

УДК 547.791+547.792

Ю. В. ГРИГОРЬЕВ<sup>1</sup>, С. В. ВОЙТЕХОВИЧ<sup>1</sup>,  
Г. Т. СУХАНОВ<sup>2</sup>, О. А. ИВАШКЕВИЧ<sup>3</sup>

## ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ФИЗИКОХИМИИ 1,2,3- И 1,2,4-ТРИАЗОЛОВ В НИИ ФХП БГУ

<sup>1</sup>НИИ физико-химических проблем  
Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь

<sup>2</sup>Институт проблем химико-энергетических технологий  
Сибирского отделения РАН, Бийск, Россия

<sup>3</sup>Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

В обзоре обобщены результаты проведенных в НИИ ФХП БГУ исследований в области химии производных 1,2,3- и 1,2,4-триазолов. Основное внимание уделено процессам региоселективной функционализации триазолов на основе реакций алкилирования и депротометаллирования, позволивших синтезировать большой ряд N-замещенных триазолов, включая C-йодтриазолы и соли триазолиев. Показано, что результаты квантово-химических расчетов СН-кислотности и термодинамической устойчивости триазолов позволяют объяснить причины селективности изученных процессов. Обсуждены результаты исследования процессов комплексообразования C-нитротриазолов. Получены и структурно охарактеризованы первые представители комплексных соединений на основе 1-алкил-5-нитро-1,2,3-триазолов и 3-нитро-1,2,4-триазолов. Отмечено, что комплекс 1-*трет*-бутил-3-(*трет*-бутил)амино-1,2,4-триазола с хлоридом платины(II) обладает антипролиферативной активностью в отношении ряда клеточных опухолевых линий человека, существенно превышая таковую для цисплатина.

The review generalizes and systematizes the results of experimental and theoretical research on chemistry of 1,2,3- and 1,2,4-triazole derivatives obtained in the Research Institute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University. The main attention is fixed on regioselective functionalization of triazoles based on alkylation and deprotometalation reactions, which allowed to synthesize wide range of N-substituted triazoles, including C-iodotriazoles and triazolium salts. It is shown that quantum-chemical calculations of CH-acidity and thermodynamic stability of triazoles helped to explain selectivity of processes studied. Investigations of complexation of C-nitrotriazoles are also reviewed. As a result of these studies first representatives of coordination compounds based

on 1-alkyl-5-nitro-1,2,3-triazoles and neutral 3-nitro-1,2,4-triazoles were structurally characterized. It is noted that platinum(II) chloride complex with 1-*tert*-butyl-3-(*tert*-butyl)amino-1,2,4-triazole possesses antiproliferative activity against a number of human tumor cell lines, which is significantly higher than that for cisplatin.

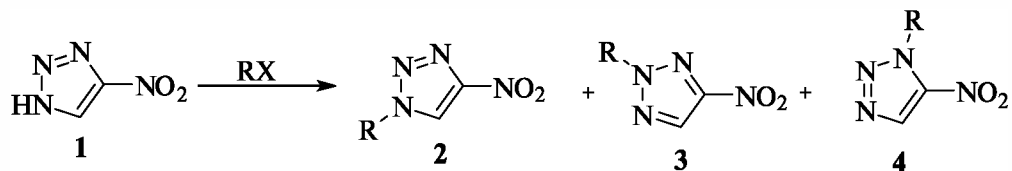
**Ключевые слова:** 1,2,3-триазолы; 1,2,4-триазолы; синтез; комплексообразование; квантово-химические расчеты.

**Keywords:** 1,2,3-triazoles; 1,2,4-triazoles; synthesis; complexation; quantum-chemical calculations.

Соединения, содержащие в своей структуре 1,2,3- и 1,2,4-триазольный фрагмент, используются в различных областях человеческой деятельности. Благодаря биологической активности они находят применение в качестве лекарственных средств в медицине, а также как гербициды и фунгициды в сельском хозяйстве [1; 2]. Ввиду значительной термической устойчивости, высоких положительных значений энтальпий образования и содержания азота нитропроизводные триазолов рассматриваются как компоненты энергоемких и газогенерирующих составов [3; 4]. В последнее десятилетие в НИИ ФХП БГУ выполнен цикл работ в области химии триазолов. В сотрудничестве с Институтом проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения РАН проведены исследования по разработке методов синтеза нитротриазолов, изучены процессы их комплексообразования, а также термодинамические свойства. Кроме того, в целях объяснения региоселективности реакций металлирования триазолов, изучаемых в Университете г. Ренн (Франция), осуществлено квантово-химическое исследование СН-кислотности широкого круга соединений этого ряда. Данная работа посвящена систематизации и обобщению полученных результатов.

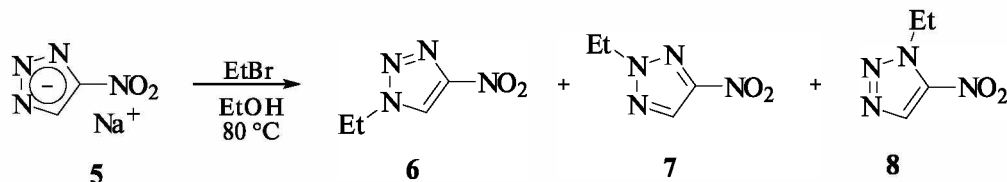
### 1,2,3-ТРИАЗОЛЫ

N-Замещенные 4-нитро-1,2,3-триазолы получают, главным образом, алкилированием 4-нитро-1,2,3-триазола (**1**) или его солей алкилгалогенидами либо алкилсульфатами, а также его присоединением к активированным двойным связям. Теоретически возможно образование трех изомерных продуктов **2–4** в соответствии со схемой:



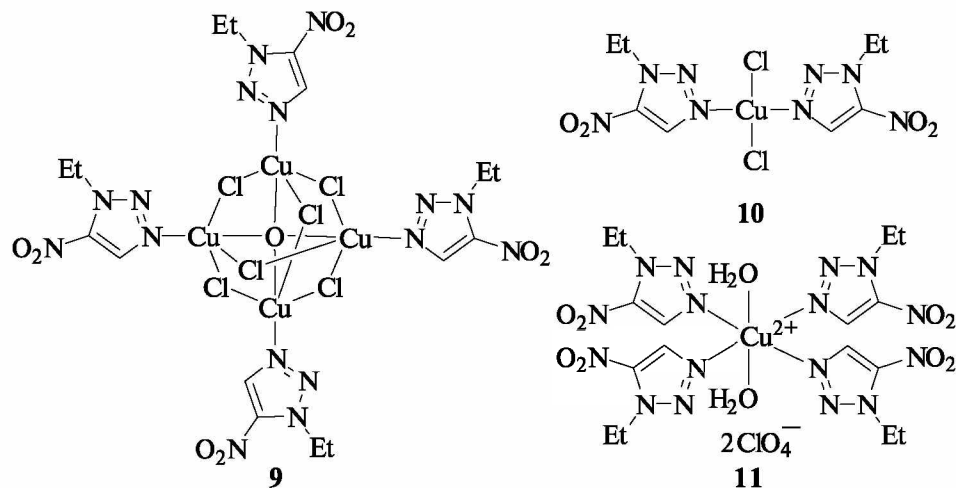
До наших исследований были обнаружены только 2 изомера, относимые, как правило, к 1- и 2-замещенным 4-нитро-1,2,3-триазолам **2** и **3**, что объяснялось стерическим и электронными факторами, затрудняющими атаку по

