

РЕГИОСПЕЦИФИЧНОСТЬ АЛКИЛИРОВАНИЯ 3-НИТРО-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ОНА СПИРТАМИ В КИСЛОТНЫХ СРЕДАХ

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

Показано, что алкилирование 3-нитро-1,2,4-триазол-5-она вторичными спиртами в кислотных средах протекает селективно и с позиции кинетического контроля в качестве единственного продукта образуется соответствующий 1-алкил-3-нитро-1,2,4-триазол-5-он (алкил=*i*-Pr-, *cis*-C₆H₁₁-).

Ключевые слова: 3-нитро-1,2,4-триазол-5-он, алкилирование, кислые среды, спирты.

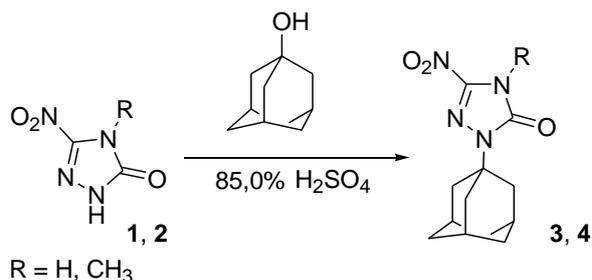
ВВЕДЕНИЕ

Широко исследуемым в композиционных взрывчатых материалах является малочувствительное взрывчатое вещество – нитротриазолон (НТО). Он впервые был описан в 1905 г. W. Manchot и R. Noll [1]. Как взрывчатое вещество НТО привлек внимание лишь недавно, и в настоящее время ведутся интенсивные его исследования по разным направлениям.

Среди существующих методов функционализации азотистых гетероциклических систем наиболее распространенным и изученным является алкилирование. Различают три метода алкилирования – в основных, нейтральных и кислотных средах. Алкилирование НТО в основных средах неселективно, проходит по атомам азота N1 и N4 гетероцикла и кислороду оксагруппы, приводя к образованию сложной смеси изомерных N-моно-, N,N-дизамещенных 3-нитро-1,2,4-триазол-5-онов и 3-нитро-5-алкокси-1,2,4-триазолов [2].

Взаимодействие НТО с электрофильными реагентами в нейтральных средах приводит к образованию его моно- или дизамещенных производных [3].

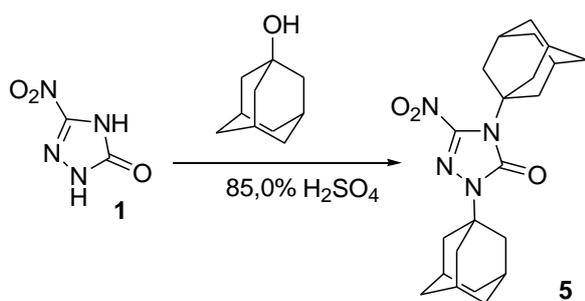
Наименее изученным процессом остается алкилирование НТО в кислотных средах. В литературе имеются единичные примеры алкилирования НТО в кислотных средах третичным адамантиловым спиртом [4, 5]. Вместе с тем, показано, что взаимодействие НТО с адамантанолом в 85 %-ной серной кислоте селективно и приводит к единственному продукту – 1-(1-адамантил)-3-нитро-1,2,4-триазол-5-ону (2) с выходом 64,0 % [4]:



Адамантирование НТО при использовании каталитических количеств серной кислоты также приводит к адамантилнитротриазолону 3 [5].

Изомерные 4-метил- (2) и 1-метил-3-нитро-1,2,4-триазол-5-оны вторично алкилируются [4]. При этом местоположение заместителя влияет на реакционную способность изомерных N-метилнитротриазолонов и определяет условия реакции адамантирования. Так, взаимодействие 4-метил-3-нитро-1,2,4-триазол-5-она (2) с 1-адамтанолом протекает в 85 %-ной серной кислоте с образованием 1-(1-адамантил)-3-нитро-4-метил-1,2,4-триазол-5-она (4) с выходом 50,0 %. В отличие от N4-изомера 2, 1-метил-3-нитро-1,2,4-триазол-5-он вступает в реакцию адамантирования только в 94 %-ной серной кислоте с выходом целевого 1-метил-3-нитро-4-(1-адамантил)-1,2,4-триазол-5-она 68,0 % [4].

