

# **СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НИТРОПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛА НА РАДИАЦИОННО-ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ДЕАЭРИРОВАННОГО ЭТАНОЛА**

**И. А. Капусто, С. Я. Ярошевич**

## **ВВЕДЕНИЕ**

Известно, что недостаточная эффективность лучевой терапии зачастую обусловлена наличием гипоксических опухолевых тканей [1], повысить радиочувствительность которых могут радиосенсибилизаторы. Перспективным классом радиосенсибилизаторов являются нитропроизводные 1,2,4-триазола [1, 2], механизм радиосенсибилизирующего действия которых до конца неизвестен и может быть связан с их способностью регулировать гомолитические процессы, индуцируемые ионизирующими излучением.

В условиях гипоксии значительный вклад в повреждение биомолекул вносят реакции с участием органических углеродцентрированных радикалов. Известно, что реакции фрагментации, протекающие через стадию образования  $\alpha$ -гидроксилсодержащих углеродцентрированных радикалов ( $\alpha$ -ГУР), являются причиной деструкции различных классов химических соединений [3, 4]. В этой связи представляется важным установление способности нитропроизводных 1,2,4-триазола влиять на протекание реакций с участием  $\alpha$ -ГУР, которая может лежать в основе их радиосенсибилизирующего действия.

Простейшими представителями  $\alpha$ -ГУР являются  $\alpha$ -гидроксиэтильные радикалы ( $\alpha$ -ГЭР), образующиеся при радиолизе этанола. Поэтому, радиолиз этанола и его водных растворов является удобной моделью для установления реакционной способности и механизма взаимодействия различных классов потенциальных регуляторов свободнорадикальных процессов с  $\alpha$ -ГУР.

## **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ**

Структурные формулы исследуемых соединений приведены на рисунке 1.

1,2,4-Триазол (1) и 1-*трет*-бутил-3-нитро-1,2,4-триазол (5) были предоставлены Лабораторией химии конденсированных сред НИИ ФХП БГУ. Саназол (9) был предоставлен профессором Kagiya (Фонд исследования здоровья, Киото, Япония).

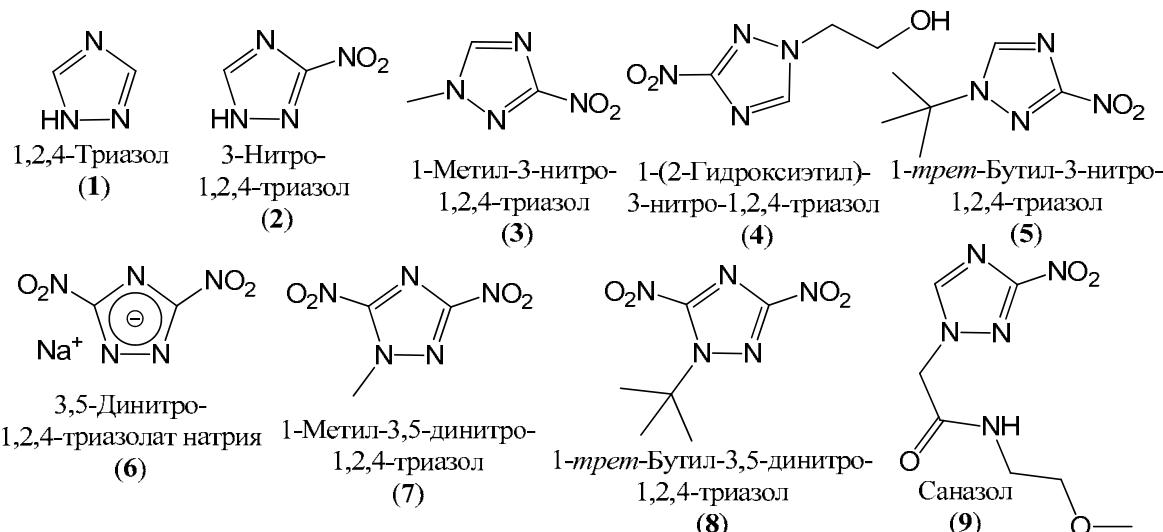


Рис.1. Структурные формулы исследуемых в работе соединений

3-Нитро-1,2,4-триазол (2) получен по методике [5] в соответствии со схемой, представленной на рисунке 2. На первой стадии реакцией бикарбоната аминогуанидина и муравьиной кислоты получен 3-амино-1,2,4-триазол, диазотированием которого аминогруппа превращена в нитрогруппу.

