

На правах рукописи

Головина Ольга Вячеславовна

**СИНТЕЗ 5-ДИНИТРОМЕТИЛ[1,2,4]ТРИАЗОЛО[4,3-*a*][1,3,5]ТРИАЗИНОВ
И ИХ РЕАКЦИИ С ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫМИ АГЕНТАМИ**

1.4.3. Органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Самара – 2025

Работа выполнена на кафедре «Газопереработка, водородные и специальные технологии» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный технический университет».

Научный руководитель: **Бахарев Владимир Валентинович**,
доктор химических наук, доцент, профессор кафедры
Высшей биотехнологической школы

Официальные оппоненты: **Чернышев Виктор Михайлович**
доктор химических наук, профессор РАН, главный
научный сотрудник Центра энергетических технологий,
лаборатории катализа, Автономной некоммерческой
образовательной организации высшего образования
«Сколковский институт науки и технологий», г. Москва

Аверина Елена Борисовна
доктор химических наук, профессор кафедры
медицинской химии и тонкого органического синтеза
химического факультета ФГБОУ ВО "Московский
государственный университет имени М.В. Ломоносова",
г. Москва

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение
науки «Институт органической химии
им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук»,
г. Москва

Защита состоится «13» мая 2025 г. в 14.00 на заседании диссертационного совета 24.2.377.03 при ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет» по адресу: 443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244, ауд. 200.

Отзывы по данной работе в двух экземплярах, заверенные гербовой печатью, просим направлять по адресу: Россия, 443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244, Главный корпус, на имя ученого секретаря диссертационного совета 24.2.377.03; тел./факс (846) 3322122; e-mail: orgchem@samgtu.ru. В отзыве просим указывать почтовый адрес, номер телефона, электронную почту, наименование организации, должность, шифр и наименование научной специальности.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Самарского государственного технического университета (ул. Первомайская, 18) и на сайте диссертационного совета 24.2.377.03

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.2.377.03,
кандидат химических наук, доцент

Ивлева Е.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Важным направлением современного органического синтеза является разработка новых хемо-, регио- и стереоселективных методов построения гетероциклов на основе простых и полифункциональных субстратов, обладающих большими препаративными возможностями. В полной мере этим требованиям удовлетворяют замещенные гидразино-1,3,5-триазины с динитрометанидным заместителем благодаря широким возможностям их дальнейшего использования в процессах функционализации и трансформации в различные структурные фрагменты.

Ранее в ряду конденсированных гетероциклов с нитрометильными фрагментами были известны только полинитрометильные производные тетраоло[1,3,5]триазинов. Синтез азолотриазинов с динитрометильной группой в 1,3,5-триазиновом фрагменте представляет особый интерес, поскольку они потенциально могут выступать в роли доноров NO, проявлять противоопухолевую и противовирусную активность и быть использованы как энергоемкие материалы. Известно достаточно много различных подходов к синтезу [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов, основанных на формировании либо пяти-, либо шестичленного цикла, либо двух циклов одновременно. Однако до настоящего времени полинитрометильные производные [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов описаны не были.

Гетероциклическая система [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазина является азааналогом пурина, производные которого являются неотъемлемой частью нуклеозидов и нуклеотидов, входят в состав некоторых коферментов, представляют интерес в качестве базовой структуры для синтеза многих биологически активных соединений. Цикл [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазина зарекомендовал себя как ценный «строительный блок» при создании противоопухолевых и противовирусных препаратов, гербицидов, иммунодепрессантов, ингибиторов аденозиновых рецепторов типа A_{2A}, а введение динитрометильного фрагмента могло бы существенным образом модифицировать профиль их биологической активности и расширить синтетические возможности.

Наличие нескольких неравноценных нуклеофильных центров в динитрометильных производных [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов открывает, с одной стороны, широкие возможности для синтеза разнообразных производных в реакциях с электрофильными агентами, а, с другой стороны, во многих случаях ставит проблему селективности таких превращений, что, в первую очередь, объясняется ограниченностью накопленных знаний о реакционной способности [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазиновой системы. В то же время, описанные в литературе реакции динитрометильных производных неконденсированных 1,3,5-триазинов с электрофилами протекают исключительно по динитрометильному фрагменту.

Таким образом, тематика исследования является актуальной как минимум в двух аспектах: для обогащения методологии и возможностей тонкого органического синтеза (путем создания эффективных методов получения и выявления закономерностей построения новых производных [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов) и для решения прикладных задач, связанных с раскрытием синтетических особенностей динитрометил[1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов и с поиском новых биологически активных соединений.

Цель и задачи научного исследования. Цель работы заключалась в разработке метода синтеза [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов, содержащих динитрометильный фрагмент, и изучении их химических превращений под действием электрофильных агентов.

В соответствии с поставленной целью решались следующие основные задачи:

- синтез исходных калиевых и цвиттер-ионных солей 2-диалкиламино-замещенных 4-гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазинов;
- разработка метода синтеза динитрометил[1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов;
- изучение реакций солей динитрометил[1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов с акцепторами Михаэля;
- изучение регионаправленности алкилирования солей динитрометил[1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов;
- исследование взаимодействия динитрометил[1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов с формальдегидом;
- исследование возможных перегруппировок в ряду динитрометил[1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов;
- выявление биологической активности в ряду динитрометил[1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов.

Научная новизна. Впервые синтезированы производные [1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазины с динитрометильным фрагментом в триазиновом цикле путем термической циклизации этоксиалкилиденных и *N*-ацильных производных гидразино-1,3,5-триазинов. Установлено, что реакция гидразино-1,3,5-триазинов с одноуглеродными синтонами, такими как ортоэфиры, карбоновые кислоты, эфиры и ангидриды карбоновых кислот, этилхлорформат, приводит к образованию малореакционноспособных этоксиалкилиденных производных или продуктам *N*-ацилирования, которые не подвергаются дальнейшей циклизации в [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазины и могут быть выделены в индивидуальном виде, что не характерно для гидразинопроизводных азотистых гетероциклов. Термическая циклизация этих производных протекает региоселективно с участием эндоциклического атома азота триазинового цикла, соседнего с динитрометильной группой, с образованием калиевых солей 7-диалкиламинозамещенных 5-динитрометил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов, которые при обработке сильными минеральными кислотами могут быть переведены в цвиттер-ионные соединения. Установлено, что под действием ортоэфиров 2,4-дигидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазины сначала подвергаются гетероциклизации в производные [7-(2-(этоксиалкилиден)гидразинил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-1-ий-5-ил]динитрометанидов, и далее происходит *N*-этилирование по положению *N*-1 1,2,4-триазольного цикла. Впервые получены бетаиновые структуры – динитрометаниды [1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазины, которые как в кристаллическом состоянии, так и в растворе существуют в виде цвиттер-ионов с отрицательным зарядом на динитрометильной группе и протоном при первом положении цикла 1,2,4-триазола. Показано, что взаимодействие калиевых солей 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов с метилвинилкетонам, метилакрилатом и акрилонитрилом протекает не как карбо-реакция Михаэля по динитрометильной группе, а как сопряженное аза-присоединение по первому положению триазольного фрагмента с образованием биполярных структур. Выявлено, что алкилирование 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов протекает не по динитрометильной группе, а по первому и второму положениям 1,2,4-триазольного цикла с преобладанием первого направления, в результате чего образуются цвиттер-ионные структуры с кватернизированным атомом азота. Установлено, что 7-диалкиламинозамещенные 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазины в реакции с формальдегидом образуют цвиттер-ионные продукты *N*-гидроксиметилирования. Во всех случаях отрицательный заряд цвиттер-иона

локализован на динитрометильной группе, выведенной из сопряжения с гетероциклом. Установлено, что 7-диалкиламинозамещенные 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазины гидролитически неустойчивы и при кислотном или щелочном катализе трансформируются в 5-диалкиламинопроизводные [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7(3*H*)-она в результате отщепления динитрометильной группы и протекания перегруппировки Димрота.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость работы заключается в расширении знаний о реакционной способности динитрометильных производных [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов, обладающих несколькими неравноценными нуклеофильными центрами. Полученные в настоящей работе данные о региоселективности аннелированных гетероциклов, содержащих динитрометильный фрагмент, послужат дальнейшему развитию теоретических представлений о реакции с электрофильными агентами и могут служить основой для создания новых функциональных производных. Практическая значимость работы заключается в разработке метода синтеза динитрометильных производных [1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов. Синтезированные динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазины могут выступать в качестве базовой структуры для различных химических превращений и представляют собой привлекательные объекты для биоскрининга. Обнаружена выраженная цитотоксическая активность у двух соединений в отношении нейробластомы человека SH-SY5Y и Т-клеточного лимфобластного лейкоза Jurkat.

Личный вклад автора заключался в самостоятельном изучении и анализе литературных данных по теме исследования, планировании, проведении и оптимизации экспериментов, интерпретации спектральных и физических характеристик полученных соединений. Автор принимал участие в написании и оформлении публикаций по теме диссертационного исследования. Все выводы, сделанные в работе, базируются на данных, полученных автором лично или при непосредственном участии.

На защиту выносятся следующие положения:

- общий подход к синтезу производных 7-диалкиламинозамещенных 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов;
- особенности строения новых 7-диалкиламинозамещенных 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов;
- особенности взаимодействия 2,4-дигидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазина с ортоэфирами;
- результаты исследований регионаправленности взаимодействия солей 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов с электрофильными агентами (метилвинилкетон, метилакрилат, акрилонитрил, аллил- и бензилбромиды);
- особенности взаимодействия солей динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов с формальдегидом в условиях реакции Анри;
- результаты изучения перегруппировки Димрота в ряду 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов;
- данные по биологической активности в ряду динитрометильных производных 1,3,5-триазинов.

Объекты исследования: 2-диалкиламинозамещенные 4-гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазины, 2,4-дигидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазин, динитрометильные производные [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов.

Апробация работы и публикации. Результаты работы опубликованы в 3 научных статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, индексируемых Web of Science и Scopus, а также в 7 тезисах докладов всероссийских и международных научных конференций: Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней» (пос. Домбай, КЧР, 01–06 июня 2023 г.); VII Международная конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Екатеринбург–Пермь, 10–16 сентября 2023 г.); XXVI Российская молодежная научная конференция «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 27–29 апреля 2016 г.); Международный конгресс по химии гетероциклических соединений “International congress of heterocyclic chemistry «KOST–2015»” (Москва, 18–23 октября 2015); II Междисциплинарный Симпозиум и Молодежный форум по медицинской, органической и биологической химии «МедОргБиоХим–2015», «МОБИ–Хим2015» (Москва, 27–30 сентября 2015 г.); XVII Международный семинар “New Trends Res. Energ. Mater. «Новые тенденции в исследованиях энергетических материалов»” (г. Пардубице, Чехия, 22–24 апреля 2014 г.); Кластер конференций по органической химии «ОргХим–2013» (Репино, Санкт–Петербург, 17–21 июня 2013 г.).

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, посвященного методам получения [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов, а также синтезу и свойствам динитрометил-1,3,5-триазинов, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Работа изложена на 154, страницах, содержит 6 таблиц, 22 рисунка и 114 схем. Список цитируемой литературы включает 215 источников. Всю дополнительную информацию можно найти в сопроводительных файлах (Supporting Information) для статей, опубликованных по теме диссертации.

