



Научная статья

2.6.13 – Процессы и аппараты химических технологий (технические науки)

УДК 547.792; 66.095.253

doi: 10.25712/ASTU.2072-8921.2025.04.027

EDN: MFKZFZ

СИНТЕЗ НОВЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ ОРИЕНТИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3-НИТРО-1,2,4-ТРИАЗОЛОВ С ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ АЛИЦИКЛИЧЕСКОГО РЯДА

Ирина Александровна Крупнова¹, Юлия Вадимовна Филиппова²,
Константин Константинович Босов³, Екатерина Валерьевна Пивоварова⁴,
Геннадий Тимофеевич Суханов⁵, Анна Геннадьевна Суханова⁶

^{1, 2, 3, 4, 5, 6} Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН), Бийск, Россия

¹ irinka-krupnova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0833-7129>

² filippova-yulia@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2356-3140>

³ kosmos070@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8174-5626>

⁴ pivovarova.ekaterina@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9806-0770>

⁵ suhanovlab7@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1245-1549>

⁶ nika7_anna@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5124-3796>

Аннотация. 1,2,4-Триазол считается привилегированным каркасом с признанным биологическим и фармацевтическим потенциалом. Кроме того, благодаря своим физико-химическим свойствам, применение триазолов исследуется в различных областях, от медицинской химии до материаловедения. Триазолы не только привлекли внимание научного сообщества всеми вышеупомянутыми свойствами, но и своей способностью включаться в другие биоактивные и функциональные молекулы. Для синтеза производных нитротриазолов, содержащих в составе циклоалкильные заместители различного структурного построения, нами исследованы закономерности кислотно-катализируемой реакции алкилирования 3-нитро-1,2,4-триазола алициклическими спиртами. Выявлены зависимости соотношения продуктов N-замещения от времени реакции и природы используемого спирта. Показаны перспективы применения алициклических спиртов в качестве алкилирующих агентов. Обнаружено, что взаимодействие нитротриазола с циклопентиловым и циклогексиловым спиртами приводит к образованию смеси трех региоизомерных N1-, N2- и N4-алкилнитротриазолов. Тогда как введение циклогептильного заместителя действием на 3-нитро-1,2,4-триазол циклогептанола завершается образованием единственного продукта реакции – 1-циклогептил-3-нитро-1,2,4-триазола. Такое различие в составе продуктов исследуемых реакций обусловлено особенностями стерического строения циклогептанола, препятствующими введению объемного циклогептильного заместителя в соседнее с нитрогруппой и алкильной группой положение триазольного цикла. Структура полученных циклоалкилнитротриазолов подтверждена с помощью комплексного исследования спектральными методами анализа (¹H, ¹³C ЯМР- и ИК-спектроскопия). Полученные соединения объединяют в составе молекул два фармакофорных фрагмента – триазольный цикл и циклоалкильные заместители различной природы, поэтому можно ожидать как проявления биологической активности, характерной для соединений с этими фармакофорными циклами, так и возникновения новых полезных свойств.

Ключевые слова: 3-нитро-1,2,4-триазол, алициклические спирты, кислотно-катализируемая реакция алкилирования, функциональный алкилирующий агент.

Благодарности: исследование выполнено в рамках «базового» бюджетного финансирования (код научной темы FUFE-2024-0007, номер госрегистрации проекта № 124021200029-1) при использовании приборной базы Бийского регионального центра коллективного пользования СО РАН (ИПХЭТ СО РАН, г. Бийск).

Для цитирования: Синтез новых фармакологически ориентированных производных 3-нитро-1,2,4-триазолов с заместителями алициклического ряда / И. А. Крупнова [и др.]. // Ползуновский вестник. 2025. № 4, С. 165–170. doi: 10.25712/ASTU.2072-8921.2025.04.027. EDN: <https://elibrary.ru/MFKZFZ>.

Original article

SYNTHESIS OF NEW PHARMACOLOGICALLY ORIENTED DERIVATIVES OF 3-NITRO-1,2,4-TRIAZOLES WITH ALICYCLIC SUBSTITUENTS

Irina A. Krupnova¹, Yulia V. Filippova², Konstantin K. Bosov³,
Ekaterina V. Pivovarova⁴, Gennady T. Sukhanov⁵, Anna G. Sukhanova⁶

^{1, 2, 3, 4, 5, 6} Institute for Problems of Chemical and Energetic Technologies, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (IPCET SB RAS), Biysk, Barnaul, Russia

¹ irinka-krupnova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0833-7129>

² filippova-yulia@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2356-3140>

© Крупнова И. А., Филиппова Ю. В., Босов К. К., Пивоварова Е. В., Суханов Г. Т., Суханова А. Г., 2025