атому N3 гетероцикла. В то же время в ряде случаев полученные соединения были отнесены к продуктам N1- и N3-алкилирования, **2** и **4** соответственно. Очевидно, что такие различия могут быть обусловлены недостаточно корректной идентификацией изомерных продуктов алкилирования. Нами показано [5], что алкилирование 4-нитро-1,2,3-триазолатата натрия (**5**) этилбромидом протекает по всем трем эндоциклическим атомам азота с образованием смеси N-этил-4-нитро-1,2,3-триазолов **6–8**:

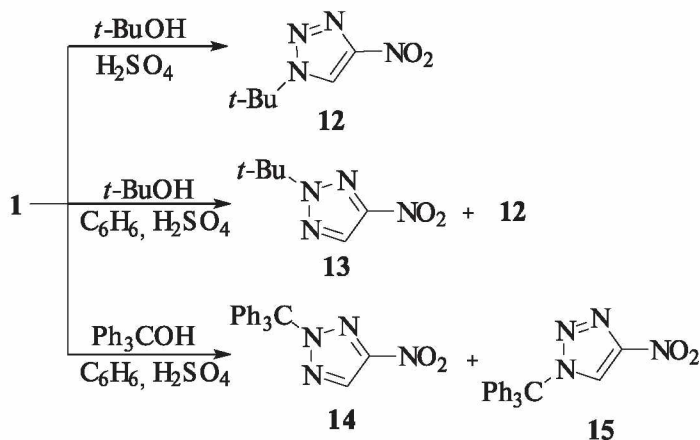


Соотношение изомеров **6** : **7** : **8**, определенное методом спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ , составило 4 : 8 : 1. Отнесение изомеров сделано на основании данных спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{15}\text{N}$ .

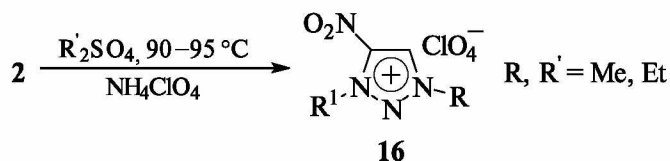
Действием солей меди(II) на смесь триазолов **6–8** были получены комплексные соединения **9–11**, в которых согласно данным рентгеноструктурного анализа минорный изомер – 1-этил-5-нитро-1,2,3-триазол (**8**) – выступает в качестве монодентатного лиганда за счет участия в координации атома N3 [5; 6]. Селективное образование комплексов изомера **8** объясняется наибольшей основностью 1-алкил-5-нитро-1,2,3-триазолов среди изомерных N-замещенных 4-нитро-1,2,3-триазолов [7]. Полученные комплексы легко разлагаются под действием водного аммиака с образованием свободного лиганда. Таким способом был выделен и охарактеризован индивидуальный изомер **8**. В целом методология, основанная на последовательности реакций алкилирования, комплексообразования и декомплексообразования, перспективна для получения 1-алкил-5-нитро-1,2,3-триазолов **4** [6].



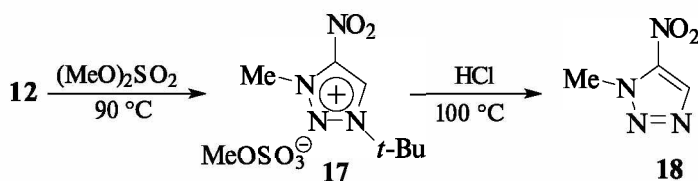
В среде концентрированной серной кислоты триазол **1** под действием *tert*-бутилового спирта претерпевает селективное N1-алкилирование с образованием триазола **12** с высоким выходом (71 %) [8]. Отметим, что в условиях азеотропной отгонки воды в присутствии каталитических количеств серной кислоты алкилирование *tert*-бутанолом и трифенилкарбинолом протекает главным образом по положению N2. Соотношение получаемых изомерных соединений **13** : **12** и **14** : **15** составляет 1 : 9 и 1 : 8 соответственно. Наблюдаемая региоселективность алкилирования объясняется спецификой кислотной среды, в которой N-*tert*-бутилтриазолы могут претерпевать миграцию алкильного заместителя [8].



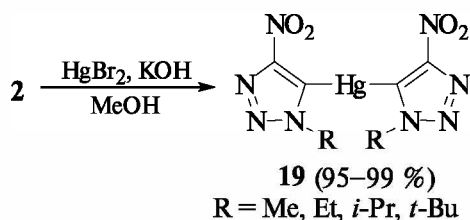
Установлено [9], что кватернизация 1-алкил-4-нитро-1,2,3-триазолов **2** диметил- или диэтилсульфатом протекает селективно с образованием с высоким выходом солей 1,3-диалкил-4-нитро-1,2,3-триазолия **16**. Селективность образования именно 1,3-солей 4-нитро-1,2,3-триазолия может быть связана с их максимальной термодинамической устойчивостью в ряду изомерных солей 4-нитро-1,2,3-триазолия, что подтверждено результатами квантово-химических расчетов.



На примере получения 1-метил-5-нитро-1,2,3-триазола (**18**) продемонстрирована возможность селективного введения алкильного заместителя в положение N3 4-нитро-1,2,3-триазола **1** [8]. Данный подход основан на селективном N1-*tert*-бутировании **1**, последующей кватернизации получаемого триазола **12** и деалкилировании соли **17**.



При изучении возможностей функционализации N-замещенных 4-нитро-1,2,3-триазолов по углеродному атому цикла установлено [10], что 1-изомеры **2** легко вступают в реакцию с бромидом ртути(II) и гидроксидом калия в метаноле с образованием бис-(1-алкил-4-нитро-1,2,3-триазол-5-ил)ртути **19**. В то же время 2-алкил-1,2,3-триазолы **3** в эту реакцию не вступают.



Согласно данным квантово-химических расчетов изомерные триазолы существенно различаются по СН-кислотности. Вычисленные значения  $pK_a$  для 1-алкил-4-нитротриазолов **2** в ДМСО и ТГФ лежат в интервале  $\sim 17$ – $19$ , тогда как для 2-алкил-4-нитротриазолов **3** эта величина составляет около 25. Подобная закономерность наблюдалась и при меркурировании изомерных тетразолов [11]. Вычисленные значения  $pK_a$  в ТГФ для 1-метилтетразола примерно на 7 единиц ниже, чем для 2-метилтетразола, что согласуется с экспериментальными данными. В частности, 1-алкилтетразолы легко меркурируются солями ртути(II), тогда как 2-замещенные тетразолы в указанные реакции не вступают. Очевидно, что в ряду азолов к меркурированию склонны соединения с  $pK_a$  менее 23–24 (в среде ТГФ или ДМСО).

