

НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ НИТРОГРУППЫ 1-МЕТИЛ-5-НИТРО-1,2,4-ТРИАЗОЛА ДИАМИНОГЛИОКСИМОМ

И.А. Крупнова, Г.Т. Суханов, К.К. Босов, А.Г. Суханова, Ю.В. Филиппова,
Е.В. Пивоварова, М.В. Чикина

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), г. Бийск

Изучен процесс взаимодействия 1-метил-5-нитро-1,2,4-триазола с многоцентровым бифункциональным О-нуклеофилом – диаминоглиоксимом. Показано, что исходный субстрат вступает в реакцию S_N^{ipso} -замещения нитрогруппы с гидроксильными группами О-нуклеофила с образованием биологически активного соединения, объединяющего в единой молекуле фармакофорные фрагменты различного типа – 1,2,4-триазоловые гетероциклы и NH_2 -группы. Процесс сопровождается конкурентными реакциями образования триазолон и продукта его дальнейшего взаимодействия с исходным субстратом. С помощью веб-ресурса PASS Online осуществлен компьютерный скрининг, показано, что исходный субстрат и продукты реакции могут выступать потенциальными фармацевтическими субстанциями.

Ключевые слова: 1-метил-5-нитро-1,2,4-триазол, диаминоглиоксим, S_N^{ipso} -замещение нитрогруппы, О-нуклеофил, N-C бициклическая структура.

ВВЕДЕНИЕ

Среди соединений, проявляющих различные виды биологической активности, повышенный интерес исследователей представляют производные на основе 1,2,4-триазола [1]. Анализ данных по химии и биологическому действию производных триазолов [2] позволяет рассматривать их в качестве перспективных биологически активных соединений с широким спектром воздействия: снотворное, амнестическое, анксиолитическое, седативное, противосудорожное, миорелаксантное и противогрибковое действие.

Одним из достаточно эффективных методов функционализации нитропроизводных 1,2,4-триазолов по атому углерода выступает реакция нуклеофильного (S_N^{ipso}) замещения NO_2 -группы О-нуклеофилами различной природы и функциональности [3-6].

В качестве эффективного О-нуклеофила в процессе модификации структуры нитросодержащих триазолов может выступать многоцентровая молекула 1,2-диамино-1,2-этандион диоксима (диаминоглиоксим, ДАГ). Благодаря наличию в структуре различного типа реакционноспособных функциональных групп (NH_2 , $CNOH$ и OH) ДАГ широко используется как строительный элемент в органическом синтезе: в качестве прекурсора для получения азотсодержащих гетероциклических соединений, обладающих различными фармакологическими [7], энергетическими [8] и другими важными свойствами.

Данная работа является продолжением комплексных исследований процесса нуклеофильного замещения нитрогруппы N-алкил-3-нитро-1,2,4-триазолов как эффективного метода получения новых

гетероциклических соединений с разнообразными практическими свойствами, в том числе биологически активных.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

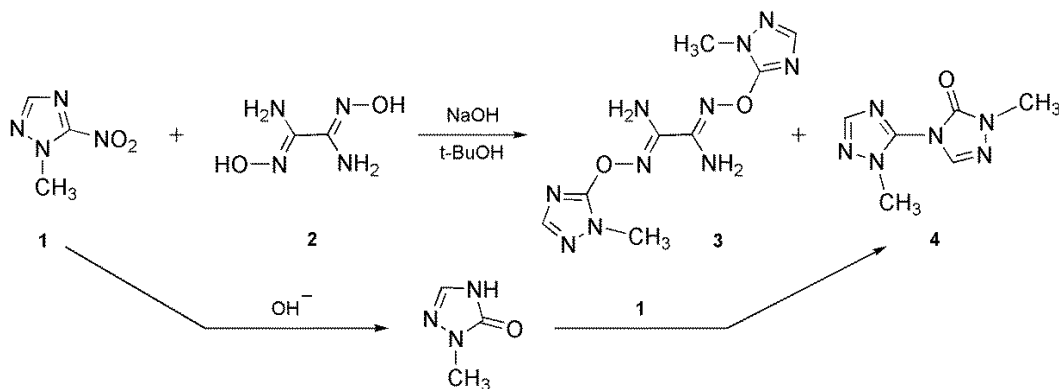
Реакционная способность изомерных производных N-алкил-3-нитро-1,2,4-триазола в различных процессах определяется структурой субстрата [9]. В зависимости от местоположения и типа алкильного заместителя при эндоциклическом атоме азота триазолового цикла активность изомерных нитротриазолов в реакциях различна. Так метильная группа, замещенная в α -положении нитротриазолового гетероцикла, в наименьшей степени способствует дезактивации экзоциклической NO_2 -группы в ряду N(1)-, N(2)- и N(4)-метил-3-нитро-1,2,4-триазолов, поэтому N(2)-изомерные производные наиболее активны в реакции S_N^{ipso} -замещения нитрогруппы О-нуклеофилами [10].