³kosmos070@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8174-5626>
⁴pivovalova.ekatrina@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9806-0770>
⁵suhanolab7@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1245-1549>
⁶nika7_anna@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5124-3796>

Abstract. 1,2,4-Triazole is considered a privileged scaffold with recognized biological and pharmaceutical potential. In addition, due to their physicochemical properties, the use of triazoles is explored in various fields, from medicinal chemistry to materials science. Triazoles have attracted the attention of the scientific community not only with all the above-mentioned properties, but also with their ability to be incorporated into other bioactive and functional molecules. For the synthesis of nitrotriazole derivatives containing cycloalkyl substituents of various structural structures, we studied the patterns of the acid-catalyzed alkylation reaction of 3-nitro-1,2,4-triazole with alicyclic alcohols. The dependences of the ratio of N-substitution products on the reaction time and the nature of the alcohol used were revealed. The prospects for using alicyclic alcohols as alkylating agents are shown. It was found that the interaction of nitrotriazole with cyclopentyl and cyclohexyl alcohols leads to the formation of a mixture of three regioisomeric N1-, N2- and N4-alkynitrotriazoles. Whereas the introduction of a cycloheptyl substituent by the action of cycloheptanol on 3-nitro-1,2,4-triazole results in the formation of a single reaction product, 1-cycloheptyl-3-nitro-1,2,4-triazole. Such a difference in the composition of the products of the studied reactions is due to the peculiarities of the steric structure of cycloheptanol, which prevent the introduction of a bulky cycloheptyl substituent into the position of the triazole ring adjacent to the nitro group and alkyl group. The structure of the obtained cycloalkynitrotriazoles was confirmed by a comprehensive study using spectral methods of analysis (^1H , ^{13}C NMR and IR spectroscopy). The obtained compounds combine two pharmacophoric fragments in their molecules - a triazole cycle and cycloalkyl substituents of different natures, so one can expect both the manifestation of biological activity characteristic of compounds with these pharmacophoric cycles and the emergence of new useful properties.

Keywords: 3-nitro-1,2,4-triazole, alicyclic alcohols, acid-catalyzed alkylation reaction, functional alkylating agent.

Acknowledgements: the study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Project State Registration ID: 121061500029-7) using instrumentation provided by the Biysk Regional Center for Shared Use of Scientific Equipment of the SB RAS (IPCET SB RAS, Biysk).

For citation: Krupnova, I.A., Filippova, Yu.V., Bosov, K.K., Pivovarova, E.V., Sukhanov, G.T. & Sukhanova, A.G. (2025). Synthesis of new pharmacologically oriented derivatives of 3-nitro-1,2,4-triazoles with alicyclic substituents. *Polzunovskiy vestnik*, (4), 165-170. (In Russ). doi: 10/25712/ASTU.2072-8921.2025.04.027. EDN: <https://elibrary.ru/MFKZFZ>

ВВЕДЕНИЕ

Конструирование соединений посредством связывания в одной молекуле двух фармакофорных фрагментов позволяет потенцировать определенные биологические активности или добавлять различные свойства, что приводит к образованию новых молекул с улучшенными характеристиками. Такой подход в настоящее время используется для эффективного построения новых биологически активных веществ. В данном контексте перспективным объектом является 1,2,4-триазол, который относится к привилегированным структурам медицинской химии и способен вступать в нековалентные взаимодействия с образованием гидрофобных, водородных, ван-дер-ваальсовых и диполь-дипольных связей с различными биологическими мишениями [1, 2]. Наличие у триазолов уникальной реакционной способности позволяет создавать на основе простых и доступных методов синтеза новые молекулы, содержащие несколько фармакофоров. Одним из таких методов является реакция алкилирования, обеспечивающая возможность активации атомов азота N1, N2 и N4 с образованием всех трех возможных региоизомерных N-замещенных нитротриазолов. Варьирование природы заместителей, их местоположения в структуре N-замещенных нитротриазолов придает соединениям заданный комплекс характеристик и позволяет управлять их биологической активностью и другими полезными свойствами.

Известно, что производные циклогексана и его насыщенного аналога (циклогексана) также проявляют биологическую активность и неоднократно являлись объектом исследований в различных фармацевтических испытаниях [3]. В связи с этим, молекулярный дизайн, направленный на объединение в одной структуре нитротриазольного фрагмента и циклоалканов различного природы, можно рассматривать как один из перспективных подходов к поиску и созданию новых лекарственных кандидатов.

В настоящем исследовании нами осуществлен

поиск условий введения в структуру нитротриазолового каркаса фрагментов малых циклов (цикlopентил-, циклогексил-, циклогептил-), приводящий к получению ряда новых соединений с потенциальной физиологической активностью. Для этого изучена реакция алкилирования триазолового субстрата **1** алициклическими спиртами в кислотных средах.