Рассчитанная на основании энтальпий изодесмических реакций и реакций изомеризации энтальпия образования (233,5 КДж/моль) одного из базовых N-моноалкилнитротриазолов – 2-метил-4-нитро-1,2,3-триазола (**3**, R = Me) – хорошо согласуется с результатами ее экспериментального определения  $228,7 \pm 3,5$  КДж/моль [12].

В целях объяснения направленности металлирования производных в 1,2,3-триазола выполнены квантово-химические расчеты их СН-кислотности в растворе и газовой фазе [13; 14]. Расчеты проводили в рамках теории DFT. В частности, рассчитаны величины  $pK_a$  в ТГФ для 2-арил-1,2,3-триазолов **20**–**24** [13]. Значения  $pK_a$  приведены на рис. 1 рядом с соответствующим атомом углерода.

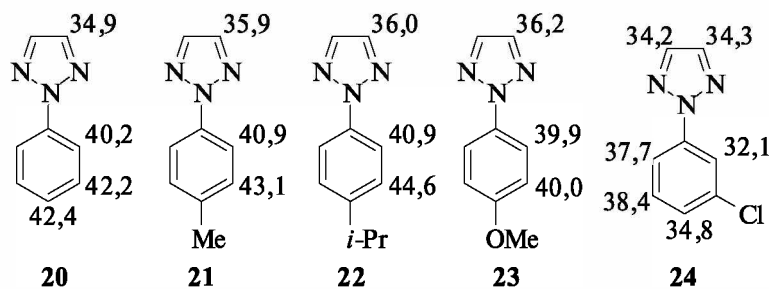
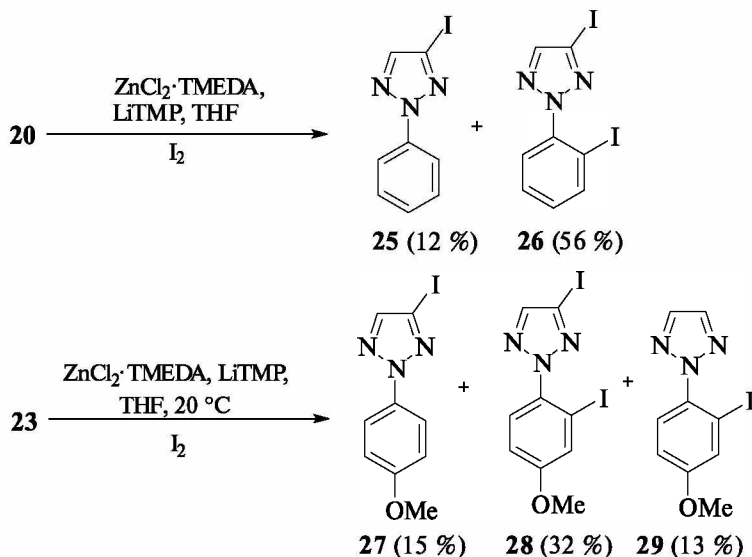


Рис. 1. Рассчитанные величины  $pK_a$  в ТГФ для 2-арил-1,2,3-триазолов

Для соединений **20–24** триазольный цикл обладает заметно большей СН-кислотностью по сравнению с бензольным кольцом. СН-кислотность триазольного цикла закономерно уменьшается с увеличением электронодонорных свойств заместителей в бензольном цикле. Результаты выполненных расчетов хорошо согласуются с соответствующими экспериментальными данными. При депротометаллировании-иодировании взаимодействием триазола **20** со смесью литиевой соли 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (LiTMP) и комплекса хлорида цинка с N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамином (ZnCl<sub>2</sub> TMEDA) с последующей обработкой иодом образуется соединение **25** – продукт замещения атома водорода в положении С4 триазольного цикла, которое характеризуется наибольшей СН-кислотностью. Замещение второго атома водорода протекает в положении С2' бензольного кольца с образованием соединения **26**, что также согласуется с данными квантово-химических расчетов. Аналогичная тенденция наблюдается и при иодировании триазолов **21**, **22** и **23**. В случае метокси-производного **23** положения С2' и С3' бензольного кольца характеризуются близкими значениями  $pK_a$ , поэтому при его иодировании образуется смесь соединений **27–29** [13].



Вычисленные методом DFT значения  $\text{СН}$ -кислотности 1-арил-1*H*-бензотриазолов **30–36** в среде ТГФ приведены на рис. 2 [14].

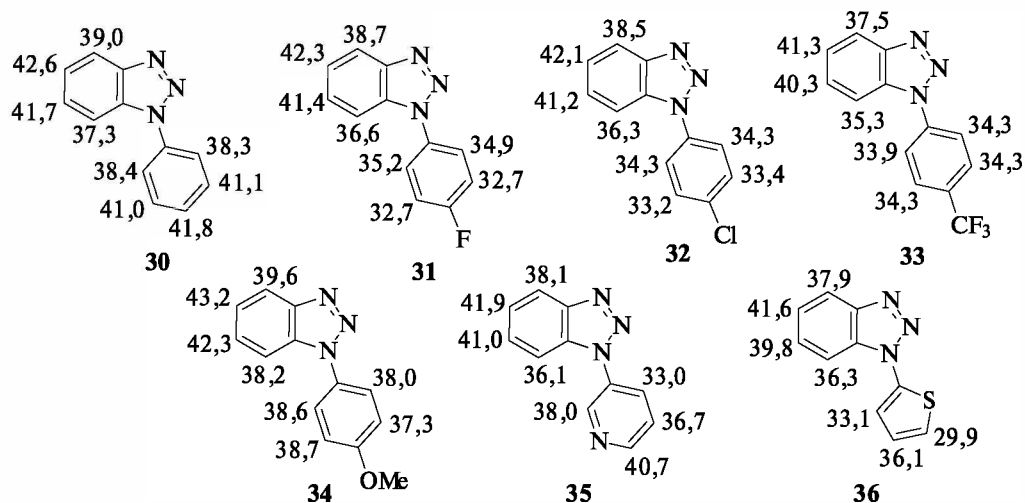
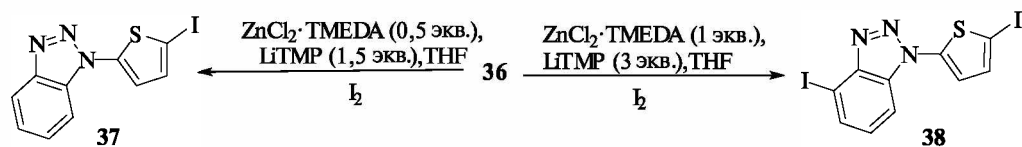


