009. – № 1. – С. 83-94.
4. Суханов Г.Т., Суханова А.Г., Филиппова Ю.В., Григорьев Ю.В. Комплексообразование N-алкил-3-нитро-1,2,4-триазолов с дигидратом хлорида меди (II) // Ползуновский Вестник. – № 3. – С. 61-64.
5. Суханов Г.Т., Сакович Г.В., Суханова А.Г., Лукин Ю.В. Реакции производных 3-нитро-1,2,4-триазолов с алкилирующими агентами. 2. Алкилирование нейтрального гетероцикла диметилсульфатом // Химия гетероциклических соединений. – 2005. – № 8. – С. 1168-1173.
6. Суханов Г.Т., Суханова А.Г., Филиппова Ю.В., Босов К.К., Мерзликина И.А. Влияние структуры первичных спиртов на нуклеофильное замещение нитрогруппы 1-метил-5-нитро-1,2,4-триазола алкоксид-анионами // Ползуновский Вестник. – 2013. – № 3. – С. 70 – 73.
7. Суханов Г.Т., Мерзликина И.А., Суханова А.Г., Филиппова Ю.В., Босов К.К. Нуклеофильное замещение нитрогруппы реакциями N-метил-3-нитро-1,2,4-триазолов с метиловым спиртом // Материалы докладов III Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов. – Бийск, 18–20 сентября 2013 г. – С. 117-121.
8. Суханов Г.Т., Суханова А.Г., Филиппова Ю.В., Босов К.К., Мерзликина И.А. SNipso-замещение нитрогруппы 1-метил-3-нитро-1,2,4-триазола метиловым спиртом // Ползуновский Вестник. – 2013. – № 1. – С. 24 – 26.
9. Крысин А.П., Кобрин В.С., Сорокина И.В. п-Тирозол: синтез и свойства // Химия в интересах устойчивого развития. – 2010. – № 18. – С. 543-550.
10. Кофман Т.П. Гетерилирование 3-R¹-5-R²-1,2,4-триазолов производными 3,5-динитро-1,2,4-триазола. // Журнал органической химии. – 2001. – Т. 37. – Выпуск 8. – С. 1217-1227.
11. Поройков В.В., Филимонов Д.А., Будунова А.П. // Научно-техническая информация. – 1993. – сер. 2. – № 6. – С. 11-13.
12. URL: <http://pharmaexpert.ru/passonline>.
13. Лагунин А.А., Филимонов Д.А., Глориозова Т.А. Виртуальный скрининг в библиотеках коммерчески доступных органических соединений потенциальных средств для профилактики ВИЧ-инфекции // Химико-фармацевтический журнал. – 2013. – Т. 47. – № 7. – С. 3-21.