Как показали предыдущие исследования реакция алкилирования нитротриазолов в средах с высокой кислотностью привлекательна тем, что позволяет контролировать соотношение региоизомеров путем варьирования температурно-временных параметров процесса, позволяя целенаправленно получать желаемый изомер [4].

Таким образом, цель настоящей работы заключалась в исследовании влияния природы спирта и времени реакции на состав и соотношение продуктов взаимодействия 3-нитро-1,2,4-триазола (**1**) с алициклическими спиртами, а также оценка биологической активности полученных соединений.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Инфракрасные спектры (ИК-спектры) синтезированных соединений записывали с использованием Фурье-спектрометра Симекс ФТ-801 в таблетках с KBr.

^1H и ^{13}C ЯМР спектры регистрировали на спектрометре Bruker AV-400 с рабочей частотой 400 МГц и 100 МГц для ядер ^1H и ^{13}C соответственно. В качестве внутреннего стандарта использовали характеристические сигналы растворителя DMSO-d_6 (δ 2,5 м.д. для ядер ^1H и 39,9 м.д. для ядер ^{13}C).

Исходный 3-нитро-1,2,4-триазол **1** получен по известной методике [5].

Все другие химические вещества приобретены у коммерческих поставщиков и использовались без дополнительной очистки.

Общая методика синтеза функционализированных производных 3-нитро-1,2,4-триазола. К раствору 0,57 г (5,0 ммоль) 3-нитро-1,2,4-триазола в 3,6 мл 96% H_2SO_4 при перемешивании по каплям добавляют

ПОЛЗУНОВСКИЙ ВЕСТНИК № 4 2025

СИНТЕЗ НОВЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ ОРИЕНТИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3-НИТРО-1,2,4-ТРИАЗОЛОВ С ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ АЛИЦИКЛИЧЕСКОГО РЯДА

5.6 ммоль соответствующего спирта в течение 5-6 минут. Условия реакции, суммарные выходы и состав смесей продуктов алкилирования 3-нитро-1,2,4-триазола под действием алициклических спиртов приведены в таблицах 1 и 2. По окончании реакции смесь выливают в 20 г H_2O со льдом и экстрагируют CH_2Cl_2 (3×5 мл). Органический экстракт промывают Na_2CO_3 и 2 мл H_2O до pH 7, сушат безводным $MgSO_4$.

Суммарные выходы и составы смесей продуктов определены после обработки реакционных смесей и упаривания растворителей при пониженном давлении.

N-Циклопентил-3-нитро-1,2,4-триазолы (2-4a).

Выход 0.51 г (55.8 %), вязкое желтое масло. Спектр ЯМР 1H ($DMSO-d_6$), δ , м. д.: соединение **2a** 9.07 (1Н, с, Н-3); 5.05-5.08 (1Н, м, N-CH); 1.59-2.17 (8Н, м, $(CH_2)_4$); соединение **3a** 8.23 (1Н, с, Н-3); 5.39-5.45 (1Н, м, N-CH); 1.59-2.17 (8Н, м, $(CH_2)_4$); соединение **4a** 9.13 (1Н, с, Н-3); 4.93-4.96 (1Н, м, N-CH); 1.59-2.17 (8Н, м, $(CH_2)_4$).

N-Циклогексил-3-нитро-1,2,4-триазолы (2-4b).

Выход 0.70 г (71.4 %), вязкое желтое масло. Спектр ЯМР 1H ($DMSO-d_6$), δ , м. д.: соединение **2b** 9.02 (1Н, с, Н-3); 1.69-2.35 (10Н, м, $(CH_2)_5$); соединение **3b** 8.21 (1Н, с, Н-3); 4.87-4.93 (1Н, м, N-CH); 1.69-2.35 (10Н, м, $(CH_2)_5$); соединение **4b** 9.08 (1Н, с, Н-3); 4.37-4.47 (1Н, м, N-CH); 1.69-2.35 (10Н, м, $(CH_2)_5$).

