

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Самарский государственный технический университет»

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

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Научный руководитель
доктор химических наук, доцент
Бахарев Владимир Валентинович

Самара 2025

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	10
1.1. Методы синтеза [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов.....	10
1.1.1. Формирование системы [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазина на основе реакций производных 3(5)-амино-1,2,4-триазола.....	10
1.1.1.1. Синтез на основе амино-1,2,4-триазолов и реагентов, содержащих C–N–C фрагмент.....	10
1.1.1.2. Гетероциклизация амино-1,2,4-триазолов и реагентов с N–C фрагментом.....	18
1.1.1.3. Гетероциклизация амино-1,2,4-триазола с одноуглеродными синтонами.....	20
1.1.1.4. Внутримолекулярная гетероциклизация производных амино-1,2,4-триазола с образованием одной связи.....	27
1.1.2. Формирование системы [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазина на основе реакций производных 1,3,5-триазина.....	31
1.1.2.1. Реакции окисления и последующей внутримолекулярной гетероциклизации гидразонов и формамидинов с 1,3,5-триазином.....	31
1.1.2.2. Реакции гетероциклизации гидразино-1,3,5-триазинов с одноуглеродными синтонами.....	35
1.1.2.3. Фотореакции азидо-1,3,5-триазинов с нитрилами.....	37
1.1.3. Формирование системы [1,2,4]триазола[1,3,5]триазина на основе реакций с одновременным образованием двух гетероциклов.....	38
1.2. Методы синтеза и химические свойства динитрометил-1,3,5-триазинов.....	39
1.2.1. Денитрование тринитрометил-1,3,5-триазинов.....	40
1.2.2. Реакции 1,3,5-триазинилдинитрокарбанионов с сохранением и трансформацией динитрометильного фрагмента.....	41
1.3. Биологическая активность производных динитрометил-1,3,5-триазинов и [1,2,4]-триазоло[1,3,5]триазинов.....	50
2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	59
2.1. Синтез 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-<i>a</i>][1,3,5]триазинов.....	59
2.2. Взаимодействие 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-<i>a</i>][1,3,5]триазинов с электрофильными агентами.....	78
2.2.1. Реакция Михаэля в ряду ([1,2,4]триазоло[4,3-<i>a</i>][1,3,5]триазин-5-ил)-динитрометанидов.....	78

2.2.2. Алкилирование 7-диалкиламинозамещенных ([1,2,4]триазоло[4,3- <i>a</i>][1,3,5]- триазин-5-ил)динитрометанидов калия.....	87
2.2.3. Реакция солей 7-диалкиламинозамещенных 5-динитрометил[1,2,4]триазоло- [4,3- <i>a</i>][1,3,5]триазинов с формальдегидом.....	94
2.3. Исследование перегруппировки Димрота в ряду динитрометил[1,2,4]триазоло- [4,3- <i>a</i>][1,3,5]триазинов.....	96
2.4. Биологические испытания полученных соединений.....	98
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	101
3.1. Реагенты и оборудование.....	101
3.2. Синтез исходных соединений.....	101
3.3. Получение 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3- <i>a</i>][1,3,5]триазинов и их прекурсоров.....	103
3.4. Взаимодействие ([1,2,4]триазоло[4,3- <i>a</i>][1,3,5]триазин-1-ий-5-ил)- динитрометанидов с акцепторами Михаэля.....	120
3.5. Реакции 7-диалкиламинозамещенных ([1,2,4]триазоло[4,3- <i>a</i>][1,3,5]триазин-5- ил)динитрометанидов калия с аллил- и бензилбромидами.....	124
3.6. Взаимодействие 7-диалкиламинозамещенных 5-динитрометил[1,2,4]триазоло- [4,3- <i>a</i>][1,3,5]триазинов с формальдегидом.....	130
3.7. Синтез 5-диалкиламино[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>][1,3,5]триазин-7(3 <i>H</i>)-онов.....	132
3.8. Методика проведения биологических испытаний.....	132
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	134
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	135

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

1-Ad	адамантан-1-ил
All	аллил
Cy	циклогексил
DABCO	1,4-диазабицикло[2.2.2]октан
DDQ	2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон
Fu	фуран-2-ил
Bn	бензил
Me	метил
Mor	морфолин
Py	пиридин
Ph	фенил
mW	микроволновое облучение
Δ	нагревание при температуре кипения растворителя
ДМСО	диметилсульфоксид
ДМФА	<i>N,N</i> -диметилформамид
КССВ	константа спин-спинового взаимодействия
РСА	рентгеноструктурный анализ
ТГФ	тетрагидрофуран
ДМЭ	диметиловый эфир этиленгликоля
ДМГ	диметилглицин
ДМК	диметилкарбонат
ДЭК	диэтилкарбонат
ДЭМ	диэтоксиметилацетат
ДМАДМФА	диметилацеталь- <i>N,N'</i> -диметилформамида
ПФК	полифосфорная кислота
PIDA	(диацетоксийод)бензол
Ср	циклопентадиенильный лиганд (C ₅ H ₅)
НМВС	гетероядерный корреляционный спектр ¹ H– ¹³ C через 2–3 связи
НМQC	гетероядерный корреляционный спектр ¹ H– ¹³ C через одну связь
ИК₅₀	ингибирующая концентрация

ВВЕДЕНИЕ

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 тетразоло[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 и витаминов, представляет интерес в качестве базовой структуры для синтеза многих биологически активных соединений. Цикл [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазина зарекомендовал себя как прекрасный «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-диалкиламинозамещенных 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]триазина 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, этилхлорформиат, 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-(этоксикалиден)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 метилвинилкетонами, метилакрилатом и акрилонитрилом протекает не как карбо-реакция Михаэля по динитрометильной группе, а как сопряженное азаприсоединение 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-SY5S 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.

Достоверность полученных данных обеспечена тщательностью проведения эксперимента и использованием современных физико-химических методов анализа для установления структуры и чистоты полученных соединений: ЯМР спектроскопии на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{19}F включая двумерные корреляционные гетеро- и гомоядерные

эксперименты, ИК спектроскопии, элементного анализа, рентгеноструктурного анализа, а также данных квантово-химических расчетов.

Методология и методы диссертационного исследования. В данной работе применялись общепринятые методы органического синтеза, а также современные инструментальные методы установления строения синтезированных соединений.

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.

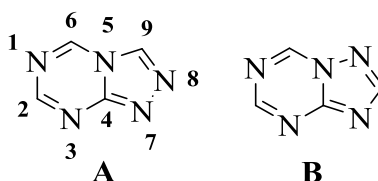
Апробация работы и публикации. Результаты работы опубликованы в 3 научных статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, индексируемых Web of Science и Scopus, а также в 7 тезисах докладов всероссийских и международных научных конференций: 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 динитрометилзамещенных 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.

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

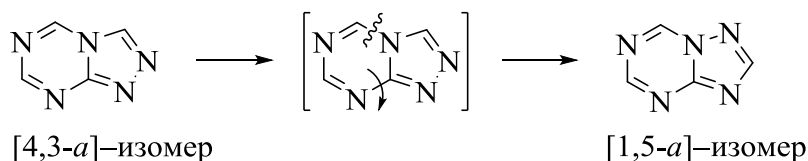
1.1. Методы синтеза 1,2,4-триазоло-1,3,5-триазинов

В данном разделе рассматриваются синтетические подходы к 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. Сочленение 1,2,4-триазольного и 1,3,5-триазинового циклов может быть осуществлено двумя способами: с образованием [1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов **A** и [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинов **B**.



В литературе описаны три основных подхода к получению данных гетероциклических систем: формирование триазинового цикла на основе производных 1,2,4-триазола, формирование триазольного цикла на основе производных 1,3,5-триазина и одновременное построение пяти- и шестичленного циклов. Кроме того, возможны взаимные [4,3-*a*] – [1,5-*a*] превращения указанных конденсированных систем посредством перегруппировки Димрота (схема 1).

Схема 1

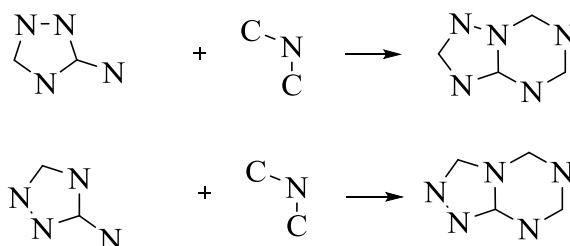


1.1.1. Формирование системы [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазина на основе реакций производных 3(5)-амино-1,2,4-триазола

1.1.1.1. Синтез на основе amino-1,2,4-триазолов и реагентов, содержащих C–N–C фрагмент

[3+3]-Гетероциклизация производных 3(5)-амино-1,2,4-триазолов с реагентами, содержащими C–N–C фрагмент, является одной из наиболее широко изученных групп методов получения [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов (схема 2).

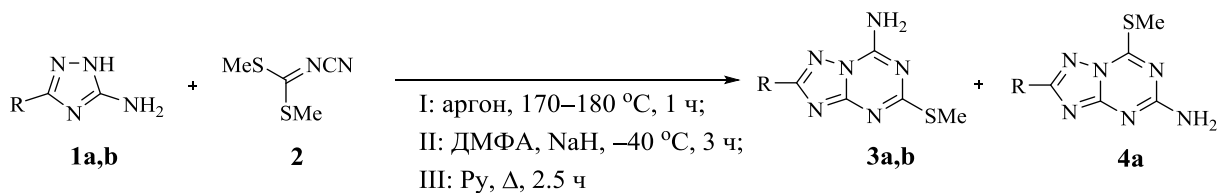
Схема 2



В качестве одного из компонентов при построении 1,3,5-триазинового цикла и образовании конденсированной системы [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазина часто используются различные имидаты (*N*-циано-, *N*-ацил- и *N*-карбэтоксиимидаты). Ряд тризамещенных [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинов и [1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов получены из 5-замещенных 3-амино-1,2,4-триазолов при взаимодействии с диметил-*N*-цианодитиокарбоимидатом [1–7], дифенил-*N*-цианокрбоимидатом [3], *N*-замещенной *N*'-циано-*S*-метилизотиомочевинной [8], этил-*N*-цианоформимидатом [9].

Реакция 3(5)-амино-1,2,4-триазолов **1** с *S,S'*-диметил-*N*-цианодитиокарбоимидатом (**2**) описана в работах [1–7]. Соотношение образующихся изомерных продуктов **3** и **4** зависит от типа заместителя в аминотриазоле **1** и условий проведения синтеза. Данная реакция была использована для получения 7-амино-2-фурил-5-метилтио[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазина **3a**, который является исходным субстратом в синтезе ингибиторов аденозиновых рецепторов. Проведение реакции при высокой температуре в атмосфере аргона приводит к получению разделяемой смеси изомеров **3a** и **4a** [3,4]. Реакция с анионом, генерируемым из аминотриазола **1** под действием гидрида натрия при низкой температуре, позволяет получить изомер **4a** с выходом 20% [3]. Продолжительное кипячение реагентов **1b** и **2** в пиридине приводит исключительно к 7-амино-5-метилтио[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазину **3b** (схема 3).

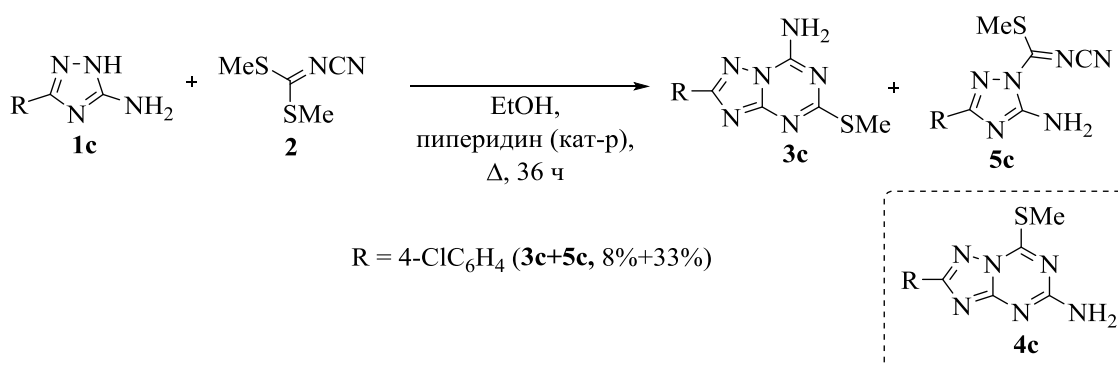
Схема 3



I: R = 2-Fu (**3a+4a**, 35%+7%); II: R = 2-Fu (**4a**, 20%); III: R = H (**3b**, 20%)

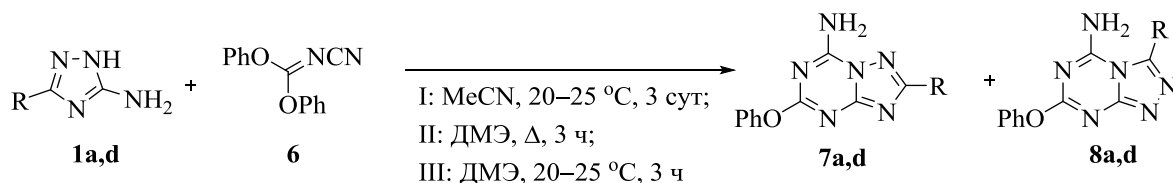
Реакцией 5(3)-амино-1,2,4-триазола **1c** с *S,S'*-диметил-*N*-цианодитиокарбоимидатом **2** в кипящем этаноле в присутствии каталитических количеств пиперидина получают [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин **3c** с низким выходом (8%) и триазол **5c** с выходом 33% [10] (схема 4). Авторы статьи [10], ссылаясь на отсутствие структурного анализа соединения **5c** и данные предыдущих работ [1], указывают на возможное образование региоизомерных продуктов, т. е. возможность получения соединения **4c** вместо **5c** не может быть исключена.

Схема 4



Было обнаружено, что феноксигруппа более реакционноспособного дифенил-*N*-цианокарбоимидата **6** реагирует с аминогруппой триазола **1** с большей региоселективностью [3]. Однако в мягких условиях образуется смесь [1,5-*a*]- (**7a**) и [4,3-*a*]- (**8a**) региоизомеров. Термодинамически менее стабильный [1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин **8d** при нагревании или в присутствии каталитических количеств основания перегруппировывается в [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин **7d**. Проведение реакции в кипящем ДМЭ приводит к образованию исключительно продукта **7d**, что указывает на протекание перегруппировки Димрота. Аналогичная реакция при комнатной температуре позволяет получить исключительно [4,3-*a*]-изомер **8d** (схема 5).

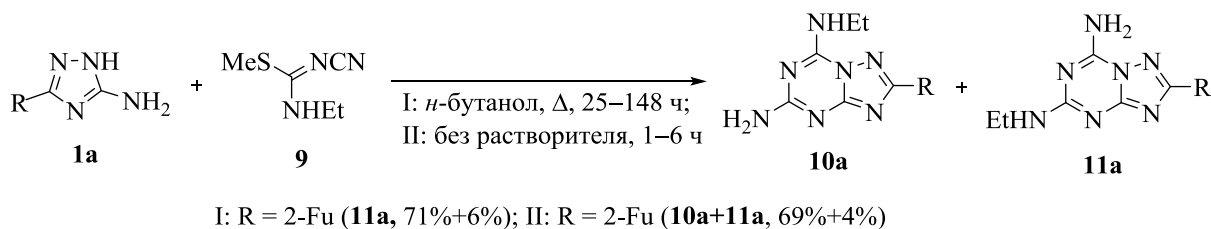
Схема 5



I: R = 2-Fu (**7a**+**8a**, 12.5%+12%); II: R = SMe (**7d**, 16%); III: R = SMe (**8d**, 18%)

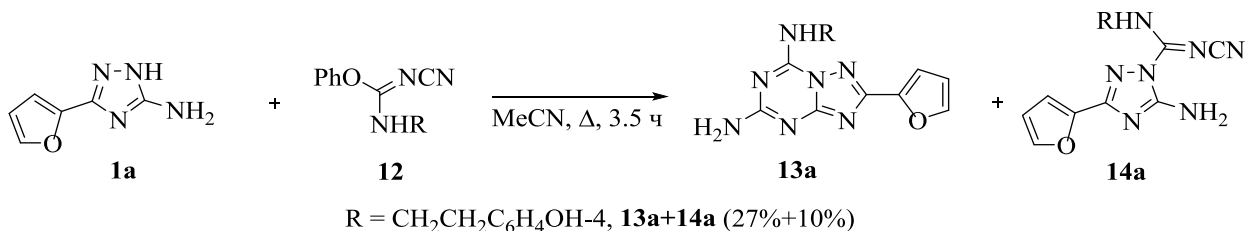
В работе [8] показано, что реакция соединения **1a** с *N*-замещенной *N*'-циано-*S*-метилизотиомочевинной **9** при продолжительном кипячении в *n*-бутаноле приводит к производным [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазины **10a** и небольшому количеству региоизомера **11a**. Похожие результаты были получены при проведении реакции в расплаве при температуре 150–160 °С (схема 6).

Схема 6



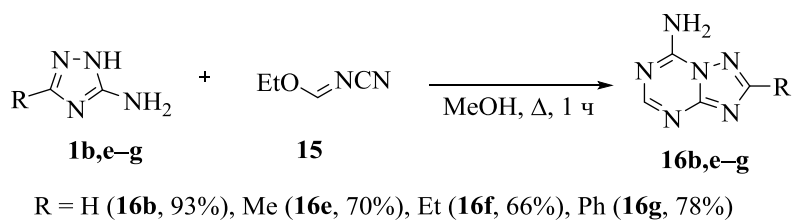
Реакция аминопроизводного дифенил *N*-цианоизомочевинной **12** с 3(5)-амино-5(3)-фурил-1,2,4-триазолом **1a** приводит к образованию [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазины **13a** и нециклизованного *N*-цианопродукта **14a** [3] (схема 7).

Схема 7



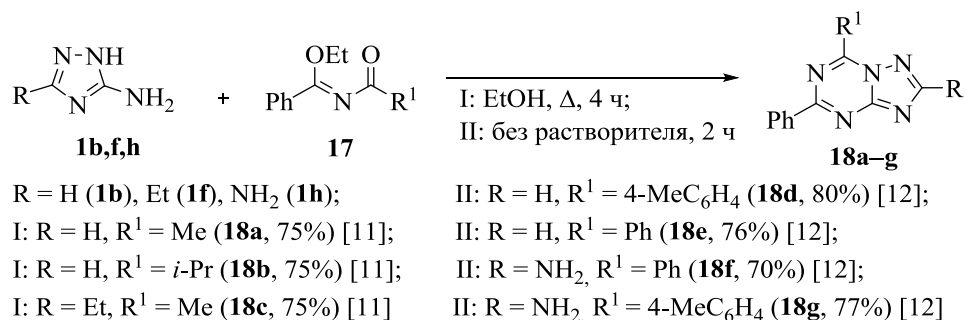
Сообщалось [9], что 7-амино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазины **16b,e-g** могут быть получены из 3(5)-амино-1,2,4-триазолов **1b,e-g** при обработке этил-*N*-цианоформимидатом **15** (схема 8).

Схема 8



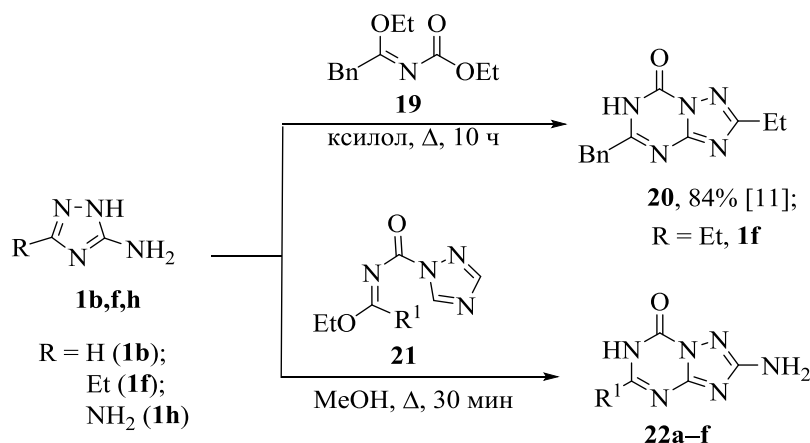
Реакцию 3(5)-амино-1,2,4-триазолов с различными этил-*N*-ацилимидатами используют для синтеза производных [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинов. При нагревании **1b,f,h** с этил-*N*-ацилимидатом **17** в этаноле получают 7-алкил-5-фенилзамещенные [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазины **18a–c** с выходом 75% [11]. 5,7-Диарилпроизводные **18d–g** получают в расплаве при 165–170 °С [12] (схема 9).

Схема 9



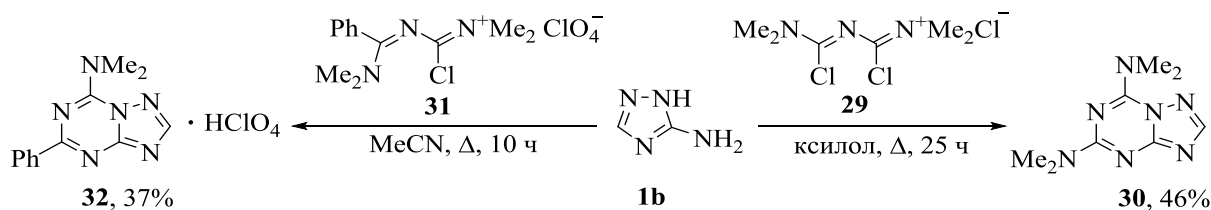
Было показано [11], что циклизация соединения **1f** с этил-*N*-(карбэтоксифенилацетимидатом **19** в кипящем ксилоле дает 7-оксозамещенные [1,2,4]-триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазины **20**. Реакцией гуаназола **1h** (R = NH₂) с *N*-(1,2,4-триазол-1-илкарбонил)имидатом **21** получают 2-амино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7-оны **22a–f** [13]. При этом замыкание 1,3,5-триазинового цикла протекает региоселективно (схема 10).

Схема 10



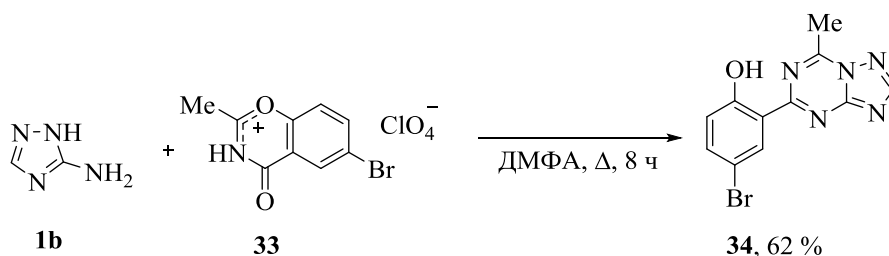
R = NH₂, R¹ = Cy (**22a**, 77%) [13]; R = NH₂, R¹ = 4-ClC₆H₄ (**22b**, 60%) [13];
 R = NH₂, R¹ = 4-ClC₆H₄CH₂ (**22c**, 75%) [13]; R = NH₂, R¹ = 3,4-Cl₂C₆H₃CH₂ (**22d**, 78%) [13];
 R = NH₂, R¹ = 3,4-(MeO)₂C₆H₃CH₂ (**22e**, 52%) [13]; R = NH₂, R¹ = PhCH₂CH₂ (**22f**, 67%) [13]

Схема 12



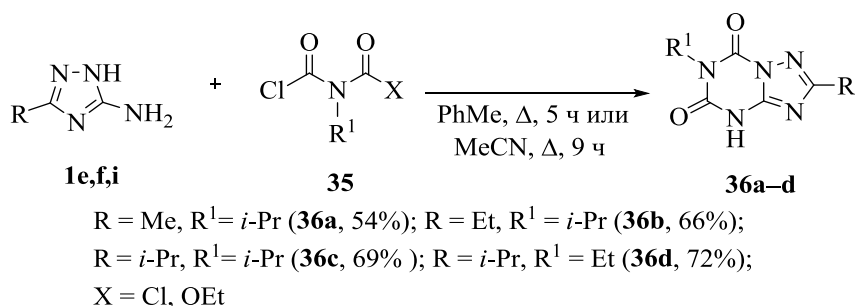
Сообщалось [17], что при нагревании 5-амино-1,2,4-триазола **1b** с перхлоратом 6-бром-2-метил-4-оксобенз[1,3-*e*]оксазиния **33** в ДМФА происходит раскрытие оксазинового кольца с последующей селективной рециклизацией и образованием [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазины **34** (схема 13).

