

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ПРОДУКТОВ ЗАМЕЩЕНИЯ НИТРОГРУППЫ 1-МЕТИЛ-5-НИТРО-1,2,4-ТРИАЗОЛА ЭТИЛЕНГЛИКОЛЕМ

И.А. Крупнова, Г.Т. Суханов, А.Г. Суханова, Ю.В. Филиппова

Показано, что 1-метил-5-нитро-1,2,4-триазол вступает в реакцию S_N^{ipso} -замещения нитрогруппы с этиленгликолем с образованием 5,5'-[этан-1,2-диилбис(окси)бис(1-метил-1Н-1,2,4-триазола)] с выходом 63 %.

Ключевые слова: двухатомный спирт, 1-метил-5-нитро-1,2,4-триазол, этиленгликоль, биологическая активность.

ВВЕДЕНИЕ

1,2,4-Триазолы привлекают внимание химиков-синтетиков благодаря их широкому применению в специальной технике, промышленности, сельском хозяйстве в качестве фунгицидов и гербицидов, в биохимии и фармакологии [1, 2]. Производные 1,2,4-триазола обладают широким спектром биологической активности (противобактериальная, нейролептическая, гипотензивная, спазмолитическая, кардиотонизирующая) [3].

Молекулы, содержащие два или большее количество гетероциклов, объединенных в циклические или линейные конструкции с помощью различных мостиковых фрагментов, играют важную роль в биохимии, медицинской и координационной химии [3, 4]. Это обусловило актуальность разработки синтеза бис-1Н-1,2,4-триазолов.

Поиск «кандидатов» может быть выполнен методами виртуального скрининга в библиотеках коммерчески доступных образцов химических соединений, которые в настоящее время содержат десятки миллионов структурных формул уже синтезированных и доступных для биологического тестирования веществ. Виртуальный скрининг может быть реализован путем применения компьютерных программ, что позволяет отобрать вещества, перспективные для экспериментальных исследований, с учетом ряда критериев (наличие требуемых видов активности, отсутствие побочных и токсикологических эффектов) [5].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на Фурье-спектрометре серии Avance 200 фирмы «Bruker AM-400» с рабочей частотой 400,13 МГц и 100,61 МГц для ядер ^1H и ^{13}C , растворитель – ДМСО- d_6 . ИК-спектр полученного соединения записывали на приборе Фу-

рье-спектрометр ФТ-801 в таблетках KBr. Измерение точки плавления проводили на приборе для определения точки плавления фирмы «Stuart», модель SMP 30.

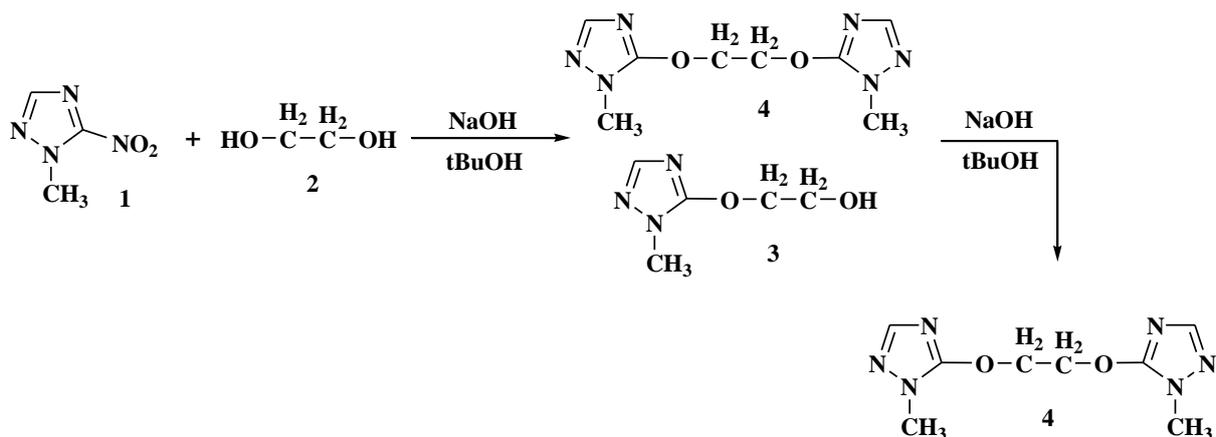
1-метил-5-нитро-1,2,4-триазол. Получали путем алкилирования 5-нитро-1,2,4-триазола диметилсульфатом с последующим выделением N_2 -изомера из смеси продуктов по методике [6].