С учетом вышеизложенного в представленной работе исходным субстратом для последующей функционализации выбран 1-метил-5-нитро-1,2,4-триазол (1). Впервые в качестве многоцентрового бифункционального (по гидроксилам) О-нуклеофильного реагента для исследования процесса замещения NO_2 -группы субстрата 1 использован диаминоглиоксим (2).

С целью синтеза нового соединения, сочетающего в единой молекуле две аминогруппы и два 1,2,4-триазоловых гетероцикла, с последующей оценкой профиля его биологической активности, в данной работе осуществлено взаимодействие 1-метил-5-нитро-1,2,4-триазол с диаминоглиоксимом.

Реакцию S_N^{ipso} -замещения нитрогруппы субстрата 1 ДАГ проводили в присутствии основания (NaOH) в среде трет-бутилового спирта, поскольку последний

является хорошим растворителем и как третичный спирт не вступает в реакцию нуклеофильного замещения с исходным 1-метил-5-нитро-1,2,4-триазолом. Процесс вели при 80 °С до полного расходования исходного субстрата **1**. Контроль осуществляли по расходованию щелочного агента (поддержание pH реакционной массы) и по количеству образовавшегося в ходе реакции нитрита натрия.



При этом за счет наличия в структуре О-нуклеофила (**2**) двух ОН-групп, имеющих, одинаковую реакционную способность вследствие симметричности молекулы, представленный процесс протекает без образования продукта монозамещения. В представленных условиях достаточно реакционноспособные аминогруппы ДАГ не принимают участия в ходе его взаимодействия с субстратом **1** и сохраняются в структуре целевого соединения **3**.

Известно [3, 11], что использование гидроокиси в качестве щелочного агента приводит к тому, что в реакционную систему дополнительно вносится гидроксид-анион и процесс S_N^{ipso}-замещения нитрогруппы производных 1,2,4-триазолов сопровождается конкурентными реакциями образования соответствующего триазолонна и продукта его дальнейшего взаимодействия с исходным субстратом – N–С триазолилтриазолоновой структуры. В нашем случае по завершению процесса в полученной реакционной массе наряду с целевым соединением **3** также зафиксирован продукт конкурентной реакции – 2,2'-диметил-2Н,2'Н-[3,4']би(1,2,4)триазолил-3'-он (**4**).

Структуру целевого соединения **3**, бициклического соединения **4**, а также его содержание в реакционной массе подтверждали методом ¹Н ЯМР-спектроскопии (рис. 1). Регистрацию ¹Н ЯМР-спектров осуществляли на спектрометре АМ-400 фирмы «Bruker» (400,13 МГц), в качестве растворителя и внутреннего стандарта использовали DMSO-d₆.

Установлено, что в принятых условиях нуклеофильное замещение NO₂-группы 1-метил-5-нитро-1,2,4-триазола многоцентровым бифункциональным О-нуклеофилом (**2**) реализуется по намеченному направлению – идет замещение экзоциклической нитрогруппы в положении С(5) гетероцикла с образованием производного на основе диаминоглиоксима с двумя 1-метил-1,2,4-триазолильными циклами – 1,2-N',N'-бис[(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)окси]этандинимидамид (**3**):

Синглеты кольцевых протонов при атоме С(3) двух метилтриазолильных гетероциклов соединения **3** регистрируются в спектре в области 7.66 м.д. (с, 2Н, С₃-Н). По сравнению с сигналом кольцевого протона исходного 1-метил-5-нитро-1,2,4-триазола, характерной областью которого является 8.15 м.д., сигналы кольцевых протонов целевого соединения смещены в более сильное поле вследствие отсутствия (после замещения) в структуре такого электроноакцепторного заместителя как NO₂-группа. Протоны метильных заместителей в положении N(2)-гетероциклов регистрируются синглетом при 3.24 м.д. (с, 6Н, N₂-CH₃).