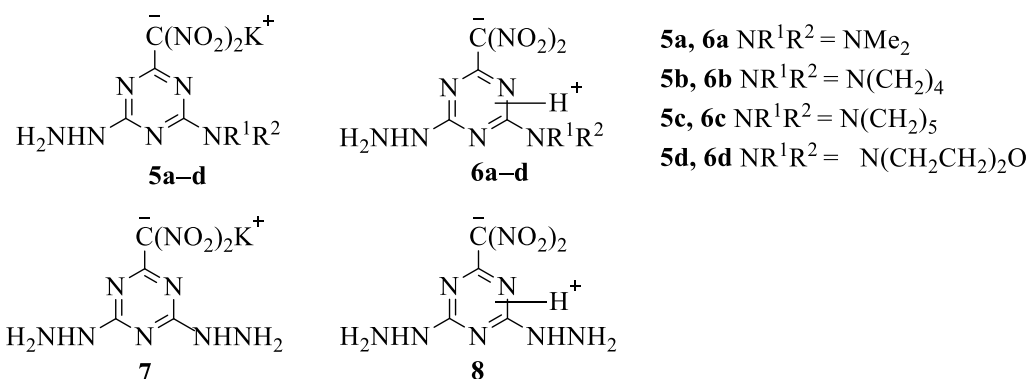
Диссертация выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках проектного задания ФГБОУ ВПО "СамГТУ" (проект № 4.813.2014-К).

Автор выражает благодарность научному руководителю – д.х.н., доц., В.В. Бахареву, ст. препод., В.Е. Парфенову, к.х.н., доц. М.Р. Баймуратову за получение ЯМР спектров, к.х.н., П.А. Слепухину (ИОС УрО РАН, г. Екатеринбург) за проведение рентгеноструктурных исследований, д.х.н., профессору А.К. Ширяеву за помощь в проведении квантово-химических расчетов, и всему профессорско-преподавательскому составу кафедры «Газопереработка, водородные и специальные технологии» СамГТУ за передачу бесценных знаний. А также своим близким и родным за неравнодушие, чуткость и всестороннюю поддержку.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В литературном обзоре рассмотрены основные синтетические подходы по формированию системы [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазина с использованием в качестве базовых структур 1,2,4-триазола и 1,3,5-триазина, рассмотрены способы получения динитрометил-1,3,5-триазинов и их химические свойства, а также биологическая активность производных динитрометил-1,3,5-триазинов и [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов. В качестве объектов исследования в настоящей работе были выбраны калиевые и цвиттер-ионные соли 2-диалкиламинозамещенных 4-гидразино-6-

динитрометил-1,3,5-триазинов **5–6 a–d**¹, 2,4-дигидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазина **7, 8**.

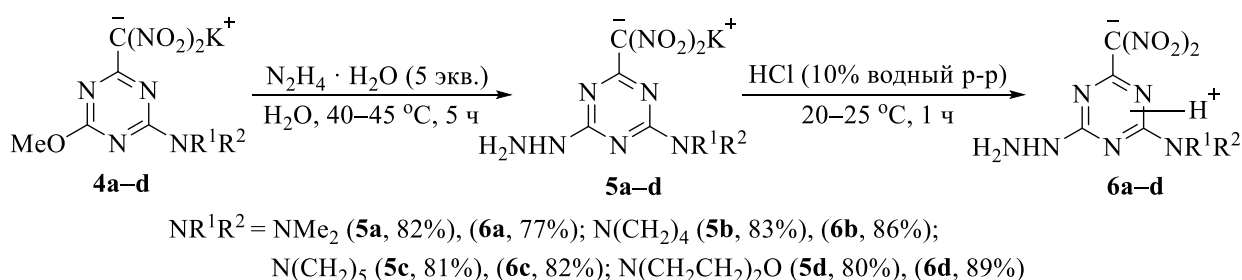


1. Синтез 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазинов

В качестве исходных соединений для получения [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов с динитрометильным фрагментом были использованы ранее неописанные 2-диалкиламинозамещенные 4-гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазины **6a–d** и 2,4-дигидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазин **8**, которые получали из калиевой соли 2,4-диметокси-6-динитрометил-1,3,5-триазина **3** и 2-диалкиламинозамещенных 4-метокси-6-динитрометил-1,3,5-триазинов **4a–d**, полученных из цианурхлорида **1** классическими методами, синтез которых уже ранее был описан в литературе.

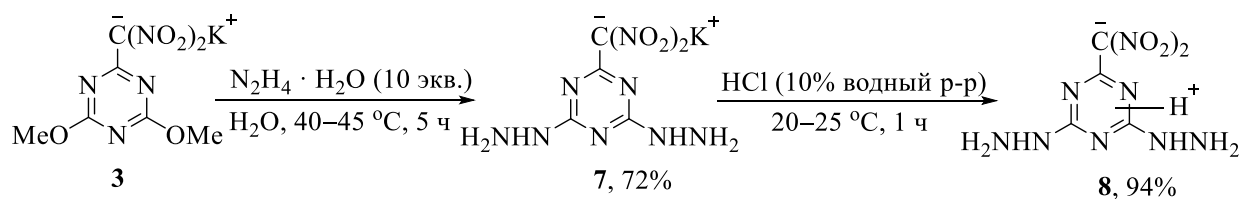
Замещение метоксигруппы на гидразиногруппу осуществлялось под действием избытка водного раствора гидразин-гидрата при 40–45 °С в течение 5 ч с образованием калиевых солей **5a–d** с высокими выходами. Последующая их обработка разбавленной соляной кислотой приводила к цвиттер-ионным 2-диалкиламино-4-гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазинам **6a–d** (схема 1).

Схема 1



2,4-Дигидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазин **8** был получен непосредственно из калиевой соли **3** действием избытка (10 экв.) водного раствора гидразин-гидрата с образованием соли **7** и последующим ее подкислением 10%-ной соляной кислотой (схема 2).

Схема 2

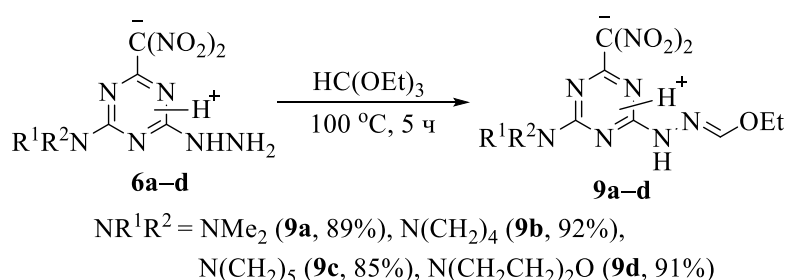


¹Нумерация соединений в тексте автореферата соответствует их нумерации в диссертационной работе

В солях **5a–d** сильное сопряжение аминного заместителя с 1,3,5-триазиновым циклом приводит к затрудненному вращению вокруг одинарной связи C–N и делает атомы углерода и водорода в аминном фрагменте химически неэквивалентными. Например, в соединении **5a** в спектре ЯМР ^1H присутствует два отдельных синглетных сигнала метильных групп при 3.04 и 3.08 м. д. В спектре ЯМР ^{13}C соответствующие атомы углерода также проявляются в виде отдельных сигналов (при 36.3 и 36.6 м. д.). В спектрах ЯМР ^{13}C динитрометанидный атом углерода резонирует при 134.2–134.3 м. д., а атомы углерода триазинового цикла – в интервале 164.2–166.3, 167.0–167.5, 168.1–168.4 м. д. При переходе к цвиттер-ионным солям **6a–d** сигнал метанидного атома углерода сдвигается примерно на 1 м. д. в сильное поле (133.3–133.5 м. д.), однако сигналы атомов углерода триазинового цикла претерпевают существенное экранирование (проявляются в интервалах 150.8–151.5, 156.9–157.4 и 159.5–161.6 м. д.). В спектрах ЯМР ^1H цвиттер-ионных солей **6a–d** протон, связанный с атомом азота триазинового цикла, проявляется в виде уширенного синглетного сигнала совместно с NH_2 -протонами гидразинового фрагмента в области 7.44–7.67 м. д.

На первом этапе исследований в качестве одноуглеродных синтонов для аннелирования 1,2,4-триазольного цикла к 1,3,5-триазиновому были использованы ортомуравьиный и ортоуксусный эфиры. Калиевые соли **5a–d** нагревали в среде ортоэфиров в течение 25 ч, контролируя реакцию методом ТСХ. Однако даже при 100 °C они не взаимодействовали с ортоэфирами, что, вероятно, связано с их низкой растворимостью в ортоэфирах. При температуре выше 100 °C наблюдалось постепенное разложение исходных соединений **5a–d**. В то же время нагревание цвиттер-ионных гидразиносоединений **6a–d** с ортомуравьиным эфиром при 100 °C приводило только к этоксиметилиденовым производным **9a–d**, которые не подвергались дальнейшей циклизации при продолжительном нагревании в условиях реакции (схема 3). Данный факт является достаточно неожиданным, поскольку, как правило, этоксиалкилиденовые производные редко удается выделить из-за их быстрой циклизации.

Схема 3



Наличие этоксиметилиденовой группы в соединениях **9a–d** подтверждается спектрами ЯМР ^1H , в которых метильные протоны проявляются в виде триплетных сигналов при 1.26–1.29 м. д. с КССВ 7.1 Гц, а метиленовые протоны – в виде квартетов с аналогичной КССВ в области 4.13–4.21 м. д. В спектрах ЯМР ^1H во всех производных **9a–**

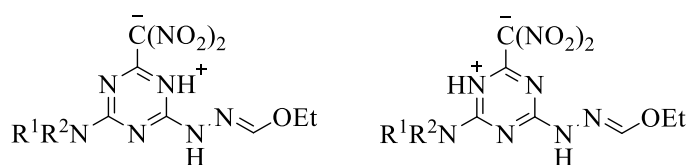


Рис. 1. Возможные цвиттер-ионные формы для этоксиметилиденовых производных **9a–d**.