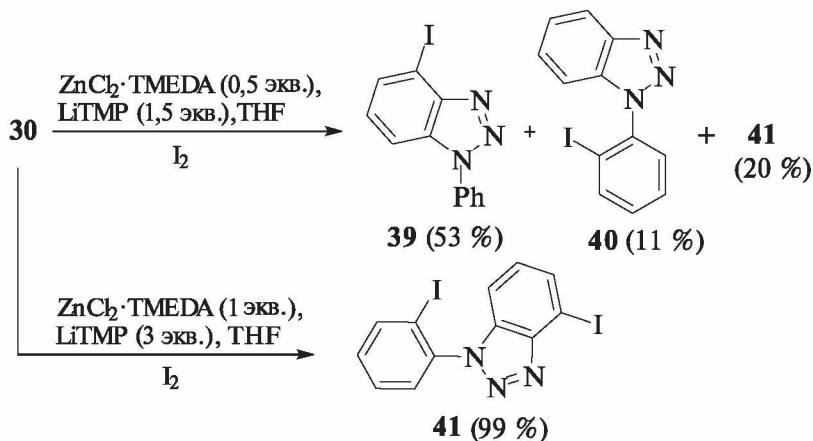
Рис. 2. Рассчитанные величины  $\text{pK}_a$  в ТГФ для 1-арилбензотриазолов

Анализ данных на рис. 2 показывает, что  $\text{СН}$ -кислотность в ряду 1-арил-бензотриазолов ожидаемо увеличивается при введении в молекулу субстрата электроноакцепторных заместителей и падает при введении туда электронодонорных заместителей. Распределение  $\text{СН}$ -кислотности в бензоконденсированной части гетероциклов рассматриваемых соединений имеет общую тенденцию. Наибольшей кислотностью обладает атом водорода у атома углерода  $\text{С7}$ , несколько меньшую – атом водорода у атома углерода  $\text{С4}$ . Проведенные расчеты позволяют объяснить направление депротометаллирования и последующего иодирования субстрата **36**. В этом случае в первую очередь происходит атака по атому  $\text{С5}$  тиофенового цикла, являющемуся, по данным расчетов, наиболее кислым. Далее атаке подвергается атом углерода  $\text{С5}$  бензотриазольного фрагмента. Таким образом образуются производные **37** и **38** [14].



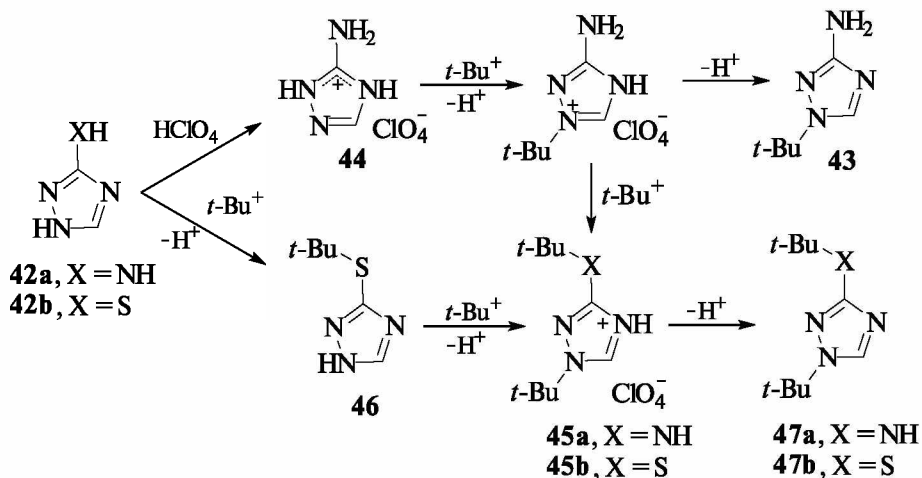
Реакции 1-замещенных 1*H*-бензотриазолов **30**, **32–34** не позволили получить соответствующие 7-иодпроизводные, что можно объяснить стерическими факторами, затрудняющими атаку этого положения, однако более вероятно, что изменение направления атаки на положение  $\text{С4}$  связано с координацией атома азота гетероцикла с катионом металла. Как показано на примере реакции триазола **30** с использованием 0,5 эквивалента  $\text{TMEDA}$ , при отсутствии

электроноакцепторных заместителей в бензольном цикле депротонирование идет главным образом по положению С4. При этом наряду с соединением **39** выделен его изомер **40** и 4,2'-дииодпроизводное **41**. Использование 1,0 эквивалента TMEDA приводит исключительно к триазолу **41** [14].



### 1,2,4-ТРИАЗОЛЫ

В результате изучения поведения amino- и меркаптопроизводных 1,2,4-триазола по отношению к системе *трет*-бутанол – хлорная кислота обнаружено, что 3-амино-1,2,4-триазол (**42a**) реагирует с *трет*-бутанолом в среде 65 % хлорной кислоты с образованием, в зависимости от соотношения реагентов, продуктов моно- или ди-*трет*-бутилирования. Действие 1 экв. *трет*-бутилового спирта с последующей нейтрализацией реакционной среды приводит к 3-амино-1-*трет*-бутил-1,2,4-триазолу (**43**) [15].





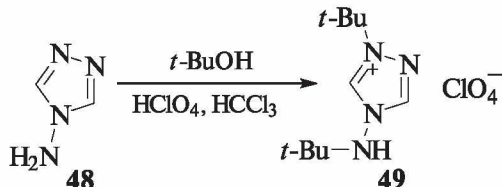
Наблюдаемое селективное N1-алкилирование может быть объяснено протонированием исходного триазола с образованием катиона 5-амино-4Н-1,2,4-триазол-1-ия (**44**), в котором только атом N1 гетероцикла доступен для электрофильной атаки катионом, генерируемым в системе *t*-BuOH–HClO<sub>4</sub>. Данный механизм предложен по аналогии с механизмом N2-*трет*-бутилирования 5-аминотетразола [16]. Взаимодействие 2,5 экв. *трет*-бутилового спирта и 1 экв. триазола **42a** приводит к перхлорату 1-*трет*-бутил-3-*трет*-бутиламино-1,2,4-триазол-4-ия (**45a**). Образование данной соли несколько неожиданно, поскольку предполагалось протекание исчерпывающего алкилирования по двум эндоциклическим атомам азота подобно 5-аминотетразолу, который дает в аналогичных условиях соль 1,3-ди-*трет*-бутил-5-аминотетразолия [16]. Иным образом реагирует с системой *t*-BuOH–HClO<sub>4</sub> 1,2,4-триазол-3-тиол (**42b**). При действии эквимольного количества *трет*-бутилового спирта триазол **42b** претерпевает селективное алкилирование по экзоциклическому атому серы, приводя к 3-*трет*-бутилтио-1,2,4-триазолу (**46**), тогда как в присутствии 2,5 экв. спирта триазол **42b** дополнительно алкилируется и по атому N1 гетероцикла, образуя соль **45b**. Необходимо отметить, что дальнейшее увеличение относительного количества алкилирующего агента до 3,5 экв. и увеличение времени взаимодействия реагентов не приводит к *трет*-бутилированию по атому азота N4. При этом были выделены лишь соли **45**, которые при действии основания переходят в соответствующие основания — 1,3-дизамещенные триазолы **47** [16]. В результате исследования *in vitro* антипролиферативной активности комплексов хлорида платины(II) с 1-*трет*-бутил-3-(*трет*-бутил)амино-1,2,4-триазолом (**47a**) найдено, что активность комплекса *цис*-Pt(**47a**)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в отношении ряда клеточных опухолевых линий человека существенно превышает таковую для *цис*-платина (см. таблицу).