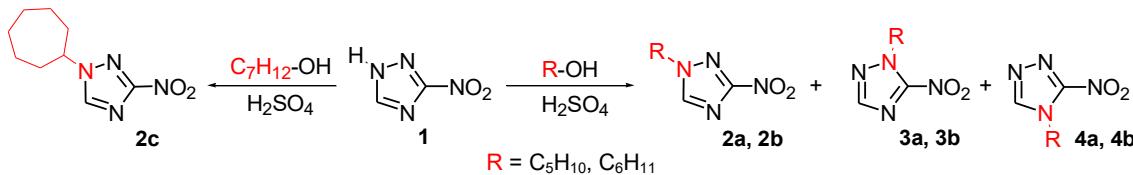


Рисунок 1 – Схема алкилирования 3-нитро-1,2,4-триазола алициклическими спиртами в кислотных средах

Figure 1 – Scheme of alkylation of 3-nitro-1,2,4-triazole with alicyclic alcohols in acidic media

Таблица 1 – Мольная доля продуктов смеси 2-4a и суммарный выход продуктов в зависимости от времени реакции алкилирования триазола 1 циклопентанолом

Table 1 – Mole fraction of mixture 2-4a products and total yield of products depending on the reaction time of triazole 1 alkylation with cyclopentanol

Опыт	τ , ч	Мольная доля продукта в смеси, %			Выход, %
		2a	3a	4a	
1	1,0	4,4	86,9	8,7	55,8
2	1,5	4,9	86,8	8,3	40,7
3	3,0	11,5	77,5	11,0	35,0
4	24,0	71,1	следы	28,9	27,5
5	48,0	69,8	следы	30,2	27,5

Реакция протекает через активацию соответствующего спирта путем дегидратации и образования реакционноспособного карбкатиона. Нитротриазоловый субстрат под действием концентрированной H_2SO_4 протонируется по наиболее основному атому азота N-4, давая 1Н,4Н-дипротонированную форму 1,2,4-триазол-4-я, в которой единственным направлением для атаки служит атом азота N-2. В результате при непродолжительном времени реакции образуются продукты кинетического контроля – N2-изомеры **3a**, **3b**. В условиях длительного времени выдерживания реакционных масс контроль реакции меняется на термодинамический и образуется смесь продуктов, в которой преобладают термодинамически более выгодные N1- (**2a**, **2b**) и N4-изомеры (**4a**, **4b**) [6].

Под действием циклопентанола в начале реакции в смеси продуктов алкилирования обнаружены 1-циклопентил-3-нитро-1,2,4-триазол (**2a**) – N1-изомер, 1-циклопентил-5-нитро-1,2,4-триазол (**3a**) – N2-изомер, 4-циклопентил-3-нитро-1,2,4-триазол (**4a**) – N4-изомер, с существенным преобладанием N2-

изомера **3a**. Его доля в смеси достигает 87 % (таблица 1, опыт 1, 2).

Исследуемая реакция подчиняется кинетическому и термодинамическому контролю и имеет закономерности, аналогичные описанным нами ранее на примере алкилирования нитротриазола бутиловыми спиртами в работе [4].

Известно, что пролонгирование реакций с участием N-замещенных азолов в кислотных средах или с использованием активированных алкилирующих реагентов, может сопровождаться миграцией заместителей, взаимопревращением региоизомеров и скелетными трансформациями алкильных заместителей [4, 7].

Исследуемая реакция не является исключением и при увеличении продолжительности наблюдается существенное снижение доли мажорного N2-изомера **3a** до его полного превращения. При этом мольная доля продуктов замещения по атомам азота N1 **2a** и N4 **4a** возрастает. В результате через 24 ч получена смесь, состоящая из N1- **2a** и N4-изомеров **4a**, преобладающим из которых является **2a**. Доля **2a** достигает 71 % (таблица

1, опыт 4). Дальнейшее увеличение времени реакции не привело к значительному изменению состава продуктов алкилирования (таблица 1, опыт 5).

При алкилировании триазола **1** циклогексанолом спиртом мольная доля продуктов **2-4b** в зависимости от времени реакции отличается от таковой для смеси **2-4a**, но общая тенденция к взаимопревращению региоизомеров сохраняется (таблица 2). Так же,

Таблица 2 – Мольная доля продуктов смеси **2-4b** и суммарный выход продуктов в зависимости от времени реакции алкилирования триазола **1** циклогексанолом

Table 2 – Mole fraction of mixture **2-4b** products and total yield of products depending on the reaction time of triazole **1** alkylation with cyclohexanol

Опыт	τ , ч	Мольная доля продукта в смеси, %			Выход, %
		2b	3b	4b	
1	0,5	35,5	59,5	5,0	61,2
2	2,0	49,5	45,5	5,0	71,4
3	6,0	87,5	8,0	4,5	70,3
4	24,0	95,3	следы	4,7	56,8

Алициклические спирты не претерпевают изомеризацию в обычном смысле, как, например, первичные и вторичные спирты [4]. Вместо этого, в присутствии кислотных агентов алициклические спирты дегидратируются, что приводит к образованию циклоалканов. В среде с высокой кислотностью исследуемые алкилирующие агенты склонны к олиго- и полимеризации [7], в связи с чем в исследуемых реакциях при длительных временах не наблюдается образование соответствующих циклоалкенильных производных, а происходит осмоление образующихся продуктов *N*-алкилирования и снижение их выхода (таблицы 1, 2).