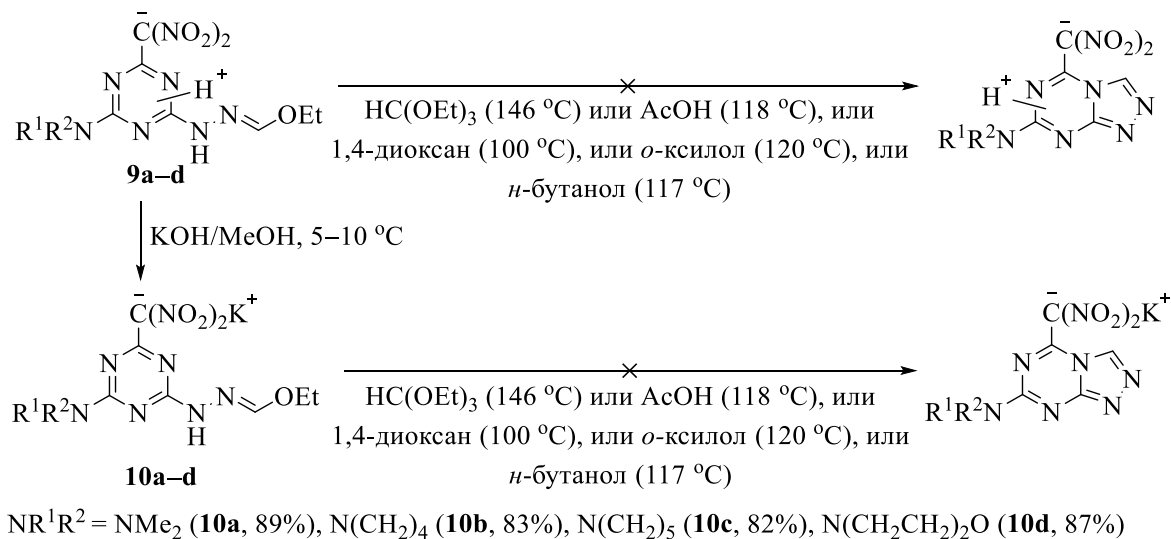
d для метилиденовых протонов этоксиметилиденового фрагмента наблюдается по два синглетных сигнала при 7.20–7.28 и 8.09–8.11 м. д. в интегральном соотношении $\approx 1:1$. По-видимому, в растворе ДМСО производные **9a–d** существуют в виде

смеси двух цвиттер-ионных форм, различающихся положением *NH*-протона (рис. 1). Данный факт подтверждается и спектрами ЯМР ^{13}C . Метильные атомы углерода этоксиметилиденового фрагмента проявляются в виде 2-х отдельных сигналов при 14.3–14.5 и 15.7–15.8 м. д., а метиленовые – в области 63.7–64.0 и 68.6–68.7 м. д. Метанидный атом углерода обнаруживается в виде уширенного сигнала с низкой интенсивностью при 133.4–133.5 м. д.

Вследствие того, что анионный динитрометанидный заместитель обладает положительным индуктивным эффектом, его влияние в наибольшей степени сказывается на основности ближайших атомов азота. Кроме того, *N*-протонированные по соседним с динитрометанидным фрагментом формы стабилизированы внутримолекулярной водородной связью с атомом кислорода нитрогруппы. Данные квантово-химических расчетов для метокси-замещенных производных (вместо фрагмента $\text{NHN}=\text{CHOEt}$ группа MeO) подтверждают невыгодность протонирования наиболее удаленного от динитрометильной группы эндоциклического атома азота.

Проведенный анализ литературы по получению [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов позволил подобрать различные по своей природе растворители с подтвержденной эффективностью в процессах гетероциклизации. Однако попытки проведения циклизации этоксиметилиденовых производных **9a–d** при нагревании в ортомуравьином эфире, муравьиной и уксусной кислотах, 1,4-диоксане, *o*-ксилоле, *n*-бутаноле не увенчались успехом. Также безуспешными были попытки циклизации калиевых солей 2-диалкиламино-4-(этоксиметилиден)-гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазинов **10a–d**, которые были получены при обработке цвиттер-ионных солей **9a–d** раствором KOH в метаноле (схема 4).

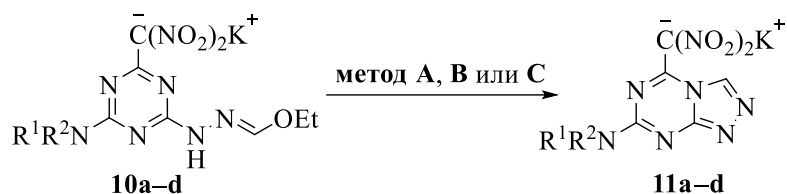
Схема 4



Следует отметить, что в отличие от цвиттер-ионных солей **9a–d** в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C калиевых солей **10a–d** наблюдался уже один набор сигналов, что также является подтверждением наличия прототропной таутомерии в растворах продуктов **9a–d**.

Циклизацию калиевых солей **10a–d** в калиевые соли 5-динитрометил-7-диалкиламино[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов **11a–d** удалось осуществить при нагревании в растворе ДМФА при 110–115 °С в течение 24 ч (метод А, выход 28–37%) или, что предпочтительно, в этиленгликоле в течение 9 ч при 85–90 °С (метод В, выход 53–72%) и в смеси *n*-бутанола и этиленгликоля в течение 15 ч при 85–90 °С (метод С, выход 64–80%) (схема 5).

Схема 5



$\text{NR}^1\text{R}^2 = \text{NMe}_2$ (**11a**), $\text{N}(\text{CH}_2)_4$ (**11b**), $\text{N}(\text{CH}_2)_5$ (**11c**), $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ (**11d**);

метод А: ДМФА, 110–115 °С, 24 ч (**11a** 33 %, **11b** 37%, **11c** 30%, **11d** 28%);

метод В: этиленгликоль, 85–90 °С, 9 ч (**11a** 67%, **11b** 72 %, **11c** 53%, **11d** 53%);

метод С: *n*-бутанол – этиленгликоль (10:3), 85–90 °С, 15 ч (**11a** 76 %, **11b** 80%, **11c** 70%, **11d** 64%)

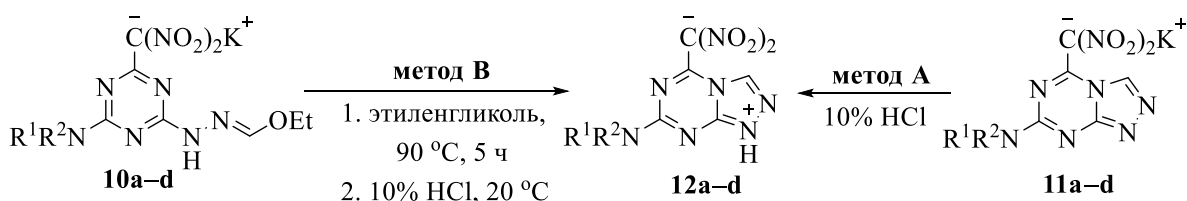
Во всех положительных случаях циклизация протекала региоселективно с участием атома азота 1,3,5-триазинового цикла, расположенного рядом с динитрометильной группой, с образованием [4,3-*a*]-изомеров. При этом перегруппировка Димрота ни в одном из исследованных растворителей не протекала.

Структура соли **11a** была подтверждена методом РСА (CCDC 919763).

В целом анион является неплоским за счет того, что динитрометанидный фрагмент находится под углом 72° к гетероциклической части. Подобное значение двугранного угла явно демонстрирует отсутствие сопряжения между динитрометильной группой и гетероциклом. Следовательно, отрицательный заряд в основном делокализован между атомом углерода и атомами кислорода динитрометанидного фрагмента.

Калиевые соли **11a–d** далее были переведены в цвиттер-ионные соединения **12a–d** под действием разбавленной соляной кислоты (метод А, выход 79–86%). Кроме того, синтез соединений **12a–d** был осуществлен *one-pot* непосредственно из этоксиметилиденовых производных **10a–d** без выделения калиевых солей **11a–d** (метод В, выходы продуктов **12a–d** составили 59–64%) (схема 6).

Схема 6



$\text{NR}^1\text{R}^2 = \text{NMe}_2$ (**12a**, 86% (А), 64% (В)); $\text{N}(\text{CH}_2)_4$ (**12b**, 82% (А), 60% (В));

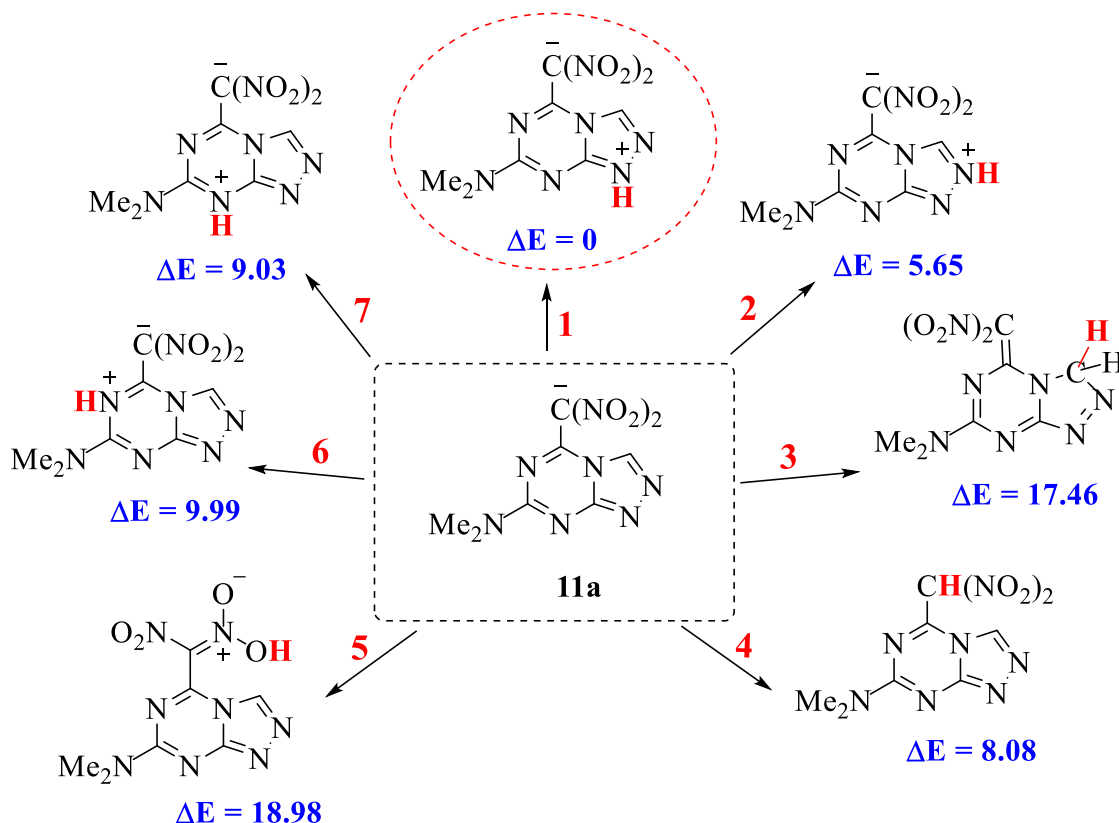
$\text{N}(\text{CH}_2)_5$ (**12c**, 82% (А), 61% (В)); $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ (**12d**, 79% (А), 59% (В))

Для выяснения положения протона в цвиттер-ионных солях **12a–d** был проведен квантово-химический расчет относительных энергий продуктов реакции протонирования аниона 7-диметиламино-5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазина **11a** по различным реакционным центрам.

Оптимизация проводилась с использованием метода B3LYP/6-31G(d) в программном пакете Gaussian 09 при учете сольватации водой в модели РСМ. Всего было рассмотрено семь потенциальных центров взаимодействия с протоном (схема 7).