#### Антипролиферативная активность комплекса *цис*-Pt(**47a**)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

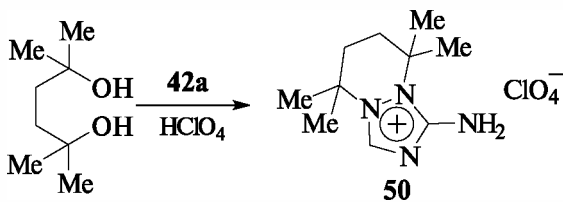
Клеточная линия	ИК <sub>50</sub> , мкМ	
	<i>цис</i> -Pt( <b>47a</b> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Цисплатин
HT-29	1,10 ± 0,17	4,10 ± 0,30
MDA-MB-231	1,30 ± 0,20	7,80 ± 0,80
CH1	0,70 ± 0,13	0,14 ± 0,03
A549	1,15 ± 0,05	1,30 ± 0,40
SW480	0,57 ± 0,04	3,3 ± 0,04

Другой амбидентный нуклеофил — 4-амино-1,2,4-триазол (**48**) при действии системы *t*-BuOH–HClO<sub>4</sub> (1 экв.) подвергается алкилированию как по эндоциклическому атому азота N1, так и по аминогруппе, приводя к смеси продуктов моно- и диалкилирования. Увеличение относительного количества

алкилирующего агента до 2,5 экв. приводит исключительно к перхлорату **49** с выходом 59 %. Выход соли **49** был повышен до 84 % при проведении алкилирования в двухфазной системе  $\text{HClO}_4\text{--HCCl}_3$  [16].

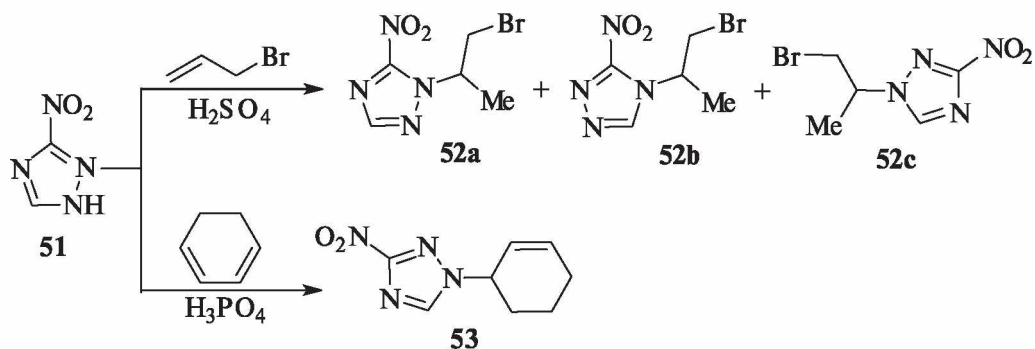


При исследовании взаимодействия аминотриазола **42a** с системой 2,5-диметилгександиол-2,5 –  $\text{HClO}_4$  нами обнаружен новый тип превращений аминокетолов, а именно N1,N2-циклоалкилирование, приводящее к четвертичной соли – 1-амино-5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,2-а]пиридазиний перхлорату (**50**). Такое поведение аминотриазола **42a** достаточно неожиданно и отличается от такового для 5-аминотетразола, который в аналогичных условиях алкилируется по аминогруппе и атому N1 гетероцикла [17].



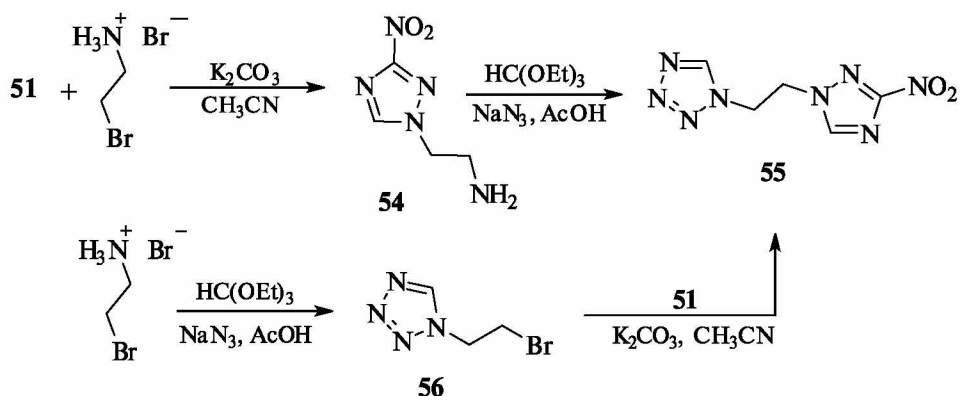
Строение полученных триазолов **45a**, **45b**, **46**, **49**, **50** было надежно установлено методом рентгеноструктурного анализа соответствующих монокристаллов.

Алкилирование 3-нитро-1,2,4-триазола (**51**) аллилбромидом в среде серной кислоты приводит с выходом 65 % к смеси изомерных продуктов N-алкилирования с существенным преобладанием 2-(2-бром-1-метилэтил)-3-нитро-1,2,3-триазола (**52a**) [18]. Соотношение изомерных продуктов алкилирования **52a** : **52b** : **52c**, оцененное по интенсивности сигналов ЯМР для протонов у атома углерода триазольного цикла, составляет 1 : 0,3 : 0,2. Преимущественное образование продукта N2-алкилирования обусловлено протонированием исходного триазола **51** с образованием катиона 1,4-дигидро-3-нитро-1,2,4-триазолия, в котором для атаки катионом, генерируемым из аллилбромидом, доступен лишь атом N2. Данный механизм предложен недавно для объяснения селективного *трет*-бутилирования триазола **51** [19]. Образование N4- и N2-изомерных продуктов **52b** и **52c** может происходить при электрофильной атаке непротонированных форм триазола **51**, присутствующих в реакционной среде в незначительной степени.

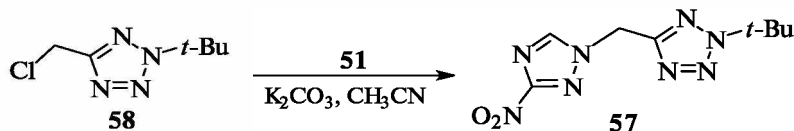


В качестве среды для проведения алкилирования триазола **51** циклогексанином-1,3 наиболее эффективной оказалась концентрированная фосфорная кислота. В фосфорной кислоте алкилирование протекает достаточно быстро (50–60 мин) при комнатной температуре, селективно, с хорошим выходом (60 %) 1-(циклогексен-2-ил)-3-нитро-1,2,4-триазола (**53**) [18]. Селективное образование соединения **53** является неожиданным и может быть объяснено изомеризацией первоначально образующего N2-замещенного триазола в его N1-изомер подобно изомеризации 2-циклогексенилтетразола в аналогичных условиях [20]. Движущей силой такой изомеризации может быть большая термодинамическая стабильность 1-алкил-3-нитро-1,2,4-триазолов по сравнению с изомерными 2-алкил- и 4-алкилпроизводными [21].