как и в случае использования циклопентанола при малых временах реакции субстрата **1** с циклогексанолом доминирующим продуктом в смеси **2-4b** является *N*2-изомер **3b**, за 24 ч реакции доля его снижается до следовых количеств за счет превращения в наиболее термодинамически выгодный *N*1-изомер **2b**. При этом доля продукта, замещенного по атому азота *N*-4 **4b**, практически не меняется (таблица 2, опыт 4).

Таблица 2 – Мольная доля продуктов смеси **2-4b** и суммарный выход продуктов в зависимости от времени реакции алкилирования триазола **1** циклогексанолом

При переходе к циклогептиловому спирту характер реакции существенно меняется, и в результате уже при смешении реагентов в качестве единственного продукта был зафиксирован 1-циклогептил-3-нитро-1,2,4-триазол (*N*1-изомер, **2c**) с выходом, достигающим 69 % (рисунок 1). Селективность реакции обусловлена особенностями стерического строения циклогептанола, препятствующими введению объемного циклогептильного заместителя в соседнее с нитрогруппой и алкильной группой положение триазольного цикла.

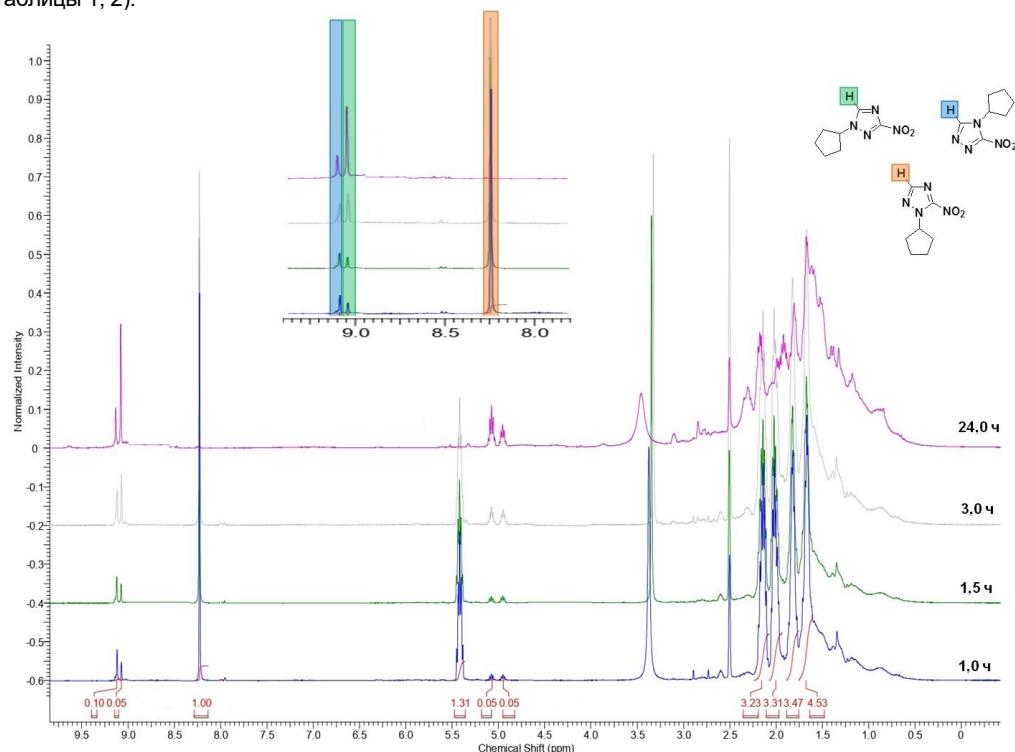


Рисунок 2 – ^1H ЯМР-спектр смеси *N*-цикlopентил-3-нитро-1,2,4-триазолов (**2-4a**)

Figure 2 – ^1H NMR spectrum of a mixture of *N*-cyclopentyl-3-nitro-1,2,4-triazoles (**2-4a**)

Образование соединений **2-4a**, **2-4b** подтверждается наличием в спектрах ЯМР ^1H слабопольных сдвигов с тройным набором сигналов в области 8,23–9,13 м.д. и 8,21–9,08 м.д., характерной для кольцевых C5-H протонов *N*-замещенных 3-нитро-1,2,4-

триазолов [8]. При отнесении сигналов в спектрах ЯМР ^1H использовалась известная для алкилнитро-триазолов закономерность [9], согласно которой сигналы протона H-5 нитро-1,2,4-триазольного цикла всегда располагаются в последовательности: δ (H-5