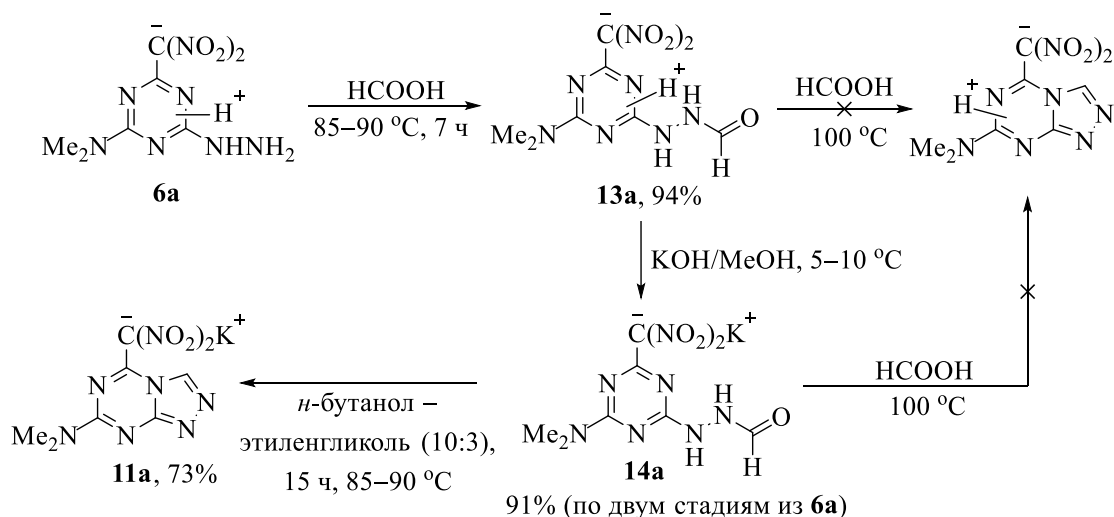
Расчеты показали, что при протонировании калиевых солей **11a–d** термодинамически наиболее предпочтительно положение протона при атоме азота *N*-1 цикла 1,2,4-триазола с образованием [7-(диалкиламино)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-1-ий-5-ил]динитрометанидов **12a–d** (направление 1).

Схема 7



Синтез соединения **11a** был также осуществлен в среде *n*-бутанол – этиленгликоль с выходом 73% из *N*-формильного производного **14a**, которое было получено при нагревании цвиттер-ионной соли **6a** в муравьиной кислоте (схема 8). В то же время продолжительное нагревание цвиттер-ионной **13a** или калиевой соли **14a** в муравьиной кислоте не приводило к образованию продукта гетероциклизации.

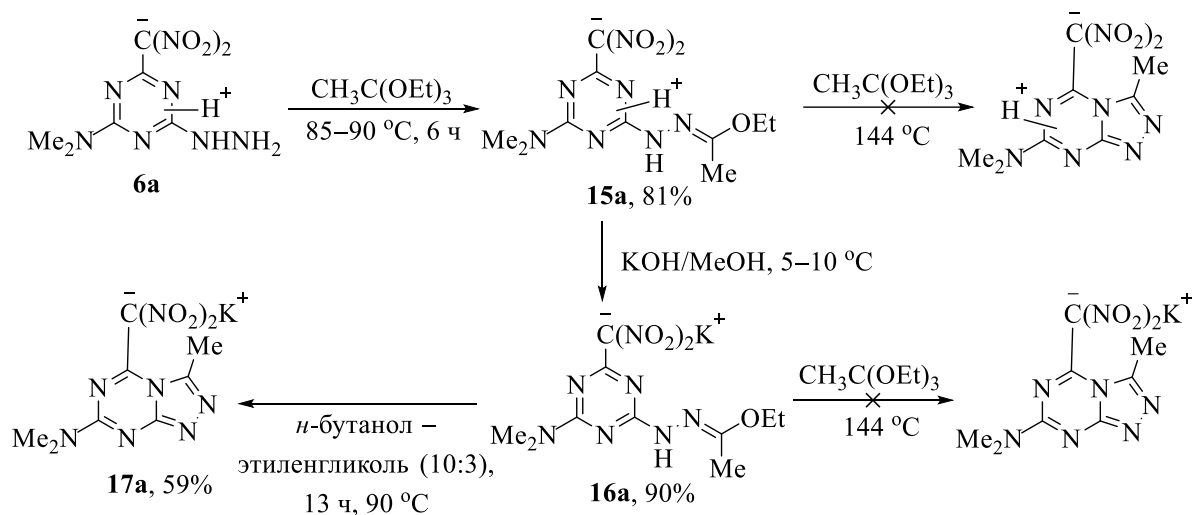
Схема 8



На следующем этапе исследования были осуществлены попытки получения 5-динитрометил-7-диалкиламино[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов, замещенных по положению *C*-3. Для этого вместо ортомуравьиного эфира для формирования системы [1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазина был использован ортоуксусный эфир. При нагревании в течение 6 ч цвиттер-ионной соли **6a** в среде ортоуксусного эфира с выходом

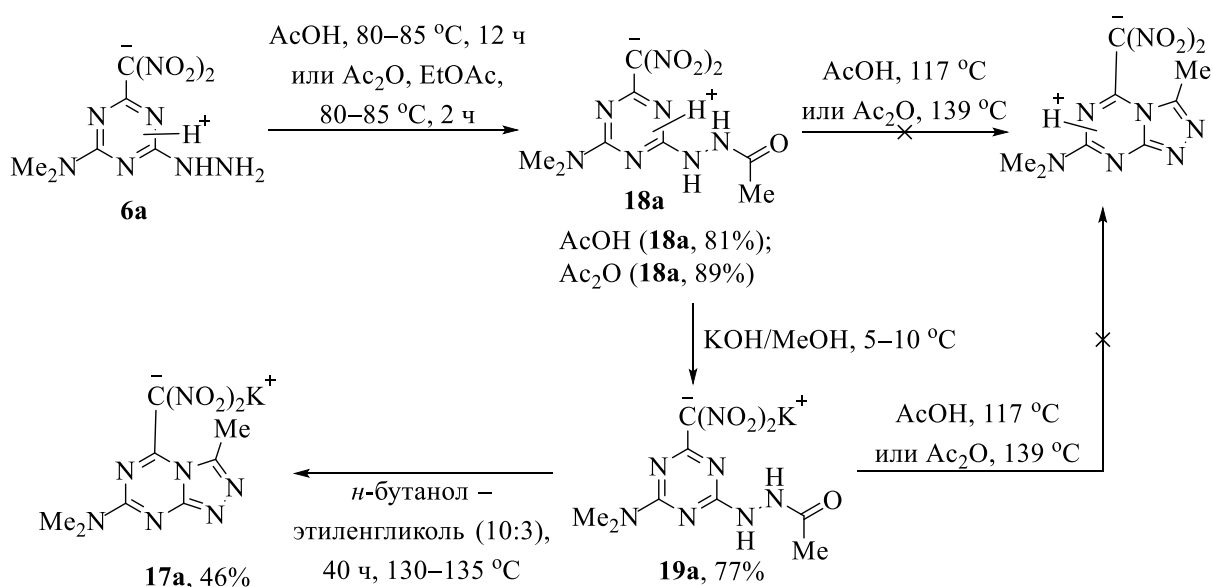
81% было выделено этоксиэтилиденное производное **15a**, которое было переведено в калиевую соль **16a** под действием раствора KOH в метаноле (схема 9). Однако, как и в случае этоксиметилиденных производных **9a–d**, последующее продолжительное нагревание ни калиевой соли **16a**, ни цвиттер-ионной соли **15a** не приводило к продукту гетероциклизации. Калиевая соль **17a** была выделена с выходом 59% при нагревании триазины **16a** в смеси *n*-бутанол – этиленгликоль.

Схема 9



Синтез соединения **17a** был также осуществлен в среде *n*-бутанол – этиленгликоль с выходом 46% из *N*-ацетильного производного **19a**, которое было получено при нагревании цвиттер-ионной соли **6a** в уксусной кислоте или в уксусном ангидриде (схема 10). При этом перегруппировка Димрота в случае *N*-ацетильного производного, как и в случае *N*-формильного, не протекала. Продолжительное нагревание цвиттер-ионной **18a** или калиевой соли **19a** в уксусной кислоте или в уксусном ангидриде не приводило к образованию продукта гетероциклизации.

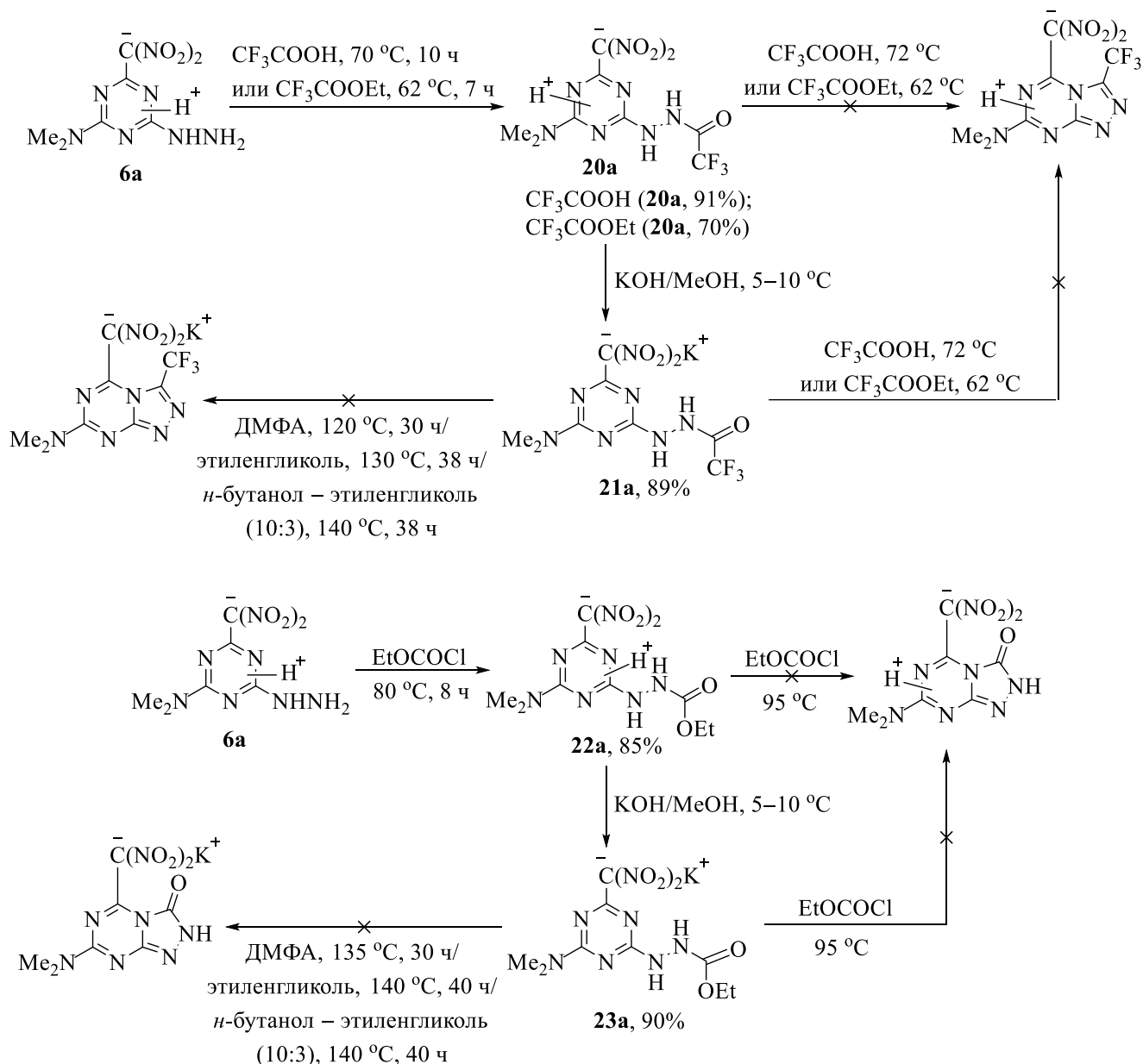
Схема 10



С целью получения новых 7-диалкиламинозамещенных 5-динитрометил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов, замещенных по положению C-3, было проведено

трифторацетилирование и этоксикарбонилирование гидразина **6a**. Введение трифторацетильной группы было осуществлено при нагревании в трифторуксусной кислоте с выходом 91% или этилтрифторацетате с выходом 70%, а сложноэфирной группы под действием этилхлорформиата. Полученные цвиттер-ионные соли **20a** и **22a** далее были переведены в калиевые соли **21a** и **23a** (схема 11).