Значительно более высокая реакционная способность атома азота N1 в нитротриазолоне по сравнению с атомом N4 была показана и на примере реакции диадамантирования [4]. Взаимодействием двукратного избытка адамантанола с нитротриазолоном 1 в среде 85 %-ной серной кислоты был получен 1,4-ди(1-адамантил)-3-нитро-1,2,4-триазол-5-он (5) с выходом 85,0 % [4].



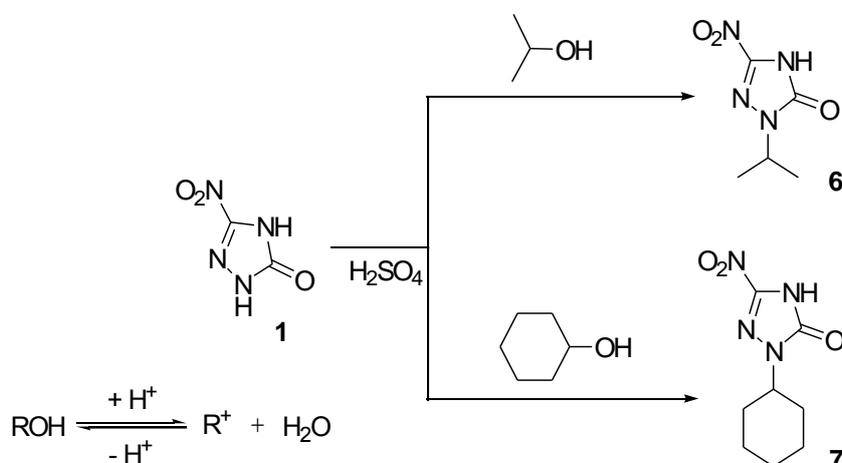
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В продолжение исследований в области кислотнo-катализируемого алкилирования нитротриазолонa в настоящей работе предпринято изучение процессов взаимодействия его со вторичными спиртами (изопропиловый, циклогексиловый), имеющих структуру, способствующую стабилизации образующихся из них карбокатионов в среде концентрированной серной кислоты. Серная кислота обеспечива-

ет генерацию из спирта стабильного карбокатиона. Кроме того, кислота выполняет роль универсального растворителя и реагента, связывающего воду.

Обнаружено, что региоселективный характер процесса алкилирования нитротриазолонa в кислотных средах сохраняется и при его взаимодействии со вторичными спиртами.

Алкилирование НТО изопропиловым спиртом в среде серной кислоты завершается селективным образованием 1-изопропил-3-нитро-1,2,4-триазол-5-она (6). При этом концентрация серной кислоты не оказывает существенного влияния на выход продукта 6 и при переходе от 85,0 %-ной к 94,0 %-ной серной кислоте сохраняется на уровне 11,6–12,7 % (таблица 1). Повышение выхода целевого продукта 6 достигается при увеличении концентрации действующих веществ в среде серной кислоты (таблица 1).



С позиции кинетического контроля атака 3-нитро-1,2,4-триазол-5-она изопропилкатионом, генерируемым в кислотной среде, проходит по наиболее основному атому азота N1 с одновременным депротонированием исходного субстрата. В результате в качестве единственного продукта образуется 1-изопропил-3-нитро-1,2,4-триазол-5-он.

Атака доступного для координации алкильного заместителя атома азота N2 не проходит, вероятно, в связи с наличием в α -положении электроакцепторной нитрогруппы, существенно снижающей нуклеофильность соседнего эндоциклического атома азота.