СИНТЕЗ НОВЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ ОРИЕНТИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3-НИТРО-1,2,4-ТРИАЗОЛОВ С ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ АЛИЦИКЛИЧЕСКОГО РЯДА

*N*4-изомера) > δ (*H*-5 *N*1-изомера) > δ (*H*-5 *N*2-изомера). Например, такие сигналы для соединений **2a** (*N*1-изомер), **3a** (*N*2-изомер) и **4a** (*N*4-изомер) наблюдаются при 9,07, 8,23 и 9,13 м. д. соответственно (рисунок 2). Протоны CH-групп циклопентильного заместителя соединений **2-4a**, связанные с эндоциклическими атомами азота, проявляются в спектре в виде мультиплетных сигналов в области 4,93-5,45 м.д. Сигналы протонов (CH_2)₄ циклопентильного фрагмента для изомеров **2-4a** близки и наблюдаются в спектре в сильнопольной области при 1,59-2,17 м.д.

В ЯМР ^1H спектре 1-циклогептил-3-нитро-1,2,4-триазола **2c** регистрируется сигнал кольцевого протона C5-H в области 9,04 м.д. (рисунок 3, сверху). Сигналы протонов алициклического кольца наблюда-

ются в области сильных полей при 1,40-2,26 м.д.

В ЯМР ^{13}C спектре циклогептильного производного **2c** фиксируются резонансные сигналы от атомов углеродов нитротриазольного цикла. В слабой области при 162,19 м.д. и 145,24 м.д. находятся эндоциклические атомы углерода, связанные с нитрогруппой (-C-NO₂) и кольцевым протоном (-C₅-H) соответственно. Атомы углерода алициклического кольца резонируют в области 63,86 м.д., 36,12 м.д., 24,84 м.д. и 21,92 м.д. соответственно (рисунок 3, снизу).

В ИК-спектре соединения **2c** зафиксированы характерные для нитротриазолов полосы поглощения нитрогруппы: симметричные валентные антифазные колебания в области 1550 см⁻¹, синфазные – в области 1305 см⁻¹ и деформационные – в области 833 см⁻¹.

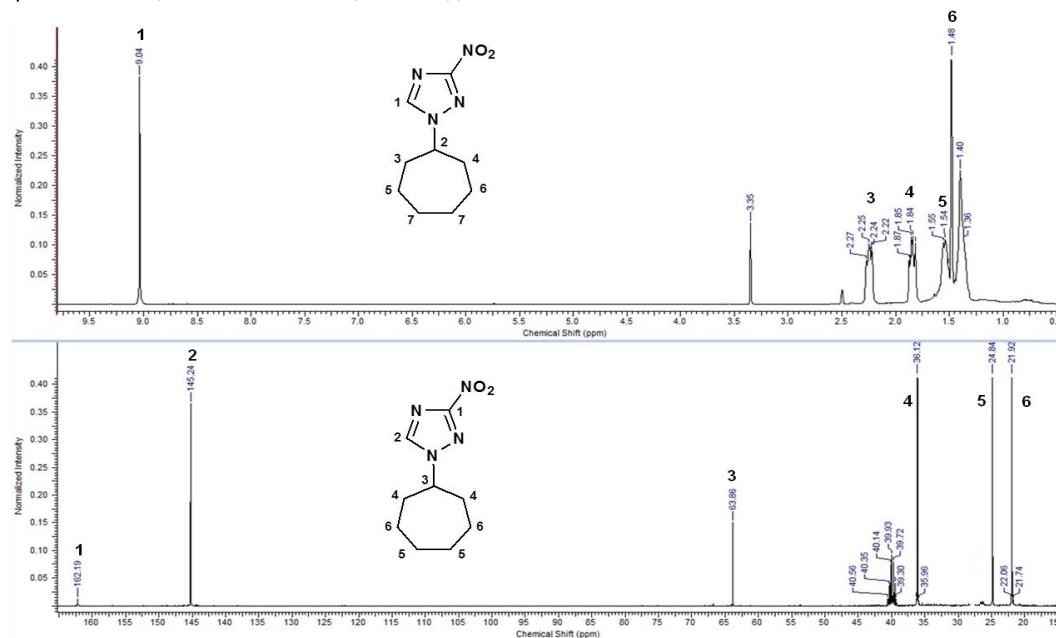


Рисунок 3 – ^1H ЯМР (сверху) и ^{13}C -спектры (снизу) 1-циклогептил-3-нитро-1,2,4-триазола **2c**

Figure 3 – ^1H NMR (above) and ^{13}C spectra (below) of 1-cycloheptyl-3-nitro-1,2,4-triazole **2c**

Для полученных в ходе работы функционализированных производных 3-нитро-1,2,4-триазола (**2-4a**, **2-4b** и **2c**) была спрогнозирована биологическая активность с помощью компьютерной программы PASS Online [10].