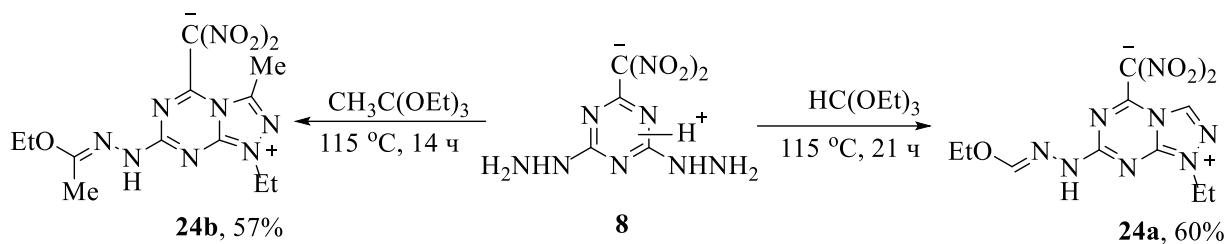
Схема 11



Однако последующие попытки гетероциклизации как цвиттер-ионных, так и калиевых солей в ДМФА, этиленгликоле, *n*-бутаноле – этиленгликоле (10:3) не привели к положительному результату, т. к. в процессе реакции образовывалась трудноразделимая смесь неидентифицированных продуктов.

Интересные результаты были получены при взаимодействии 2,4-дигидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазина **8** с ортоэфирами. При нагревании в среде ортомуравьиного эфира был выделен [7-(2-(этоксиметил)гидразинил)-1-этил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-1-ий-5-ил]динитрометанид **24a**, а в случае ортоуксусного эфира получен [7-(2-(1-этоксиэтилиден)гидразинил)-3-метил-1-этил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]-триазин-1-ий-5-ил]динитрометанид **24b** (схема 12).

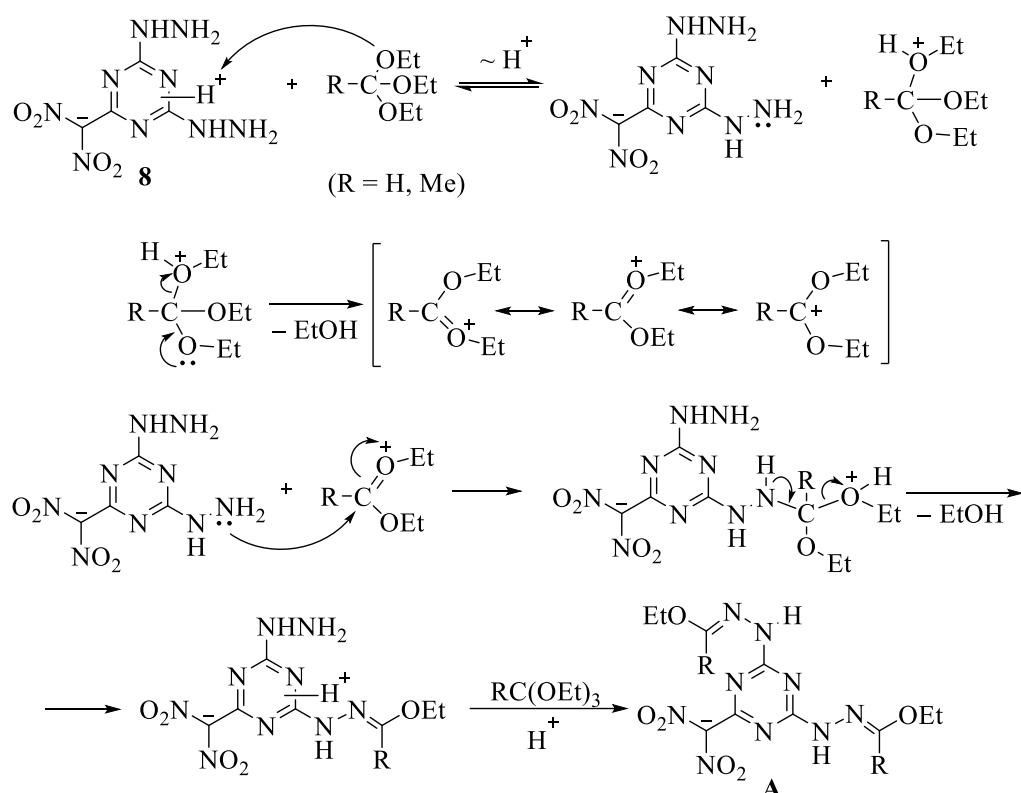
Схема 12



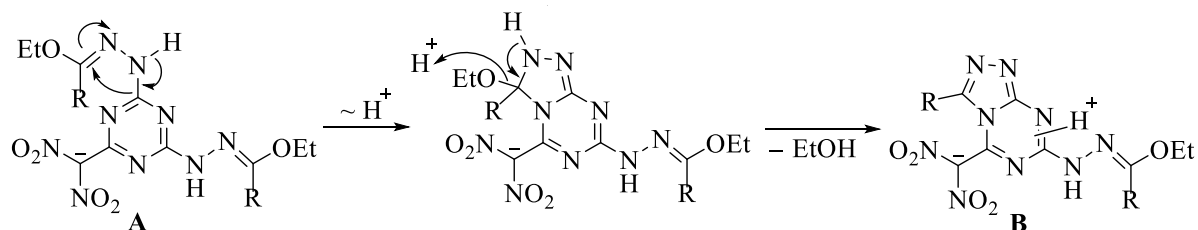
Возможный механизм реакции 2,4-дигидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазина **8** с ортоэфирами представлен на схеме 13.

Схема 13

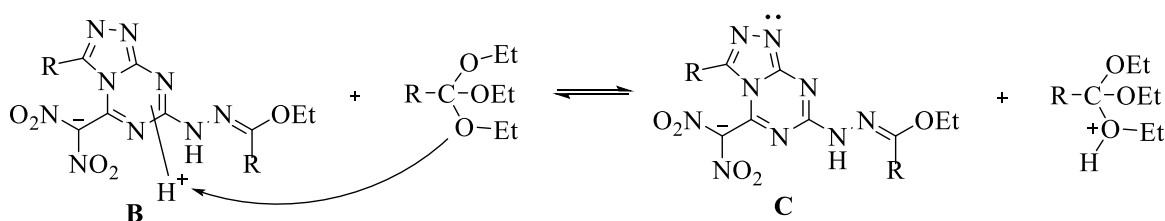
А. Образование бис-этоксикалиденового производного

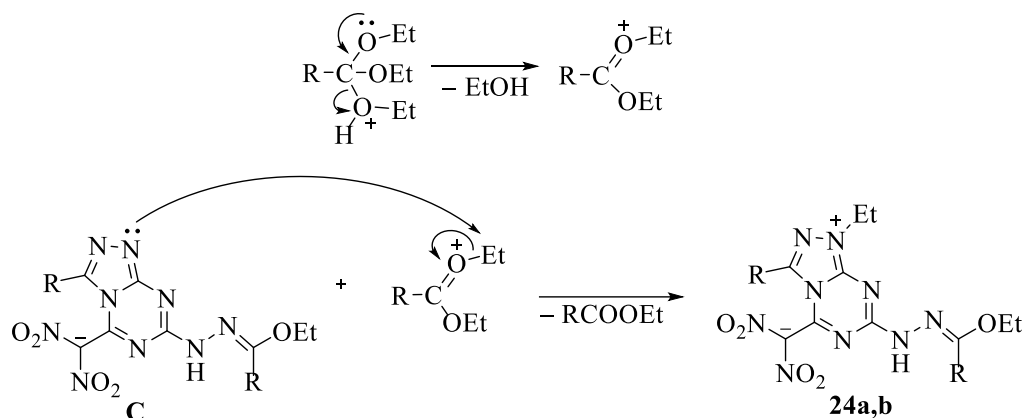


В. Аннелирование триазольного цикла



С. Алкилирование триазолотриазинового цикла ортоэфиром





По-видимому, сначала происходит поэтапное образование бис-этоксикарбенидов по обеим гидразиновым группам с последующим замыканием кольца с участием только одной этоксиметилиденовой или этоксиэтилиденовой группы и аннелированием к 1,3,5-триазинному циклу 1,2,4-триазольного фрагмента. На последней стадии ортоэфир выступает в роли алкилирующего агента, что приводит к образованию цвиттер-ионных солей **24a,b** в результате кватернизации наиболее нуклеофильного атома азота N-1. Механизм алкилирования гетероциклической системы [1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазинов ортоэфирами можно представить следующим образом. На первом этапе цвиттер-ионная соль **B** протонирует молекулу ортоэфира по атому кислорода одной из этоксигрупп и после отщепления этанола генерируется 1,1-диэтоксикарбениевый катион, стабилизированный резонансом. В результате последующего отщепления этилацетата или этилформиата реакция с анионом **C** дает N-этильные производные **24a,b**.

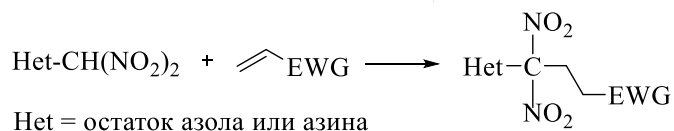
2. Взаимодействие 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазинов с электрофильными агентами

Наличие в структуре 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазинов нескольких неэквивалентных нуклеофильных центров делает их интересными объектами для изучения регионаправленности взаимодействия с электрофилами, в качестве которых в данном исследовании были использованы различные акцепторы Михаэля, алкилирующие агенты и формальдегид.

2.1. Реакция Михаэля в ряду ([1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазин-5-ил)-динитрометанидов

Сопряженное присоединение динитрометильных производных гетероциклов к активированным алкенам используется в синтезе функционализированных динитросоединений, являющихся привлекательными объектами для последующих синтетических трансформаций. При этом реакция Михаэля для всех моноциклических азолов и азинов, содержащих динитрометильный фрагмент, идет с образованием новой C–C связи, т.е. связь образуется с атомом углерода в α-положении к нитрогруппе (схема 14).

Схема 14



До настоящего времени не сообщалось о подобных реакциях с участием динитрометильных производных каких-либо конденсированных гетероциклических систем.

Исходные соли **11a–d** имеют амбидентную природу и содержат семь потенциальных реакционных центров. Для предварительной оценки региоселективности реакции была проведена оптимизация модельного ряда молекулярных структур – соединения **25a** и альтернативных изомеров с использованием метода B3LYP/6-31G(d) в программном пакете Gaussian 09 при учете сольватации водой в модели PCM. Были определены относительные энергии (ΔE) всех возможных изомеров (рис. 2). Расчет показал, что образование *N*-1 алкилированного продукта выгоднее по сравнению с другими изомерами на 6.5–32.0 ккал/моль.