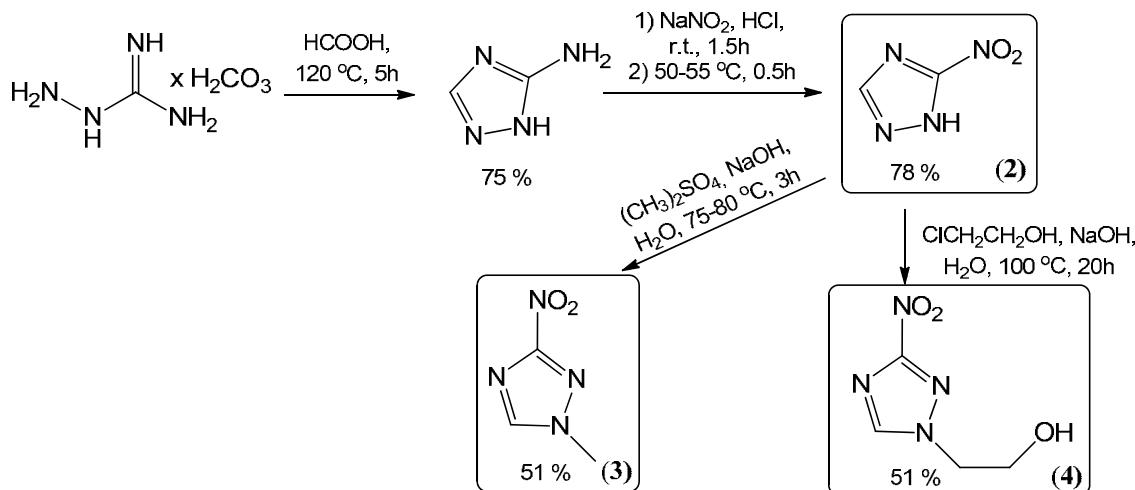


Рис.2. Схема синтеза нитропроизводных 1,2,4-триазола

1-Метил-3-нитро-1,2,4-триазол (3) синтезировали путём метилирования 2 диметилсульфатом в присутствии гидроксида натрия (рис. 2). В этих условиях метилирование приводит к смеси изомерных 1- и 2-метил-3-нитро-1,2,4-триазолов, из которой последний удален экстракцией гексаном, а остаток – очищен перекристаллизацией.

1-(2-Гидроксиэтил)-3-нитро-1,2,4-триазол (4) получали путём алкилирования 2 2-хлорэтанолом в присутствии гидроксида натрия (рис. 2). Алкилирование также приводит к смеси изомерных N-(2-гидроксиэтил)-

3-нитро-1,2,4-триазолов, продукт 4 из которой выделяли обработкой смесью этанола и диэтилового эфира (1:1).

Натриевую соль 3,5-динитро-1,2,4-триазола (6) получали по модифицированным методикам [6, 7], используя в качестве исходных соединений дициандиамид и гидразин-гидрохлорид (рис. 3). Полученную натриевую соль использовали для проведения дальнейших исследований, не переводя в свободный 3,5-динитро-1,2,4-триазол, что связано с высокой взрывоопасностью последнего [6].