Таблица 1 – Условия получения и выход 1-изопропил-3-нитро-1,2,4-триазол-5-она (6)

№	Концентрация H ₂ SO ₄ , %	Соотношение реагентов НТО/РОН/H ₂ SO ₄ , моль/моль/мл	Выход 6, %
1	85,0	0,005/0,005/46,8	11,6
2	94,0	0,005/0,005/30,0	12,7
3	94,0	0,005/0,005/3,6	51,2

Алкилирование НТО циклогексиловым спиртом в 85,0 %-ной серной кислоте за

2 часа реакции не приводит к целевому 1-циклогексил-3-нитро-1,2,4-триазолону (7). Ве-

РЕГИОСПЕЦИФИЧНОСТЬ АЛКИЛИРОВАНИЯ 3-НИТРО-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ОНА СПИРТАМИ В КИСЛОТНЫХ СРЕДАХ

роятно, это связано с дегидратацией исходного спирта и последующей частичной полимеризацией образующегося циклогексена. Об этом свидетельствует «осмоление» выделенного продукта.

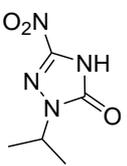
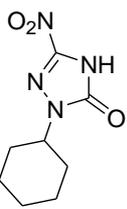
При увеличении избытка циклогексанола до двухкратного с сохранением времени реакции циклогексилнитротриазолон **7** не образуется. Целевой нитротриазолон **7** удалось получить только при малом времени реакции (1 час).

Структура полученных в данной работе алкилнитротриазолонов **6**, **7** подтверждена данными ЯМР¹H, ¹³C, хромато-масс-спектрокипии.

В спектрах ЯМР¹H нитротриазолонов **6**, **7** в области слабых полей присутствуют характерные для нитротриазолонов N-H протоны при 12.16–13.08 м.д., а также сигналы протонов алкильных заместителей. В спектрах ЯМР¹³C регистрируются сигналы углеродов нитротриазолонового цикла, связанные с окса-группой при 152.19–152.29 м.д. и нитрогруппой при 146.33–146.35 м.д., а также сигналы углеродов алкильных заместителей (таблица 2).

В масс-спектре продукта **3** регистрируется пик молекулярного иона [M]⁺ с m/z 172,0.

Таблица 2 – Спектры ЯМР¹H и ¹³C полученных 1-алкил-3-нитро-1,2,4-триазол-5-онов

Формула соединения	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м.д.			Спектр ЯМР ¹³ C, δ, м.д.			
	N-H	N-CH	Протоны алкильного заместителя	C4	C5	N-CH	Углероды алкильного заместителя
	13.08	4.44 (м., 1H, N-CH-)	1.32 (д., 6H, -CH-(CH ₃) ₂)	152.19	146.35	47.48	21.37 (-CH-(CH ₃) ₂)
	12.16	4.78–4.85 (т.т., 1H)	1.30–1.42 (кв.т., 2H, CH ₂) 1.64–1.77 (м, 4H, (CH ₂) ₂) 1.81–1.84 (д., 2H, CH ₂) 2.02–2.04 (д., 2H, CH ₂)	152.29	146.33	54.35	31.51 (CH ₂) ₂ 25.10 (CH ₂) ₃

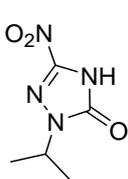
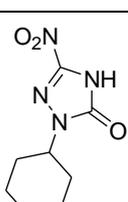
Производные 3-нитро-1,2,4-триазол-5-она могут выступать в качестве потенциальных биологически активных соединений [6]. Проведена оценка биологической активности синтезированных в работе 1-алкил-3-нитро-1,2,4-триазол-5-онов. Прогноз полученных соединений был осуществлен с помощью компьютерной программы PASS Online [7–9].

Результат прогноза биологической активности представляется в виде упорядоченного списка названий активностей с оценками вероятностей. В таблице 3 представлен спрогнозированный спектр активности полученных производных 3-нитро-1,2,4-триазол-5-она.

Как видно из таблицы 3, наиболее рас-

пространенным свойством полученных соединений (**6**, **7**) является ингибирование пепсинов (сахаропепсин, полипоропепсин, акроцилиндропепсин и др.), способствующее правильному пищеварению. Медицинская статистика отмечает, что в последние десятилетия патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) занимают третье место в списке заболеваний. В связи с этим, создание лекарственных препаратов, содержащих в своем составе вещества, обладающих вышеперечисленными свойствами позволит приблизиться к решению проблем, связанных с лечением заболеваний ЖКТ, например панкреатита [10].