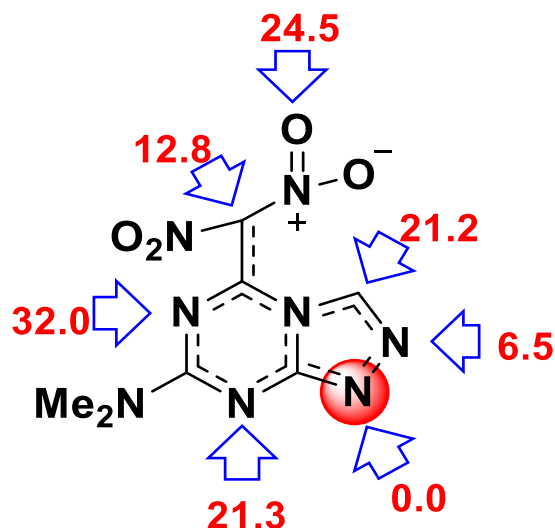


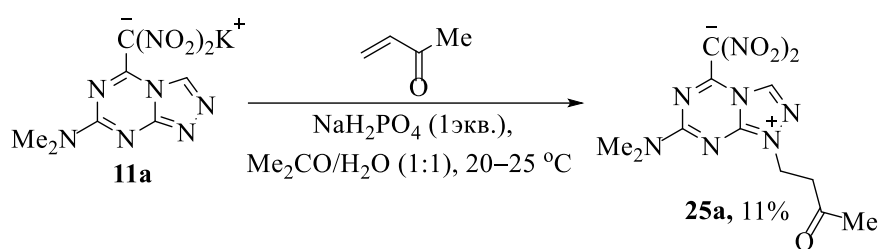
Рис. 2. Влияние позиционной изомерии на относительные энергии (ккал/моль) соответствующих продуктов присоединения акрилонитрила к соединению **11a**.

Далее в качестве модельной реакции было выбрано взаимодействие калиевой соли **11a** с метилвинилкетонам (МВК), который является одним из широко используемым акцептором Михаэля. Однако первоначальные попытки осуществить реакцию в присутствии АсОН в водном ацетоне при комнатной температуре, то есть в условиях, аналогичных используемым ранее для моноциклических динитрометильных производных 1,3,5-триазинов, не привели к успеху. Попытки присоединения по Михаэлю соли **11a** к МВК в воде, ацетоне, ДМФА или ДМСО в отсутствие катализатора при температурах до 50 °С также были безуспешными. Обработка соли **11a**

небольшим избытком 10%-ой соляной кислоты приводит к цвиттер-ионной соли **12a**, которая также не взаимодействовала с МВК ни в воде, ни в водном ацетоне, ни в ДМФА.

Успешными оказались эксперименты по оптимизации реакции соли **11a** с МВК с использованием 1 экв. NaH_2PO_4 в водном ацетоне при комнатной температуре. Однако эта реакция приводила к региоселективному образованию соединения, содержащего *N*-(3-оксобутильный) фрагмент, то есть происходило аза-присоединение по Михаэлю по 1,2,4-триазольной части гетероциклической системы вместо ожидаемой *C*-атаки динитрометанидной группы (схема 15). Строение продукта **25a** было подтверждено данными РСА (CCDC 1919406).

Схема 15



Далее исследовалось влияние ряда параметров реакции, а именно: соотношение реагентов, введение различных основных и кислотных катализаторов, природа растворителя, температура. Показано, что оптимальным растворителем для осуществления этой реакции является вода (*табл. 1*).

Табл. 1. Скрининг условий реакции Михаэля с участием соли **11a** и MBK

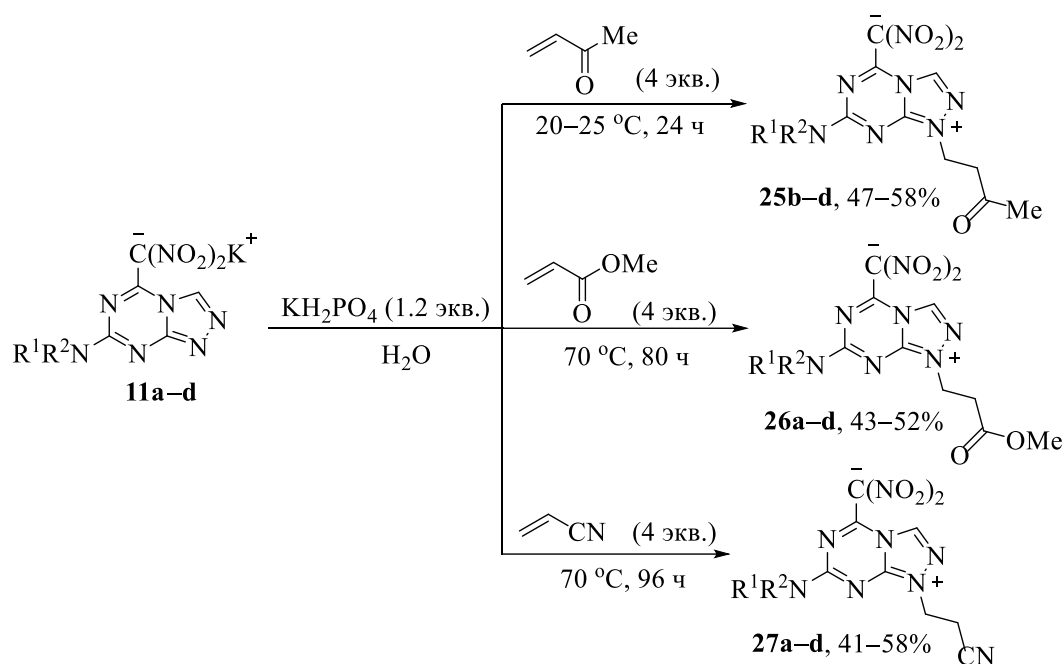
№	11a/MBK (экв./экв.)	Катализатор (экв.)	Растворитель	Т/Время (°C/ч)	Выход соединения 25a, %
1	1/1	NEt ₃ (1)	Me ₂ CO-H ₂ O (1/1)	50/24	разложение
2	1/1	NEt ₃ ·HCl (1)	Me ₂ CO-H ₂ O (1/1)	комн./24	разложение
3	1/1	NEt ₃ (1)	Me ₂ CO-H ₂ O (1/1)	комн./36	нет реакции
4	1/1	Py (1)	Me ₂ CO-H ₂ O (1/1)	комн./24	нет реакции
5	1/1	DABCO (1)	Me ₂ CO-H ₂ O (1/1)	комн./24	нет реакции
6	1/1	KHF ₂ (1)	Me ₂ CO-H ₂ O (1/1)	комн./24	9
7	1/1	NaH ₂ PO ₄ (1)	Me ₂ CO-H ₂ O (1/1)	комн./24	11
8	1/1	KH ₂ PO ₄ (1)	Me ₂ CO-H ₂ O (1/1)	комн./24	17
9	1/2	KH ₂ PO ₄ (1)	Me ₂ CO-H ₂ O (1/1)	комн./24	21
10	1/2	KH ₂ PO ₄ (1)	Me ₂ CO-H ₂ O (1/1)	комн./24	8
11	1/2	KH ₂ PO ₄ (1)	ДМФА	комн./24	5
12	1/2	KH ₂ PO ₄ (1)	MeOH	комн./24	7
13	1/2	NaH ₂ PO ₄ (1)	H ₂ O	комн./24	17
14	1/2	KH ₂ PO ₄ (1)	H ₂ O	комн./24	26
15	1/2	KH ₂ PO ₄ (1)	H ₂ O	50/24	18
16	1/3	KH ₂ PO ₄ (1)	H ₂ O	комн./24	33
17	1/4	KH ₂ PO ₄ (1)	H ₂ O	комн./24	46
18	1/4	KH ₂ PO ₄ (1)	H ₂ O	комн./12	29
19	1/4	KH ₂ PO ₄ (1)	H ₂ O	комн./36	39
20	1/4	KH ₂ PO ₄ (1.1)	H ₂ O	комн./24	36
21	1/4	KH ₂ PO ₄ (1.2)	H ₂ O	комн./24	53
22	1/4	KH ₂ PO ₄ (1.3)	H ₂ O	комн./24	47
23	1/4	KH ₂ PO ₄ (1.4)	H ₂ O	комн./36	43

Реакция протекала более эффективно в присутствии кислых неорганических солей. Наилучшие выходы были получены с KH₂PO₄. Так, при использовании 4 экв. MBK при комнатной температуре за 24 ч соединение **25a** получено с выходом 53% (*табл. 1, строка 21*). Важно отметить, что указанные выходы отражают только количество продукта, самопроизвольно выпадающего из реакционной смеси и отделенного простым фильтрованием.

Аза-реакция Михаэля с участием третичных аминов является, как правило, обратимой, и равновесие обычно сдвинуто в сторону исходных веществ. Поэтому для смещения равновесия в сторону аддуктов Михаэля необходимо использовать избыток электронодефицитного олефина и/или удалять образующийся в ходе реакции гидроксид калия. Функция KH₂PO₄ как раз и состоит в протонировании аниона и в нейтрализации выделяющейся щелочи. В то же время использование избытка KH₂PO₄ (*табл. 1, строки 22, 23*) приводит к снижению выхода продукта **25a**, что обусловлено, по-видимому, превращением калиевой соли **11a** в бетаин **12a**, который не активен в реакции сопряженного присоединения. Проведение реакции в органических растворителях или водном ацетоне в присутствии KH₂PO₄ (*табл. 1, строки 8–12*) приводит к резкому снижению выхода аддукта Михаэля из-за плохой растворимости соли.

Помимо соли **11a** в реакцию с МВК были также введены производные пирролидина, пиперидина и морфолина **11b–d**, которые также способны присоединяться к МВК с образованием соответствующих аддуктов с умеренными выходами в оптимизированных условиях. Кроме того, менее активные метилакрилат и акрилонитрил были вовлечены в реакцию, но для полной конверсии требовалось увеличение времени до 80 и 96 ч соответственно (схема 16). При этом протекание перегруппировки Димрота не наблюдалось.

Схема 16



$\text{NR}^1\text{R}^2 = \text{N}(\text{CH}_2)_4$ (**25b**, 55%), $\text{N}(\text{CH}_2)_5$ (**25c**, 58%), $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ (**25d**, 47%);

NMe_2 (**26a**, 43%), $\text{N}(\text{CH}_2)_4$ (**26b**, 49%), $\text{N}(\text{CH}_2)_5$ (**26c**, 52%), $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ (**26d**, 45%);

NMe_2 (**27a**, 41%), $\text{N}(\text{CH}_2)_4$ (**27b**, 51%), $\text{N}(\text{CH}_2)_5$ (**27c**, 58%), $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ (**27d**, 53%)

В спектрах ЯМР ^1H сигналы протонов метиленовой группы в α -положении к 1,2,4-триазольному циклу находятся в области 4.29–4.48 м. д. в отличие от *S*-алкилированных продуктов, в спектрах которых метиленовые протоны проявляются при 2.50–4.00 м. д. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **25–27 a–d** атом углерода *C*-3 1,2,4-триазольного цикла резонирует в области 133.5–134.8 м. д. Положение сигнала хорошо согласуется с положением сигнала аналогичного атома углерода *C*-3 цикла 1,2,4-триазола в исходных калиевых солях **11a–d** (133.5–133.9 м. д.) и цвиттер-ионных соединениях **12a–d** (134.8–135.2 м. д.). Это указывает на то, что все эти соединения представляют собой [4,3-*a*]-изомер [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазина. Сигнал узлового атома углерода в соединениях **25–27 a–d** (149.8–150.6 м. д.) сдвинут в более сильное поле относительно исходных калиевых солей **11a–d**. Близость значений сигналов атомов углерода в спектрах ЯМР ^{13}C соединений **25–27 a–d** указывает на то, что все эти функциональные производные имеют общий структурный фрагмент 1-*R*-5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазина.