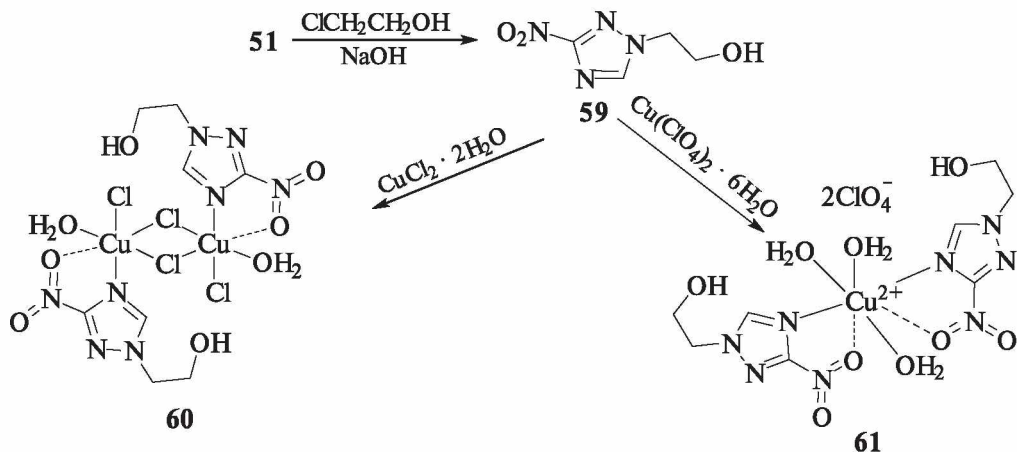
В работе [22] показана возможность использования классических методов алкилирования азотистых гетероциклов для получения соединений, сочетающих в молекуле 3-нитро-1,2,4-триазол-1-ильный и тетразольный фрагменты. Такие дитопные лиганды перспективны для построения на их основе гибридных органо-неорганических гомо- и гетерометаллических систем, обладающих уникальными каталитическими, сорбционными, магнитными и иными физико-химическими свойствами [23–25]. Для введения в молекулу нитротриазола **51** аминоэтильного фрагмента, аминогруппа которого могла бы быть трансформирована в тетразольный цикл, изучен процесс алкилирования триазола **51** 2-бромэтиламином. Установлено, что алкилирование протекает преимущественно с образованием 1-(2-аминоэтил)-3-нитро-1,2,4-триазола (**54**). Полученный сырой продукт, загрязненный в том числе его N2-изомером, был далее вовлечен в реакцию гетероциклизации с триэтилортоформиатом и азидом натрия. В результате с суммарным выходом 20 % получен тетразол **55**. Учитывая относительно невысокий выход соединения **55**, разработан альтернативный путь его получения, включающий стадии синтеза 1-(2-бромэтил)тетразола (**56**) гетероциклизацией 2-бромэтиламина гидробромида с триэтилортоформиатом и азидом натрия и алкилирования им триазола **51**. В результате соединение **55** получено с выходом более 90 % [22].



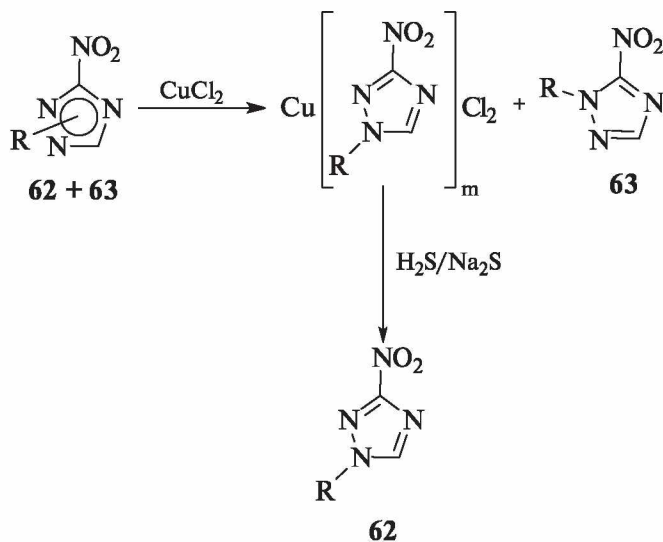
Бигетероциклическое соединение **57** синтезировано с выходом алкилированием триазола **51** 2-*тем*-бутил-5-хлорметилтетразолом (**58**) [22].



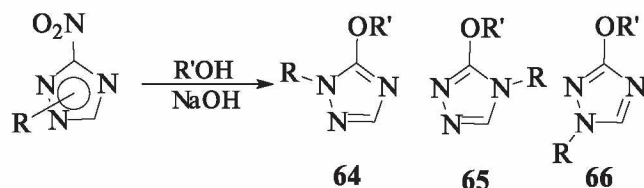
1-(2-Гидроксиэтил)-3-нитро-1,2,4-триазол (**59**) был получен алкилированием триазола **51** 2-хлорэтанолом в присутствии гидроксида натрия. Алкилирование протекает по всем трем эндоциклическим атомам азота, приводя к смеси изомерных N-(2-гидроксиэтил)-3-нитро-1,2,4-триазолов. Обработка этой смеси смесью этанола и диэтилового эфира позволяет выделить индивидуальный изомер **59**. Триазол **59** реагирует с хлоридом и перхлоратом меди(II) в растворе этилового спирта и ацетонитрила с образованием кристаллических комплексов **60** и **61** соответственно. По данным рентгеноструктурного анализа в указанных комплексах триазол **59** выступает в качестве хелатирующего бидентатного лиганда за счет атома N4 гетероцикла и атома кислорода нитрогруппы [26].



В результате изучения комплексообразующих свойств 1- и 2-алкил-3-нитро-1,2,4-триазолов с солями меди(II) обнаружено, что 1-изомеры **62** избирательно реагируют с хлоридом меди(II) с образованием кристаллических комплексов состава  $\text{CuL}_2\text{Cl}_2$ , где L = 1-метил-3-нитро-1,2,4-триазол, и  $\text{CuLCl}_2$ , где L = 1-R-3-нитро-1,2,4-триазол, R = Et,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ . Образование комплексных соединений с выходом ~90 % гладко протекает при комнатной температуре в смеси этилового и изопропилового спиртов. 2-Алкил-3-нитро-1,2,4-триазолы **63** в изученных условиях комплексных соединений с хлоридом меди(II) не образуют. Такое различие в поведении изомерных триазолов позволяет использовать комплексообразование в качестве удобного и безопасного метода их разделения и очистки. Образующиеся твердые комплексы 1-изомеров **62** отделяют фильтрованием, при необходимости перекристаллизовывают, растворяют в воде и разлагают сероводородом или сульфидом натрия. После разложения комплекса 1-изомер **62** извлекают из раствора экстракцией [27].