Функционализированные производные (**2-4a**, **2-4b** и **2c**) обладают различного рода биологической активностью. Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что не зависимо от структуры алициклического фрагмента полученные соединения (**2-4a**, **2-4b** и **2c**) могут выступать в качестве хемосенсибилизаторов (уровень активности в диапазоне 0,777±0,812) и иметь гипогликемическую активность в диапазоне 0,772±0,838. Первые препараты делают опухолевые клетки более чувствительными к воздействию химиотерапии; вторые – снижают содержание сахара в крови.

Также стоит отметить, что наибольший уровень активности по данным расчета показали *N*4-замещенные производные.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, осуществлен синтез новых производных нитротриазола, содержащих фрагменты малых циклов (циклопентиль-, циклогексил-, циклогептил-), реакцией алкилирования азолового каркаса алициклическими спиртами в средах с высокой кис-

лотностью. Природа используемого спирта и время реакции определяет состав продуктов алкилирования. Так, взаимодействие триазолового субстрата с циклопентанолом и циклогексанолом приводят к образованию продуктов замещения по трем атомам азота *N*1-, *N*2- и *N*4-. Тогда как при использовании циклогептанола процесс завершается синтезом только *N*1-изомера, что связано со стерическими особенностями молекулярного строения циклогептанола.

Показано, что в начальный период времени образуется преимущественно *N*2-изомер, а с увеличением времени реакции происходит его превращение в термодинамически выгодные *N*1- и *N*4-изомеры.

Полученные новые соединения объединяют в одной структуре два фармакофорных фрагмента и потенциально биологически активны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Aggarwal R., Sumran G. An insight on medicinal attributes of 1,2,4-triazoles // European Journal of Medicinal Chemistry. 2020. Vol. 205. 112652.<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112652>.
- Nasri S., Bayat M., Kochia K. Strategies for synthesis of 1,2,4-triazole-containing scaffolds using 3-amino-1,2,4-triazole // Molecular Diversity. 2022. Vol. 26. P. 717-739. <https://doi.org/10.1007/s11030-021-10197-4>.