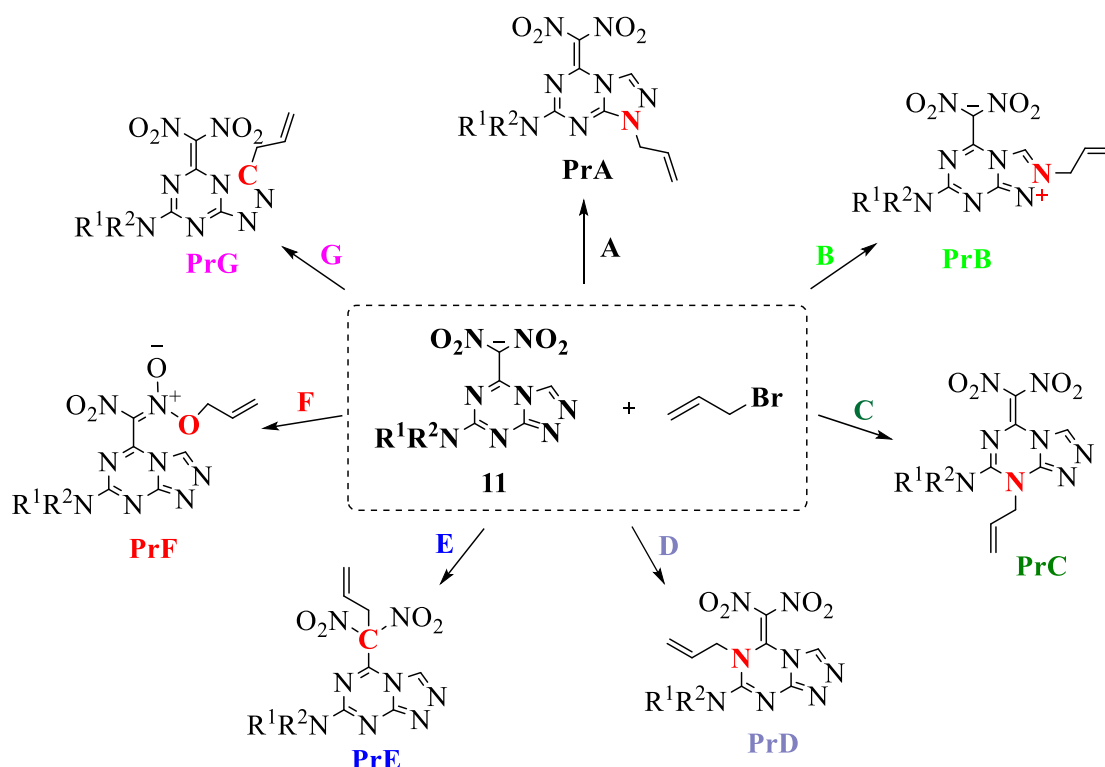
2.2. Алкилирование 7-диалкиламинозамещенных ([1,2,4]триазоло[4,3-*a*]-[1,3,5]триазин-5-ил)динитрометанидов калия

Все известные примеры алкилирования динитрометил-1,2,4-триазолов и динитрометил-1,3,5-триазинов приводят к *S*-функционализации по динитрометильной группе с образованием динитроалкильных производных. Несмотря на то, что

алкилирование полиазагетероциклов широко используется для синтеза нуклеозидов и их аналогов, в ряду азоло-1,3,5-триазинов алкилирование практически не изучалось, описано лишь несколько примеров подобных реакций, а работы по алкилированию конденсированных азоло-1,3,5-триазинов, имеющих динитрометильную группу в триазиновой части бициклической системы, вообще отсутствуют.

Как и в случае с акцепторами Михаэля, [7-(диалкиламино)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-5-ил]динитрометаниды **11a–d** в реакциях с алкилирующими агентами (в частности, с аллилбромидом) могут давать 7 различных продуктов алкилирования **PrA–PrG** (схема 17).

Схема 17



С целью предварительной оценки наиболее вероятного положения, по которому возможно алкилирование, были проведены квантово-химические расчеты энергий переходных состояний $\text{S}_{\text{N}}2$ типа для реакции [7-(диметиламино)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-5-ил]динитрометанид-аниона **11a** с аллилбромидом в ДМФА.

Предварительные расчеты показали, что структуры **PrC**, **PrD** и **PrG** можно исключить, поскольку диметиламиногруппа в положении 7 цикла 1,3,5-триазина создает достаточно большие стерические препятствия для реакции по атомам N-6 и N-8 цикла, а динитрометильная группа экранирует атом углерода C-3 цикла 1,2,4-триазола.

Оптимизация геометрии исходных соединений, переходных состояний и продуктов реакции проводилась в программном пакете Gaussian 09 (версия G09A) в базисе 6-311G⁺⁺(2d,2p) на уровне теории DFT с функционалом B3LYP при учете сольватации ДМФА в модели IEFPCM. На рис. 3 представлена энергетическая диаграмма реакции по направлениям **A**, **B**, **F** и **E**.

Наименьшими барьерами активации обладают пути в направлении продуктов **PrA** и **PrB** при атаке по первому и второму положениям цикла триазола. Атака по атому углерода или кислорода динитрометильной группы (продукты **PrE** и **PrF**) оказывается энергетически менее выгодной. Необходимо также отметить, что термодинамический фактор в большей степени благоприятствует пути **A** – энергия продукта **PrA** наименьшая.

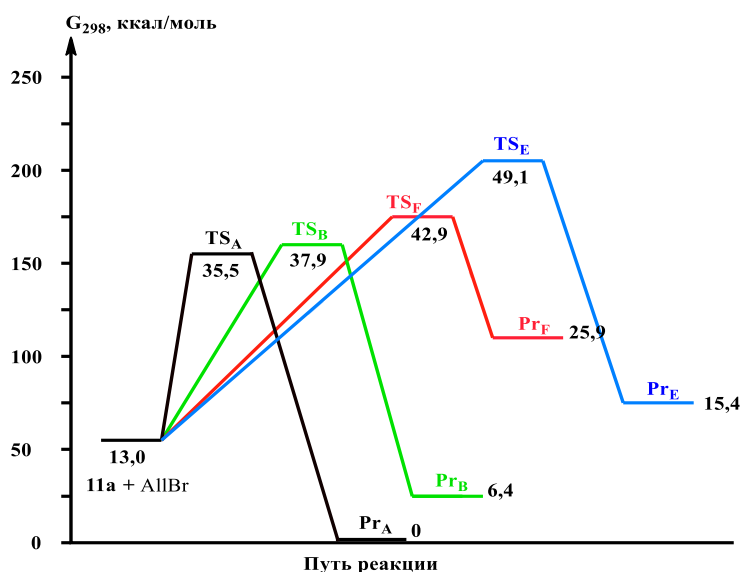
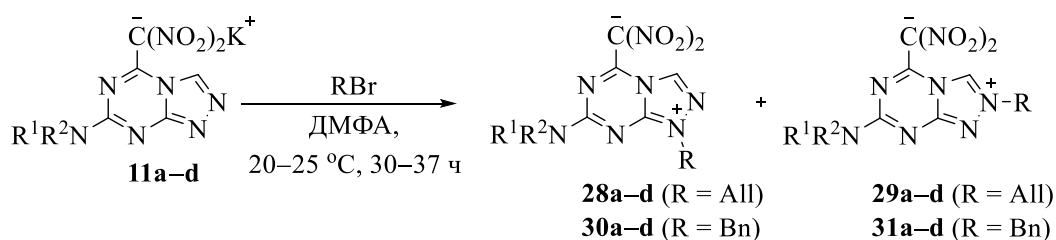


Рис. 3. Энергетическая диаграмма реакции [7-(диметиламино)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-5-ил]динитрометанид-аниона **11a** с аллилбромидом: **11a** + AllBr – исходные реагенты, **TS_A**, **TS_B**, **TS_F**, **TS_E** – переходные состояния, **Pr_A**, **Pr_B**, **Pr_F**, **Pr_E** – продукты реакции (согласно схеме 17).

Соотношение изомеров **28:29** и **30:31** изменялось в достаточно широком диапазоне от 2.4 до 8.6 к 1. Структуры соединений **28b** (CCDC 2250436) и **29c** (CCDC 2250437) подтверждены данными РСА.

Табл. 2. Реакция калиевых солей 7-диалкиламинозамещенных 5-динитрометил[1,2,4]-триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов **11a–d** с аллил- и бензилбромидами*.



Исходное соединение	R ¹ R ² N	R	τ, ч	Продукт	Общий выход, %	Соотношение изомеров** 28 : 29 или 30 : 31
11a	Me ₂ N	All	32	28a+29a	86	8.6 : 1
11b	(CH ₂) ₄ N	All	35	28b+29b	86	6.2 : 1
11c	(CH ₂) ₅ N	All	30	28c+29c	89	6.9 : 1
11d	O(CH ₂ CH ₂) ₂ N	All	32	28d+29d	87	4.9 : 1
11a	Me ₂ N	Bn	32	30a+31a	97	4.3 : 1
11b	(CH ₂) ₄ N	Bn	34	30b+31b	93	2.4 : 1
11c	(CH ₂) ₅ N	Bn	35	30c+31c	95	4.2 : 1
11d	O(CH ₂ CH ₂) ₂ N	Bn	37	30d+31d	88	5.8 : 1

*Реакцию осуществляли при мольном соотношении соль **11a–d** / RBr = 1:3;

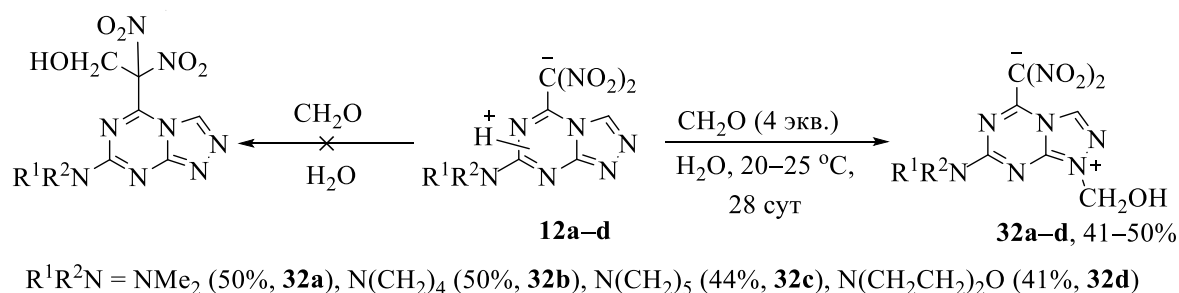
**Соотношение изомеров определено после препаративного хроматографического разделения, элюент CHCl₃/*i*-PrOH (95:5)

Результаты расчетов были подтверждены экспериментальными данными. Реакция калиевых солей **11a–d** с бензил- и аллилбромидом в ДМФА протекала по двум реакционным центрам – первому положению (**путь А**) и второму положению (**путь В**) цикла 1,2,4-триазола (табл. 2). Во всех экспериментах были получены смеси двух изомеров **28a–d**, **29a–d** (с аллилбромидом) и **30a–d**, **31a–d** (с бензилбромидом) с преобладанием во всех случаях продуктов алкилирования по первому положению триазольного фрагмента. Это хорошо согласуется с полученными расчетными данными по энергиям переходных состояний и конечных продуктов. Разделение изомеров было осуществлено хроматографически.