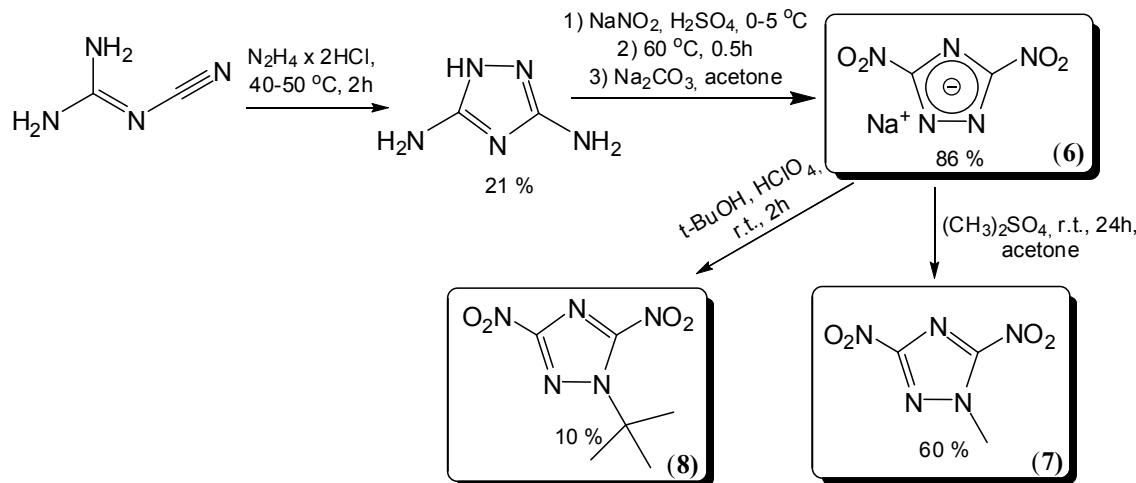


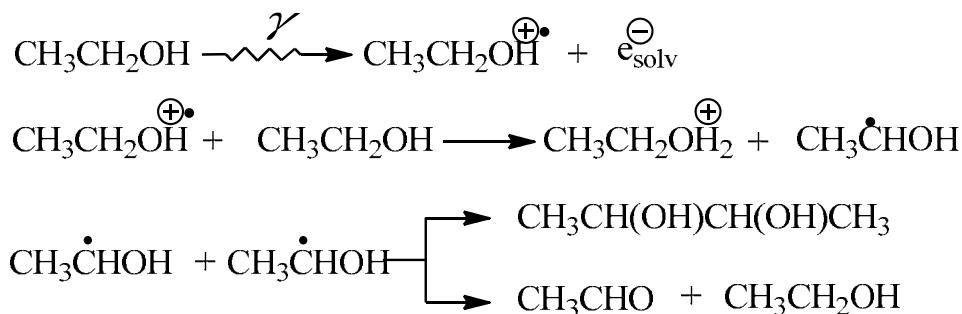
Рис.3. Схема синтеза динитропроизводных 1,2,4-триазола

1-Метил-3,5-динитро-1,2,4-триазол (7) получен алкилированием натриевой соли (6) (рис. 3) по методике [8]. 1-*трет*-Бутил-3,5-динитро-1,2,4-триазол (8) получали по методике, аналогичной разработанной авторами [9] для селективного *трет*-бутилирования NH-незамещенных тетразолов (рис. 3).

Для приготовления деаэрированных этанольных растворов исследуемых веществ использовали методики, описанные в [10]. Концентрация тестируемых соединений составляла  $10^{-3}$  моль/л. Облучение растворов осуществляли  $\gamma$ -квантами изотопа  $^{60}\text{Co}$  на установке МРХ- $\gamma$ -25М. Мощность дозы составляла  $0,16 \pm 0,008$  Гр/с. Диапазон поглощенных доз составлял 0,1 – 1,2 кГр. Качественный и количественный анализ основных продуктов радиационно-индукционных превращений деаэрированного этанола проводили газохроматографическим методом, приведенным в работе [10]. Радиационно-химические выходы (G) ацетальдегида (АА) и бутандиола-2,3 (БД) рассчитывали на линейных участках зависимости концентраций веществ от поглощенной дозы с использованием метода наименьших квадратов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Промежуточным продуктом радиолиза деаэрированного этанола являются  $\alpha$ -ГЭР. В отсутствие добавок  $\alpha$ -ГЭР расходуются в реакциях рекомбинации и диспропорционирования с образованием соответственно БД и АА с близкими радиационно-химическими выходами (рис. 4).



*Рис.4. Схема радиационно-химических превращений деаэрированного этанола*

Характер влияния изученных нитротриазолов на величину и соотношение радиационно-химических выходов продуктов радиолиза деаэрированного этанола (АА и БД) определяется их реакционной способностью и механизмом взаимодействия с  $\alpha$ -ГЭР. Значения радиационно-химических выходов АА и БД при облучении исследованных веществ в деаэрированных этанольных растворах приведены в таблице.