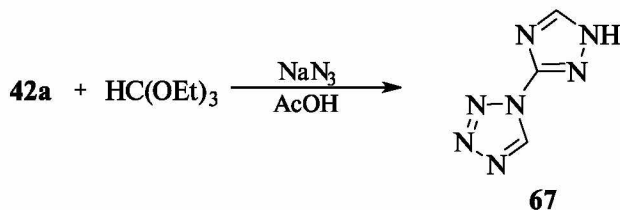


В результате изучения нуклеофильного замещения нитрогруппы N-алкил-1,2,4-триазолов под действием первичных спиртов и гидроксида натрия [28] найдены условия, позволяющие синтезировать C-алкокси-1,2,4-триазолы **64–66** с выходами 57–95 %. Обнаружено, что реакционная способность соединений в реакции алкоксилирования существенно зависит от положения заместителей в гетероцикле и уменьшается в ряду  $\text{N}(2) > \text{N}(4) > \text{N}(1)$ . Как показано на примере наиболее реакционноспособных 2-алкил-3-нитро-1,2,4-триазолов, усиление электронодонорных свойств заместителя у атома азота триазольного цикла приводит к уменьшению их реакционной способности. Реакционная способность используемого для проведения процесса спирта снижается с увеличением длины его углеводородного радикала.



С использованием современных методов квантовой химии выполнены расчеты стандартных энтальпий образования в газовой фазе изомерных N-метил-С-метокси-1,2,4-триазолов **64–66** (R = Me, R' = Me). Показано, что N<sub>2</sub>-изомеры **64** характеризуются наименьшими значениями энтальпии образования, тогда как N<sub>4</sub>-формы **65** наименее устойчивы в газовой фазе [29].

Гетероциклизацией аминотриазола **42a** с триэтилортоформиатом и азидом натрия был синтезирован 1-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-тетразол (**67**). Изучено поведение данного соединения в реакциях комплексообразования и выделен ряд комплексных соединений с солями кобальта(II), никеля(II) и меди(II). К сожалению, получить пригодные для проведения РСА монокристаллы этих комплексов не удалось, что не позволяет надежно установить их строение. По данным квантово-химических расчетов среди 6 возможных координационных центров лиганда **67** наиболее основным является атом N4 тетразольного цикла [30].



В целях объяснения направленности металлирования 1-фенил-1,2,4-триазола (**68**) и 1-(2-тиенил)-1,2,4-триазола (**69**) выполнены квантово-химические расчеты их СН-кислотности в растворе и газовой фазе [31]. Расчеты проводили в рамках теории DFT. Значения рK<sub>a</sub> приведены на рис. 2 рядом с соответствующим атомом углерода. Проведенные расчеты хорошо согласуются с экспериментальными данными. При депротометаллировании-иодировании атака протекает по наиболее кислому, согласно расчетам, положению триазольного цикла, а именно положению С5 (рис. 3). При обработке избытком реагентов триазол **69** переходит в иодиды **70–72**, что можно объяснить довольно низкими значениями рK<sub>a</sub> для положений 3 (32,6) и 5 (30,2) 2-тиенильной группы [31].

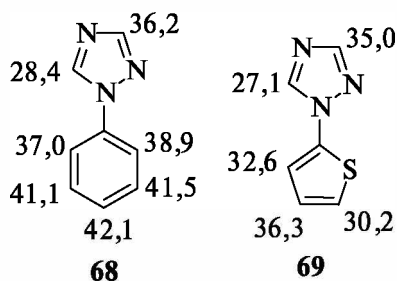
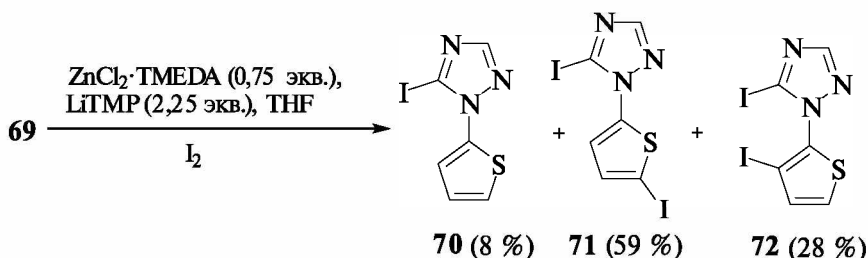


Рис. 3. Рассчитанные величины  $pK_a$  в ТГФ для 1,2,4-триазолов



### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные в последнее десятилетие в лаборатории химии конденсированных сред НИИ ФХП БГУ исследования в области химии 1,2,3- и 1,2,4-триазолов внесли существенный вклад в развитие подходов к региоселективной функционализации триазолов на основе реакций алкилирования и металлирования. Осуществленные квантово-химические исследования позволили объяснить причины селективности изученных процессов. Получены и структурно охарактеризованы первые представители комплексных соединений 1-алкил-5-нитро-1,2,3-триазолов и 3-нитро-1,2,4-триазолов. Обнаружено, что комплекс 1-*трет*-бутил-3-(*трет*-бутил)амино-1,2,4-триазола с хлоридом платины(II) обладает антипролиферативной активностью в отношении ряда клеточных опухолевых линий человека, существенно превышая таковую для цисплатина.

Исследования выполнены при финансовой поддержке БРФФИ, проекты X07CO–010, X09CO–012, X12CO–011, X15CO–018.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ

1. *Rachwal S., Katritzky A. R.* 1,2,3-Triazoles // *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, 2008. Vol. 5. 1–158.
2. *Curtis A. D. M., Jennings N.* 1,2,4-Triazoles // *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, 2008. Vol. 5. 159–209.
3. *Larina L., Lopyrev V.* Nitroazoles: Synthesis Structure and Applications. *Topics in Applied Chemistry*. Springer Science+Business Media, Dordrecht, 2009.