2.3. Реакция солей 7-диалкиламинозамещенных 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов с формальдегидом

В качестве еще одного электрофильного реагента в реакциях с динитрометильными производными [1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов был исследован формальдегид. Можно было предположить, что данное взаимодействие будет протекать по метанидному атому углерода, как реакция Анри, с образованием динитроспиртов. Однако в случае диалкиламинопроизводных **12a–d** проведение реакции в воде при комнатной температуре приводит к продуктам *N*-гидроксиметилирования цвиттер-ионного строения **32a–d** (схема 18).

Схема 18

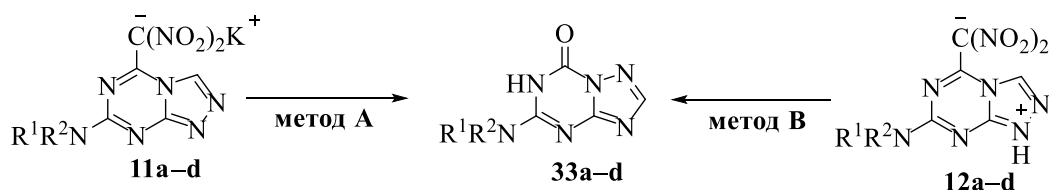


Таким образом, взаимодействие цвиттер-ионных солей **12a–d** с формальдегидом протекает по тому же нуклеофильному центру (*положению N-1*), как и калиевых солей **11a–d** с акцепторами Михаэля и алкилирующими агентами, с образованием цвиттер-ионных продуктов.

2.4. Исследование перегруппировки Димрота в ряду динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов

В литературе описаны примеры перегруппировки [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]-[1,3,5]триазинов в [1,5-*a*]-изомеры в нуклеофильной среде. В связи с этим для динитрометильных производных были предприняты попытки проведения перегруппировки Димрота [4,3-*a*]- в [1,5-*a*]-изомеры в воде в присутствии кислоты или основания. Было показано, что нагревание калиевых солей **11a–d** в водном растворе щелочи (**метод А**) или цвиттер-ионных солей **12a–d** с разбавленной соляной кислотой (**метод В**) приводит к гидролитическому отщеплению динитрометильной группы. При этом происходит перегруппировка Димрота, сопровождающаяся изменением сочленения триазинового и триазольного циклов, что приводит к образованию 5-диалкиламино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7(3*H*)-онов **33a–d** (схема 19).

Схема 19



метод А: KOH, H₂O, 90 °C, 5 ч (**33a**, 85%; **33b**, 81%; **33c**, 73%; **33d**, 67%);

метод В: 3% HCl, 90 °C, 4 ч (**33a**, 78%; **33b**, 80%; **33c**, 79%; **33d** 75%)

Таким образом, динитрометильные производные триазолотриазинов гидролитически оказываются неустойчивыми, и при кислотном или щелочном катализе трансформируются в результате отщепления динитрометильного фрагмента и протекания перегруппировки Димрота в [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7(3*H*)-оны.

Обнаруженные реакции расширяют арсенал функционализации гетероароматических динитрометанидов.

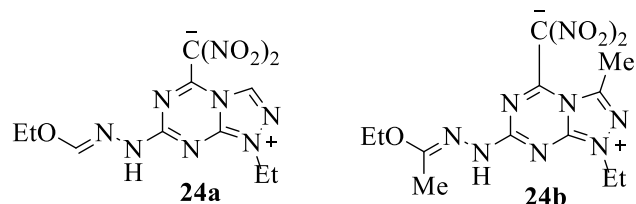
3. Биологические испытания полученных соединений

Ряд соединений, полученных в работе (**9a,d**, **12b,d**, **23a**, **24a,b**, **25b,d**, **27a**, **32a**), прошли первую стадию биологических испытаний на противоопухолевую активность с целью поиска перспективных кандидатов для дальнейших исследований.

Исследование противораковой активности проводилось в лаборатории экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей НИИ ЭДнТО ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Цитотоксическую активность исследовали *in vitro* на 9 клеточных линиях опухолей человека методом МТТ-теста: Jurkat – Т-клеточный лимфобластный лейкоз, A549 – карцинома легкого, MCF-7 – аденокарцинома молочной железы, HCT-116 – карцинома толстой кишки, A498 – карцинома почки, Malme-3m – диссеминированная меланома, PC-3 – аденокарцинома простаты, SKOV-3 – аденокарцинома яичника и SH-SY5Y – нейробластома человека. Соединения исследовали в максимальной концентрации 100 мкМ (10^{-4} М), которая рекомендована для отбора новых противоопухолевых соединений. В данной концентрации 2 из 11 соединений проявили цитотоксическую активность.

Соединение **24a** было активно в отношении нейробластомы человека SH-SY5Y (ИК₅₀ = 82 мкМ) и Т-клеточного лимфобластного лейкоза Jurkat (ИК₅₀ = 87 мкМ). Соединение **24b** активно только на линии нейробластомы человека SH-SY5Y (ИК₅₀ = 10 мкМ). Для этих соединений, проявивших наиболее выраженный цитотоксический эффект, рекомендуется дальнейшее изучение противоопухолевой активности *in vivo*.



ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Установлено, что взаимодействие 2-диалкиламинозамещенных 4-гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазинов с электрофильными одноуглеродными синтонами приводит к устойчивым этоксиалкилиденовым производным или продуктам *N*-ацилирования, которые в условиях реакции не трансформируются в производные [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазина.

2. Разработан метод синтеза 5-динитрометилзамещенных [1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов путем термической циклизации этоксиалкилиденовых и *N*-ацильных производных. Выяснено, что 7-диалкиламинозамещенные 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазины, как в кристаллическом состоянии, так и в растворе существуют в виде цвиттер-ионов с отрицательным зарядом на динитрометильной группе и протоном при первом положении цикла 1,2,4-триазола.

3. Показано, что в реакции с 2,4-дигидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазином ортомуравьиный и ортоуксусный эфиры выступают не только как одноуглеродные синтоны при построении 1,2,4-триазольного цикла, но и как *N*-этилирующие агенты.

4. Установлено, что сопряженное присоединение калиевых солей 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов к акцепторам Михаэля протекает не по динитрометильной группе, а по первому положению триазольного фрагмента с образованием цвиттер-ионных структур.

5. Показано, что алкилирование 7-диалкиламинозамещенных 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов протекает по первому и второму положениям 1,2,4-триазольного цикла с образованием цвиттер-ионных солей, в то время как в реакции гидроксиметилирования центром электрофильной атаки является только первое положение триазольного фрагмента.

6. Выяснено, что 7-диалкиламинозамещенные 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазины в кислой и щелочной средах трансформируются в 5-диалкиламинопроизводные [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7(3*H*)-она в результате отщепления динитрометильной группы и протекания перегруппировки Димрота.

Основные результаты диссертации изложены в следующих публикациях

Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК

1. Golovina, O. V. Synthesis and structure elucidation of novel 5-dinitromethyl-7-alkylamino[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,3,5]triazines / O. V. Golovina, V. V. Bakharev, E. V. Golovin, V. E. Parfenov, P. A. Slepukhin // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – V. 54. – N 29. – P. 3858–3861.

2. Головина, О. В. Особенности реакции Михаэля в ряду ([1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-5-ил)динитрометанидов / О. В. Головина, В. Е. Парфенов, П. А. Слепухин, Д. В. Хакимов, А. Б. Шереметев, В. В. Бахарев // *Химия гетероцикл. соед.* – 2022. – Т. 58. – № 10. – С. 506–513.

3. Головина, О. В. Неожиданное направление алкилирования 7-замещенных (динитро)-([1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-5-ил)метанидов аллил- и бензилбромидом / О. В. Головина, А. К. Ширяев, В. В. Бахарев // *Химия гетероцикл. соед.* – 2023. – Т. 59. – № 8. – С. 587–593.

Журналы РИНЦ, патенты, тезисы докладов и материалы конференций

1. Gidasov, A. A. Synthesis of potassium salts of 2,4-diamino(alkylamino)-6-dinitromethyl-1,3,5-triazine and 2-hydrazinyl-4-amino(alkylamino)-6-dinitromethyl-1,3,5-triazine / A. A. Gidasov, V. V. Bakharev, O. V. Golovina, E. V. Selezneva // В сб. тез. докл. XVII Международного семинара “*New Trends Res. Energ. Mater.* «Новые тенденции в исследованиях энергетических материалов»”. Чехия. – 2014. – С. 653–657.

2. Головина, О. В. Новые производные гидразино-динитрометил-1,3,5-триазинов / О. В. Головина, В. В. Бахарев // Тезисы докладов кластера конференций по органической химии «*OrgХим-2013*». Санкт-Петербург. – 2013. – С. I–2.

3. Головина, О. В. Синтез [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов с полинитрометильными заместителями в цикле 1,3,5-триазина / О. В. Головина, В. В. Бахарев, В. Е. Парфенов, А. А. Гидаспов // В сб. тез. докл. II Междисциплинарного Симпозиума и Молодежного форума по медицинской, органической и биологической химии «*МОБИ-Хим2015*». Москва. – 2015. – С. 172.

4. Головина О. В. Синтез полинитрометилтриазоло-1,3,5-триазинов / О. В. Головина, В. В. Бахарев, В. Е. Парфенов, А. А. Гидаспов // В сб. тез. докл. Международного конгресса по химии гетероциклических соединений “*International congress of heterocyclic chemistry «KOST–2015»*”. Москва. – 2015. – С. 494.

5. Головина, О. В. Синтез цвиттер-ионного [1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазина / О. В. Головина, В. Е. Парфенов, В. В. Бахарев // В сб. тез. докл. XXVI Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». Екатеринбург. – 2016. – С. 495–496.

6. Головина, О. В. Особенности конденсации динитрометил-гидразино-1,3,5-триазинов с ортомуравьиным эфиром / О. В. Головина, В. В. Бахарев // В сб. тез. докл. всероссийской научной конференции «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней». Домбай. – 2023. – С. 113.

7. Головина, О. В. Неожиданная региоселективность алкилирования 7-замещенных ([1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-5-ил)динитрометанидов / О. В. Головина, В. В. Бахарев // В сб. тез. докл. VII международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов». Екатеринбург–Пермь. – 2023. – С. 250.

Автореферат отпечатан с разрешения диссертационного совета

24.2.377.03 при ФГБОУ ВО

«Самарский государственный технический университет»

(протокол № 4 от «11» марта 2025 г.)

Заказ № ____ Тираж 100 экз.

Форм. лист. 60×84/16. Отпечатано на ризографе.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»

Отдел типографии и оперативной печати

443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244