Таблица 3 – Оценка биологической активности полученных 1-алкил-3-нитро-1,2,4-триазол-5-онов по программе PASS Online

Формула соединения	Вероятность биологической активности	Название биологической активности
	0,796	Acrocyllindropepsin inhibitor
	0,796	Chymosin inhibitor
	0,796	Saccharopepsin inhibitor
	0,774	Chemosensitizer
	0,757	Polyporopepsin inhibitor
	0,724	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor
	0,755	Chemosensitizer
	0,738	Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptor antagonist
	0,729	Acrocyllindropepsin inhibitor
	0,729	Chymosin inhibitor
	0,729	Saccharopepsin inhibitor
	0,690	Polyporopepsin inhibitor

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Manchot, W. Ueber Derivate des Triazols / W. Manchot, R. Noll // Annalen. –1905. – В. 343. – С. 1–27.
2. Чипен, Г. И. Алкилирование 5-нитро-1,2,4-триазолона-3 / Г. И. Чипен, Р. П. Бокалдере // Химия гетероциклических соединений. – 1969. – № 1. – С. 159–161.
3. Кофман, Т. П. Производные 3-нитро-1,2,4-триазолона-5 / Т. П. Кофман, Л. Н. Жукова, М. С. Певзнер // Химия гетероциклических соединений. – 1981. – № 4. – С. 552–558.
4. Амандурдыева, А. Д. Адамантилазолы. VIII Кислотно-катализируемое адамантилирование 1,2,4-триазол-5-онов / А. Д. Амандурдыева, В. В. Сараев, Н. Е. Кузьмина, Е. Л. Голод // ЖОрХ. – 2004. – Т. 74, вып. 8. – С. 1377–1382.
5. Сараев, В. В. Адамантилазолы. Кислотно-катализируемое адамантилирование 1,2,4-триазолов / В. В. Сараев, Т. П. Канакина, М. С. Певзнер, Е. Л. Голод, Б. И. Уграк, В. В. Качала // Химия гетероциклических соединений. – 1996. – № 8. – С. 1078–1087.
6. автореферат Амандурдыева
7. URL: <http://pharmaexpert.ru/passonline>.
8. Филимонов, Д. А. Прогноз спектра биологической активности органических соединений / Д. А. Филимонов, В. В. Поройков // Российский химический журнал. – 2006. – Т. 1, № 2. – С. 66–75.
9. Филимонов, Д. А. / Д. А. Филимонов, А. А. Лагунин, Т. А. Глориозова, А. В. Рудик, Д. С. Дружилловский, П. В. Погодин, В. В. Поройков // Химия гетероциклических соединений. – 2014. – № 3. – С. 483–499.
10. Мацелюх, Е. В. Протеиновые ингибиторы пептидаз, синтезируемые микроорганизмами / Е. В. Мацелюх, Л. Д. Варбанец // BIOTECHNOLOGIA ACTA. – 2013. – Vol. 6, № 6. – Р. 9–27.

Крупнова Ирина Александровна, м.н.с.,
Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт проблем химико-

энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), e-mail: ipcet@mail.ru, тел.: (3854)301976.

Суханов Геннадий Тимофеевич, доктор химических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), e-mail: ipcet@mail.ru, тел.: (3854)301845.

Филиппова Юлия Владимовна, кандидат химических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), e-mail: ipcet@mail.ru, тел.: (3854)301976.

Суханова Анна Геннадьевна, кандидат химических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), e-mail: ipcet@mail.ru, тел.: (3854)301976.

Босов Константин Константинович, кандидат технических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), e-mail: ipcet@mail.ru, тел.: (3854) 301976;

Истошина Вера Анатольевна, м.н.с., Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), e-mail: ipcet@mail.ru, тел.: (3854)301976.