Схема 13



5,7-Диоксо[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазины **36a–d** синтезируют из 3(5)-амино-1,2,4-триазолов **1e,f,i** циклизацией с бис-хлорформильными производными **35** в толуоле или ацетонитриле [18] (схема 14).

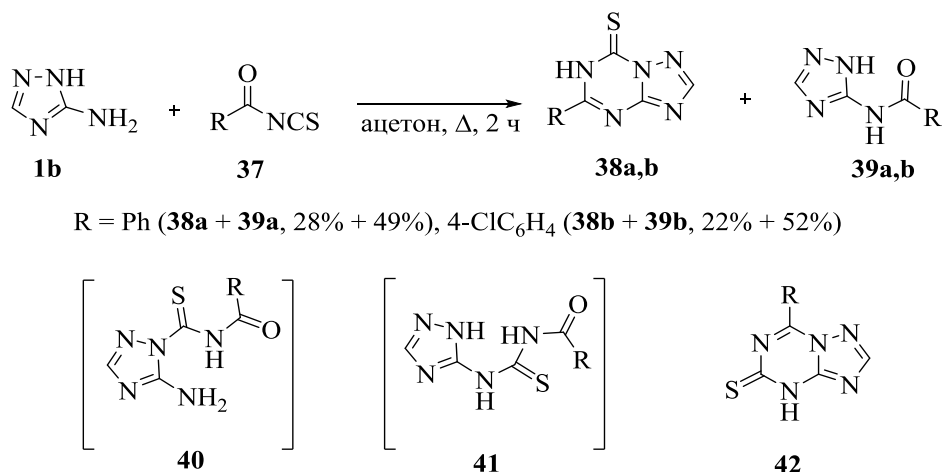
Схема 14



Сообщалось [19], что 7-тиоксозамещенные [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазины **38a,b** образуются в качестве одного из продуктов реакции **1b** с *N*-ароилизотиоцианатами **37** в кипящем ацетоне. Авторы предположили, что в этой реакции образование промежуточного продукта **40** происходит как результат первоначальной атаки эндоциклического атома *N*-1 аминотриазола. Однако изотиоцианаты также реагируют с

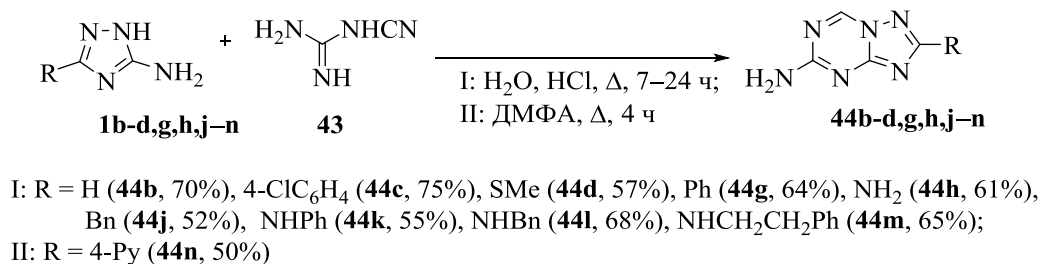
экзоциклическим атомом азота 3(5)-амино-1,2,4-триазола **1b** [20–22]. Следовательно, нельзя исключать альтернативный путь реакции через образование промежуточного продукта **41** и изомерных [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинов **42** (схема 15).

Схема 15



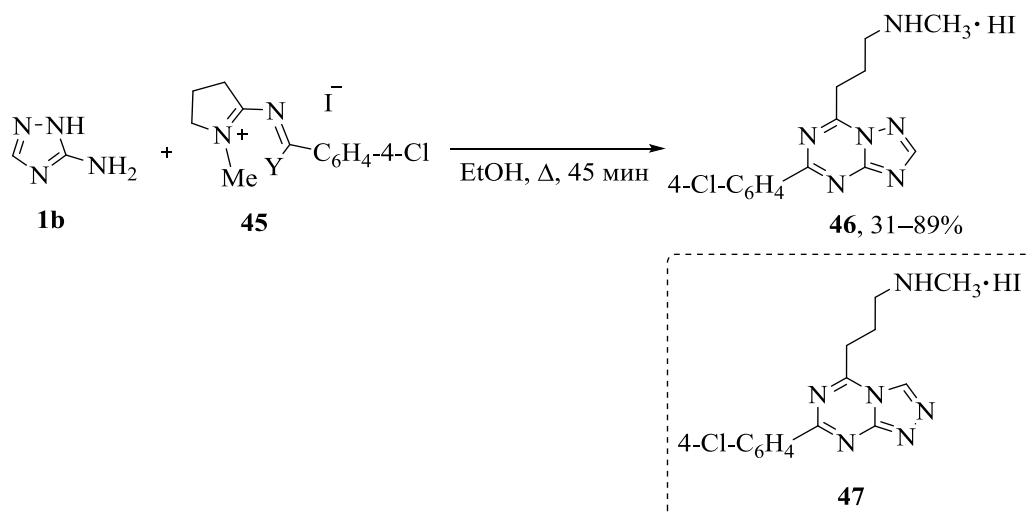
Синтез 5,7-диамино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]триазинов **44b-d,g,h,j-n** проводят при нагревании 5(3)-амино-1,2,4-триазолов **1b-d,g,h,j-n** с цианогуанидином **43** в водной среде [10,23,24] в присутствии соляной кислоты, а также без кислоты при нагревании реагентов в ДМФА [23] (схема 16).

Схема 16



Учитывая тот факт, что при аннелировании 1,3,5-триазинового цикла к 3(5)-амино-1,2,4-триазолам, как правило, образуются конденсированные системы с [1,5-*a*]-типом соединения, реакция 3(5)-амино-1,2,4-триазола **1b** с солями иминия **45** с большей вероятностью приводит к образованию [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]триазинов **46**, а не изомеров **47** [25] (схема 17).

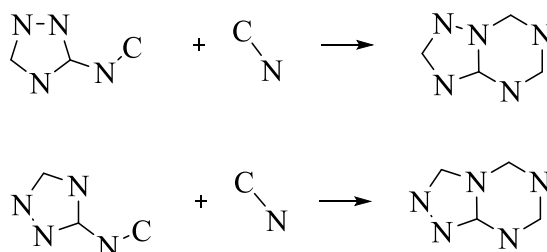
Схема 17



1.1.1.2. Гетероциклизация amino-1,2,4-триазолов и реагентов с N–C фрагментом

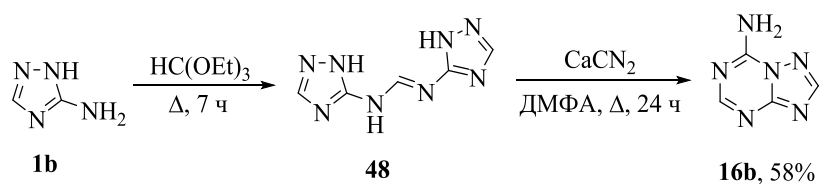
[4+2]-Гетероциклизация 1,2,4-триазола, имеющего фрагмент –N–C при атоме C-3(5) с реагентами, которые позволяют вводить двухатомный фрагмент N–C, приводит к формированию двух связей и образованию [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов (схема 18).

Схема 18



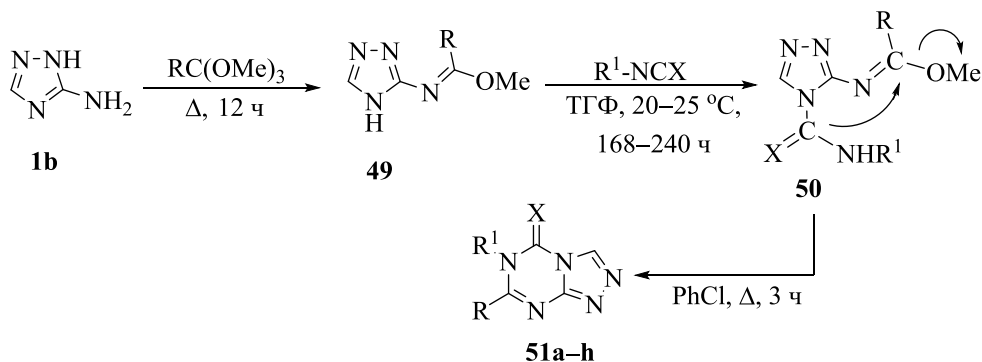
Реакция *N,N'*-дизамещенного формамидина **48** с цианамидом кальция представляет собой пример [4+2]-гетероциклизации в синтезе [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинов. Нагревание реагентов в кипящем ДМФА позволяет получать 7-амино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин (5-азааденин) **16b** [26] (схема 19).

Схема 19



Реакция 3-амино-1,2,4-триазола **1b** с ортоэфирами приводит к образованию имидатов **49** [27,28], которые при взаимодействии с изо(тио)цианатами в сухом ТГФ дают продукты **50**. Последние при кипячении в хлорбензоле превращаются в 5,6-дизамещенные [1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-7-оны(тионы) **51a–h** [29] (схема 20).

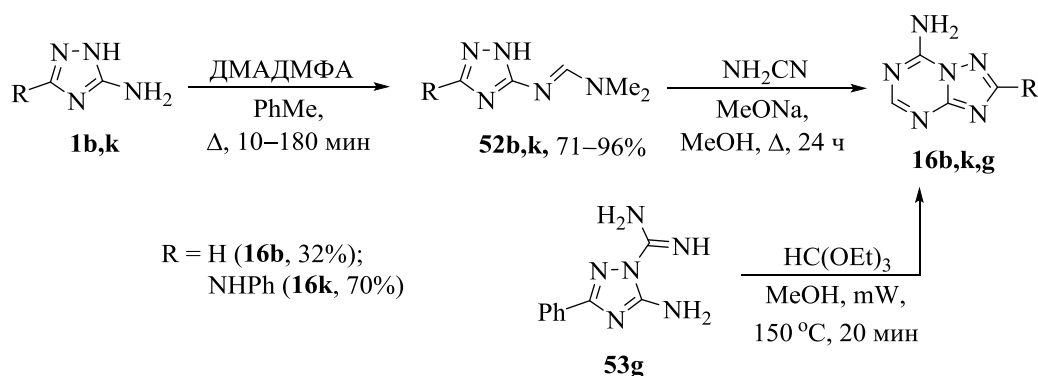
Схема 20



R = Me, R¹ = Ph, X = O (**51a**, 60%); R = Et, R¹ = Ph, X = O (**51b**, 67%);
 R = Me, R¹ = BnO, X = O (**51c**, 63%); R = Et, R¹ = BnO, X = O (**51d**, 65%);
 R = Me, R¹ = Ph, X = S (**51e**, 65%); R = Et, R¹ = Ph, X = S (**51f**, 68%);
 R = Me, R¹ = Bn, X = S (**51g**, 70%); R = Et, R¹ = Bn, X = S (**51h**, 75%)

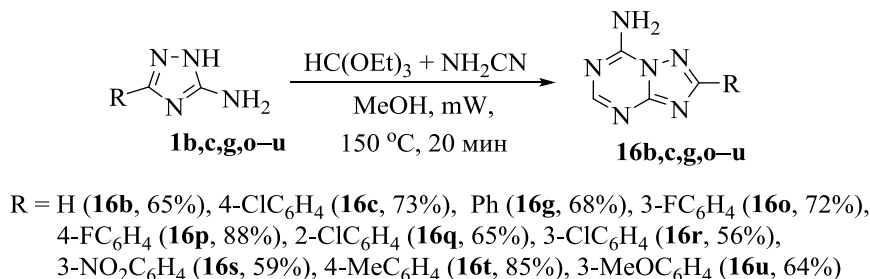
Был разработан [30] эффективный двухстадийный синтез 5-азааденинов **16b,k**. На первой стадии 5(3)-амино-1,2,4-триазолы **1b,k** при обработке ДМАДМФА превращаются в соответствующие формамидины **52b,k** (71–96%), из которых под действием цианамиды в присутствии метилата натрия образуются 5-азааденины **16b,k**. По другому методу получают 8-фенил-5-азааденин **16g** (72%) с использованием триэтилортоформиата в качестве одноуглеродного реагента в реакции с 5-амино-1-гуанил-3-фенил-1,2,4-триазолом **53g** при микроволновом облучении в метаноле [31] (схема 21).

Схема 21



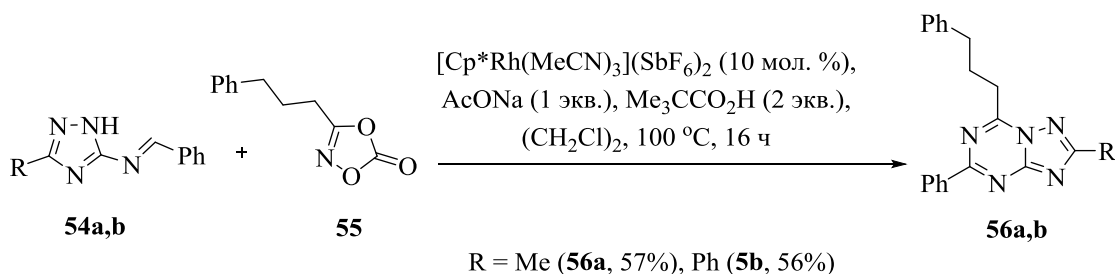
Позднее был разработан трехкомпонентный синтез 5-азааденинов **16b,c,g,o-u** с использованием реакции 5-амино-1,2,4-триазолов **1b,c,g,o-u** с цианамидом и триэтилортоформиатом [31] при высокой температуре, создаваемой микроволновым нагревом (схема 22).

Схема 22



Описана [32] реакция 5-(*N*-бензилиденамино)-1,2,4-триазола **54a,b** с 1,4,2-диоксазол-5-оном **55**, которая протекает через Rh(III)-катализируемое *C*-*H*-амидирование исходных соединений, приводя к замыканию цикла триазина за счет циклодегидратации, давая 2-фенил-4-(3-фенилпропил)имидазо[1,2-*a*][1,3,5]триазины **56a,b** (схема 23).

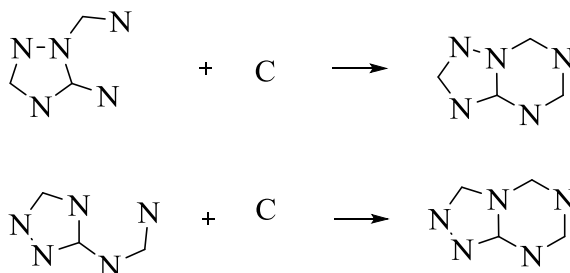
Схема 23



1.1.1.3. Гетероциклизация amino-1,2,4-триазола с одноуглеродными синтонами

[5+1]-Гетероциклизация 5-амино-1,2,4-триазолов, имеющих фрагмент –*C*–*N* при атоме *N*-1, и гетероциклизация 1,2,4-триазолов, имеющих фрагмент –*N*–*C*–*N* при атоме *C*-3(5) (схема 24) с одноуглеродными реагентами приводит к формированию двух связей и образованию [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов.

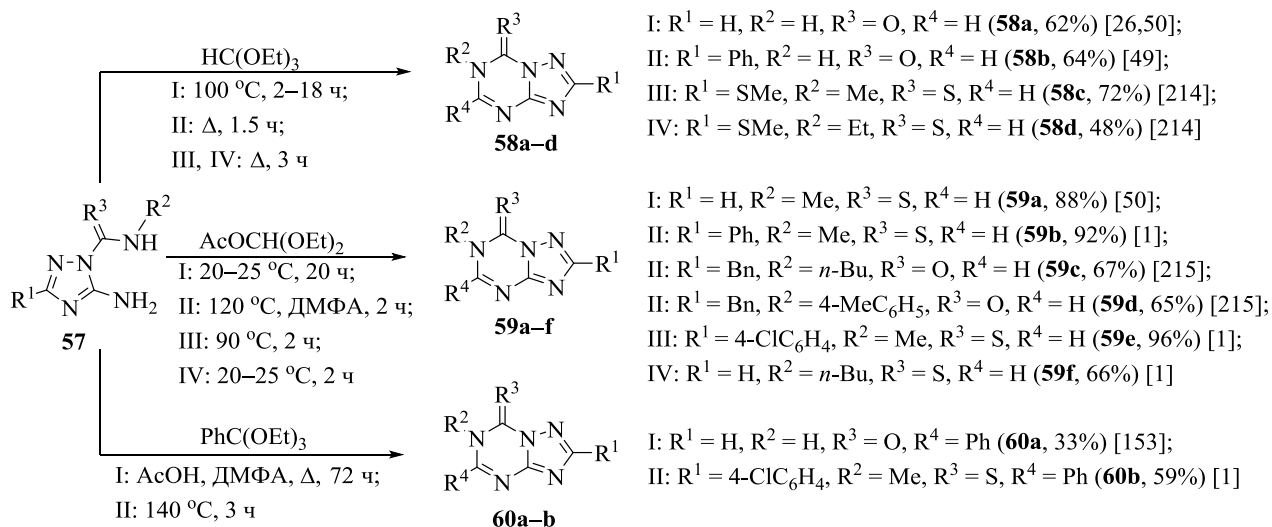
Схема 24



Реакции 5-амино-1,2,4-триазолов, содержащих C–N фрагмент, соединенный с атомом N-1 1,2,4-триазольного цикла (карбоксаимидный, карботиоамидный или гуаниловый), с одноуглеродными реагентами (триэтилортоформиат, диэтоксиметилацетат, триэтилортобензоат) позволяют получать широкий круг замещенных [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинов-7(6*H*)-(ти)онов.

Ряд производных 7-оксо[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинов **58a,b**, **59c,d**, **60a** и 7-тиоксо[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинов **58c,d**, **59a,b,e,f**, **60b** получают обработкой 5-амино-1,2,4-триазолов **57** триэтилортоформиатом, диэтоксиметилацетатом или триэтилортобензоатом в различных условиях (схема 25).

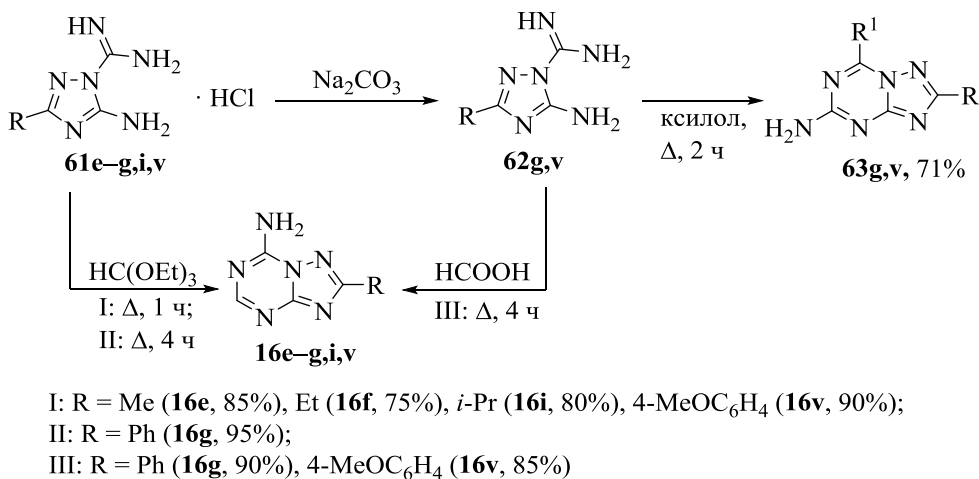
Схема 25



Соли 1-гуанилзамещенных 5-амино-1,2,4-триазолов **61e–g,i,v** в муравьиной кислоте образуют 7-амино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазины **16e–g,i,v** с хорошими выходами [33]. Проведение реакции в аналогичных условиях с использованием свободных оснований **62g,v** дает продукты циклизации **63g,v** только в случае 3-арилзамещенных триазолов (R = Ph и 4-MeOC₆H₄). Было отмечено, что ортомуравьиный эфир является

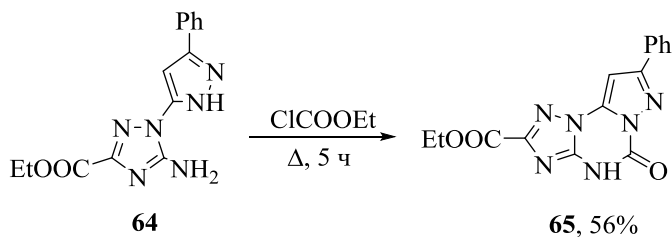
более эффективный агентом для гетероциклизации в реакциях с солями **61e–g,i,v**, а не со свободными основаниями **62g,v**. При кипячении соединения **62g** (R = Ph) в ксилоле был выделен 5,7-диамино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин **63g** [29,30] (схема 26).

Схема 26



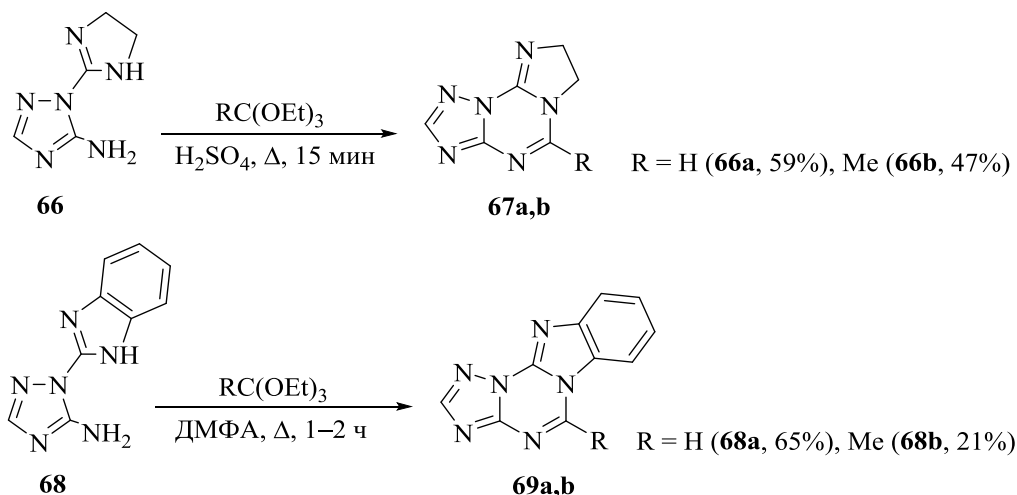
Ряд полициклических соединений **65**, **67** и **69**, содержащих [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]-[1,3,5]триазиновый фрагмент, образуется при взаимодействии 5-амино-1-гетерил-1,2,4-триазолов **64** с этилхлорформиатом [34] (схема 27) или **66** и **68** с триэтилортоформиатом и триэтилортоацетатом [35] (схема 28).

Схема 27



Для синтеза трициклической системы, содержащей фрагмент [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]-[1,3,5]триазина **67a,b** использование каталитического количества серной кислоты значительно ускоряет протекание реакции. Однако для синтеза соединений **69a,b** использование серной кислоты оказалось неэффективным из-за плохой растворимости исходного аминотриазола **68** в ортоэфирах [35] (схема 28).

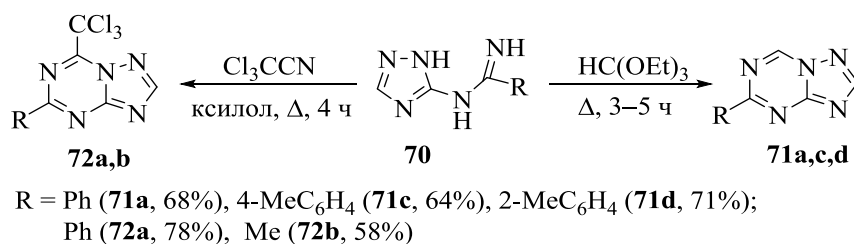
Схема 28



Гетероциклизация с участием реагентов, содержащих *N*–*C*–*N* фрагмент, реализуется при использовании в качестве исходных компонентов *N*-1,2,4-триазол-3(5)-ил-замещенных амидинов, мочевины, тиомочевины и гуанидинов.

Циклизация *N*-1,2,4-триазол-3(5)-иламидинов **70** с триэтилортоформиатом протекает региоселективно с образованием 5-арил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинов **71a,c,d** [36]. Аналогичным образом амидины **70** реагируют с трихлорацетонитрилом с образованием 7-трихлорметил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинов **72a,b** [37] (схема 29).