Характерный уширенный вследствие водородных связей синглет двух NH₂ групп соединения **3** резонирует при 5.86 м.д. (с, 4Н, NH₂) и за счет наличия в структуре полярных заместителей – триазоловых гетероциклов, указанные резонансные сигналы смещены в более слабое поле в сравнении с аналогичными сигналами исходного ДАГ (5.18 м.д.). В ЯМР-спектре в области 9.77 м.д. отсутствует синглет характерный для сигналов протонов ОН-групп диаминоглиоксима.

В области слабых полей протонного спектра при 8.08 м.д. (с, 1Н, С₃-Н триазола) и 8.32 м.д. (с, 1Н, С₃-Н триазолонна) регистрируются два равно интенсивных сигнала циклических протонов и два сигнала протонов метильных групп при 3.40 м.д. (с, 3Н, N₂-CH₃ триазола) и 3.82 м.д. (с, 3Н, N₂-CH₃ триазолонна), относящиеся к структуре бициклического производного **4**, содержание которого составило 14,5 %.

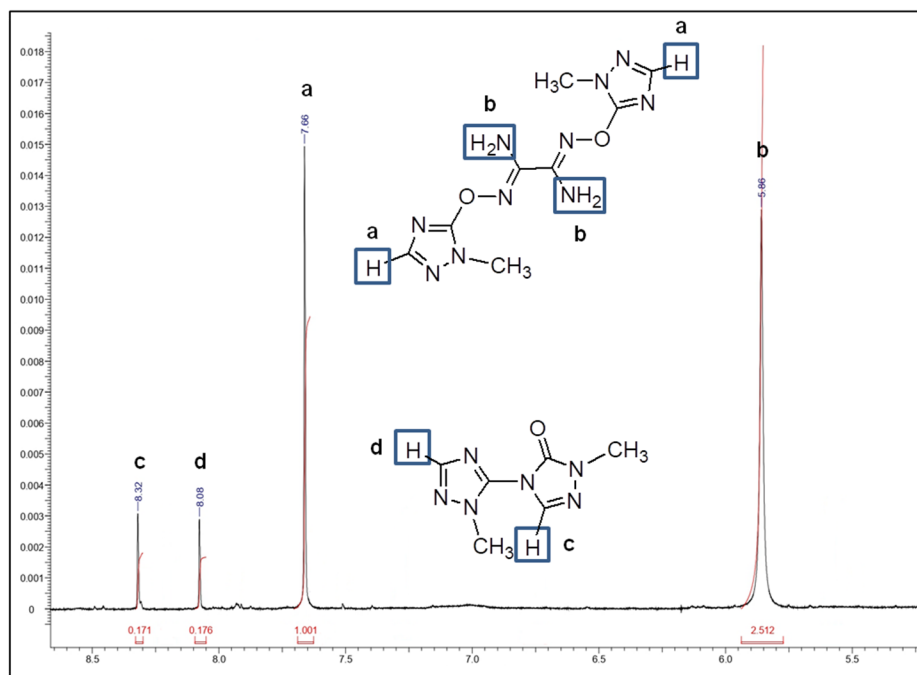


Рис. 1. ^1H ЯМР-спектр продуктов реакции нуклеофильного замещения нитрогруппы 1-метил-5-нитро-1,2,4-триазола диаминоглиоксимом (область спектра 5÷9 м.д.)

Табл. 1. Биологическая активность исходного субстрата и продуктов нуклеофильного замещения нитрогруппы 1-метил-5-нитро-1,2,4-триазола диаминоглиоксимом по данным программы PASS Online

Уровень активности	Свойство
<i>1-метил-5-нитро-1,2,4-триазол (1)</i>	
0,827	Ингибитор транслокации фосфолипидов АТФазы
0,795	Хемосенсибилизатор
0,584	Противовирусное средство
<i>1,2-N',N'-бис[(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)окси]этандинидамид (3)</i>	
0,792	Микотиол-S-конъюгат ингибитор амидазы
0,747	Лечение тревожных расстройств
0,639	Противосудорожное средство
<i>2,2'-диметил-2H,2''H-[3,4''би]([1,2,4]триазолил)-3'-он (4)</i>	
0,803	Хемосенсибилизатор
0,700	Ингибитор транслокации фосфолипидов АТФазы
0,595	Антигипертензивное действие

