

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 ионизирующим излучением.

В условиях гипоксии значительный вклад в повреждение биомолекул вносят реакции с участием органических углеродцентрированных радикалов. Известно, что реакции фрагментации, протекающие через стадию образования α -гидроксилсодержащих углеродцентрированных радикалов (α -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 α -ГУР, которая может лежать в основе их радиосенсибилизирующего действия.

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

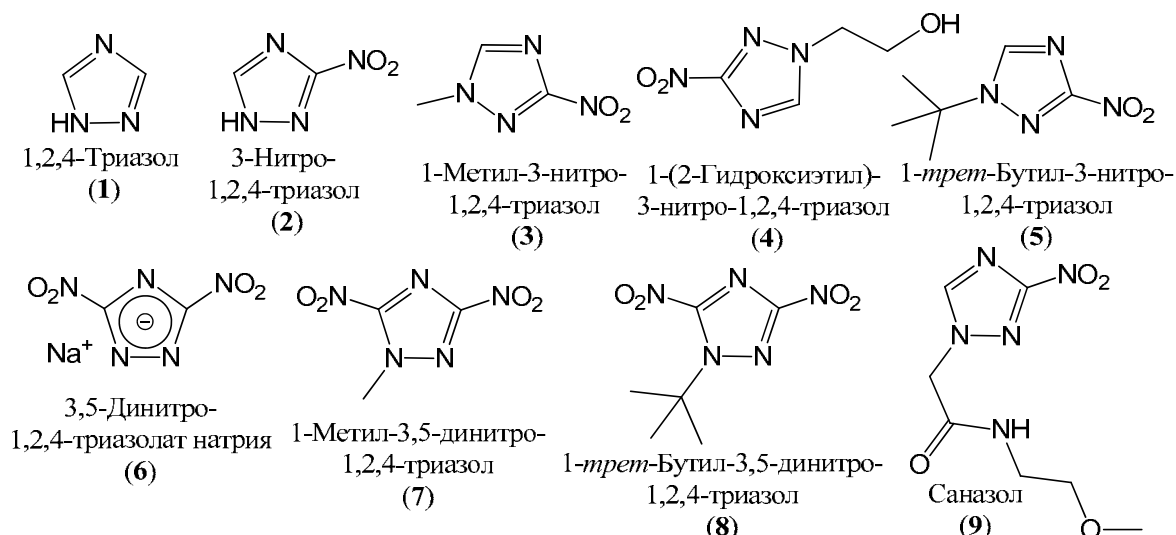


Рис.1. Структурные формулы исследуемых в работе соединений

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.

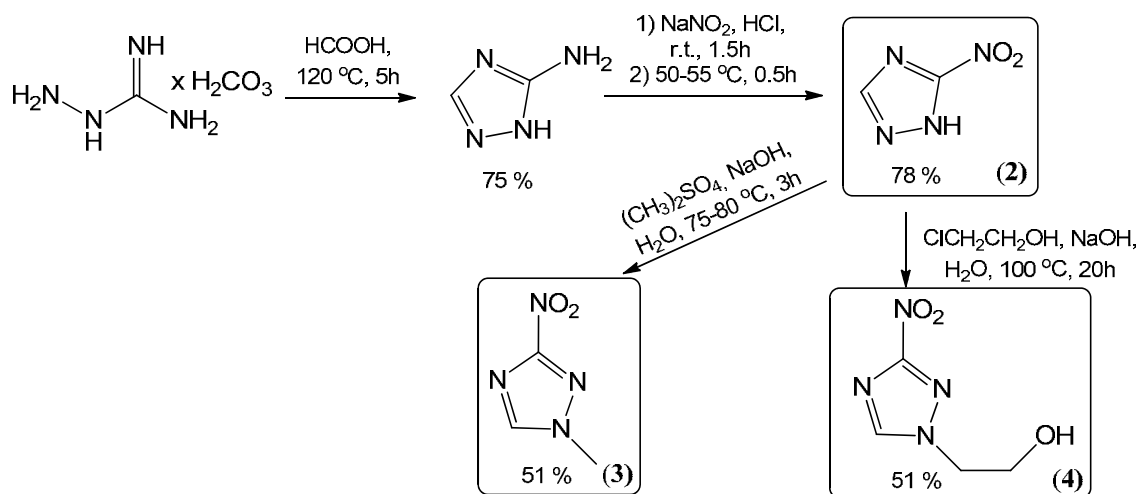


Рис.2. Схема синтеза нитропроизводных 1,2,4-триазола

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].