Схема 29

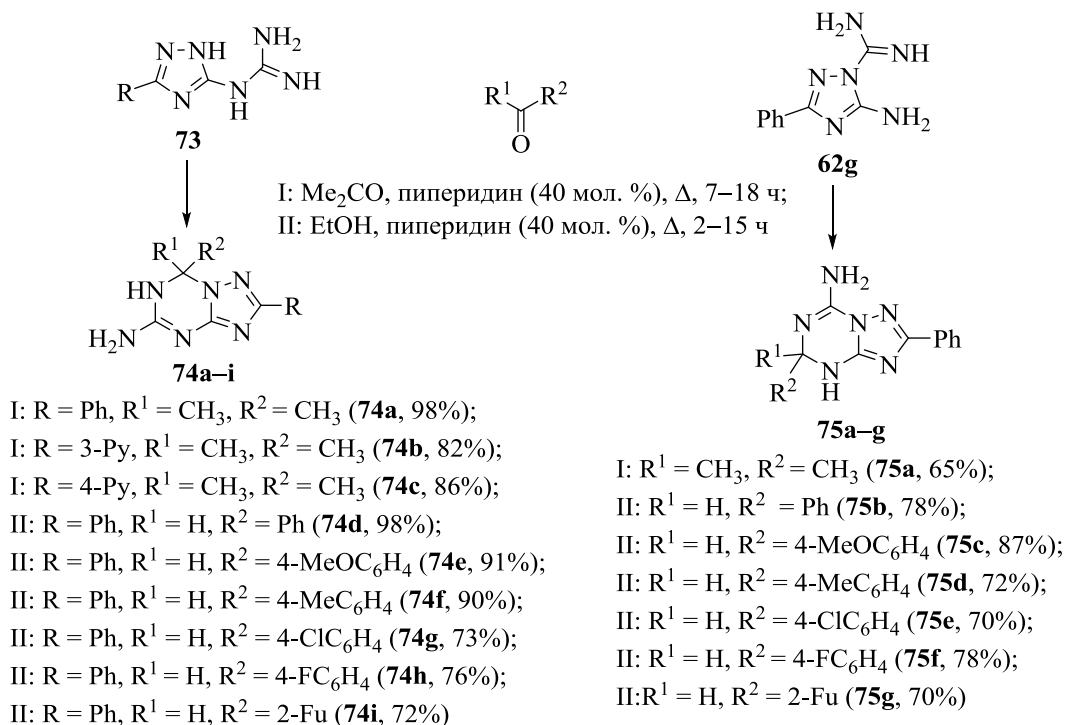


Было обнаружено, что нагревание 5-гуанидино-1,2,4-триазолов **73** в ацетоне в присутствии основания приводит к образованию 5-амино-7,7-диметил-6,7-дигидро[1,2,4]-триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинов **74a–c** [38,39]. Замыкание триазинового цикла протекает по атому *N*-1 цикла триазола. Продукт **75a** с региоизмерным положением заместителей в триазиновом кольце получают аналогичным образом, используя в качестве исходного соединения 5-амино-1-гуанил-3-фенил-1,2,4-триазол **62g** [39].

Другой метод применяется для синтеза двух рядов региоизмерных 5-амино-6,7-дигидро- **74d–i** и 7-амино-4,5-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинов **75b–g** с

использованием реакций триазолов **73** и **62g** с альдегидами и кетонами при катализе основаниями [39] (схема 30).

Схема 30



Установлено, что протекание реакции производных **73** с трихлорацетонитрилом зависит от используемого растворителя [40]. Обнаружено, что при проведении реакции в толуоле образуется исключительно 5-амино-7-трихлорметил-2-фенил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин **76**, который является удобным субстратом для аминирования в реакции нуклеофильного замещения трихлорметильной группы с образованием триазолотриазина **77**. Аналогичная реакция производных **73** с трихлорацетонитрилом в этаноле дает только 5,7-диамино-2-фенил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин **78** (схема 31).

Схема 31

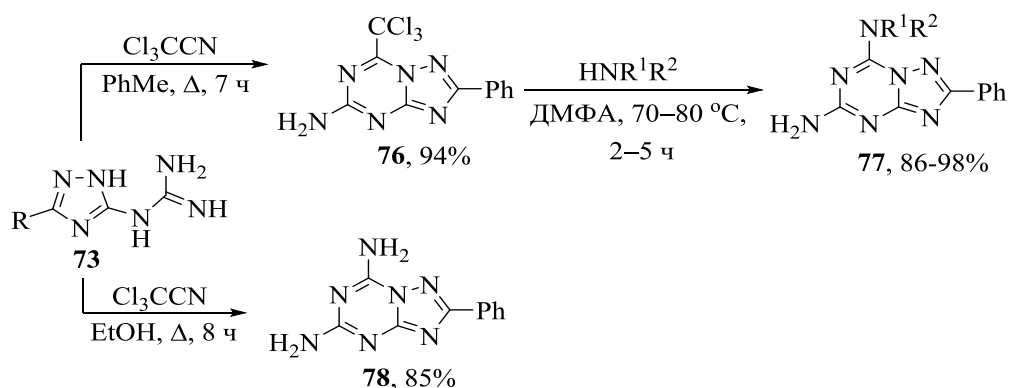


Схема 32

[illegible]

Схема 33

83, 72%

82

84, 69%

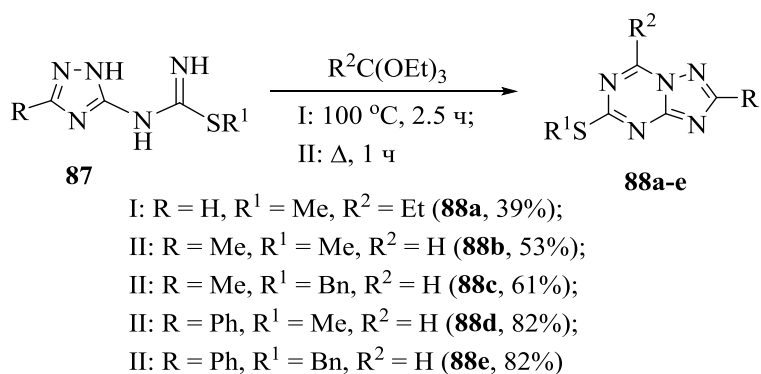
Схема 34

85a-c **86a-c**

R = H (**84a**), Me (**84b**), Ph (**84c**)

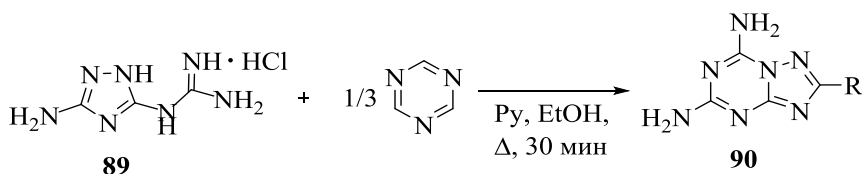
25

Схема 35



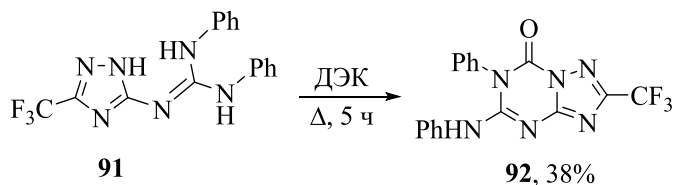
Использование 1,3,5-триазина в качестве конденсирующего агента в реакции с гуанидином **89** позволяет получить 5-амино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин **90** с высоким выходом [45] (схема 36).

Схема 36



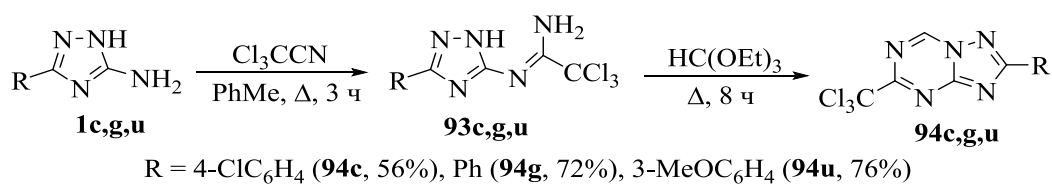
Карбонилирование с замыканием цикла *N,N'*-дифенилпроизводного гуанидина **91** с ДЭК приводит к 2-трифторметил-6-фенил-7-фениламино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]-триазиину **92** с низким выходом [46] (схема 37).

Схема 37



Синтез 5-трихлорметил-замещенных [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинов **94c,g,u** проводят в две стадии [47] из аминотриазолов **1c,g,u** и трихлорацетонитрила через образование трихлорацетамидинов **93c,g,u**, которые подвергают циклизации при нагревании в триэтилортоформате (схема 38).

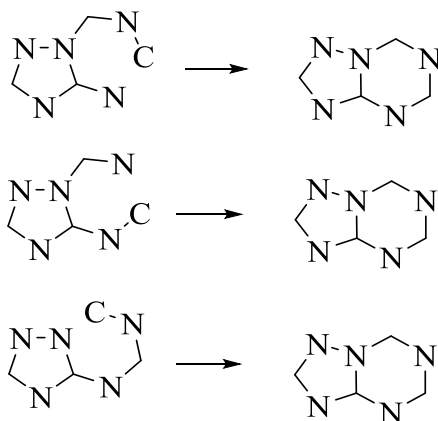
Схема 38



1.1.1.4. Внутримолекулярная гетероциклизация производных amino-1,2,4-триазола с образованием одной связи

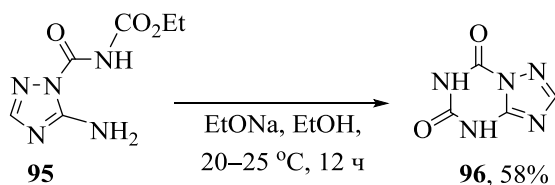
[6+0]-Внутримолекулярная гетероциклизация 3(5)-амино-1,2,4-триазолов протекает по типу реакции циклоконденсации в условиях основного или кислотного катализа с использованием сложных эфиров, эфиров карбаминных кислот, формильных производных в качестве исходных соединений (схема 39).

Схема 39



Циклизация 5-амино-1-карбэтокси(тиокарбамоил)-1,2,4-триазола **95** в щелочной среде приводит к 5,7-диоксо[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазины (5-азаксантину) **96** [48] (схема 40).

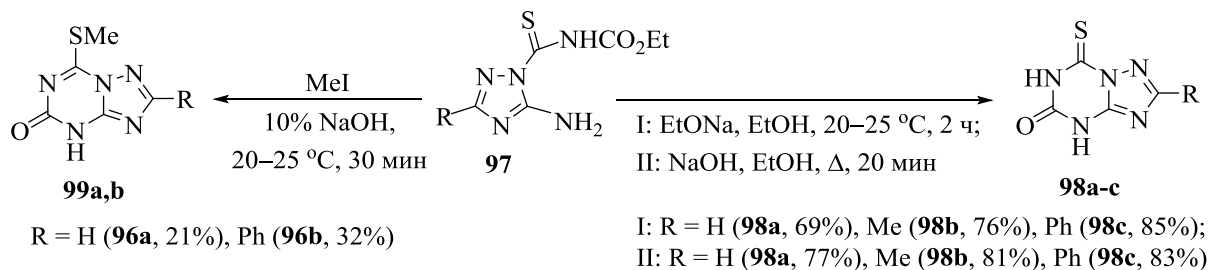
Схема 40



Аналогичным образом 5-амино-1-карбэтокситиокарбамоил-1,2,4-триазолы **97** в щелочной среде циклизуются в 5-оксо-7-тиоксо[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазины **98a-c**

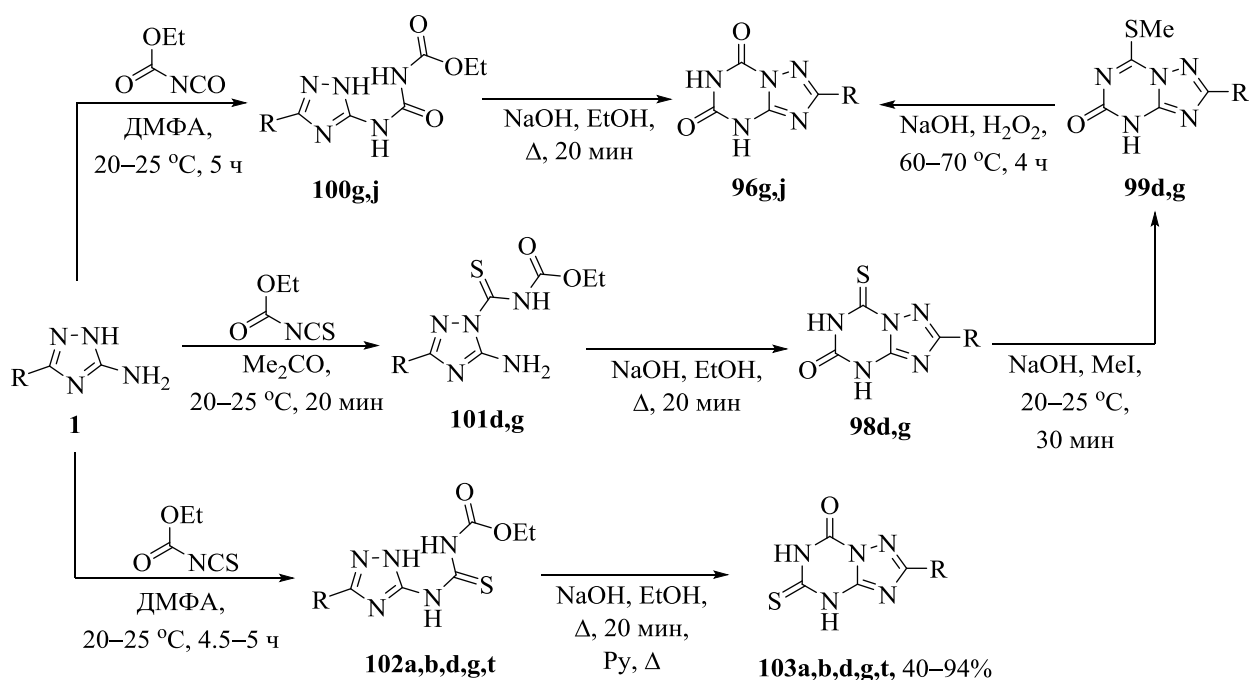
[49,50]. Соответствующие 7-метилтиопроизводные **99a,b** получают алкилированием триазола **97** метилиодидом в щелочной среде [49] (схема 41).

Схема 41



Синтезирован ряд 5-азаксантинов **96g,j** и их тиокарбонильных аналогов **98d,g** и **103a,b,d,g,t** [51–54]. Синтез 5-азаксантинов **96g,j** проводится на основе катализируемой внутримолекулярной циклизации мочевины **100g,j** [52] или по альтернативному варианту через окислительный гидролиз метилсульфанильных групп соединения **99d,g** [51]. Два типа региоизомерных тиокарбонильных замещенных [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]-[1,3,5]триазинов **98d,g** и **103a,b,d,g,t** получены циклизацией соответствующих интермедиатов **101d,g** и **102a,b,d,g,t** которые были синтезированы по реакции 5(3)-амино-1,2,4-триазола **1** с этоксикарбонилзотиоцианатом (схема 42).

Схема 42



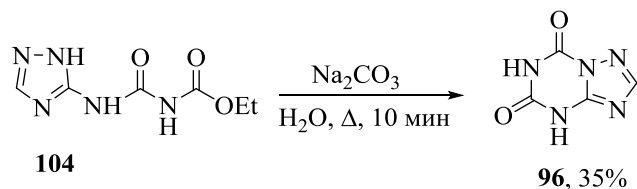
96 (из **100**): R = Ph (**96g**, 54%), Bn (**96j**, 47%), [51];

96 (из **99**): R = SMe (**96d**, 68%), Ph (**96g**, 54%), [50]; **98** R = SMe (**98d**, 72%), Ph (**98g**, 59%), [50];

103 R = 2-Fu (**103a**), H (**103b**), SMe (**103d**), Ph (**103g**), 4-MeC₆H₄ (**103t**), (40–94%) [50–52]

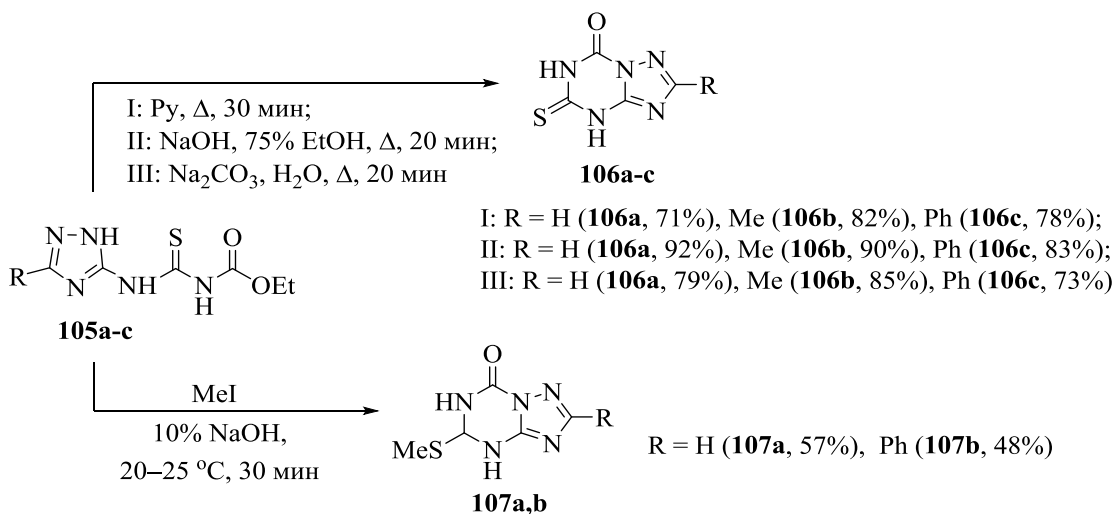
Производное 5,7-диоксо[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазины (5-азаксантина) **96** также получают циклизацией *N*-(1,2,4-триазол-3(5)-ил)-*N*-карбэтоксимочевины **104** при нагревании в водном растворе карбоната натрия [50] (схема 43).

Схема 43



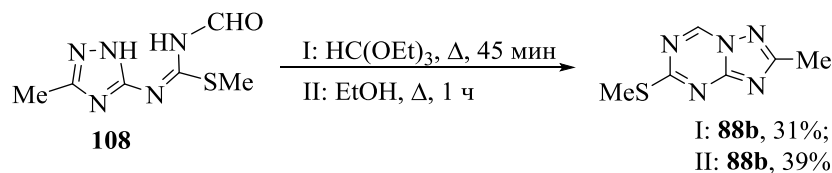
Аналогично, соединения **105a-c** подвергаются циклизации в 7-оксо-5-тиоксо[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазины **106a-c** [21,49,50]. Соответствующие 5-метилтиозамещенные соединения **107a,b** получают алкилированием **105a,b** метилиодидом в щелочной среде [49] (схема 44).

Схема 44



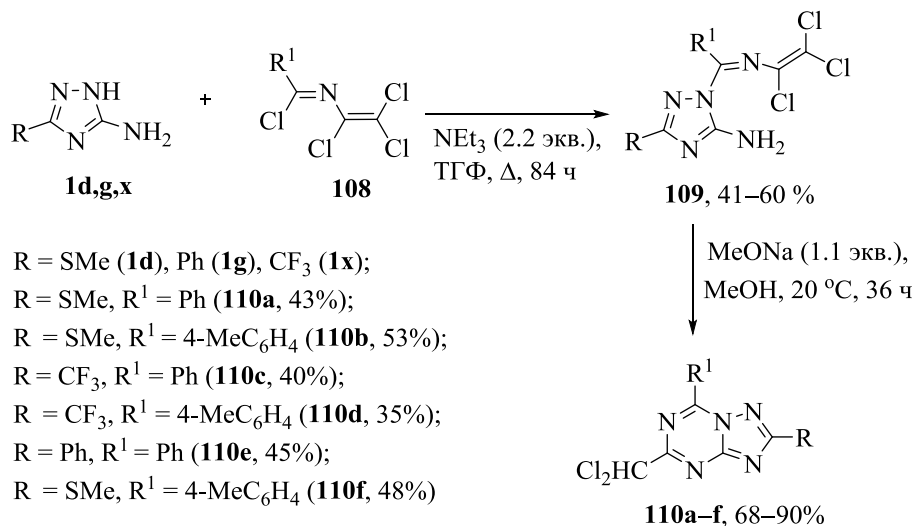
Нагревание *N*'-формилзамещенной изотиомочевины **108** в этаноле или триэтилортоформате приводит к гетероциклизации с образованием триазолотриазина **88b** [22] (схема 45).

Схема 45



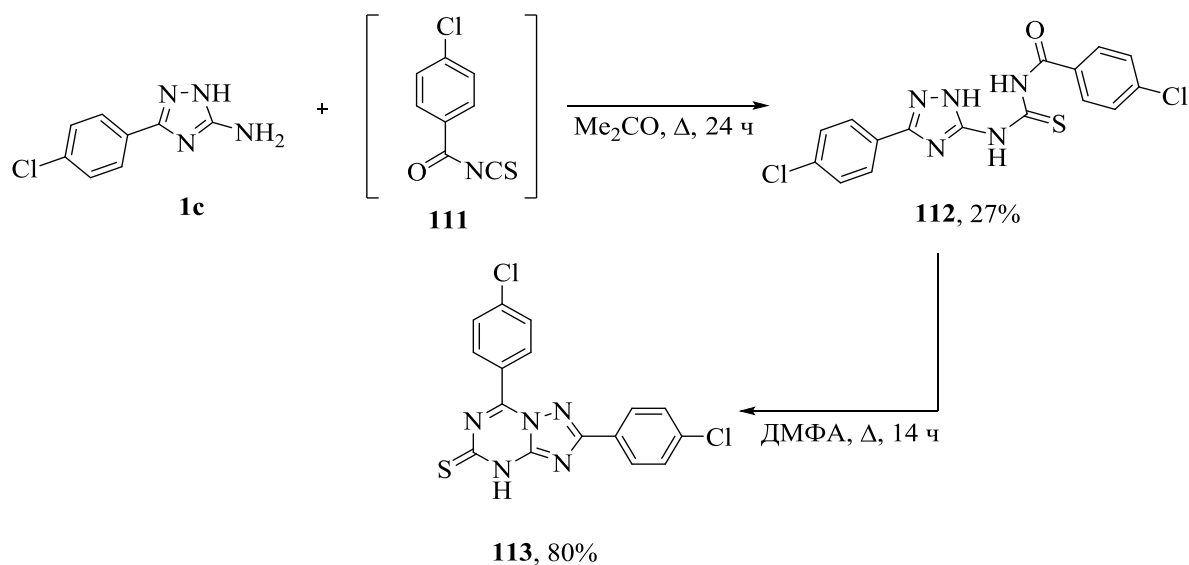
Было показано [55], что *N*-(трихлорвинил)замещенные имидоилхлориды **108** взаимодействуют с эндоциклическим атомом азота *N*-1 в 5(3)-амино-1,2,4-триазолах **1d,g,x** в присутствии основания. Выделенные промежуточные продукты **109** претерпевают внутримолекулярную циклизацию при обработке метилатом натрия с образованием производных **110a–f** (схема 46).

Схема 46



Реакция аминотриазола **1c** с 4-хлорбензолизотиоцианатом **111** приводит к образованию 1-(4-хлорбензоил)-3-[3-(4-хлорфенил)-1,2,4-триазол-5-ил]тиомочевины **112**, которая при нагревании в ДМФА подвергается внутримолекулярной циклизации, давая [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-5-тион **113** [10] (схема 47).

Схема 47



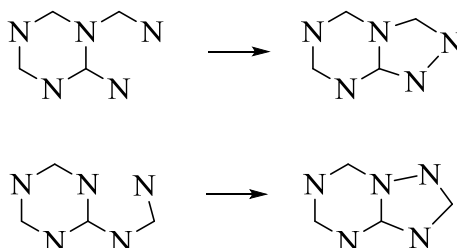
1.1.2. Формирование системы [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазины на основе реакций производных 1,3,5-триазины

Способы получения [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинов на основе реакций производных 1,3,5-триазины не так широко распространены, как реакции на основе производных 1,2,4-триазола.