*Таблица*

**Влияние 1,2,4-триазола и его нитропроизводных на радиационно-химические выходы основных продуктов радиолиза деаэрированного этанола**

Тестируемое соединение	Радиационно-химический выход (G), молекула/100 эВ	
	Ацетальдегид	Бутандиол- 2,3
Без добавок	2,03 ± 0,20	2,04 ± 0,07
1,2,4-Триазол (1)	2,92±0,28	1,55±0,24
5-Нитро-1,2,4-триазол (2)	5,56±0,20	0,12 ± 0,01
1-Метил-3-нитро-1,2,4-триазол (3)	6,33±0,38	0,090 ± 0,001
1- <i>трет</i> -Бутил-3-нитро-1,2,4-триазол (4)	5,01 ± 0,24	0,095 ± 0,007
1-(2-Гидроксиэтил)-3-нитро-1,2,4-триазол (5)	6,31±0,52	0,11 ± 0,01
3,5-Динитро-1,2,4-триазолат натрия (6)	5,30 ± 0,14	0,073 ± 0,006
1-Метил-3,5-динитро-1,2,4-триазол (7)	5,06 ± 0,14	0,064 ± 0,006
1- <i>трет</i> -Бутил-3,5-динитро-1,2,4-триазол (8)	5,49 ± 0,25	0,063 ± 0,006
Саназол (9)	5,53 ± 0,22	0,106± 0,006

Установлено, что введение в деаэрированный этанол 1,2,4-триазола (1) приводит к увеличению приблизительно в 1,4 раза G

(АА) и снижению ~1,3 раза G (БД) в сравнении с раствором без добавок. Это указывает на невысокую реакционную способность 1,2,4-триазола по отношению к  $\alpha$ -ГЭР. Для нитро- и динитро-1,2,4-триазолов наблюдалось практически полное подавление образования БД и увеличение радиационно-химического выхода продукта окисления  $\alpha$ -ГЭР – АА, в 2,5-3 раза в сравнении с системой без добавок. Наибольшие радиационно-химические выходы АА получены при введении в деаэрированный раствор веществ 3 и 5, в присутствии которых происходит количественное окисление  $\alpha$ -ГЭР, образующихся при радиолизе.

Радиационно-химические выходы молекулярных продуктов радиолиза деаэрированного этанола в присутствии нитропроизводных 1,2,4-триазола сопоставимы с данными, полученными при использовании в качестве добавки саназола (применяемый в терапевтической практике радиосенсибилизатор).

Таким образом, синтезирован ряд нитропроизводных 1,2,4-триазола перспективных для поиска эффективных регуляторов реакций с участием  $\alpha$ -ГУР биомолекул при радиотерапии опухолей.

### Литература

1. Барсуков Ю.А. [и др.] Радиорезистентность опухоли и пути ее преодоления (обзор литературы) // Онкологическая колопроктология. 2015. № 1. С.9–19.
2. Чердынцева Н.В. Механизм терапевтического действия саназола // Сибирский онкологический журнал. 2003. № 4. С.36 43.
3. Юркова И.Л. Свободнорадикальные реакции глицеро- и сфинголипидов // Успехи химии. 2012. Вып. 81, № 2. С.175–190.
4. Shadyro O.I. [et al] Effects of vitamins, coenzymes and amino acids on reactions of homolytic cleavage of the O-glycoside bond in carbohydrates // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006. Vol. 16, № 18. P. 4763–4766.
5. Багал Л.И. [и др.] Синтез 3-нитро-1,2,4-триазола // ХГС. 1970. № 2. С.259-264.
6. Haiges R. [et al] Preparation and characterization of 3,5-dinitro-1H-1,2,4-triazole // Dalton Transactions. 2015. Vol. 44, No. 16. P.7586–7594.
7. Багал Л.И. [и др.] Синтез нитропроизводных 1,2,4-триазола, 1,3,4-тиадиазола, тетразола, 1,3,4-оксадиазола и пиразола путем некatalитической замены диазогруппы на нитрогруппу // ХГС. 1970. № 2. С.259–264.
8. Багал Л.И. [и др.] Алкилирование нитропроизводных 1,2,4-триазола // ХГС. 1970. № 2. С.265–268.
9. Корень А.О., Гапоник П.Н Селективное N(2)-алкилирование спиртами тетразола и 5-замещенных тетразолов // ХГС. 1990. № 12. С.1643–1647.
10. Бринкевич С.Д. [и др.] Влияние витаминов группы В на радиационно-индуцированные превращения гидроксилсодержащих органических соединений // Химия высоких энергий. 2011. Т. 45, № 5. С. 414–419.