5,5'-[этан-1,2-диилбис(окси)бис(1-метил-1Н-1,2,4-триазол)]. Раствор 0,01 М 1-метил-5-нитро-1,2,4-триазола и 0,005 М этиленгликоля в 6 мл *трет*-бутилового спирта нагревают при интенсивном перемешивании. К кипящему раствору порционно прибавляют 0,01 М гидроокиси натрия. По окончании выдержки реакционную массу охладили до комнатной температуры, кристаллический нитрит натрия отфильтровывают. Органический раствор упаривают досуха при пониженном давлении. Остаток растворяют в хлористом метиле, отфильтровывают остаточные органические соли. Раствор продукта в хлористом метиле промывают водным раствором Na_2CO_3 и водой до нейтрального pH, высушивают над безводным MgSO_4 , растворитель отгоняют при пониженном давлении. Перекристаллизовывают из смеси гексан/этанол. Выход 63 %. $T_{\text{пл}} = 99-101$ °С. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7,57 (с., 2H, $\text{C}_5\text{-H}$); 4,70 (с., 4H, $-(\text{CH}_2)_2-$); 3,51 (с., 6H, N- CH_3). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 158,68 ($-\underline{\text{C}}-\text{O}-\text{C}-$); 147,72 ($-\text{C}-\text{H}$); 69,65 ($-(\text{CH}_2)_2-$); 33,08 (N- CH_3). ИК, ν , cm^{-1} : 3982.7; 3118.8; 3011.2; 2985.7; 2959.7; 2877.5; 2789.5; 2532.2; 2362.7; 2332.6; 2238.5; 2191; 2154.8; 2075.6; 2030.3; 1980.6; 1936.4; 1845.9; 1756.7; 1717; 1667.1; 1556.5; 1435.7; 1389.7; 1349; 1311.7; 1278.4; 1240.4; 1223.9; 1182; 1119.8; 1071; 1039.7; 1010.2; 969.05; 911.19; 881.54; 806.03; 765.53; 727.31; 670.97; 656.02.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Данная работа посвящена продолжению исследований процесса нуклеофильного замещения нитрогруппы как метода синтеза новых соединений с разнообразными практическими свойствами.

В качестве нуклеофильного реагента был выбран первый представитель ряда двухатомных спиртов – этиленгликоль **2** (этандиол-1,2). В качестве исходного субстрата был использован наиболее реакционноспособный



Продукт неполного замещения **3** вследствие его хорошей растворимости в воде переходит в водную фазу при водно-щелочной промывке.

Симметричность молекулы подтверждена наличием в ЯМР ^1H -спектре трех сигналов протонов: кольцевого протона, метиленовой и метильной групп.

Для прогнозирования свойств и профилей потенциальных биологически активных веществ была использована компьютерная программа PASS (*Prediction of Activity Spectra for Substances – прогноз спектров биологической активности органических соединений*), основанная на анализе взаимосвязей «структура-активность» с использованием обучающей выборки, содержащей большое количество разнородных химических соединений с различными видами биологической активности [5, 11, 12].

Результат прогноза спектра биологической активности представляется в виде упорядоченного списка названий активностей с оценками вероятностей. В таблице 1 представлена часть спрогнозированных спектров активности моно- и дизамещенного продуктов.

В PASS принимается, что вещество не обладает теми видами биологической активности, которые не указаны в его спектре. Хотя

в ряду N-алкил-5-нитро-1,2,4-триазолов – 1-метил-5-нитро-1,2,4-триазол [7, 8].

Вследствие близких кислотностей метилового спирта и этиленгликоля **2** (15,5 и 15,1 соответственно [9]), активность спиртов в условиях данной реакции практически одинакова. В реакции нуклеофильного замещения нитрогруппы 1-метил-5-нитро-1,2,4-триазола **1** этандиолом-1,2 в щелочной среде время реакции выбрано аналогично реакции нитротриазола **1** с метиловым спиртом [10]. Выход продукта **4** составил 63 %.

нельзя исключить ситуации, когда информация о какой-либо активности вещества не была найдена в доступных источниках, либо оно обладает некоторой биологической активностью, но на эту активность вещество еще не испытывалось [12].