1.1.2.1. Реакции окисления и последующей внутримолекулярной гетероциклизации гидразонов и формамидинов с 1,3,5-триазином

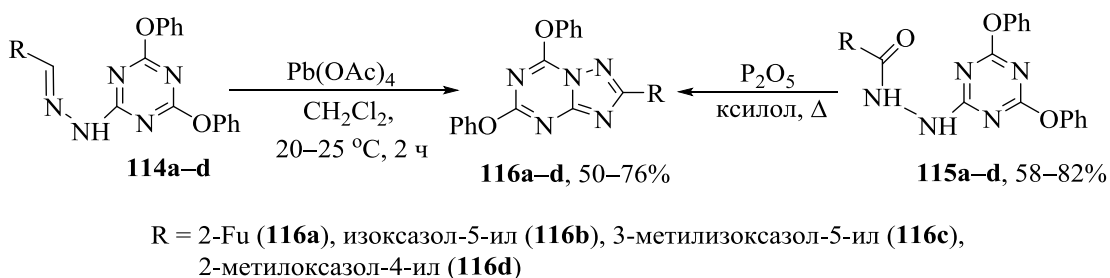
Формирование 1,2,4-триазольного цикла происходит в результате [3+2]-циклоконденсации с образованием связи C–N или N–N в зависимости от строения линейного заместителя на 1,3,5-триазиновом цикле (схема 48).

Схема 48



5,7-Дифенокси[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазины **116a–d** без выделения промежуточных [1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов синтезируют путем окислительной циклизации гидразонов **114a–d** под действием тетраацетата свинца при комнатной температуре или дегидратацией ацилгидразидов **115a–d** [3] (схема 49).

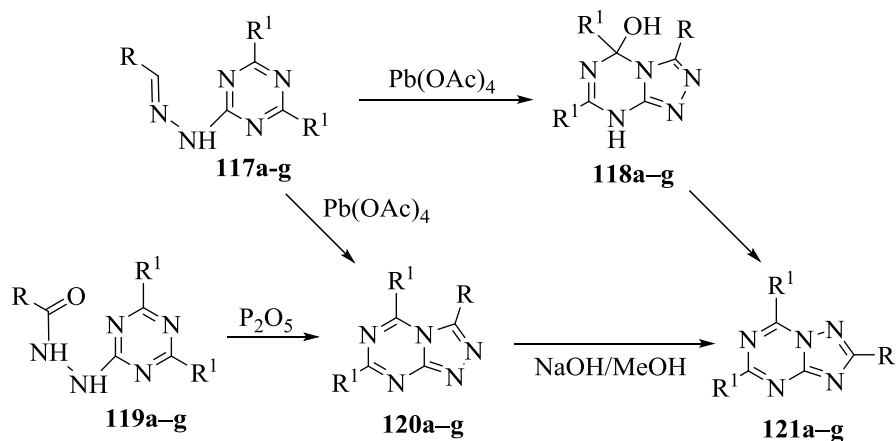
Схема 49



Выделение промежуточных 5,7-диаминопроизводных [1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов **120a–g** в аналогичных реакциях описано в работах [56–58]. Окисление гидразонов **117a–g** приводит к образованию гидратированных интермедиатов **118a–g**,

которые подвергаются перегруппировке с потерей воды и образованием соответствующих [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинов **121a–g**. Трансформация [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]-[1,3,5]триазинов **120a–g** в [1,5-*a*]-изомеры **121a–g** осуществляется путем обработки соединений **120a–g** водным или метанольным раствором щелочи (схема 50).

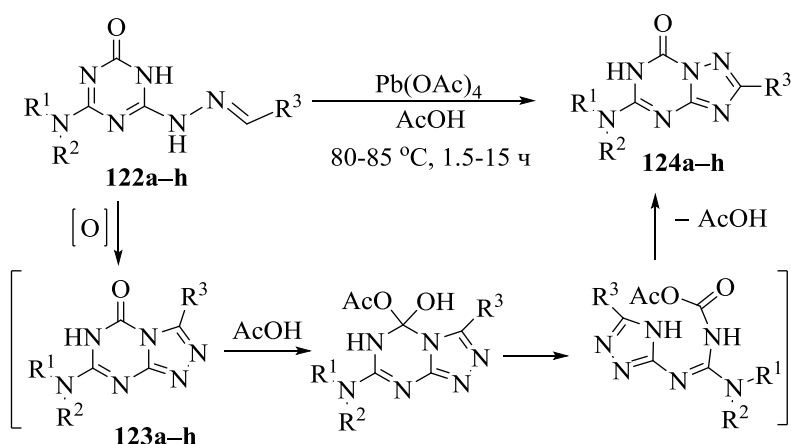
Схема 50



R = H, R¹ = NMe₂ (**121a**, 50–60%); R = Me, R¹ = NMe₂ (**121b**, 50–60%);
 R = Me, R¹ = O(CH₂CH₂)₂N (**121c**, 50–60%); R = Ph, R¹ = NMe₂ (**121d**, 85%);
 R = 2-Cl-C₆H₄, R¹ = NMe₂ (**121e**, 87%); R = 4-MeOC₆H₄, R¹ = O(CH₂CH₂)₂N (**121f**, 30%);
 R = 2-O₂N-C₆H₄, R¹ = O(CH₂CH₂)₂N (**121g**, 85%)

2-Арил(гетарил)-5-амино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7-оны **124a–h** получают окислительной циклизацией гидразонов **122a–h** действием тетраацетата свинца в уксусной кислоте [43], способствующей перегруппировке Димрота [4,3-*a*]-интермедиатов **123a–h** в [1,5-*a*]-аннелированные продукты **124a–h** [59] (схема 51).

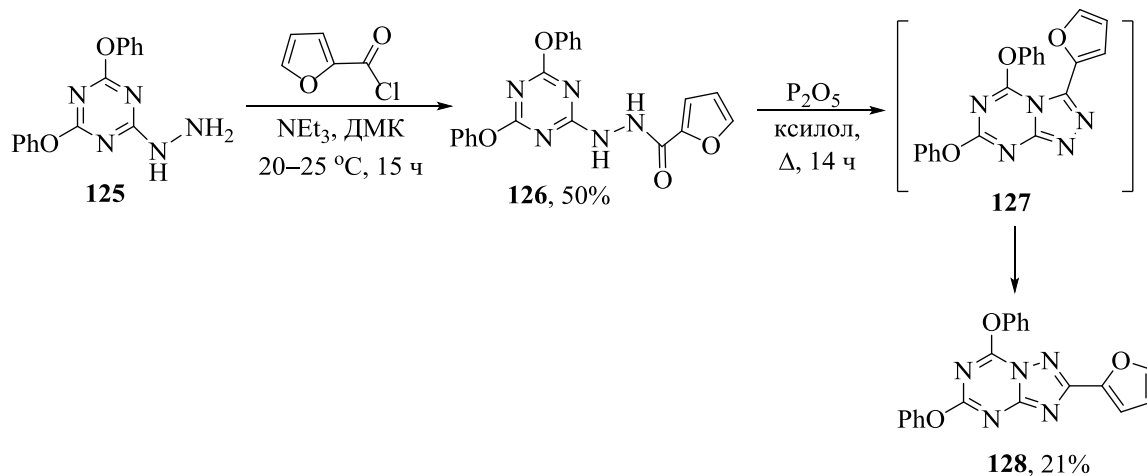
Схема 51



R = H, R¹ = NMe₂ (**124a**, 50–60%); R = Me, R¹ = NMe₂ (**124b**, 50–60%);
 R = Me, R¹ = O(CH₂CH₂)₂N (**124c**, 50–60%); R = Ph, R¹ = NMe₂ (**124d**, 85%);
 R = 2-Cl-C₆H₄, R¹ = NMe₂ (**124e**, 87%); R = 4-MeOC₆H₄, R¹ = O(CH₂CH₂)₂N (**124f**, 30%);
 R = 2-O₂N-C₆H₄, R¹ = O(CH₂CH₂)₂N (**124g**, 85%)

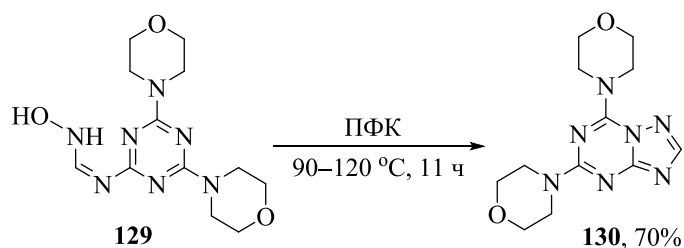
Синтез 2-(фуран-2-ил)-5,7-дифенил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазина **128** осуществляется через термическую гетероциклизацию триазина **126** с применением P_2O_5 в качестве дегидратирующего агента [60]. Образование целевого продукта **128** включает перегруппировку Димрота [4,3-*a*]-аннелированного изомера **127** [3] (схема 52).

Схема 52



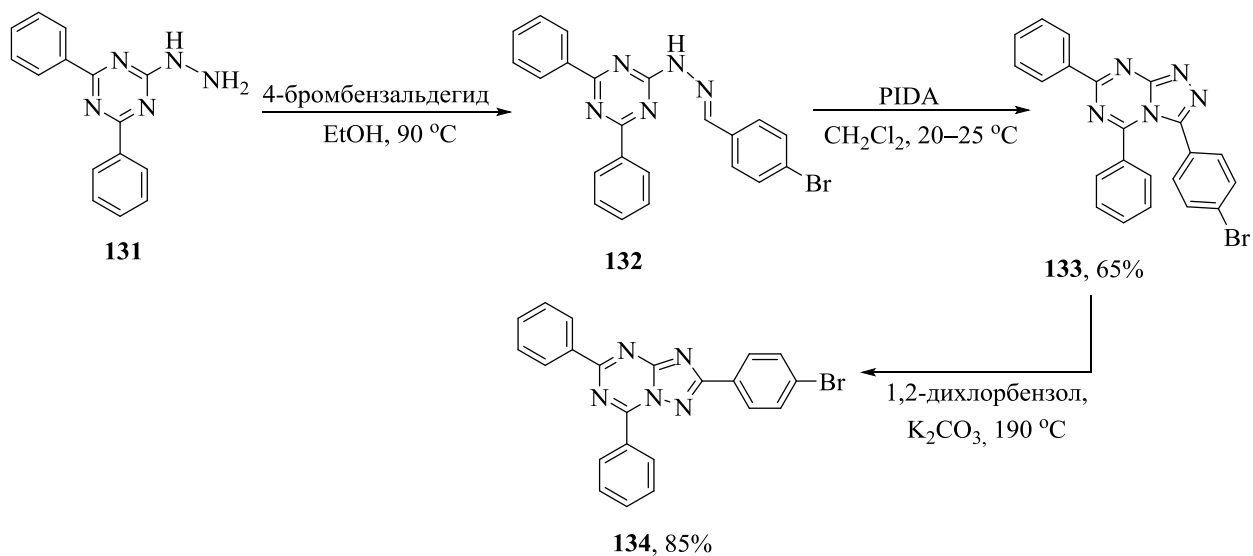
Дегидратацией триазина **129** под действием полифосфорной кислоты получают 5,7-диморфоллил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин **130** [61,62] (схема 53).

Схема 53



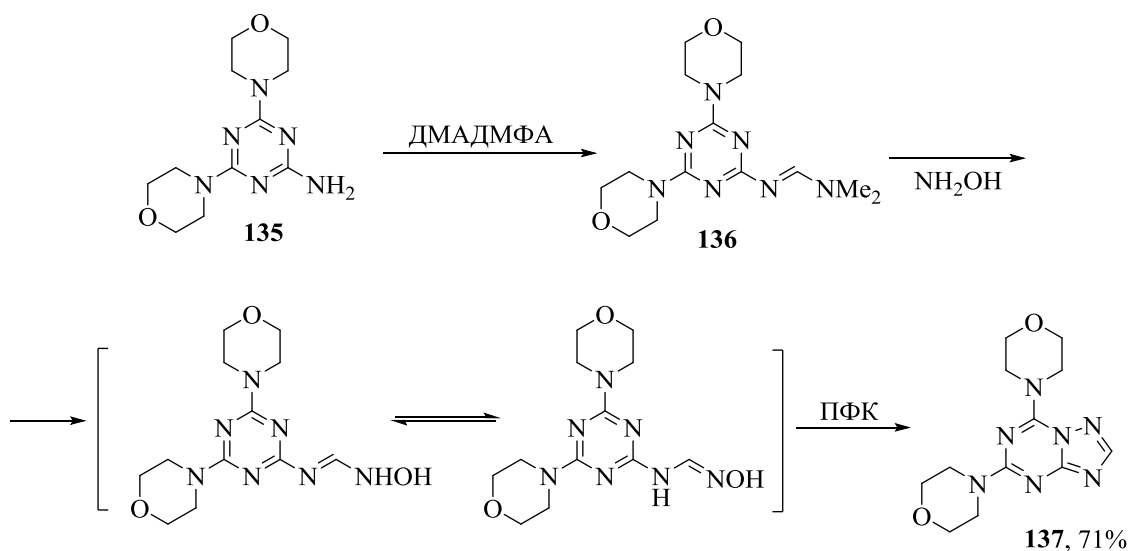
2,5,7-Триарил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин **134** получают окислительной циклизацией гидразона **132** действием PIDA в дихлорметане с образованием 3-(4-бромфенил)-5,7-дифенил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазина **133**, который в 1,2-дихлорбензоле при температуре 190 °С в присутствии поташа подвергается перегруппировке Димрота с образованием [1,5-*a*]-аннелированного продукта **134** [63] (схема 54).

Схема 54



Реакция на основе аминопроизводного 1,3,5-триазина **135** с диметилацеталем *N,N'*-диметилформамида приводит к замещенному формамидину **136**, который под действием гидроксиламина был превращен в амидоксим, подвергающийся внутримолекулярной циклизации в среде полифосфорной кислоты в [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин **137** [61,62] (схема 55).

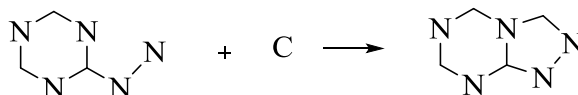
Схема 55



1.1.2.2. Реакции гетероциклизации гидразино-1,3,5-триазинов с одноуглеродными синтонами

[4+1]-Гетероциклизация 2-, 4- или 6-гидразинопроизводных 1,3,5-триазинов при участии одноуглеродных синтонов приводит к формированию двух связей цикла 1,2,4-триазола (схема 56).

Схема 56

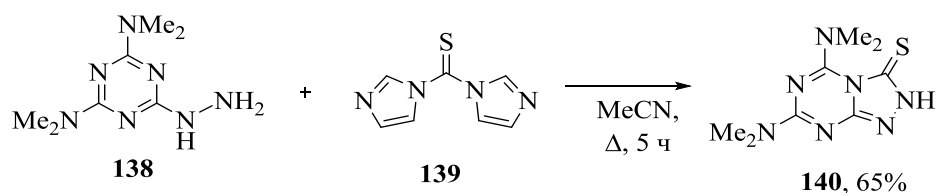


В качестве одноуглеродных синтонов могут быть использованы карбоновые кислоты, сложные эфиры, ангидриды и хлорангидриды кислот, эфиры хлоругольной кислоты, сероуглерод и др.

Гидразино-1,3,5-триазины в качестве исходных соединений используют для синтеза [1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов. Однако выделить нестабильные [4,3-*a*]-интермедиаты не всегда возможно из-за перегруппировки Димрота, которая происходит в условиях реакции и приводит к образованию термодинамически более стабильных [1,5-*a*]-изомеров [64].

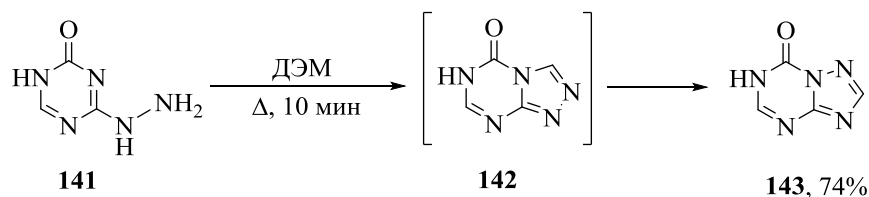
Взаимодействие гидразино-1,3,5-триазина **138** с тиокарбонилдиимидазолом **139** в ацетонитриле при нагревании дает 5,7-дизамещенный [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]-[1,3,5]триазин-3(2*H*)-тион **140** с выходом 65% [65] (схема 57).

Схема 57



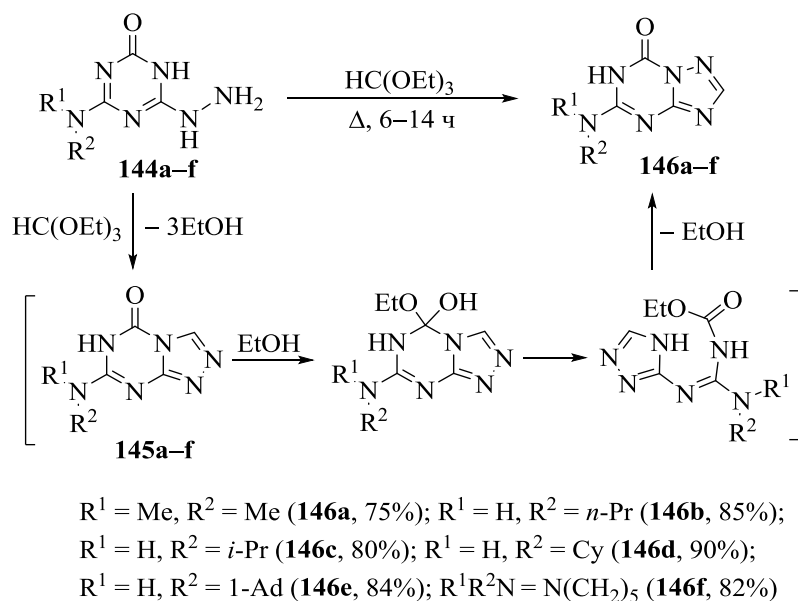
Реакция 4-гидразинопроизводного 1,3,5-триазин-2-она **141** с ДЭМ при нагревании протекает через образование промежуточного [1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазина **142**, который далее перегруппировывается в [1,5-*a*]-изомер **143** [66] (схема 58).

Схема 58



Показано [67], что реакция гидразинопроизводных **144a–f** с избытком этилортоформиата при кипячении дает 5-азагуанидины **146a–f** с хорошим выходом. Первоначально образующиеся [1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазины **145a–f** подвергаются изомеризации с образованием [1,5-*a*]-производных **146a–f** через перегруппировку Димрота, которая ускоряется под действием выделяющегося на первой стадии этанола (схема 59).

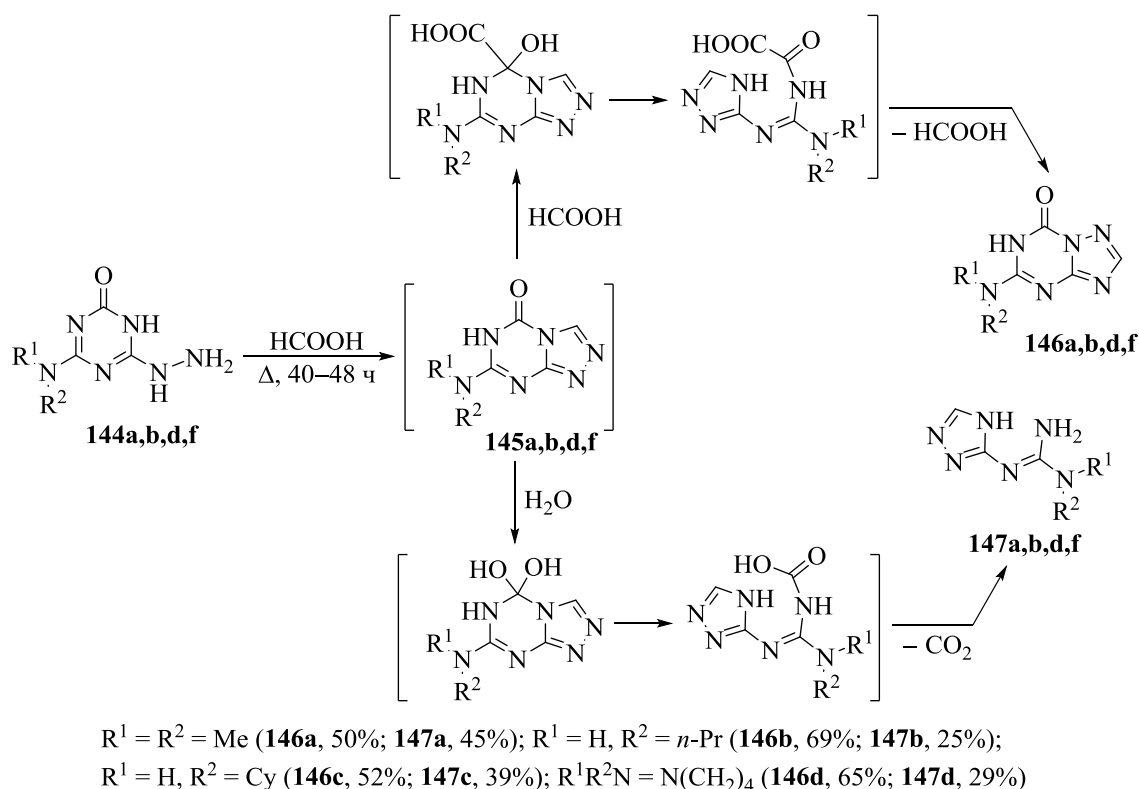
Схема 59



Было обнаружено, что при кипячении 6-аминозамещенных 4-гидразино-1,3,5-триазин-2(1*H*)-онов **144a,b,d,f** с концентрированной муравьиной кислотой, наряду с ожидаемыми 5-аминозамещенными [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7-онами **146a,b,d,f**, образуются *N*-триазолилгуанидины **147a,b,d,f** с хорошими выходами [68]. Это объясняется предложенным механизмом, по которому вода конкурирует с формиатом при нуклеофильной атаке по карбонильной группе в промежуточном соединении **145a,b,d,f** на этапе перегруппировки Димрота. Предложенный механизм подтверждается реакциями с использованием водной муравьиной кислоты в качестве среды: увеличение содержания воды резко смещает соотношение продуктов в сторону гуанидинов **147a,b,d,f**.

Дополнительным подтверждением предложенного пути реакции является гидролиз [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7-она **146a** в 80%-ном водном растворе муравьиной кислоты с образованием исключительно продукта **147a** [68] (схема 60).

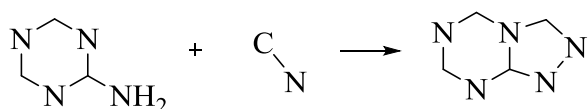
Схема 60



1.1.2.3. Фотореакции азидо-1,3,5-триазинов с нитрилами

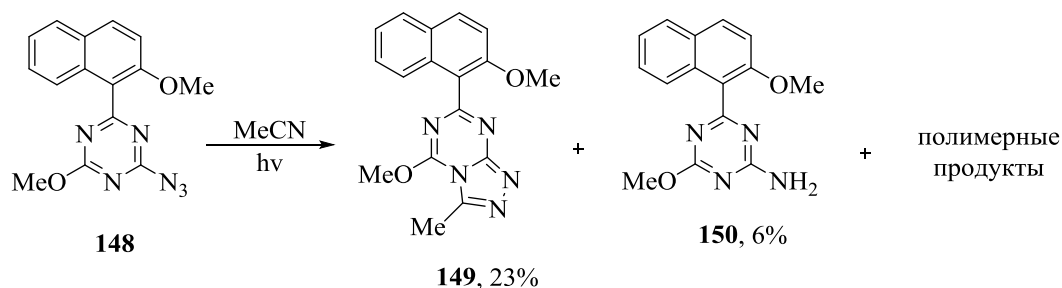
В литературе описано всего лишь несколько примеров фотохимической реакции азидо-1,3,5-триазинов как предшественников соответствующих нитренов с нитрилами (схема 61).

Схема 61



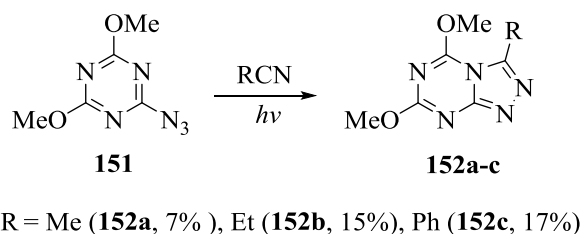
Фотолиз азидо(1-нафтил)-1,3,5-триазина **148** в ацетоне или ацетонитриле дает соответствующий продукт циклоприсоединения **149**, аминотриазин **150** и неидентифицированные полимерные продукты [69] (схема 62).

Схема 62



При фотолизе азида-1,3,5-триазина **151** в среде нитрилов образуются триазолотриазины **152a-c** [70] (схема 63).