3. Мамедова И. М. Биологически активные производные циклогексена // Вестник Башкирского государственного педагогического университета им. М. Акмуллы. 2021. №1 (58). С. 14-21.
4. Синтез и превращения N-бутил-3(5)-нитро-1,2,4-триазолов в условиях катализируемого кислотой алкилирования 3(5)-нитро-1Н-1,2,4-триазолов бутиловыми спиртами / Г. Т. Суханов [и др.]. // Химия гетероциклических соединений. 2020. № 11 (56). С. 1440-1448. <https://doi.org/10.1007/s10593-020-02835-w>.
5. Кофман, Т. П. Развитие химии 3-нитро-5-R-1,2,4-триазолов в Технологическом институте. Часть 1. (Обзор). // Известия Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета). 2010. № 7. С. 42-48.
6. Стандартные энталпии образования в газовой фазе и относительные устойчивости тautомера в C-нитро-1,2,4-триазола и изомеров N-алкил-C-нитро-1,2,4-триазола: квантово-химическое исследование / О. А. Ивашкевич [и др.]. // Химия гетероциклических соединений. 2009. № 1 (45). С. 83-94. <https://doi.org/10.1007/s10593-009-0228-4>.
7. Grigoriev Y. V., Voitekhovich S. V., Ivashkevich O. A. Alkylation of 3-nitro-1,2,4-triazole with allyl bromide and cyclohexa-1,3-diene in acid medium // Russian Journal of Organic Chemistry. 2012. Vol. 48. P. 610-612 <https://doi.org/10.1134/S1070428012040288>.
8. Исследование селективности алкилирования 3-нитро-5-R-1,2,4-триазолов диметилсульфатом в основных средах / Г. Т. Суханов [и др.] // Ползуновский вестник. 2015. № 2. С. 132-135.
9. Суханов Г. Т., Филиппова Ю. В., Суханова А. Г. Реакции производных 3-нитро-1,2,4-триазола с алкилирующими агентами.
9. Получение N(1), N(2)- и N(4)-этил-5-R-3-нитро-1,2,4-триазолов алкилированием 5-R-3-нитро-1,2,4-триазолат-анионов диэтилсульфатом // Химия гетероциклических соединений. № 9 (48). С. 1438-1444. <https://doi.org/10.1007/s10593-012-1142-8>.
10. Поройков В.В. Поиск новых фармакологических веществ на основе компьютерного прогнозирования спектров биологической активности // Информационные технологии. 2021. №1. С. 72-80. <https://doi.org/10.32757/2619-0923.2021.1.16.72.80>.
- triazole. *Molecular Diversity*, (26), 717-739. <https://doi.org/10.1007/s11030-021-10197-4>.
3. Mamedova, I. M. (2021). Biologically Active Cyclohexene Derivatives. *Bulletin of the Bashkir State Pedagogical University named after M. Akmulla*, (1), 14-21. (In Russ.).
4. Sukhanov, G. T., Krupnova, I. A., Filippova, Y. V., Gatilov, Yu. V., Sukhanova, A. G., Bosov, K. K. & Pivovarova, E. V. (2020). Synthesis and transformations of N-butyl-3(5)-nitro-1,2,4-triazoles under the conditions of acid-catalyzed alkylation of 3(5)-nitro-1Н-1,2,4-triazoles with butyl alcohols. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, (56), 1440-1448. (In Russ.). <https://doi.org/10.1007/s10593-020-02835-w>.
5. Kofman T.P. (2010). Development of the chemistry of 3-nitro-5-R-1,2,4-triazoles at the Institute of Technology. Part 1. (Review). (2010). *Izvestiya St. Petersburg State Technological Institute (Technical University)*, (7), 42-48.
6. Ivashkevich, O. A., Matulis, V. E., Elkind, P. D., Gaponik, P. N., Sukhanov, G. T. & Sukhanova A. G. (2009). Standard enthalpies of formation in the gas phase and relative stability of tautomers of C-nitro-1,2,4-triazole and isomers of N-alkyl-C-nitro-1,2,4-triazole: quantum-chemical studies. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, (45), 83-94. (In Russ.). <https://doi.org/10.1007/s10593-009-0228-4>.
7. Grigoriev, Y. V., Voitekhovich, S. V. & Ivashkevich, O. A. (2012). Alkylation of 3-nitro-1,2,4-triazole with allyl bromide and cyclohexa-1,3-diene in acid medium. *Russian Journal of Organic Chemistry*. (48), 610-612. (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/S1070428012040288>.
8. Sukhanov, G. T., Sukhanova, A. G., Filippova, Yu. V., Bosov, K. K. & Krupnova, I. A. (2015). Study of the selectivity of dimethyl sulfate alkylation of 3-nitro-5-R-1,2,4-triazoles in basic media. *Polzunovsky Vestnik*, (2), 132-135. (In Russ.).
9. Sukhanov, G. T., Filippova, Y. V. & Sukhanova, A. G. (2012). Reactions of 3-nitro-1,2,4-triazole derivatives with alkylating agents. 9.* Preparation of N(1), N(2)- and N(4)-ethyl-5-R-nitro-1,2,4-triazoles by the alkylation of 5-R-3-nitro-1,2,4-triazolate anions with diethyl sulfate. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, (48), 1340-1346. (In Russ.). <https://doi.org/10.1007/s10593-012-1142-8>.
10. Поройков, В. В. (2021). Search for new pharmaceutical substances based on computer prediction of biological activity spectra. *Information Technologies*, (1), 72-80. (In Russ.). <https://doi.org/10.32757/2619-0923.2021.1.16.72.80>.

Информация об авторах

И. А. Крупнова – младший научный сотрудник лаборатории «Химии и технологии высокозенергетических азолов» ИПХЭТ СО РАН.

Ю. В. Филиппова – кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории «Химии и технологии высокозенергетических азолов» ИПХЭТ СО РАН.

К. К. Босов – кандидат технических наук, старший научный сотрудник лаборатории «Химии и технологии высокозенергетических азолов» ИПХЭТ СО РАН.

Е. В. Пивоварова – младший научный сотрудник, аспирант лаборатории «Химии и технологии высокозенергетических азолов» ИПХЭТ СО РАН.

Г. Т. Суханов – доктор химических наук, главный научный сотрудник лаборатории «Химии и технологии высокозенергетических азолов» ИПХЭТ СО РАН.

А. Г. Суханова – кандидат химических наук, заведующий лабораторией «Химии и технологии высокозенергетических азолов» ИПХЭТ СО РАН.

REFERENCES

1. Aggarwal, R. & Sumran, G. (2020). An insight on medicinal attributes of 1,2,4-triazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, (205), 112652. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112652>.
2. Nasri, S., Bayat, M. & Kochia, K. (2022). Strategies for synthesis of 1,2,4-triazole-containing scaffolds using 3-amino-1,2,4-

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare that there is no conflict of interest.

Статья поступила в редакцию 07 июня 2025; одобрена после рецензирования 24 ноября 2025; принята к публикации 28 ноября 2025.

The article was received by the editorial board on 07 June 2025; approved after editing on 24 Nov 2025; accepted for publication on 28 Nov 2025.