Скрининг соединений **3**, **4** и исходного субстрата **1** проведен с помощью находящегося в свободном доступе веб-ресурса Prediction of Activity Spectra for Substances Online (PASS Online) [12], предназначенного для прогноза спектров биологической активности органических соединений по их структурным формулам [13]. Данные расчета биологической активности (табл. 1) показывают, что для соединений **1** и **4** с наибольшей вероятностью экспериментального подтверждения прогнозируется наличие противовирусной активности, хемосенсибилизирующих и антигипертензивных

действий. Соединение **3** может выступать как антиконвульсант и проявлять противотревожное действие. В целом рассмотренные соединения могут выступать потенциальными фармацевтическими субстанциями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе представлена возможность синтеза (путем $\text{S}_{\text{N}}^{\text{ipso}}$ -замещения нитрогруппы 1-метил-5-нитро-1,2,4-триазола диаминоглиоксимом) нового биологически активного соединения, объединяющего в единой молекуле такие фармакофорные фрагменты как 1,2,4-триазоловые гетероциклы и NH_2 -группы. Кроме того, наличие свободных аминогрупп в целевой структуре обеспечивает возможность осуществления дальнейшей модификации структуры с целью введения дополнительных различных фармакофорных фрагментов, что позволит приблизиться к решению проблемы, связанной с созданием новых лекарственных средств широкого спектра действия.

Исследование выполнено в рамках «базового» бюджетного проекта № 0308-2021-0003 (FUFЕ-2021-0003) при использовании приборной базы Бийского регионального центра коллективного пользования СО РАН (ИПХЭТ СО РАН, г. Бийск).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Взаимодействие нитропроизводных 1,2,4-триазола с α -гидроксильными радикалами: исследование методом

стационарного радиолитиза / С.Д. Бринкевич [и др.] // Химия высоких энергий. – 2019. – № 2. – С. 140–147.

2. Вышковский, Г.Л. Регистр лекарственных средств России РЛС. Энциклопедия лекарств / Г.Л. Вышковский. – М.: РЛС-2007, 2006. – 1488 с.

3. Мерзликина, И.А. Синтез и свойства продуктов нуклеофильного замещения нитрогруппы 1-метил-5-нитро-3R-1,2,4-триазолов O-нуклеофилами / И.А. Мерзликина, Г.Т. Суханов // Химия в интересах устойчивого развития. – 2017. – № 25. – С. 557-563.

4. Синтез и свойства продуктов нуклеофильного замещения нитрогруппы 1-метил-5-нитро-1,2,4-триазола двухатомными спиртами / Г.Т. Суханов [и др.] // Южно-сибирский научный вестник. – 2018. – № 4. – С. 287–291.

5. Нуклеофильное замещение нитрогруппы 1-метил-5-нитро-1,2,4-триазола полиэтиленгликолем-300 / Г.Т. Суханов [и др.] // Южно-сибирский научный вестник. – 2020. – № 6. – С. 228–233.

6. Влияние структуры первичных спиртов на нуклеофильное замещение нитрогруппы 1-метил-5-нитро-1,2,4-триазола алкоксиданионами / Суханов Г.Т. [и др.] // Ползуновский Вестник. – 2013. – №3. – С. 70–73.

7. Moghimi, A., Khanmiri, R.H., Omrani, I., and Shaabani, A., “A new library of 4(3H)- and 4,4'(3H,3H')-quinazolinones and 2-(5-alkyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)quinazolin-4(3H)-one obtained from diaminoglyoxime,” *Tetrahedron Letters*, vol. 54, no. 30, pp. 3956–3959, July 2013.

8. Gunasekaran, A., Jayachandran, T., Boyer, J.H., and Trudell, M.L., “A convenient synthesis of diaminoglyoxime and diaminofurazan: useful precursors for the synthesis of high density energetic materials,” *Journal of Heterocyclic Chemistry*, vol. 32, no. 4, pp. 1405–1407, Jul.-Aug. 1995.

9. 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 / О.А. Ивашкевич [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 2009. – № 1. – С. 83-94.

10. Нуклеофильное замещение нитрогруппы реакциями N-метил-3-нитро-1,2,4-триазолов с метиловым спиртом / Суханов Г.Т. [и др.] // Материалы докладов III Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов. – Бийск, 18-20 сентября 2013 г. – С. 117–121.