4. *Ostrovskii V. A., Pevzner M. S., Kofman T. P.* [et al.]. Energetic 1,2,4-triazoles and tetrazoles. synthesis, structure and properties // *Targets Heterocycl. Syst.* 1999. Vol. 3. P. 467–526.
5. *Voitekhovich S. V., Gaponik P. N., Lyakhov A. S.* [et al.]. N-Alkylation of 4-nitro-1,2,3-triazole revisited. Detection and characterization of the N3-ethylation product, 1-ethyl-5-nitro-1,2,3-triazole // *Tetrahedron Lett.* 2009. Vol. 50, № 21. P. 2577–2579.
6. *Voitekhovich S. V., Filippova J. V., Sukhanova A. G.* [et al.]. Selective complexation of 1-ethyl-5-nitro-1,2,3-triazole (entz) with copper(II) salts: preparation and characterization of  $[\text{Cu}(\text{entz})_2\text{Cl}_2]$  and  $[\text{Cu}(\text{entz})_4(\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)_2$  // *Inorg. Chem. Comm.* 2012. Vol. 24. P. 77–80.
7. *Ивашкевич О. А., Матулис В. Э., Гапоник П. Н.* [и др.]. Квантово-химическое исследование некоторых физико-химических свойств С-нитро-1,2,3-триазолов и N-алкил-4(5)-нитро-1,2,3-триазолов // *Химия гетероцикл. соед.* 2008. № 12. С. 1816–1828.
8. *Filippova Y. V., Sukhanova A. G., Voitekhovich S. V.* [et al.]. Acid catalyzed *tert*-butylation and tritylation of 4-nitro-1,2,3-triazole: selective synthesis of 1-methyl-5-nitro-1,2,3-triazole via 1-*tert*-butyl-4-nitro-1,2,3-triazole // *J. Het. Chem.* 2012. Vol. 49, № 1–3. P. 965–968.
9. *Ивашкевич О. А., Матулис В. Э., Ляхов А. С.* [и др.]. Селективный синтез 1,3-диалкил-4-нитро-1,2,3-триазолиевых солей из 1-алкил-4-нитро-1,2,3-триазоловидиалкил сульфатов // *Химия гетероцикл. соед.* 2009. № 10. С. 1519–1528.
10. *Halauko Y. S., Matulis V. E., Ivashkevich O. A.* [et al.]. DFT calculations of CH acidity of substituted triazoles and experimental study of their ability to undergo mercuration // *Tetrahedron.* 2010. Vol. 66, № 19. P. 3415–3420.
11. *Войтехович С. В., Гапоник П. Н., Колдобский Г. И.* Металлоорганические производные тетразолов: получение и применение в органическом синтезе // *Журн. орг. хим.* 2005. Т. 41, № 11. С. 1599–1616.
12. *Matulis V. E., Ivashkevich O. A., Gaponik P. N.* [et al.]. Theoretical study of gas-phase formation enthalpies and isomerism for 4(5)-nitro-1,2,3-triazole and its N-alkyl derivatives and experimental determination of formation enthalpy for 2-methyl-4-nitro-1,2,3-triazole // *J. Mol. Str. Theochem.* 2008. Vol. 854, № 1–3. P. 18–25.
13. *Chevallier F., Blin T., Nagardja E.* [et al.]. Deproto-metallation and computed CH acidity of 2-aryl-1,2,3-triazoles // *Org. Biomol. Chem.* 2012. Vol. 10, № 25. P. 4878–4885.
14. *Nagardja E., Chevallier F., Roisnel T.* [et al.]. Deproto-metallation using a mixed lithium-zinc base and computed CH acidity of 1-aryl 1H-benzotriazoles and 1-aryl 1H-indazoles // *Org. Biomol. Chem.* 2014. Vol. 12, № 9. P. 1475–1487.
15. *Voitekhovich S. V., Lyakhov A. S., Ivashkevich L. S.* [et al.]. Regioselective alkylation of amino- and mercapto-1,2,4-triazoles with *t*-BuOH-HClO<sub>4</sub> // *Tetrahedron.* 2012. Vol. 68, № 25. P. 4962–4966.
16. *Voitekhovich S. V., Gaponik P. N., Lyakhov A. S., Ivashkevich O. A.* Endo- and exocyclic N-alkylation of 1- and 5-aminotetrazoles with *t*-BuOH-HClO<sub>4</sub>: Synthesis of mono-, di- and tri-*tert*-butylsubstituted aminotetrazolium salts // *Tetrahedron.* 2008. Vol. 64, № 37. P. 8721–8725.
17. *Voitekhovich S. V., Lyakhov A. S., Ivashkevich L. S., Gaponik P. N.* Acid-mediated cycloalkylation of C-aminoazoles with 2,5-dimethylhexane-2,5-diol // *Tetrahedron Lett.* 2012. Vol. 53, № 4. P. 419–421.
18. *Григорьев Ю. В., Войтехович С. В., Ивашкевич О. А.* Алкилирование 3-нитро-1,2,4-триазола аллилбромидом и циклогексадиеном в кислотных средах // *Журн. орг. хим.* 2012. Т. 48, № 4. С. 611–613.



19. Суханова А. Г., Сакович Г. В., Суханов Г. Т. Реакции производных 3-нитро-1, 2, 4-триазола с алкилирующими агентами. Алкилирование нейтрального гетероцикла спиртами в кислых средах // Химия гетероцикл. соед. 2008. № 11. С. 1680–1687.

20. Гапоник П. Н., Войтехович С. В., Кляус Б. Г. Образование 2-(2-циклогексенил)-5-R-тетразолов при кислотнo-катализируемом алкилировании 5-R-тетразолов 1,3-циклогексадиеном // Журн. орг. хим. 2004. Т. 40, № 4. С. 624–628.

21. Ивашкевич О. А., Матулис В. Э., Элькиндр П. Д. [и др.]. 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 // Химия гетероцикл. соед. 2009. № 1. С. 83–91.

22. Григорьев Ю. В., Войтехович С. В., Ляхов А. С. [и др.]. Синтез и строение новых дитопных лигандов, содержащих тетразольный и 3-нитро-1,2,4-триазольный фрагменты // Журн. орг. хим. 2014. Т. 50, № 5. С. 752–756.

23. Гапоник П. Н., Войтехович С. В., Ивашкевич О. А. Металлопроизводные тетразолов // Успехи химии. 2006. Т. 75, № 6. С. 569–603.

24. Boland Y., Hertsens P., Marchand-Brynaert J., Garcia Y. New ditopic and tripodal 1,2,4-triazole- and tetrazole-based ligands for coordination chemistry // Synthesis. 2006. № 9. P. 1504–1512.

25. Aromi G., Barrios L.A., Roubeau O., Gamez P. // Coord. Chem. Rev. 2011. Vol. 255, № 5–6. P. 485–546.

26. Degtyarik M. M., Lyakhov A. S., Ivashkevich L. S. [et al.]. 1-(2-Hydroxyethyl)-3-nitro-1,2,4-triazole and its complexes with copper(II) chloride and copper(II) perchlorate // Z. Anorg. Allg. Chem. 2012. Vol. 638, № 6. P. 950–956.

27. Григорьев Ю. В., Ивашкевич О. А., Дегтярик М. М., Григорьева И. М. Разделение смесей изомерных N-алкил-3-нитро-1,2,4-триазолов путем комплексообразования // Свиридовские чтения : сб. ст. Минск, 2012. Вып. 8. С. 189–193.

28. Матулис В. Э., Григорьев Ю. В., Крупнова И. А. [и др.]. Квантово-химическое и экспериментальное исследование нуклеофильного замещения в ряду N-алкил-3-нитро-1,2,4-триазолов // Докл. НАН Беларуси. 2014. Т. 58, № 6. С. 47–52.

29. Матулис В. Э., Григорьев Ю. В., Суханов Г. Т. [и др.]. Стандартные энтальпии образования в газовой фазе и относительная устойчивость таутомерных форм С-алкокси-1,2,4-триазолов и изомерных N-метил-С-метокси-1,2,4-триазолов: квантово-химическое исследование // Докл. НАН Беларуси. 2014. Т. 58, № 5. С. 64–69.

30. Дегтярик М. М., Петрова Е. И., Григорьев Ю. В. [и др.] Синтез и строение комплексных соединений кобальта(II), никеля(II) и меди(II) с 1-(1,2,4-триазол-3-ил)тетразолом // Вестн. БГУ. Сер. 2. 2013. № 2. С. 3–12.

31. Nagaradja E., Bentabed-Ababsa G., Scalabrini M. [et al.]. Deprotometalation–iodolysis and computed CH acidity of 1,2,3- and 1,2,4-triazoles. Application to the synthesis of resveratrol analogues // Bioorg. Med. Chem. 2015. Vol. 23, № 19. P. 6355–6363.