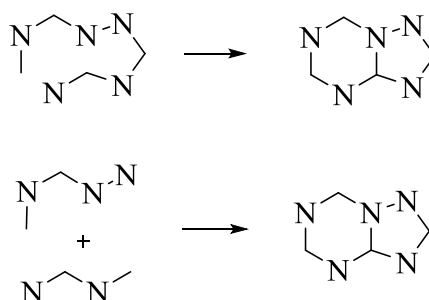
Схема 63



1.1.3. Формирование системы [1,2,4]триазола[1,3,5]триазина на основе реакций с одновременным образованием двух гетероциклов

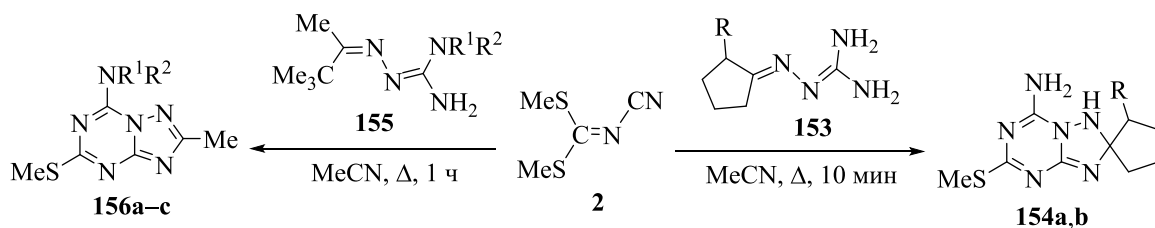
В литературе описано всего несколько примеров таких циклизаций (схема 64).

Схема 64



Диаминотиленгидразоны циклических кетонов **153** реагируют с диметил-*N*-цианодитиокарбоимидом **2** с образованием спиросоединений **154a,b** [71]. В ходе реакции цианопроизводного **2** с диаминотиленгидразонами **155** наблюдается потеря *трет*-бутильной группы с образованием триазолотриазинов **156a-c** (схема 65).

Схема 65



$\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{H}$ (**156a**, 92%);

$\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{H}$ (**156b**, 61%);

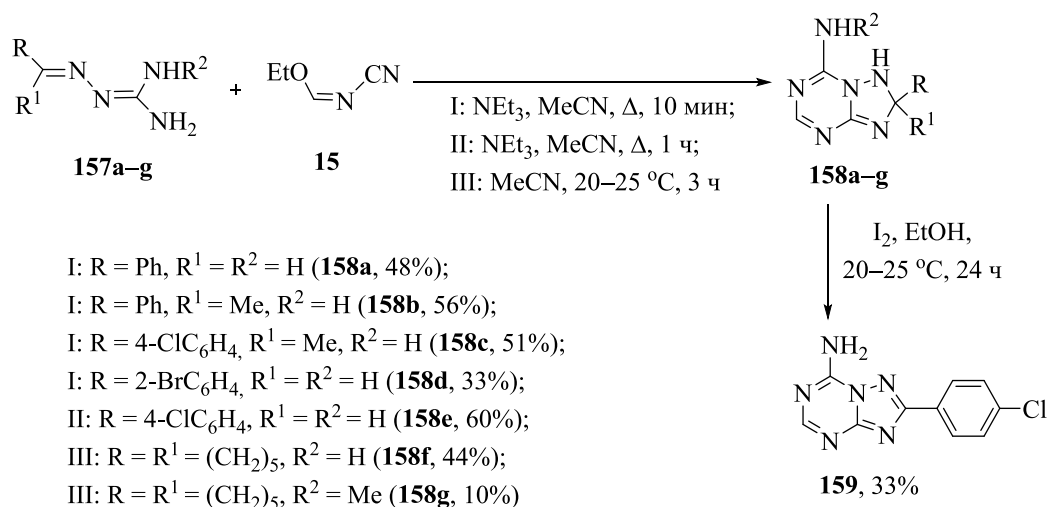
$\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{Me}$ (**156c**, 53%)

$\text{R} = \text{H}$, (**154a**, 74%);

$\text{R} = \text{Me}$, (**154b**, 64%)

Реакцией диаминометиленигидразонов **157a–g** с этил-*N*-цианоформимидатом **15** получают 1,2-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазины **158a–g**, окисление которых обеспечивает доступ к 7-амино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинам **159** [71,72] (схема 66).

Схема 66



1.2. Методы синтеза и химические свойства динитрометил-1,3,5-триазинов

Поскольку в ходе выполнения данного исследования динитрометильные производные [1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов предполагалось синтезировать из динитрометил-1,3,5-триазинов, в литературном обзоре отдельно рассматриваются способы их получения. Кроме того, в последующих трансформациях потенциально может затрагиваться сама динитрометильная группа в [1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинах, в связи с чем также рассматриваются реакции функционализации и трансформации с участием динитрометил-1,3,5-триазинов.

1.2.1. Денитрование тринитрометил-1,3,5-триазинов

Характерной реакцией тринитрометильных производных в присутствии различных нуклеофилов является замещение нитрогруппы, приводящее в результате окислительно-восстановительной реакции к динитрокарбанионам. Это является следствием накопления электроноакцепторных нитрогрупп у одного атома углерода, что приводит к увеличению на нем положительного заряда и делает его центром нуклеофильной атаки.

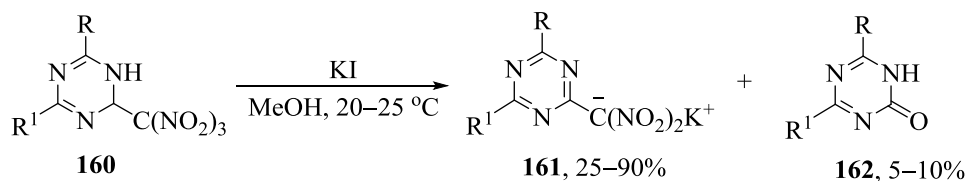
Для превращения тринитрометильной группы в динитрометильную в алифатическом ряду используется широкий ряд реагентов и систем: калиевые соли 2-нитропропана, 2,4-пентандиона или 1-бутантиола [73], йодид калия [74,75], *n*-бутиллитий [73], гидразин [76] или пероксид водорода в щелочной среде [76,77], бромистоводородная [78] и надазотистая кислоты [79,80].

В отличие от тринитрометильных соединений алифатического ряда особенностью тринитрометил-1,3,5-триазинов является наличие двух электронодефицитных центров, каждый из которых может быть объектом для нуклеофильной атаки: атом углерода цикла 1,3,5-триазина, соединенный с тринитрометильной группой, и атом углерода самой тринитрометильной группы.

Большинство нуклеофилов, успешно используемых для денитрования в алифатическом ряду (производные гидразина, нитрит-, тиолят-анионы), в случае тринитрометил-1,3,5-триазинов реагируют по атому углерода цикла, приводя к замещению тринитрометильной группы [81–84]. Таким образом, для достижения целевого результата при денитровании тринитрометил-1,3,5-триазинов необходимо использовать реагент, являющийся, с одной стороны, как можно более слабым нуклеофилом, а с другой стороны, не обладающий свойствами сильной кислоты. Предложенная в 1961 году Гловером и Камлетом система «йодид калия-метанол» наиболее полно соответствует таким требованиям [75].

Использование различных денитрующих агентов (бромид и йодид калия в трифторуксусной кислоте, бромистоводородная кислота и гидразинсульфат) при денитровании 2,4,6-трис(тринитрометил)-1,3,5-триазина не дает положительных результатов [85]. В то же время реакция тринитрометил-1,3,5-триазинов **160** с йодидом калия в метаноле приводит к получению калиевых солей динитрометил-1,3,5-триазинов **161** с выходом 25–90% и 4,6-дизамещенных-1,3,5-триазин-2(1*H*)-онов **162** (схема 67).

Схема 67



R, R¹ = NH₂, NHMe, NHEt, NHPr, NH-*i*-Pr, NMe₂, NEt₂, N(CH₂)₄, N(CH₂)₅, N(CH₂)₆, N(CH₂CH₂)₂O, N(CH₂CH₂)₂NH, N(CH₂CH₂)₂NMe, N₃, OMe, OEt, OPr, O-*i*-Pr, OCy, OPh, OC₆H₄X; (X = *o*-, *m*-, *p*-Cl, Br, I, Me, CO₂Me, NO₂)

Продолжительность реакции определяется реакционной способностью тринитрометил-1,3,5-триазинов **160**, которая зависит от характера заместителей R и R¹ в цикле и уменьшается в ряду: 2,4-(ArO)₂ – (3–6 ч) < 2,4-(AlkO)₂ – (20–28 ч) < 2-ArO-4-NRR' – (40–45 ч) ≈ 2-AlkO-4-NRR' – (45–50 ч) < 2,4-(NRR')₂ – (95–100 ч). Акцепторный характер 1,3,5-триазинового цикла позволяет значительно ускорить реакцию денитрования тринитрометильной группы по сравнению с алифатическими тринитрометильными производными, для которых продолжительность реакции в сопоставимых условиях на порядок выше [86]. Наличие донорных заместителей, таких как алкокси-, арилокси- и, в особенности, аминогруппы, снижают акцепторное влияние цикла 1,3,5-триазина, что приводит к дезактивации тринитрометильной группы, и затруднению нуклеофильной атаки иодид-ионом [86–88].

Выходы калиевых солей динитрометил-1,3,5-триазинов увеличиваются в той же последовательности: 2,4-(ArO)₂ – (25–45%) < 2,4-(AlkO)₂ – (40–60%) < 2-ArO-4-NRR' – (70–80%) ≈ 2-AlkO-4-NRR' – (70–80%) < 2,4-(NRR')₂ – (85–90%) [86]. Такой порядок изменения выхода объясняется протеканием побочных процессов, обусловленных нуклеофильным замещением тринитрометильной группы в исходных соединениях **160**. Снижение выходов солей динитрометил-1,3,5-триазинов **161** происходит вследствие взаимодействия выделяющегося в реакции нитрит-аниона с исходными тринитрометил-1,3,5-триазинами **160** и образованием побочных 4,6-дизамещенных-1,3,5-триазин-2(1*H*)-онов **162**.

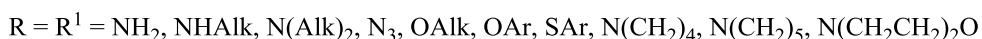
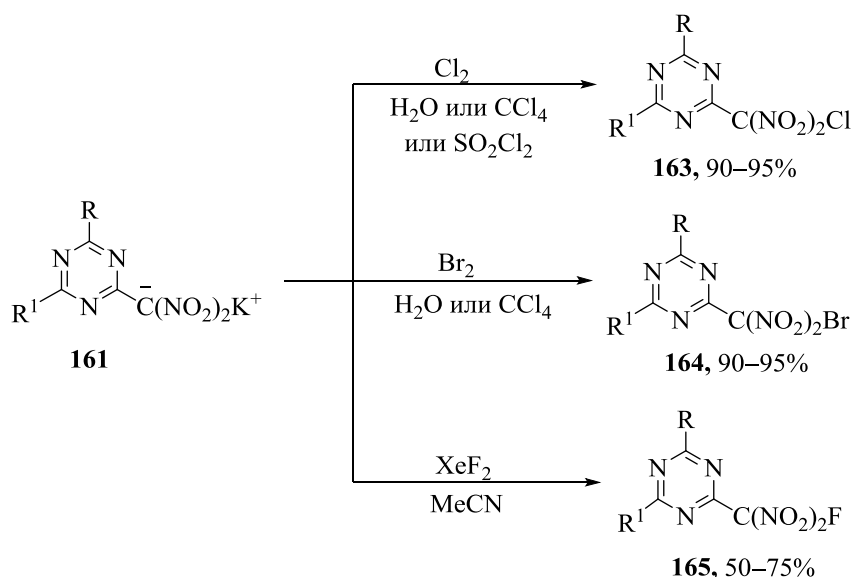
1.2.2. Реакции 1,3,5-триазилидинитрокарбанионов с сохранением и трансформацией динитрометильного фрагмента

Одной из задач представленного исследования является изучение взаимодействия динитрометильных производных [1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов с электрофильными агентами. Поскольку в случае солей 5-

динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов динитрометанидный фрагмент потенциально может быть центром электрофильной атаки, в литературном обзоре на примере динитрометил-1,3,5-триазинов рассматриваются реакции, протекающие по этому реакционноспособному фрагменту. При этом известные превращения можно условно разделить на два типа: а) с сохранением динитрометильного фрагмента и образованием замещенных динитрометильных производных, и б) с трансформацией динитрометильного фрагмента в различные функциональные группы и гетероциклические структуры.

Хлорирование, бромирование, фторирование солей динитрометил-1,3,5-триазинов **161** приводит к соответствующим галогендинитрометильным производным **163–165** [86,89,90] (схема 68).

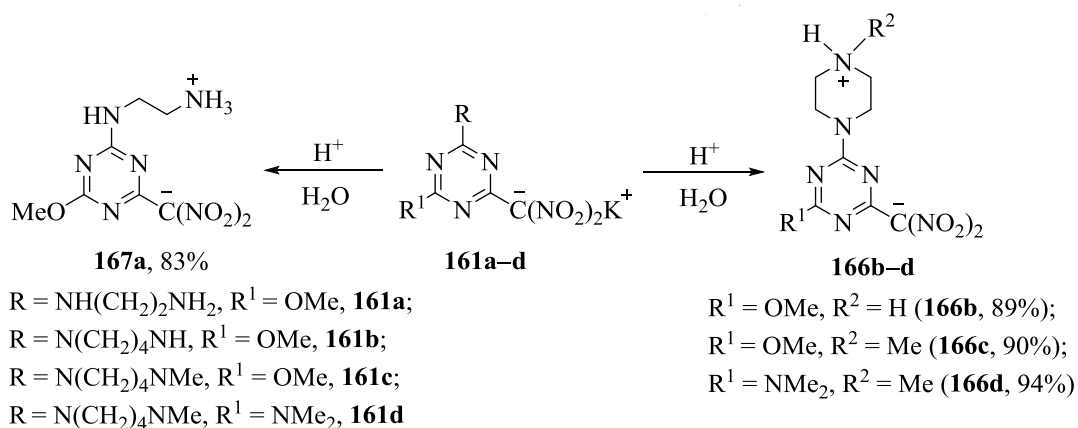
Схема 68



Стандартный метод хлорирования калиевых солей **161a–d** в соответствующие хлор-динитрометил-1,3,5-триазины хлором в воде или четыреххлористом углероде [91,92], который ранее использовался для получения других хлор-динитрометил-1,3,5-триазинов [89], оказался неэффективным. В результате хлорирования солей **161a–d** образуется сложная смесь, содержащая *N*-хлораминопроизводные наряду с другими продуктами.

Для предотвращения образования *N*-хлораминопроизводных из калиевых солей **161a–d** используют цвиттер-ионные соли **166b–d**, **167a** в которых аминогруппа находится в протонированной форме [93] (схема 69).

Схема 69



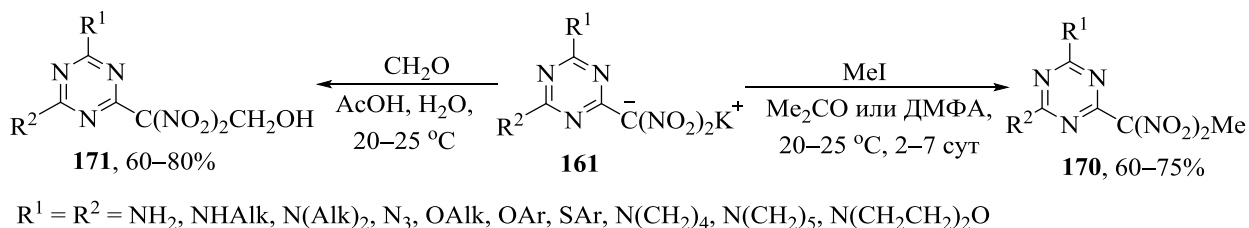
Хлорирование цвиттер-ионных солей **167a**, **166b–d** в четыреххлористом углероде протекает исключительно по динитрометильной группе и, что примечательно, дает непосредственно целевые соли – хлоргидраты 2,4-дизамещенных 6-хлординитрометил-1,3,5-триазинов **168a**, **169b–d** (схема 70).

Схема 70



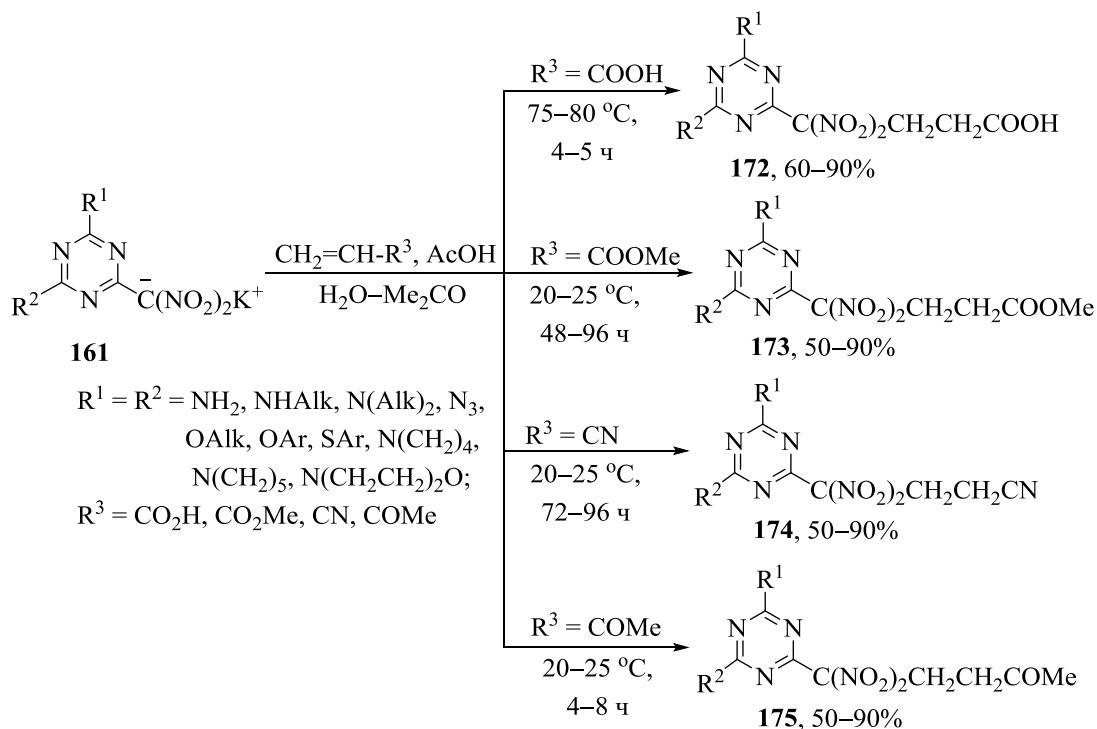
Алкилирование метилиодидом в среде апротонных растворителей сопровождается образованием динитроэтил-1,3,5-триазинов **170** [94]. Присоединение 1,3,5-триазинилдинитрокарбаниона к карбонильной группе формальдегида по реакции Анри приводит к образованию динитроспиртов **171**. Высшие альдегиды вовлечь в эту реакцию не удалось [94] (схема 71).

Схема 71



Взаимодействие калиевых солей **161** с акриловой кислотой, метилакрилатом, акрилонитрилом и метилвинилкетон по реакции Михаэля протекает в условиях кислотного катализа в водной или водно-ацетоновой среде при 20–80 °С с образованием производных 4-(1,3,5-триазирил)-4,4-динитробутановой кислоты **172–174** и 5,5-динитро-5-(1,3,5-триазирил)пентан-2-онов **175** [95–98] (схема 72).

Схема 72



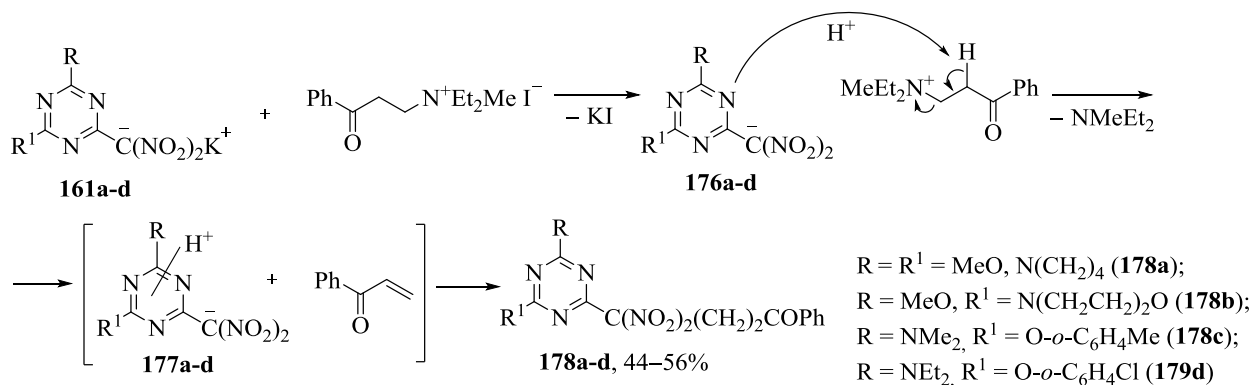
Не удалось осуществить взаимодействие солей динитрометил-1,3,5-триазинов **161** с метиловыми эфирами метакриловой и кротоновой кислот, что, предположительно обусловлено стерическими препятствиями заместителей в α - и β -положениях [86].

При использовании ряда алкилирующих агентов (EtI, PrI, *i*-PrI, 20–50 °С, выдержка до 7 суток) продукты алкилирования выделить не удастся. С другими реагентами ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{I}$, 1-AdCOCH₂Br, BnCl при 50–120 °С) происходит образование нестабильных нитроновых эфиров и сложной многокомпонентной смеси, разделить которую не удастся [86].

В некоторых случаях в реакции Михаэля можно использовать четвертичные аммониевые соли оснований Манниха [99]. В реакции солей динитрометил-1,3,5-триазина **161a-d** с иодидом (2-бензоилэтил)метилдиэтиламмония первоначально образуется нерастворимая в воде четвертичная аммониевая соль динитрометил-1,3,5-триазина **176a-d**. После элиминирования метилдиэтиламина по реакции Гофмана промежуточно

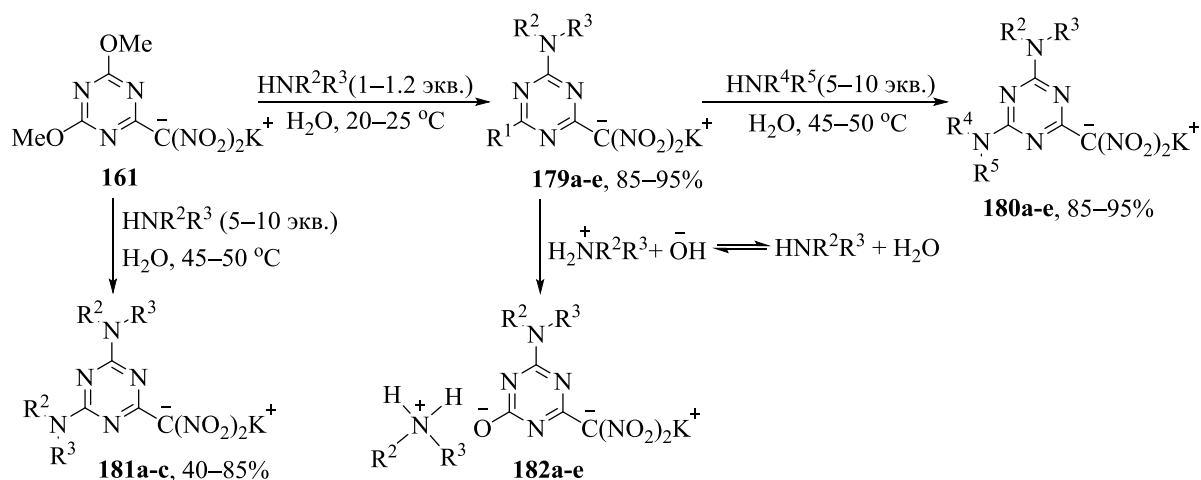
образующийся фенилвинилкетон в реакции с 1,3,5-триазилилдинитрокарбанионом **177a-d** дает 3-триазилил-3,3-динитропропил(фенил) кетоны **178a-d** (схема 73).