11. Кофман, Т.П. Гетерилирование 3-R1-5-R2-1,2,4-триазолов производными 3,5-динитро-1,2,4-триазола / Т.П. Кофман // Журнал органической химии. – 2001. – Т. 37, вып. 8. – С. 1217–1227.

12. Predictive services PASS Online [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.pharmaexpert.ru/passonline>.

13. Предсказание спектров биологической активности органических соединений с помощью веб-ресурса PASS Online / Д.А. Филимонов и др. // Химия гетероциклических соединений. – 2014. – № 3. – С. 483–499.

Крупнова Ирина Александровна – младший научный сотрудник лаборатории химии и технологии высокоэнергетических азолов, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), тел. (3854)301976, ipcset@mail.ru

Суханов Геннадий Тимофеевич – доктор химических наук, главный научный сотрудник лаборатории химии и технологии высокоэнергетических азолов, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), тел. (3854)301976, ipcset@mail.ru

Суханова Анна Геннадьевна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник, заведующий лабораторией химии и технологии высокоэнергетических азолов, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), тел. (3854)301976, ipcset@mail.ru

Босов Константин Константинович – кандидат технических наук, старший научный сотрудник лаборатории химии и технологии высокоэнергетических азолов, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), тел. (3854)301976, ipcset@mail.ru

Филиппова Юлия Вадимовна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории химии и технологии высокоэнергетических азолов, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), тел. (3854)301976, ipcset@mail.ru

Пивоварова Екатерина Валерьевна – аспирант, младший научный сотрудник лаборатории химии и технологии высокоэнергетических азолов, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), тел. (3854)301976, ipcset@mail.ru

NUCLEOPHILIC SUBSTITUTION OF NITRO GROUP IN 1-METHYL-5-NITRO-1,2,4-TRIAZOLE BY DIAMINOGLYOXIME

I.A. Krupnova, G.T. Sukhanov, K.K. Bosov, A.G. Sukhanova, Yu.V. Filippova,
E.V. Pivovarova, M.V. Chikina

Institute for Problems of Chemical and Energetic Technologies, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (IPCET SB RAS), Biysk

Abstract—The reaction between 1-methyl-5-nitro-1,2,4-triazole and a concerted bifunctional O-nucleophile – diaminoglyoxime was explored herein. The starting substrate was shown to engage into the S_N^{ipso} -substitution of the nitro group by the O-nucleophile hydroxyls to furnish a bioactive compound whose single molecule combines different-type pharmacophoric moieties – 1,2,4-triazole heterocycles and NH_2 groups. The process came amid competitive reactions to form triazolone and a product from its subsequent reaction with the starting substrate. The PASS Online web-resource was used to perform computer-aided screening, demonstrating that the starting substrate and the reaction products can serve as potential pharmaceutical substances.

Index terms: 1-methyl-5-nitro-1,2,4-triazole, diaminoglyoxime, S_N^{ipso} -substitution of nitro group, O-nucleophile, N-C bicyclic structure.