Таблица 1 – Часть спрогнозированных спектров продуктов реакции

Вероятность биологической активности	Название биологической активности
2-[(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)окси]этанол (3)	
0,932	Mannotetraose 2-alpha-N-acetylglucosaminyltransferase inhibitor
0,834	NADPH peroxidase inhibitor
0,818	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
5,5'-[этан-1,2-диилбис(окси)бис(1-метил-1H-1,2,4-триазола)] (4)	
0,841	Mannotetraose 2-alpha-N-acetylglucosaminyltransferase inhibitor
0,802	NADPH peroxidase inhibitor

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ПРОДУКТОВ ЗАМЕЩЕНИЯ НИТРОГРУППЫ 1-МЕТИЛ-5-НИТРО-1,2,4-ТРИАЗОЛА ЭТИЛЕНГЛИКОЛЕМ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе представлен метод синтеза 5,5'-[этан-1,2-диил-бис(окси)бис(1-метил-1Н-1,2,4-триазола)] нуклеофильным замещением нитрогруппы 1-метил-5-нитро-1,2,4-триазола этандиолом-1,2 в среде *трет*-бутилового спирта.

Согласно полученным данным, продукт реакции **4**, благодаря высокому уровню расчетной активности, может быть использован в качестве потенциального лекарственного средства. В связи с этим необходимо проведение дополнительных исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Curtis A D M, Jennings N. 1,2,4-Triazoles. In: Katritzky A. R., Ramsden C. A., Scriven E F V, et al., editors. // *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*. – 2008. – V. 5. Amsterdam: Elsevier. – P. 159–209.
2. Ostrovskii V. A., Koldobskii G. I., Trifonov R. E., "Tetrazoles," in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*. – 2008. – V. 6. – Elsevier, Oxford, UK. – P. 257–424.
3. Энциклопедия лекарств 2008, под ред. Г. Л. Вышковского, РЛС, Москва, 2007.
4. Григорьев, Ю. В. Синтез и строение новых дитопных лигандов, содержащих тетразольный и 3-нитро-1,2,4-триазольный фрагменты / Ю. В. Григорьев, С. В. Войтехович, А. С. Ляхов, Л. С. Ивашкевич, А. Ф. Буглак, О. А. Ивашкевич // *ЖОРХ*. – 2014. – Т. 50, вып. 5. – С. 752–756.
5. Поройков, В. В. Виртуальный скрининг в библиотеках коммерчески доступных органических соединений потенциальных средств для профилактики ВИЧ-инфекции / В. В. Поройков, Д. А. Филимонов, А. П. Будунова // *Научно-техническая информация*. – 1993. – сер. 2. – № 6. – С. 11–13.
6. Суханов, Г. Т. Реакции производных 3-нитро-1,2,4-триазола с алкилирующими агентами. 1. Алкилирование в присутствии щелочи / Г. Т. Суханов, А. Ю. Лукин // *Химия гетероциклических соединений*. – 2005. – № 7. – С. 1020–1025.
7. Суханов Г. Т., Мерзликина И. А., Суханова А. Г., Филиппова Ю. В., Босов К. К. // *Материалы докладов III Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов*. – Бийск, 18–20 сентября 2013. – С. 117–121.
8. Суханов, Г. Т. S_N^{ipso} -замещение нитрогруппы 1-метил-3-нитро-1,2,4-триазола метиловым спиртом / Г. Т. Суханов, А. Г. Суханова, Ю. В. Филиппова, К. К. Босов, И. А. Мерзликина // *Ползуновский Вестник*. – 2013. – № 1. – С. 24–26.
9. Evans D. A. Evans pKa Table.
10. Суханов, Г. Т. Влияние структуры первичных спиртов на нуклеофильное замещение нитрогруппы 1-метил-5-нитро-1,2,4-триазола алкоксид-анионами / Г. Т. Суханов, А. Г. Суханова, Ю. В. Филиппова, К. К. Босов, И. А. Мерзликина // *Ползуновский Вестник*. – 2013. – № 3. – С. 70–73.
11. URL: <http://pharmaexpert.ru/passonline>.
12. Филимонов, Д. А. Прогноз спектра биологической активности органических соединений / Д. А. Филимонов, В. В. Поройков // *Рос. хим. ж.* – 2006. – Т. 1, № 2. – С. 66–75.

Крупнова И.А. – аспирант, младший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), 8(3854) 30-19-76, ipcet@mail.ru.

Суханов Г.Т. – д.х.н., доцент, заведующий лабораторией Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), 8(3854) 30-19-76, ipcet@mail.ru.

Суханова А.Г. – к.х.н., старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), 8(3854) 30-19-76, ipcet@mail.ru.

Филиппова Ю.В. – к.х.н., старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), 8(3854) 30-19-76, ipcet@mail.ru.