Схема 73



Соли алкокси(арилокси)динитрометил-1,3,5-триазинов **161** являются удобными исходными соединениями для введения аминогрупп в 1,3,5-триазиновый цикл. Ионизированная динитрометильная группа, несущая отрицательный заряд, защищена от нуклеофильной атаки, поэтому при действии нуклеофильных агентов, таких как амины, замещению подвергаются алкокси- и арилоксигруппы, а динитрометильная группа остается неизменной. Замещение одной алкокси(арилокси)группы происходит в водной среде в мягких условиях (20–25 °С, 1–1.2 экв. амина) с образованием солей 2-алкокси(арилокси)-4-амино-6-динитрометил-1,3,5-триазинов **179a-e** с высоким выходом [86,87] (схема 74).

Схема 74



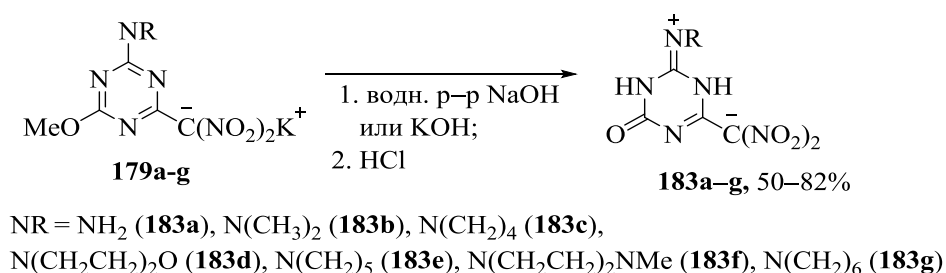
$\text{R}^1 = \text{OMe}, \text{NR}^2\text{R}^3 = \text{NH}_2$ (**179a**), $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (**179b**), $\text{N}(\text{CH}_2)_4$ (**179c**), (**179d**), $\text{N}(\text{CH}_2)_5$ (**179e**);
 $\text{NR}^4\text{R}^5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{NR}^2\text{R}^3 = \text{NH}_2$, (**180a**), $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (**180b**), $\text{N}(\text{CH}_2)_4$ (**180c**), $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ (**180d**), $\text{N}(\text{CH}_2)_5$ (**180e**);
 $\text{NR}^2\text{R}^3 = \text{NH}_2$ (**181a**), $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (**181b**), NHCH_3 (**181c**);
 $\text{NR}^2\text{R}^3 = \text{NHCH}_3$ (**182a**), $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (**182b**), $\text{N}(\text{CH}_2)_4$ (**182c**), $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ (**182d**), $\text{N}(\text{CH}_2)_5$ (**182e**)

В апротонных растворителях (ацетонитрил, ДМСО, ДМФА) и спиртах (метанол, этанол) реакция даже при повышенной температуре (60–80 °С) протекает с очень низкой скоростью, что не позволяет осуществить препаративный синтез солей 2-алкокси(арилокси)-4-амино-6-динитрометил-1,3,5-триазинов. Эти данные свидетельствуют о катализе водой реакции замещения алкокси(арилокси)групп аминами в 1,3,5-триаминах [100]. В солях 2-алкокси(арилокси)-4-амино-6-динитрометил-1,3,5-триазинов **179a-e** вследствие электронодонорного эффекта аминогрупп, реакционная способность алкокси(арилокси)групп к замещению аминами закономерно ниже. Однако в более жестких условиях (45–50 °С, 5–10 экв. амина) замещается вторая алкокси(арилокси)группа с образованием солей 2,4-диамино-6-динитрометил-1,3,5-триазинов **180a-e**, **181a-c** [86,87,101].

В качестве достоинств описанного метода авторы работ [86,87,102] отмечают высокую селективность постадийного замещения алкокси(арилокси)групп и возможность введения самых разнообразных алкиламиногрупп в разном сочетании в цикл 1,3,5-триамина, связанный с динитрометильной группой. Отмечалось [86], что эти реакции сопровождаются побочным процессом гидролиза алкокси(арилокси)групп с образованием солей **182a-e**. В качестве реагента при этом выступает гидроксид-ион, образующийся по равновесной реакции амина с водой. С увеличением концентрации амина концентрация гидроксид-иона увеличивается, и скорость гидролиза алкокси(арилокси)группы становится сопоставимой со скоростью замещения алкокси(арилокси)группы на аминную. Вследствие этой побочной реакции наблюдается снижение выхода диаминных солей **180a-e** до 40–60% против 85–95% при получении моноаминных солей **179a-e**.

Гидролиз алкоксигруппы в солях **179a-g** осуществляется препаративно под действием разбавленных растворов щелочей с выделением продуктов в виде цвиттер-ионных солей **183a-g** [86,103] (схема 75).

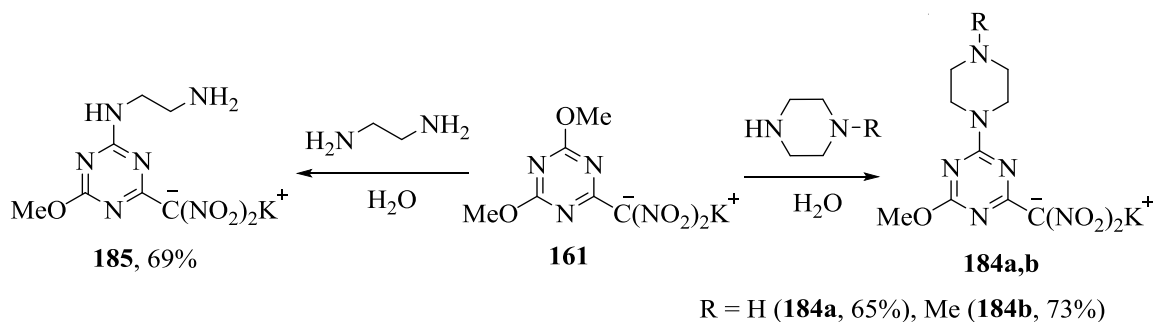
Схема 75



Для введения диаминового заместителя в цикл 1,3,5-триамина используют реакцию замещения метоксигруппы в калиевой соли 2,4-диметокси-6-динитрометил-1,3,5-триамина

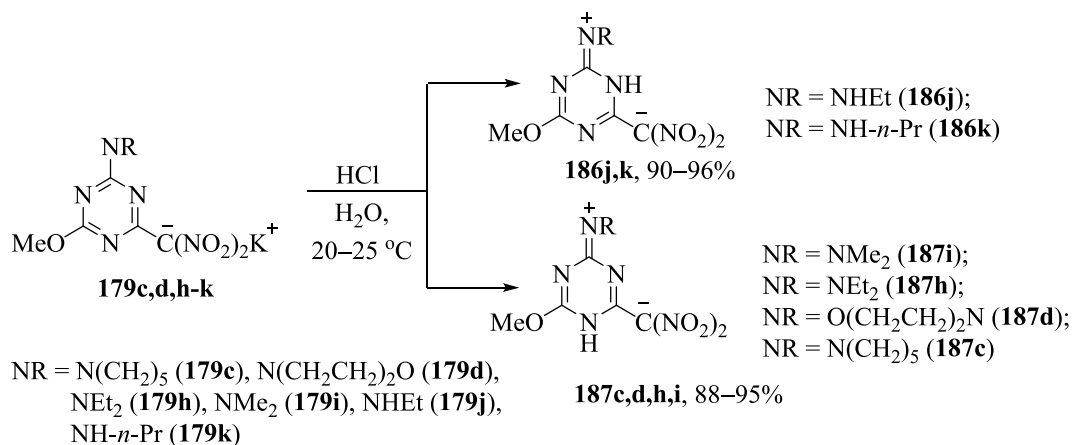
161 различными алифатическими диаминами (этилендиамин, пиперазин и *N*-метилпиперазин) [104]. Реакция протекает селективно с замещением одной метоксигруппы в соединении **161** с образованием соответствующих калиевых солей 2-амино-4-метокси-6-динитрометил-1,3,5-триазинов **184a,b** и **185** с высокими выходами [93] (схема 76).

Схема 76



Интересные соединения цвиттер-ионного строения **186j,k**, **187c,d,h,i** образуются при взаимодействии калиевых солей динитрометил-1,3,5-триазинов **179c,d,h-k** содержащих в качестве одного из заместителей аминогруппу, с разбавленными кислотами [86,105,106] (схема 77).

Схема 77

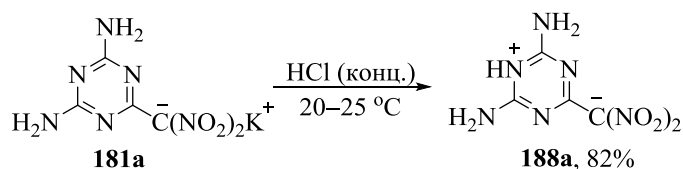


Существенное влияние на строение полученных соединений оказывает экзоциклическая аминогруппа. По данным РСА, при наличии атома водорода у экзоциклического атома азота аминогруппы протон локализуется на атоме азота цикла между аминной и динитрометильной группами. При наличии вторичной аминогруппы протон локализуется на атоме азота между динитрометильной и

алкокси(арилокси)группой. Локализация протона на атоме азота цикла приводит к значительным, в сравнении с калиевыми солями **179**, изменениям в геометрии цикла 1,3,5-триазина и полному изменению конформации динитрометильного фрагмента. При этом одна из нитрогрупп лежит в плоскости цикла, а вторая группа сильно вывернута из плоскости цикла. Такая структура динитрометильной группы является уникальной и кардинально отличается от структуры динитрометильной группы в солях динитрометиленовых производных [86,106].

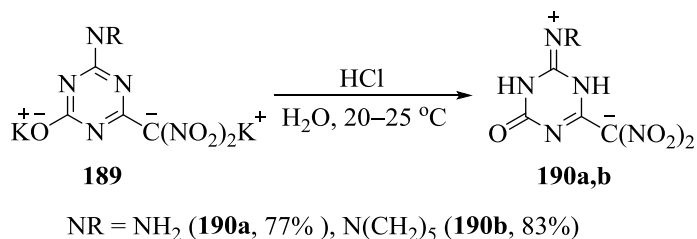
Из калиевой соли 2,4-диамино-6-динитрометил-1,3,5-триазина **181a** при обработке кислотой образуется цвиттер-ионный (2,6-диамино-1,3,5-триазин-1-ий-4-ил)-динитрометанид **188a** [105] (схема 78).

Схема 78



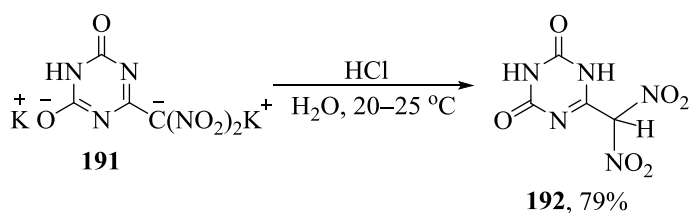
При подкислении солей гидрокситриазинов **189** лактимная форма переходит в лактамную и образуются цвиттер-ионные (4-оксо-6-имино-1,4,5,6-тетрагидро-1,3,5-триазин-2-ил)динитрометаниды **190a,b** [103,105,106] (схема 79).

Схема 79



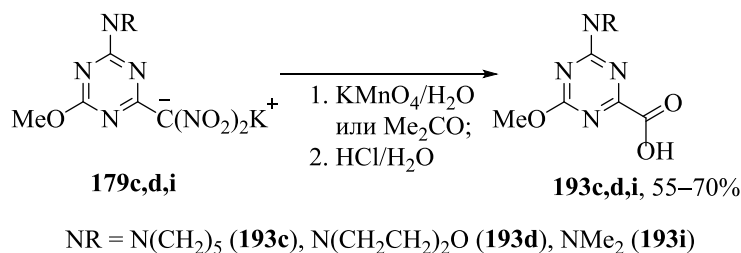
С другой стороны, из дигидроксисоединения **191** в среде 10%-ной соляной кислоты образуется 6-динитрометил-1,3,5-триазин-2,4(1*H*,3*H*)-дион **192** [103,105,106] (схема 80).

Схема 80



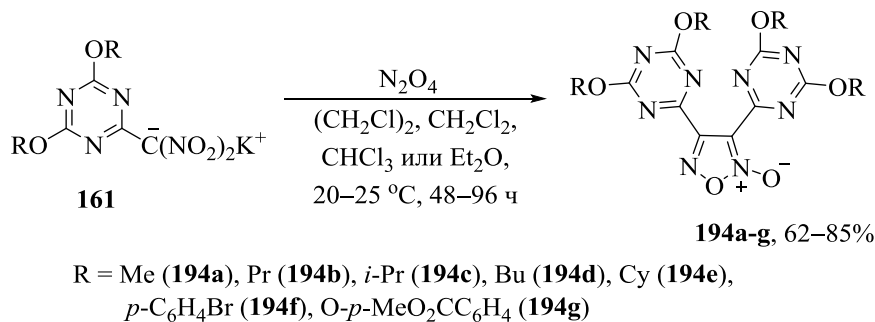
Динитрометильная группа в 1,3,5-триазилах обладает большим синтетическим потенциалом не только с точки зрения ее функционализации, но и с точки зрения превращения в другие функциональные группы и гетероциклы. Так, реакция солей **179c,d,i** с перманганатом калия приводит к трансформации динитрометильной группы в карбоксильную с образованием 1,3,5-триазилилкарбоновых кислот **193c,d,i** [86] (схема 81).

Схема 81



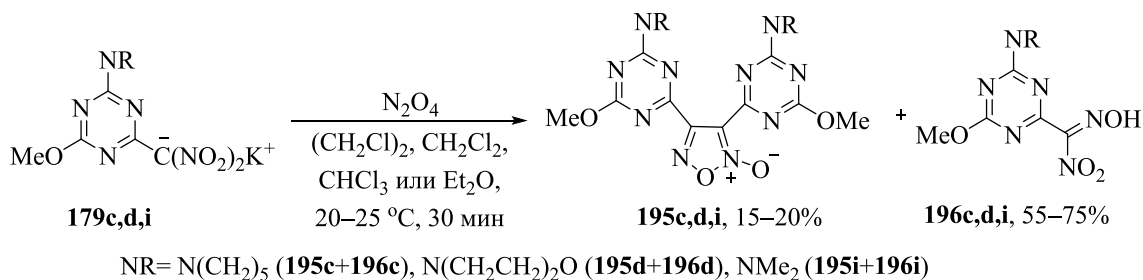
В случае реакции 1,3,5-триазилидинитрокарбанионов с тетраоксидом азота результат зависит от типа заместителей в цикле 1,3,5-триазина [86,107–109]. Из солей алкокси(арилокси)динитрометил-1,3,5-триазинов **161** образуются исключительно фуроксаны **194a–g** [107] (схема 82).

Схема 82



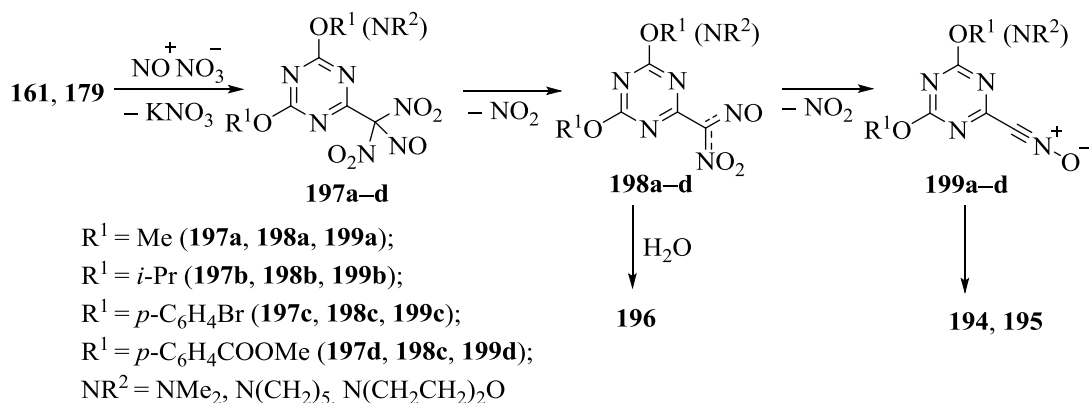
При наличии аминогруппы в цикле 1,3,5-триазина **179c,d,i** помимо фуроксанов **195c,d,i** образуются 1,3,5-триазилидинитроловые кислоты **196c,d,i** [108,109] (схема 83).

Схема 83



По мнению авторов работы [86], реакция начинается с взаимодействия 1,3,5-триазилилдинитрокарбанионов **161**, **179** с катионом нитрозония. Быстрое отщепление группы NO₂ от динитронитрозопроизводного **197a–d** препятствует его окислению до тринитрометильного производного 1,3,5-триазина, хотя такие примеры описаны в ароматическом ряду [110,111]. При повторном отщеплении NO₂ группы образуются нитрилоксиды **199a–d**, димеризующиеся в фуроксаны **194**, **195**. Промежуточно образующиеся 1,3,5-триазилилнитронитрозометильные радикалы могут отрывать водород от присутствующей в реакционной смеси воды, при этом образуются 1,3,5-триазилилнитроловые кислоты **196** (схема 84).

Схема 84

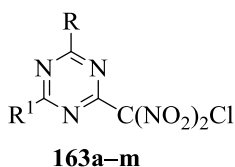


1.3. Биологическая активность производных динитрометил-1,3,5-триазинов и [1,2,4]-триазоло[1,3,5]триазинов

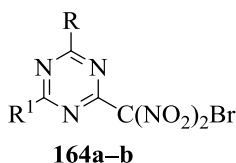
Производные 1,3,5-триазина активно исследуются как противоопухолевые агенты [112–119]. Была изучена противоопухолевая активность различных производных 1,3,5-триазина, содержащих этиленминные заместители, метильных и метилольных производных 2,4,6-триамино-1,3,5-триазина и их аналогов, азааналогов природных пиримидиновых нуклеозидов, а также конденсированных пиразоло-, имидазо-, триазоло[1,3,5]триазинов. Производные 1,3,5-триазина проявляют различные виды биологической активности, включая диуретическую, сосудорасширяющую, гипотензивную, анальгетическую, седативную), и эффективны при лечении нервно-психологических заболеваний, сердечно-сосудистых и воспалительных процессов [120]. В последние годы производные 1,3,5-триазина широко исследуются в качестве антагонистов рецепторов и ингибиторов ферментов [121–125]. Некоторые производные 1,3,5-триазина уже применяются в медицинской практике как лекарственные препараты [120,126,127]. В

работах [128–133] изучалось практическое применение производных 1,3,5-триазины в качестве химических средств защиты растений. Результаты изучения биологической активности (цитотоксической, противовирусной, NO-донорной, фунгицидной) функциональных динитрометильных производных 1,3,5-триазины представлены ниже.

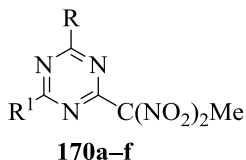
Была изучена цитотоксическая активность динитроэтил-1,3,5-триазинов **170a–f**, 2-(1,3,5-триазинил)-2,2-динитроэтанолов **171a–e**, метиловых фиоров и нитрилов 4-(1,3,5-триазинил)-4,4-динитробутановой кислоты **173a–c** и **174a,b**, хлор(бром)динитрометил-1,3,5-триазинов **163a–m**, **164a,b** в отношении ряда линий раковых клеток (лейкемии, рака легких, рака толстой кишки, рака ЦНС, меланомы, рака яичников, рака почек, рака предстательной железы, рака груди) [86].



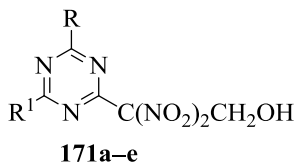
R = R¹ = O-*i*-Pr, **163a**; R = R¹ = OCH₂Ph, **163b**;
 R = NEt₂, R¹ = OMe, **163c**; R = NEt₂, R¹ = OEt, **163d**;
 R = NEt₂, R¹ = N₃, **163e**; R = NEt₂, R¹ = OPh, **163f**;
 R = R¹ = NEt₂, **163g**; R = NMe₂, R¹ = OMe, **163h**;
 R = NHEt, R¹ = OMe, **163i**; R = N(CH₂)₅, R¹ = OMe, **163j**;
 R = N(CH₂CH₂)₂O, R¹ = OMe, **163k**; R = R¹ = O-*i*-C₈H₁₇, **163l**;
 R = NMe₂, R¹ = O-*o*-C₆H₄Me, **163m**;



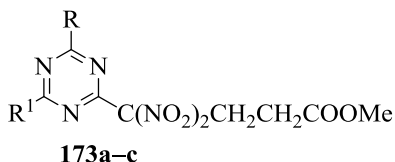
R = R¹ = O-*i*-C₇H₁₅, **164a**;
 R = NEt₂, R¹ = OMe, **164b**



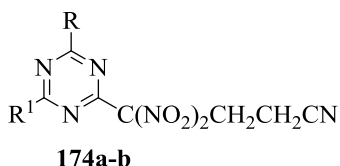
R = R¹ = O-*i*-Pr, **170a**; R = NEt₂, R¹ = O-*p*-C₆H₄NO₂, **170b**;
 R = R¹ = O-*m*-C₆H₄COOMe, **170c**; R = NEt₂, R¹ = OMe, **170d**;
 R = NHEt, R¹ = OMe, **170e**; R = N(CH₂CH₂)₂O, R¹ = OMe, **170f**



R = NEt₂, R¹ = OMe, **171a**; R = NMe₂, R¹ = N₃, **171b**;
 R = R¹ = NEt₂, **171c**; R = NMe₂, R¹ = OMe, **171d**;
 R = N(CH₂CH₂)₂O, R¹ = OMe, **171e**



R = NMe₂, R¹ = N₃, **173a**;
 R = NEt₂, R¹ = OMe, **173b**;
 R = NEt₂, R¹ = O-*o*-C₆H₄NO₂, **173c**



R = NMe₂, R¹ = N₃, **174a**;
 R = N(CH₂CH₂)₂O, R¹ = OMe, **174b**

Производные динитроэтил-1,3,5-триазинов **170a–f** и 2-(1,3,5-триазинил)-2,2-динитроэтанола **171a–e** проявляют умеренную цитотоксическую активность без явной селективности в отношении клеточных культур, относящихся к различным субпанелям. Наибольшей активностью из 1,3,5-триазинилдинитроэтанола обладает метокси-диэтиламинопроизводное **171a** (наиболее чувствительны к этому соединению лейкозные клетки и клетки рака толстой кишки $ИК_{50} = 10–80$ мкМ). Остальные 1,3,5-триазинилдинитроэтанола обладают слабым цитотоксическим действием в отношении всех клеточных линий. Для 1,3,5-триазинилдинитроэтанола характерно наличие неизбирательной цитотоксичности того же уровня. Соединения **170a,d,f** проявили широкий спектр цитотоксического действия. Наибольшей чувствительностью к 1,3,5-триазинилдинитроэтанолам обладают лейкозные клетки, клетки меланомы, рака яичника, груди и толстой кишки, наименьшей – клеточные линии субпанелей рака почек, предстательной железы и ЦНС [86].

Наибольшей цитотоксической активностью обладают нитрил **174b** и метиловый эфир **173b**. Они проявляют цитотоксическое действие на уровне $ИК_{50} = 10–60$ мкМ в отношении большинства клеточных линий опухолей человека (лейкозные клетки, клетки меланомы и рака толстой кишки, наименьшей клеточные линии субпанелей рака почек, ЦНС и предстательной железы).

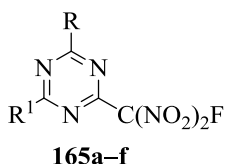
Результаты первичного скрининга хлординитрометил-1,3,5-триазинов **163a–m** характерна высокая цитотоксическая активность (на уровне $ИК_{50} = 0.1–30$ мкМ) в отношении большинства клеточных культур. Наиболее чувствительны к хлординитрометил-1,3,5-триазинов лейкозные клетки (для соединений **163c,e,k**, $ИК_{50} = 0.1–20$ мкМ), клеточные линии рака легких NCI-H522 (для соединений **163c,f,g,i,j**, $ИК_{50} = 0.1–5$ мкМ) и HOP-92 (**163e,f,i,j**, $ИК_{50} = 0.1–10$ мкМ). Активность остальных хлординитрометил-1,3,5-триазинов находится на уровне $ИК_{50} = 10–40$ мкМ. При этом бромдинитрометил-1,3,5-триазины **164a,b** практически не обладают цитотоксической активностью [86]. Таким образом, из всех испытанных динитрометил-1,3,5-триазинов хлординитрометил-1,3,5-триазины проявляют наибольшую цитотоксическую активность и являются наиболее перспективными для создания новых противоопухолевых препаратов.