REFERENCES

1. Reaction between 1,2,4-triazole nitro derivatives and α -hydroxyethyl radicals: a study by stationary radiolysis / S.D. Brinkevich [et al.] // *Khimiya Vysokikh Energii*. – 2019. – № 2. – P. 140–147.
2. Vyshkovky, G.L. Russian drug register / RDR. Drug encyclopedia / G.L. Vyshkovky. – M.: RDR-2007, 2006. – 1488 p.
3. Merzlikina, I.A. Synthesis and properties of products of substitution of nitro group of 1-methyl-5-nitro-3R-1,2,4-triazoles by O-nucleophiles [Text] / I.A. Merzlikina, G.T. Sukhanov // *Chemistry for Sustainable Development*. - 2017. - No. 25. - S. 557-563.
4. Synthesis and properties of products from nucleophilic substitution of nitro group in 1-methyl-5-nitro-1,2,4-triazole by diatomic alcohols / G.T. Sukhanov [et al.] // *South-Siberian Scientific Bulletin*. – 2018. – № 4. – P. 287–291.
5. Nucleophilic substitution of nitro group in 1-methyl-5-nitro-1,2,4-triazole by polyethyleneglycol-300 / G.T. Sukhanov [et al.] // *South-Siberian Scientific Bulletin*. – 2020. – № 6. – P. 228–233.
6. Influence of the structure of primary alcohols on the nucleophilic substitution of the nitro group of 1-methyl-5-nitro-1,2,4-triazole with alkoxide anions [Text] / G.T. Sukhanov [et al.] // *Polzunovsky Bulletin*. - 2013. - No. 3. - P. 70 - 73.
7. Moghimi, A., Khanmiri, R.H., Omrani, I., and Shaabani, A., “A new library of 4(3H)- and 4,4'(3H,3H')-quinazolinones and 2-(5-alkyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)quinazolin-4(3H)-one obtained from diaminoglyoxime,” *Tetrahedron Letters*, vol. 54, no. 30, pp. 3956–3959, July 2013.
8. Gunasekaran, A., Jayachandran, T., Boyer, J.H., and Trudell, M.L., “A convenient synthesis of diaminoglyoxime and diaminofurazan: useful precursors for the synthesis of high density energetic materials,” *Journal of Heterocyclic Chemistry*, vol. 32, no. 4, pp. 1405–1407, Jul.-Aug. 1995.
9. Standard enthalpies of formation in the gas phase and relative stability of C-nitro-1,2,4-triazole tautomers and N-alkyl-C-nitro-1,2,4-triazole isomers: quantum chemical research [Text] / O .BUT. Ivashkevich [et al.] // *Chemistry of heterocyclic compounds*. - 2009. - No. 1. - S. 83-94.
10. Nucleophilic substitution of nitro group by reactions between N-methyl-3-nitro-1,2,4-triazoles and methyl alcohol / G.T. Sukhanov [et al.] // *Proceedings of the 3d Russian-wide Scientific and Practical Conference for Young Scientists and Specialists*. – Biysk, 18-20 Sep 2013. – P. 117–121.
11. Kofman, T.P. Heterylation of 3-R1-5-R2-1,2,4-triazoles with 3,5-dinitro-1,2,4-triazole derivatives [Text] / So. Kofman // *Journal of Organic Chemistry*. - 2001. -V. 37, no. 8. - S. 1217-1227.
12. Predictive services PASS Online [electronic resource]. – access via: <http://www.pharmaexpert.ru/passonline>.
13. Predictions of bioactivity spectra of organic compounds by the PASS Online web-resource / D.A. Filimonov et al. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2014. – № 3. – P. 483–499.

Krupnova Irina Aleksandrovna – Junior Research Scientist at the Laboratory for Chemistry and Technology of High-Energy Azoles, Institute for Problems of Chemical and Energetic Technologies, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (IPCET SB RAS), tel.: (3854)301976, ipcet@mail.ru

Sukhanov Gennady Timofeyevich – Dr. (Chem.), Chief Research Scientist at the Laboratory for Chemistry and Technology of High-Energy Azoles, Institute for Problems of Chemical and Energetic Technologies, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (IPCET SB RAS), tel.: (3854)301976, ipcet@mail.ru

Sukhanova Anna Gennadyevna – Cand. Sci. (Chem.), Senior Research Scientist and Head of the Laboratory for Chemistry and Technology of High-Energy Azoles, Institute for Problems of Chemical and Energetic Technologies, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (IPCET SB RAS), tel.: (3854)301976, ipcet@mail.ru

Bosov Konstantin Konstantinovich – Cand. Sci. (Engin.), Senior Research Scientist at the Laboratory for Chemistry and Technology of High-Energy Azoles, Institute for Problems of Chemical and Energetic Technologies, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (IPCET SB RAS), tel.: (3854)301976, ipcet@mail.ru

Filippova Yulia Vadimovna – Cand. Sci. (Chem.), Senior Research Scientist at Laboratory for Chemistry and Technology of High-Energy Azoles, Institute for Problems of Chemical and Energetic Technologies, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (IPCET SB RAS), tel.: (3854)301976, ipcet@mail.ru

Pivovarova Ekaterina Valeryevna – postgraduate, Junior Research Scientist at the Laboratory for Chemistry and Technology of High-Energy Azoles, Institute for Problems of Chemical and Energetic Technologies, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (IPCET SB RAS), tel.: (3854)301976, ipcet@mail.ru

Chikina Maya Viktorovna – Cand. Sci. (Chem.), Research Scientist at Laboratory of High-Energy Compounds Synthesis, Institute for Problems of Chemical and Energetic Technologies, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (IPCET SB RAS), tel.: (3854)301980, chikina_maya@mail.ru