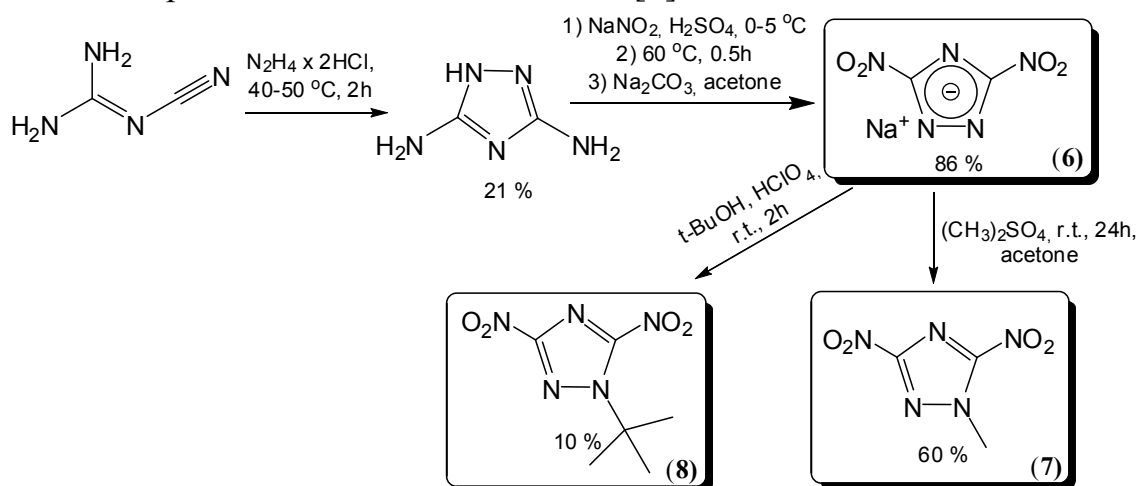


Рис.3. Схема синтеза динитропроизводных 1,2,4-триазола

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 деазрированных этанольных растворов исследуемых веществ использовали методики, описанные в [10]. Концентрация тестируемых соединений составляла 10^{-3} моль/л. Облучение растворов осуществляли γ -квантами изотопа ^{60}Co на установке МРХ- γ -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-индуцированных превращений деазрированного 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 радиолиз деаэрированного этанола являются α -ГЭР. В отсутствие добавок α -ГЭР расходуются в реакциях рекомбинации и диспропорционирования с образованием соответственно БД и АА с близкими радиационно-химическими выходами (рис. 4).

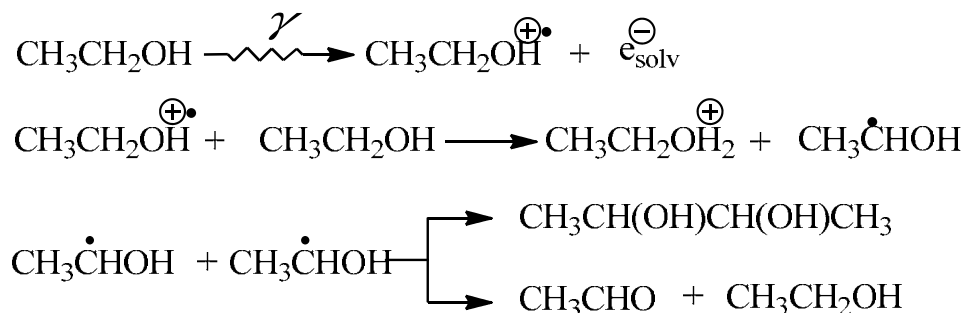


Рис.4. Схема радиационно-химических превращений деаэрированного этанола

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 α -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	$2,03 \pm 0,20$	$2,04 \pm 0,07$
1,2,4-Триазол (1)	$2,92 \pm 0,28$	$1,55 \pm 0,24$
5-Нитро-1,2,4-триазол (2)	$5,56 \pm 0,20$	$0,12 \pm 0,01$
1-Метил-3-нитро-1,2,4-триазол (3)	$6,33 \pm 0,38$	$0,090 \pm 0,001$
1- <i>трет</i> -Бутил-3-нитро-1,2,4-триазол (4)	$5,01 \pm 0,24$	$0,095 \pm 0,007$
1-(2-Гидроксиэтил)-3-нитро-1,2,4-триазол (5)	$6,31 \pm 0,52$	$0,11 \pm 0,01$
3,5-Динитро-1,2,4-триазолат натрия (6)	$5,30 \pm 0,14$	$0,073 \pm 0,006$
1-Метил-3,5-динитро-1,2,4-триазол (7)	$5,06 \pm 0,14$	$0,064 \pm 0,006$
1- <i>трет</i> -Бутил-3,5-динитро-1,2,4-триазол (8)	$5,49 \pm 0,25$	$0,063 \pm 0,006$
Саназол (9)	$5,53 \pm 0,22$	$0,106 \pm 0,006$

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 α -ГЭР. Для нитро- и динитро-1,2,4-триазолов наблюдалось практически полное подавление образования БД и увеличение радиационно-химического выхода продукта окисления α -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 α -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 α -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 некаталитической замены диазо-группы 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.