В качестве перспективных соединений, показавших высокую противовирусную активность в отношении ортопоксвирусов человеческой, коровьей оспы и оспы обезьян можно отметить производные **170b,c**, а также **173c** [86].

В работах [128–133] исследовались производные 1,3,5-триазина в качестве пестицидов и гербицидов. Был исследован ряд галогендинитрометил-1,3,5-триазинов на

фунгицидную активность *in vitro* на шести грибах-патогенах: *Sclerotinia sclerotiorum* (S.s.) – возбудителей белых гнилей, *Fusarium oxysporum* (F.o.), *Fusarium maniliforme* (F.m.) – возбудителей фузариозов, *Bipolaris sorokiniana* (B.s.), – возбудителей корневых гнилей и *Venturia inaequalis* (V.i.) – возбудителей парши яблонь, *Rhizoctonia solani* (R.s.) – возбудителей ризоктониоза, где хлординитрометильные производные **163e,j,k,l,m** показали высокую активность [86].

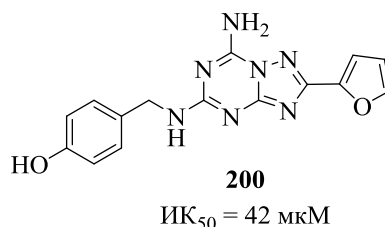
Динитрометил-1,3,5-триазины рассматриваются как потенциальный источник оксида азота NO. Принимая во внимание цитотоксическую активность NO-доноров [134,135], была исследована возможность отщепления NO в условиях электрохимического восстановления и под действием химических реагентов. Наиболее активными NO-донорами из исследованных соединений являются фтординитрометил-1,3,5-триазины **165a–f** [86].



R = NMe₂, R¹ = OMe, **165a**; R = N(CH₂CH₂)₂O, R¹ = OMe, **165b**;
R = NMe₂, R¹ = OPh, **165c**; R = NEt₂, R¹ = OMe, **165d**;
R = R¹ = NEt₂, **165e**; R = R¹ = NH-*n*-Pr, **165f**

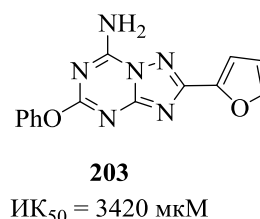
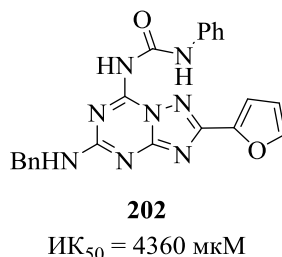
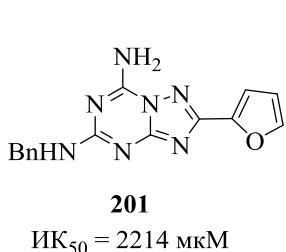
Исследования биологической активности [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинов проводятся, начиная с конца 70-х годов 20 века. В то же время данных по биологической активности производных [1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов в научной и патентной литературе не обнаружено. Основным направлением исследований является изучение [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинов в качестве нексантиновых ингибиторов аденозиновых рецепторов, в частности антагонистов аденозиновых рецепторов типа A_{2A}. Так как в центральной нервной системе аденозиновые рецепторы типа A_{2A} распространены достаточно широко, то применение ингибиторов такого типа рецепторов является перспективным при лечении разнообразных неврологических нарушений, таких как болезнь Паркинсона [136,137], депрессия, тревожность и различные цереброваскулярные заболевания, связанные с распространением сигналов от A_{2A} рецепторов.

В работах [3–7,123,138–144] исследовалось ингибирующее действие [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинов, содержащих различные заместители в положениях 2, 5 и 7. Было найдено, что наибольшую активность проявляют соединения с 2-фурильным фрагментом в положении 2, аминогруппой в положении 7 и фрагментом 4-гидроксibenзиламина в положении 5. В результате за соединение-лидер был принят триазолотриазин **200** (ZM 241385205), обладающий наибольшей ингибирующей активностью [5,145].



Соединение **200** часто используется в фармакологических экспериментах, как стандартный антагонист A_{2A} аденозиновых рецепторов, и является бесценным инструментом для исследования аденозиновых рецепторов пуринергической передачи сигналов.

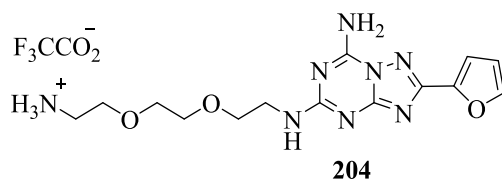
В поисках новых, мощных и селективных антагонистов аденозиновых рецепторов A_{2A} было получено соединение 5,7-диамино-2-(фуран-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]-[1,3,5]триазины **201** [60]. Бензиламинозамещенный **201** оказался достаточно мощным и селективным лигандом для аденозиновых рецепторов A_{2A}. Еще более высокую селективность проявляет соединение **202**, содержащее в положении 7 фрагмент фенилмочевины. Соединение **203**, содержащее феноксигруппу в положении 5, было заявлено в качестве препарата для лечения депрессий [146] и болезни Паркинсона [147].



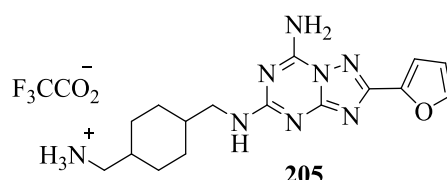
Следует отметить, что 5-феноксизамещенное производное **203** также продемонстрировало относительно хорошую аффинность и селективность по отношению к аденозиновым рецепторам A_{2A} [148].

Наиболее часто изменениям в общем молекулярном каркасе соединения ZM 241385 **200** подвергается аминогруппа в положении 5 гетероциклической системы [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазины. Эти структурные изменения направлены на регулирование сродства и селективности лигандов, повышающие их растворимость в воде [149], а также на изменение кинетики их связывания с рецепторами [150].

В работе [149] были получены трифторацетаты **204** и **205**, которые показали отличную аффинность и селективность по отношению к аденозиновым рецепторам A_{2A} и хорошую растворимость в воде.

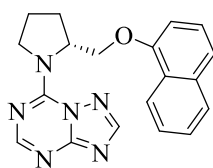


ИК₅₀ = 10,000 мкМ

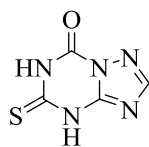


ИК₅₀ = 10,700 мкМ

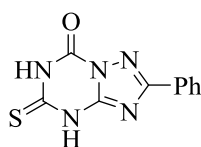
Сообщалось [151], что были получены новые ингибиторы метионин-аминопептидазы-2 (MetAP-2) **206**. Несмотря на то, что соединение **206** активно в отношении MetAP-2 (ИК₅₀ = 1.8 мкМ), оно оказалось менее эффективным в ингибировании этого фермента, чем его пуриновые и [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридиновые аналоги.



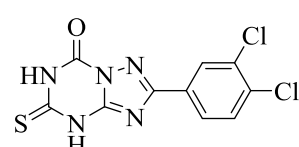
Тимидинфосфорилаза известна, как один из проангиогенных факторов, избыточно выделяющихся во многих солидных опухолях, поэтому ингибиторы этого фермента могут найти применение в качестве противоопухолевых средств [152]. В поисках потенциальных ингибиторов тимидинфосфорилазы были выявлены соединения **207** [51–54]. Решающее значение для активности имели заместители в триазиновом кольце: карбонильная группа в положении 7 и тиокарбонильная группа в положении 5. Попытки поменять местами эти группы или заменить тиокарбонильную на карбонильную группу приводили к потере активности [51]. Продукты S-алкилирования также были значительно менее активны [54]. Некоторое улучшение активности было достигнуто при введении фенильной группы во 2-ое положение **207b**, причем активность сохранялась при использовании различных арильных заместителей в этом положении [51]. В результате обширного скрининга серии 2-арилзамещенных соединений **207** было выявлено одно из наиболее активных соединений – дихлорфенильное производное **207c** [52].



ИК₅₀ = 58.1 мкМ

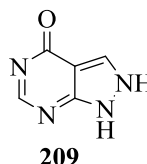
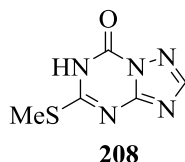


ИК₅₀ = 39.6 мкМ

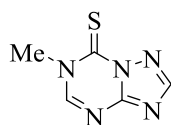


ИК₅₀ = 10.8 мкМ

В литературе также описаны биологически активные производные триазоло[1,5-*a*]-[1,3,5]триазины, структурно родственные ксантину [153]. Так, у 5-метилтио-7-оксо[1,2,4]-триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазины **208** ингибирующая способность по отношению к ксантиноксилазе выражена сильнее, чем у известного лекарственного препарата аллопуринола **209** (значение ИК₅₀ 1.4 против 5.9 мкМ).

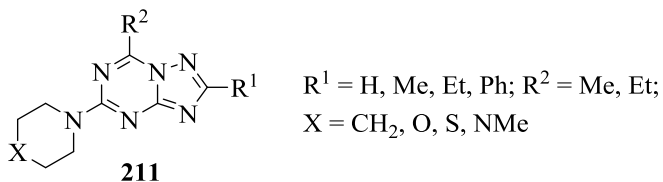


Был проведен скрининг разнообразных лекарственных соединений, нарушающих систему протеасомы в *Mycobacterium tuberculosis*, основанный на высокопроизводительном внутриклеточном ядерном магнитном резонансе (ЯМР) методом картирования структурных изменений, сопровождающих межбелковые взаимодействия (STINT-NMR) [154]. Было обнаружено, что 6-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]-[1,3,5]триазин-7(6*H*)-тион **210** обладает селективной активностью в отношении деградации протеасомы.

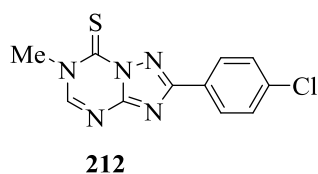


ИК₅₀ = 8 мкМ

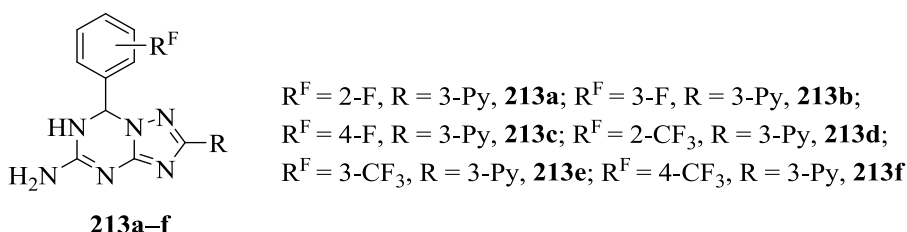
Производные [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазины **211** являются мощными бронходилататорами в концентрации (< 10 мг/кг) [20].



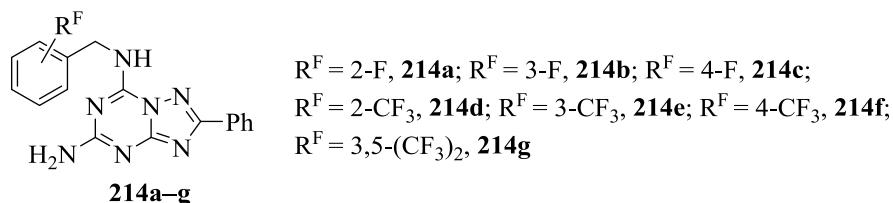
В ряду производных [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазины проводились исследования по поиску новых агентов для лечения иммунных заболеваний (иммунодепрессантов) [1,155]. В результате было найдено, что тииоксопроизводное [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]-[1,3,5]триазины **212** способно подавлять эозинофилию в очень низкой концентрации (0.3 мг/кг).



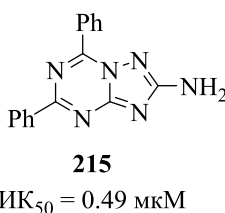
С целью поиска новых противораковых лекарственных средств была получена серия фторированных [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинов **213** [156]. Наиболее высокая активность была обнаружена в отношении клеток рака молочной железы MDA-MB-231, а самым активным в серии оказалось соединение **213f**. При концентрации 62.5 мкМ ингибирование роста клеток MDA-MB-231 составляет 65%.



Дальнейшие попытки получить структурно сходные соединения с ароматической системой [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазина привели к разработке соединений **214** [157,158]. Наиболее активным из серии соединений **214** в отношении клеток рака молочной железы MDA-MB-231 оказалось производное **214f** с 4-трифторметильным заместителем в фенильном кольце, ингибирующая активность 55% при концентрации 10мкМ [157]. Соединение **214g** продемонстрировало хорошие антиангиогенные свойства.



В результате исследований противоопухолевой и антиоксидантной активности 5,7-диарилзамещенных [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинов было найдено [12], что наибольшей активностью обладает соединение **215**. Данное соединение было испытано на 60 линиях клеток рака человека и показало высокое подавление роста клеток на линии рака почек A498.



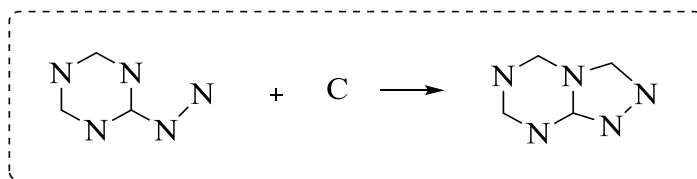
Таким образом, исследования биологической активности динитрометил-1,3,5-триазинов и [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинов показали их значительный потенциал при разработке новых лекарственных препаратов.

2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ*

2.1. Синтез 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов

Проведя анализ существующих подходов к получению [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов и опираясь на опыт более ранних исследований по синтезу динитрометил-1,3,5-триазинов, нами был выбран метод, основанный на реакции гидразино-1,3,5-триазинов с одноуглеродными синтонами (схема 1).

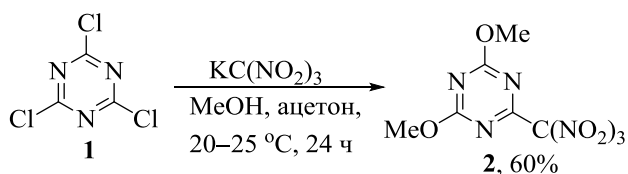
Схема 1



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 **5a–d** и 2,4-дигидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазин **8**. Синтез исходных соединений осуществлен в несколько стадий (схемы 2–6).

2,4-Диметокси-6-тринитрометил-1,3,5-триазин **2** был получен по реакции цианурхлорида **1** с тринитрометанидом калия и метанолом [159] (схема 2).

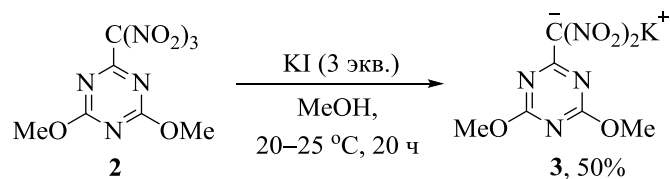
Схема 2



Денитрование 2,4-диметокси-6-тринитрометил-1,3,5-триазина **2** под действием иодида калия в метаноле приводило к образованию калиевой соли 2,4-диметокси-6-динитрометил-1,3,5-триазина **3** (схема 3) [160].

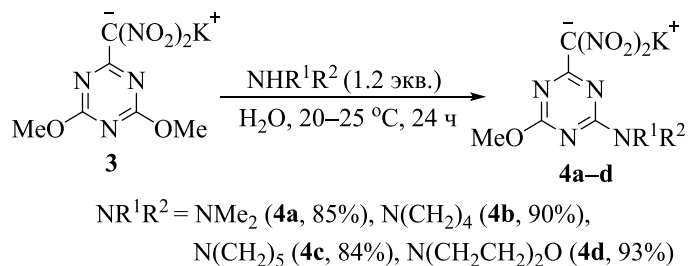
* Нумерация соединений, схем и таблиц в разделе «2. Обсуждение результатов» не связана с предыдущим разделом и начинается с единицы.

Схема 3



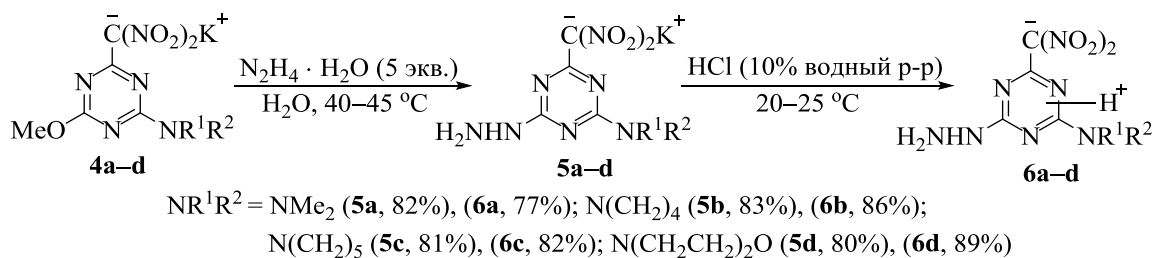
Взаимодействие калиевой соли 2,4-диметокси-6-динитрометил-1,3,5-триазина **3** с вторичными аминами (диметиламино, пирролидином, пиперидином, морфолином) проводилось в водной среде в мягких условиях в присутствии небольшого избытка (20%) амина с образованием калиевых солей 2-диалкиламинозамещенных 4-метокси-6-динитрометил-1,3,5-триазинов **4a–d** [102,160] (схема 4).

Схема 4



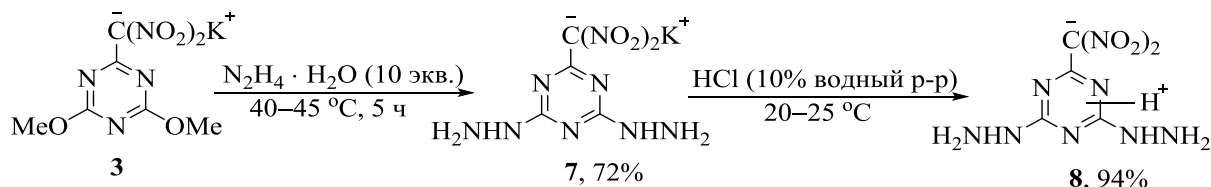
Замещение второй метоксигруппы на гидразиногруппу осуществлялось под действием избытка водного раствора гидразин-гидрата при 40–45 °С в течение 5 ч с образованием калиевых солей 2-диалкиламинозамещенных 4-гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазинов **5a–d** с высокими выходами [102,161]. Последующая обработка калиевых солей **5a–d** разбавленной соляной кислотой приводила к цвиттер-ионным 2-диалкиламино-4-гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазинам **6a–d**. Соединения **5a–d** и **6a–d** представляют собой желтые кристаллические вещества, стабильные при хранении (схема 5).

Схема 5



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 [162] (схема 6).

Схема 6

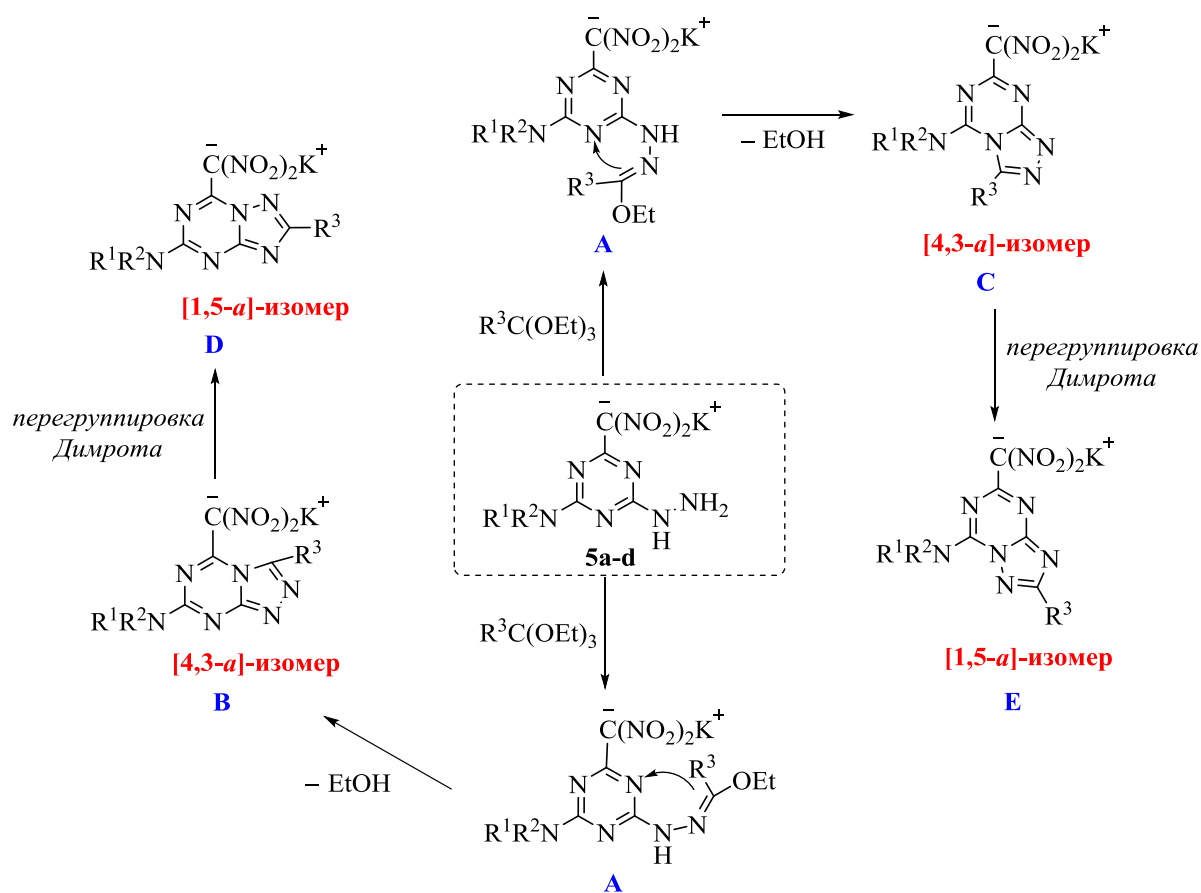


В солях **5a–d** сильное сопряжение аминного заместителя с 1,3,5-триазиновым циклом приводит к затрудненному вращению вокруг одинарной связи C–N и делает атомы углерода и водорода в аминном фрагменте химически неэквивалентными. Например, в соединении **5a** в спектре ЯМР ^1H присутствует два отдельных 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.). Сигналы атомов углерода, связанных с атомами азота в аминных заместителях в производных пиперидина, морфолина и пирролидина проявляются в области 43.7–46.4 м. д. (в спектрах ЯМР ^{13}C), а соответствующие протоны – в виде мультиплетных сигналов при 3.30–3.61 м. д. (в спектрах ЯМР ^1H). В спектрах ЯМР ^1H 2-диалкиламинозамещенных 4-гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазинов **5a–d** протоны гидразинового фрагмента обнаруживаются в виде уширенных синглетных сигналов в области 4.15–4.22 (NH_2) и 8.23–8.37 (NH) 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.

В качестве одноуглеродных синтонов нами были использованы ортомуравьиный и ортоуксусный эфиры, муравьиная, уксусная и трифторуксусная кислоты, этиловый эфир трифторуксусной кислоты и уксусный ангидрид, этилхлорформиат. Хорошо известно, что

реакция гидразинопроизводных различных гетероциклических систем с ортоэфирами представляет собой удобный синтетический подход аннелирования 1,2,4-триазольного цикла [163–165]. Реакция протекает через промежуточные этоксиалкилиденные производные, которые очень редко удается выделить [164]. При разных заместителях в азидах существует два направления для замыкания триазольного цикла, которые часто конкурируют [164,165]. Кроме того, существует возможность протекания перегруппировки Димрота [166]. Поэтому в реакции исходных гидразинопроизводных динитрометил-1,3,5-триазинов **5a–d** с ортоэфирами можно было ожидать пять возможных продуктов: **A** – этоксиалкилиденные производные, **B**, **C** – [4,3-*a*]-изомеры (**B** – циклизация протекает с участием атома азота, расположенного рядом с динитрометильной группой, **C** – циклизация происходит в направлении атома азота, расположенного рядом с аминогруппой), а также **D**, **E** – продукты их перегруппировки в [1,5-*a*]-изомеры (перегруппировка Димрота) [167] (схема 7).

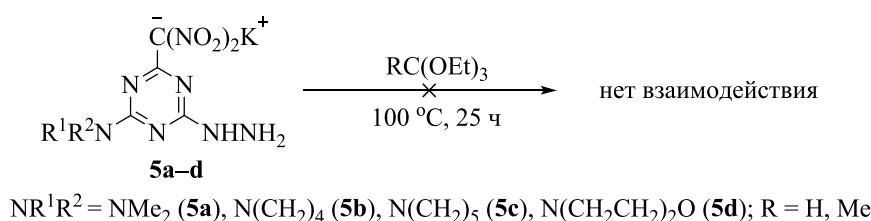
Схема 7



На первом этапе исследований в качестве одноуглеродных синтонов для аннелирования 1,2,4-триазольного цикла к 1,3,5-триазины были использованы

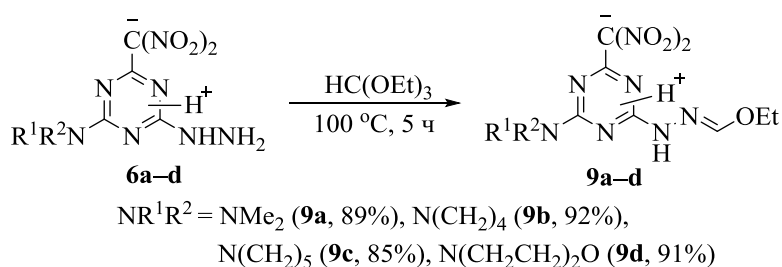
ортомуравьиный и ортоуксусный эфиры. Калиевые соли **5a–d** нагревали в среде ортоэфиров в течение 25 ч, контролируя реакцию методом ТСХ. Однако даже при 100 °С калиевые соли **5a–d** не взаимодействовали с ортоэфирами, что, вероятно, связано с их низкой растворимостью в ортоэфирах (схема 8). Исходные калиевые соли практически количественно были выделены в неизменном виде. При температуре выше 100 °С наблюдалось постепенное разложение исходных соединений **5a–d**.

Схема 8



Мы предположили, что цвиттер-ионные 2-диалкиламинозамещенные 4-гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазины **6a–d** будут обладать лучшей растворимостью в ортоэфирах, поэтому на втором этапе исследований использовали именно их. Нагревание цвиттер-ионных гидразиносоединений **6a–d** с ортомуравьиным эфиром при 100 °С приводило только к этоксиметилиденовым производным **9a–d**, которые не подвергались дальнейшей циклизации при продолжительном нагревании в условиях реакции [168] (схема 9). Данный факт является достаточно неожиданным, поскольку, как правило, этоксиалкилиденовые производные редко удается выделить из-за их быстрой циклизации.

Схема 9



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–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. Существование соединений **9a–d** в (*E*) – конфигурации относительно экзоциклической двойной связи $\text{C}=\text{N}$ обусловлено меньшим пространственным отталкиванием заместителей.

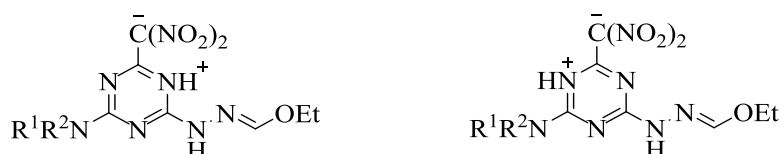
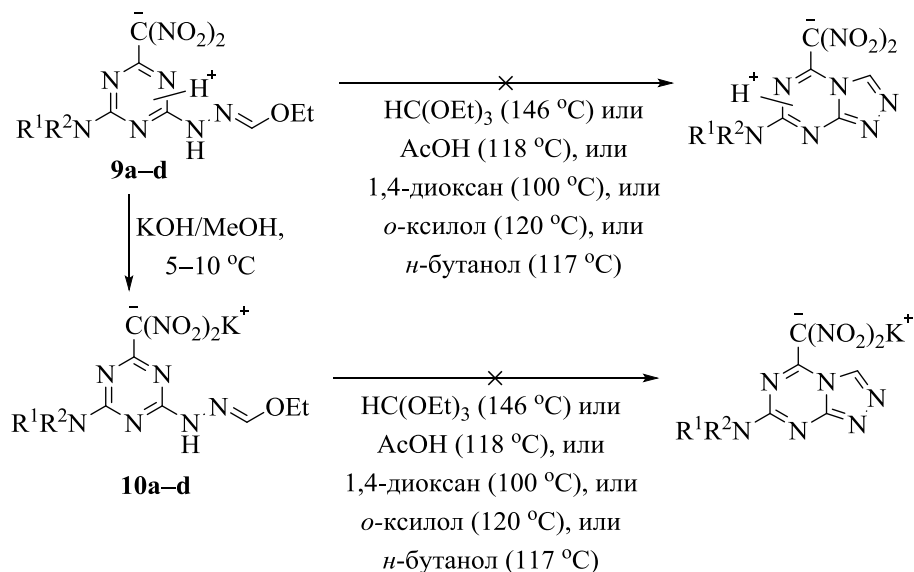


Рисунок 1. Возможные цвиттер-ионные формы для этоксиметилиденовых производных **9a–d**

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 [86].

Проведенный анализ литературы по получению [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазинов [59,63,67,164,165,169,170] позволил подобрать различные по своей природе растворители с подтвержденной эффективностью и селективностью при использовании в реакциях получения продуктов циклизации. 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. В различных условиях (ортомуравьином эфире, муравьиной и уксусной кислотах, 1,4-диоксане, *o*-ксилоле, *n*-бутаноле) были осуществлены 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 КОН в метаноле (схема 10). Но они также оказались безуспешными (табл. 1).

Схема 10



NR¹R² = NMe₂ (**10a**, 89%), N(CH₂)₄ (**10b**, 83%), N(CH₂)₅ (**10c**, 82%), N(CH₂CH₂)₂O (**10d**, 87%)

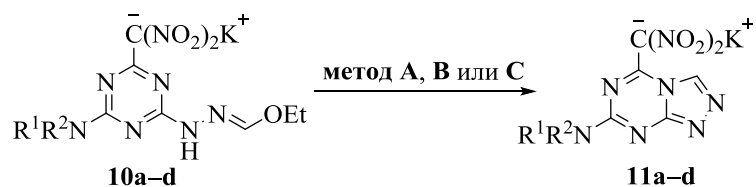
Следует отметить, что в отличие от цвиттер-ионных солей **9a–d** в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C калиевых солей **10a–d** наблюдался уже один набор сигналов, что также является подтверждением наличия прототропной таутомерии в растворах продуктов **9a–d**.

Таблица 1. Исследование реакции циклизации соединения **10a** в различных растворителях

№	Растворители	Т, °С	Время, ч	Результаты реакции, выход 11a , %
1	2	3	4	5
1	HC(OEt) ₃	146	25	нет реакции
2	AcOH	118	35	нет реакции
3	НСООН	100	40	нет реакции
4	1,4-диоксан	100	40	нет реакции
5	<i>o</i> -ксилол	120	25	нет реакции
6	<i>n</i> -бутанол	117	25	нет реакции
7	ДМФА	115	24	33
8	этиленгликоль	90	9	67
9	<i>n</i> -бутанол – этиленгликоль (10:3)	90	15	76

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%) [167,171,172] или в этиленгликоле в течение 9 ч при 90 °С (**метод В**, выход 53–72%) или, что более предпочтительно, в смеси *n*-бутанола и этиленгликоля в течение 15 ч при 85–90 °С (**метод С**, выход 64–80%) (схема 11).

Схема 11



$\text{NR}^1\text{R}^2 = \text{NMe}_2$ (**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 (**структура В**, см. стр. 66). При этом перегруппировка Димрота ни в одном из исследованных растворителей не протекала. Отнесение сигналов атомов углерода бициклической системы в спектрах ЯМР ^{13}C было сделано с использованием спектров НМҚС и НМВС. В качестве примера на рис. 2 приведен спектр НМВС для продукта **11a**.

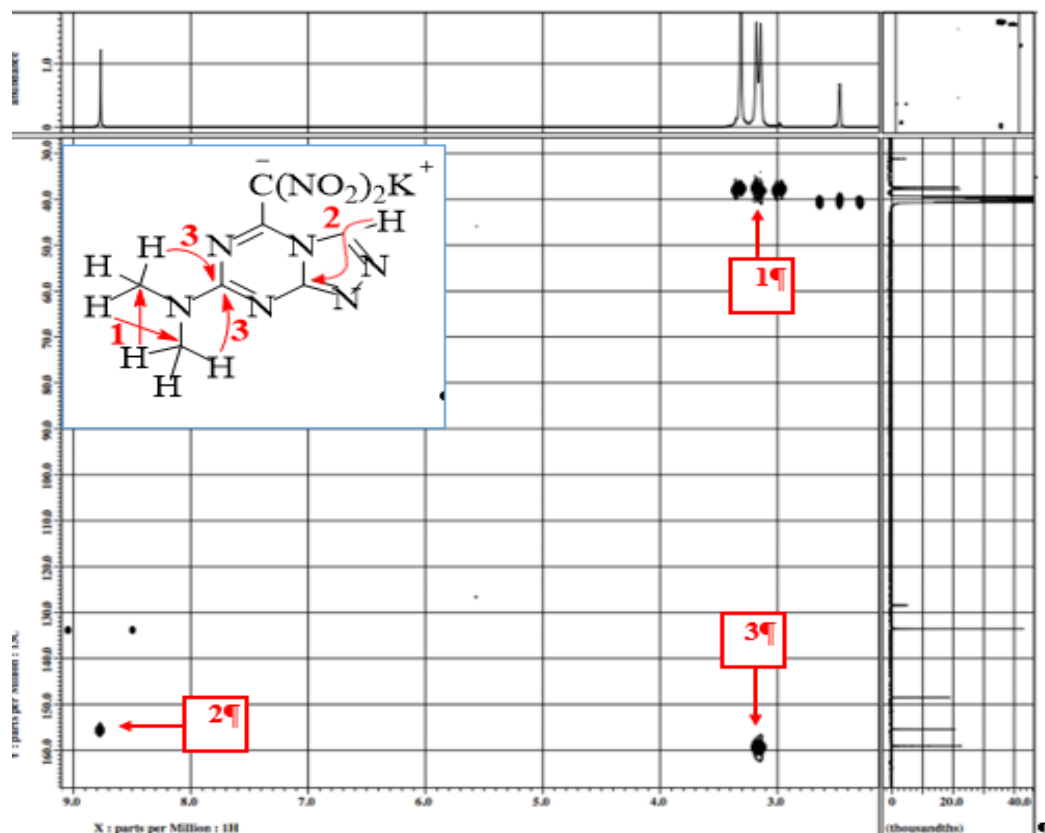


Рисунок 2. Кросс-взаимодействия в спектре ^1H – ^{13}C НМВС соединения **11a**.

Сигнал атома углерода *C*-7 1,3,5-триазинового цикла (159.1 м. д. для **11a**, 157.0 м. д. для **11b**, 158.1 м. д. для **11c**, 158.4 м. д. для **11d**) был идентифицирован присутствием кросс-пика с протонами при α -углеродных атомах аминного фрагмента в спектрах НМВС. Сигнал атома *C*-3 (133.5 м. д. для **11a,b**, 133.7 м. д. для **11c**, 133.9 м. д. для **11d**) имеет кросс-пик с сигналом протона 1,2,4-триазольного цикла в спектрах НМQC. Среди триазиновых атомов углерода только узловой атом *C*-8a (155.4 м. д. для **11a**, 155.3 м. д. для **11b**, 155.5 м. д. для **11c**, 155.2 м. д. для **11d**) давал кросс-пик с сигналом протона 1,2,4-триазольного цикла при *C*-3 в спектрах НМВС.

Образование [4,3-*a*]-изомеров также подтверждается спектрами ЯМР ^1H и ^{13}C . В спектрах ЯМР ^1H протон при углероде *C*-3 1,2,4-триазольного цикла обнаруживается при 8.80–8.82 м. д., тогда как в случае [1,5-*a*]-изомеров он должен бы проявляться в более сильном поле при 8.00–8.20 м. д. [8]. Химические сдвиги атомов углерода *C*-3 (133–134 м. д.) и узлового *C*-8a (155–156 м. д.) хорошо согласуются со спектральными данными для 5-амино-3-метилсульфанил-7-фенокси[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазина (*C*-3, 138.2 м. д. и *C*-8a, 157.4 м. д. соответственно) [3]. Кроме того, химические сдвиги как атомов *C*-2 триазольного кольца, так и узловых атомов углерода *C*-3a [1,5-*a*]-изомеров сильно отличались от приведенных выше значений: 154–166 м. д. в зависимости от заместителя (в незамещенном при 154 м. д.) и 158–161 м. д. (в незамещенном при 158–159 м. д.) соответственно [3,8,23].

Структура соли **11a** была подтверждена методом РСА (рис. 3).

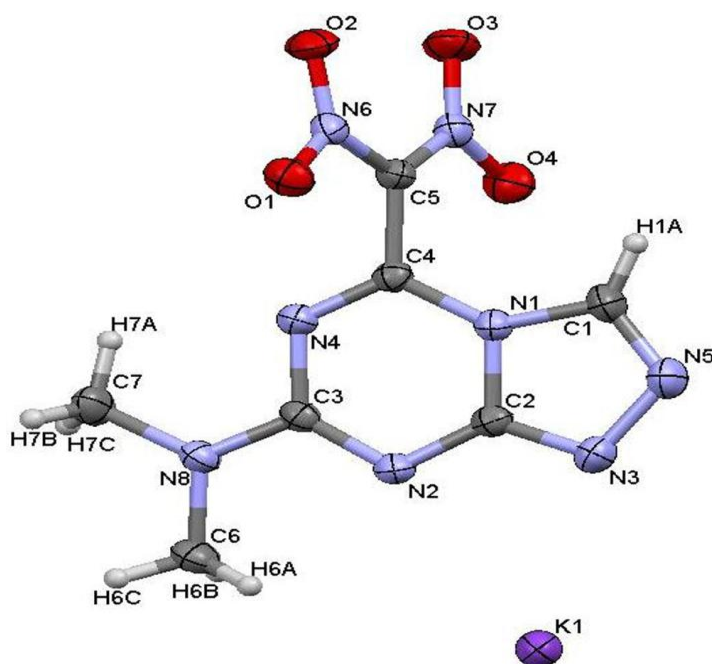


Рисунок 3. Молекулярная структура соединения **11a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью (CCDC 919763).

По данным РСА кристаллы соединения **11a** относятся к центросимметричной пространственной группе моноклинной системы. Длины связей и валентные углы в гетероциклической части соли хорошо согласуются со стандартными значениями. Длина связи $N(8)-C(3)$ (рис. 4) составляет 1.331(2) Å, что характерно для сопряженных связей $C-N$ и указывает на сильное сопряжение диметиламиногруппы с π -системой гетероцикла. 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. Геометрические параметры и угол между плоскостями динитрометильной группы и гетероциклической системой очень близки к таковым в калиевых солях 2,4-диамино-6-динитрометил-1,3,5-триазина (двугранный угол 78°) [173], 2-метокси-4-диметиламино-6-динитрометил-1,3,5-триазина (двугранный угол 67°) [174] и 2,4-диизопропокси-6-динитрометил-1,3,5-триазина (двугранный угол 88°) [175].

В кристаллической упаковке присутствует большое число укороченных межйонных контактов между K^+ и анионом (рис. 4 и 5). Анионы в упаковке образуют димеры за счет π -стэкингового взаимодействия (расстояние между плоскостями 3.21 Å) (рис. 4).

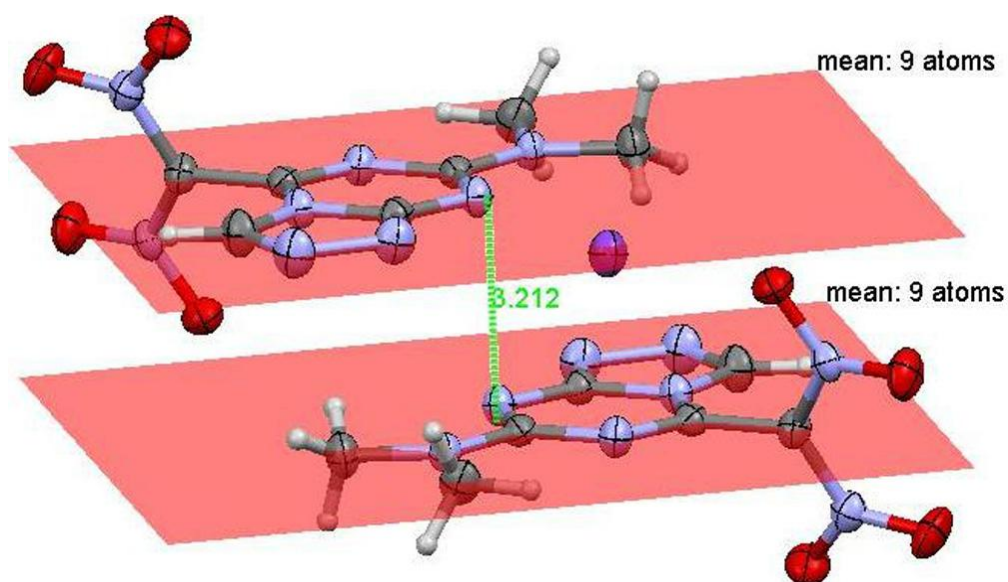


Рисунок 4. π -Стэкинговые взаимодействия в структуре **11a**.

Шесть ближайших ионов K^+ располагаются на расстояниях 2.85–3.15 Å по отношению к аниону, образуют короткие контакты с атомами O и N гетероциклической части (рис. 5).

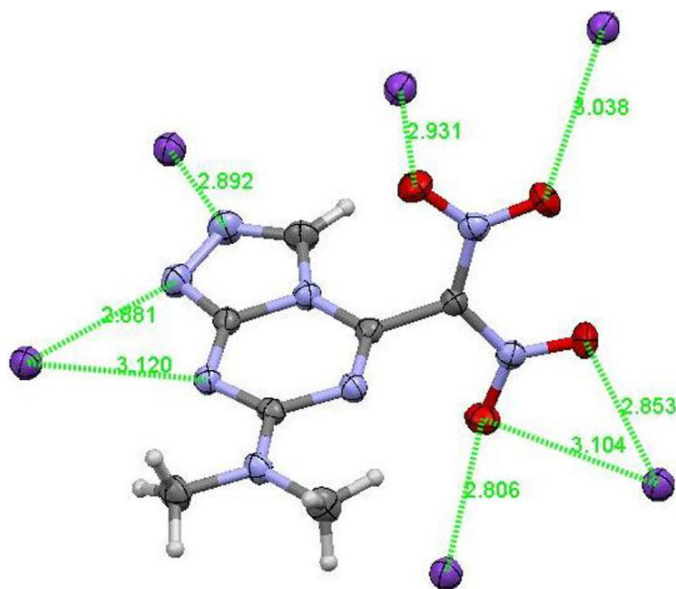
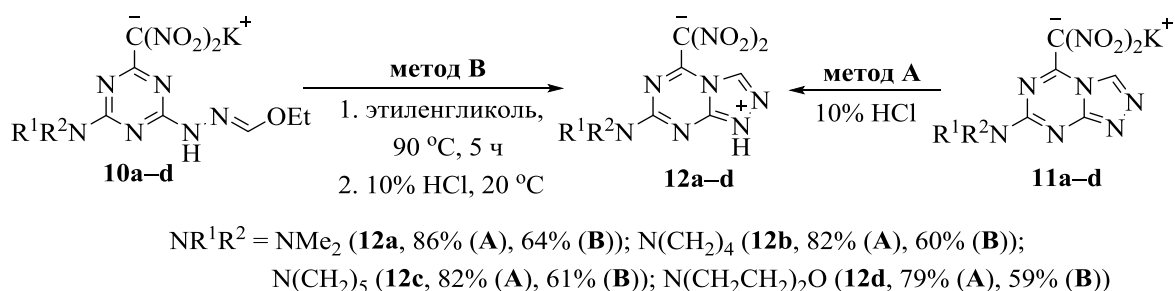


Рисунок 5. Контакты аниона с ближайшими катионами K^+ в структуре **11a**.

Калиевые соли **11a–d** далее были переведены в цвиттер-ионные соединения **12a–d** под действием разбавленной соляной кислоты (**метод А**, выход 79–86%). Полученные продукты представляют собой желтые плохо растворимые в воде кристаллические вещества, стабильные при хранении. 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** 59–64%) (схема 12).

Схема 12

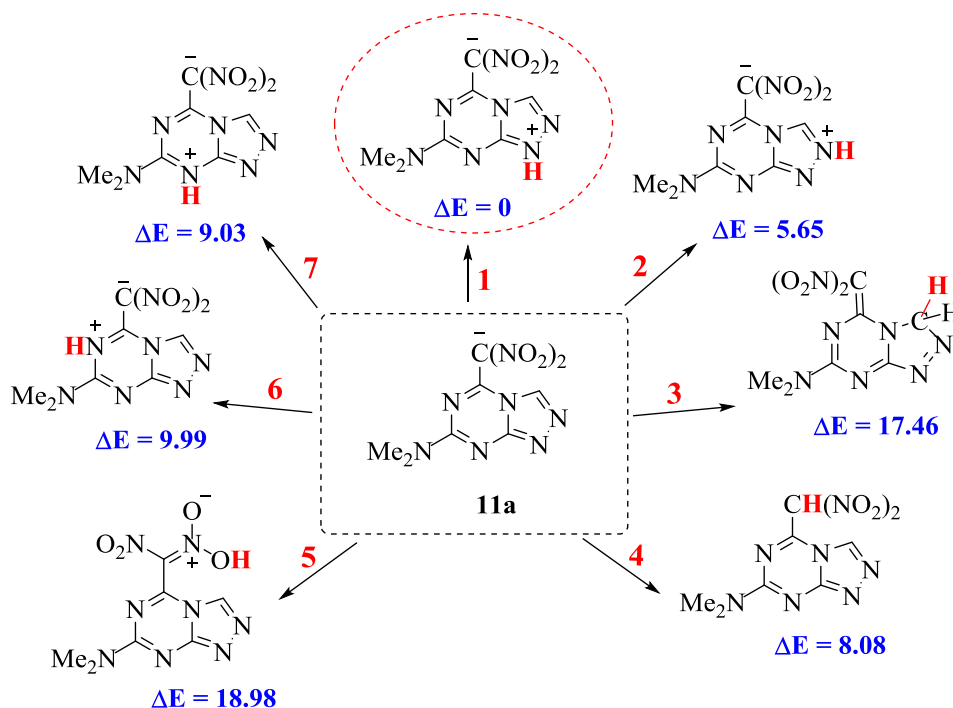


Для выяснения положения протона в цвиттер-ионных солях **12a–d** был проведен квантово-химический расчет относительных энергий продуктов реакции протонирования аниона 7-диметиламино-5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазина **11a** по различным реакционным центрам. Оптимизация проводилась с использованием метода B3LYP/6-31G(d) в программном пакете Gaussian 09 при учете сольватации водой в модели РСМ. По причине того, что моделировались ионные процессы, энергия активации рассматриваемых реакций мала. В связи с этим определяющей величиной является разница энергий между реагентами и продуктами реакций. Таким образом, задача

сводится к нахождению наиболее термодинамически выгодного продукта протонирования.

На схеме 13 представлена нумерация направлений образования цвиттер-ионных солей, генерируемых из калиевой соли **11a**, и указаны относительные энергии продуктов протонирования (в ккал/моль). Всего было рассмотрено семь потенциальных центров взаимодействия с протоном (схема 13). 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 13



Анализ длин связей в калиевой соли **11a** [167] и в цвиттер-ионном соединении **12a** показывает, что в циклической части молекулы длины связей незначительно различаются, за исключением связей при узловом атоме углерода (рис. 6).

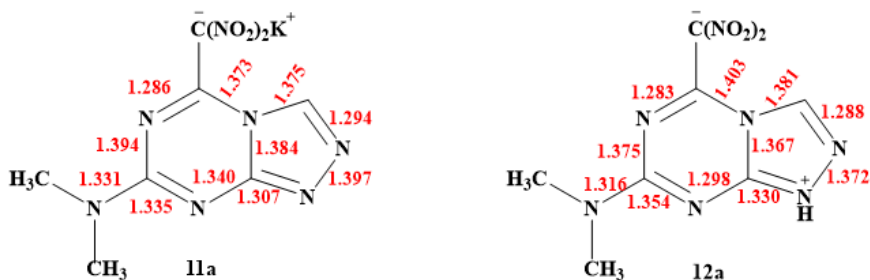


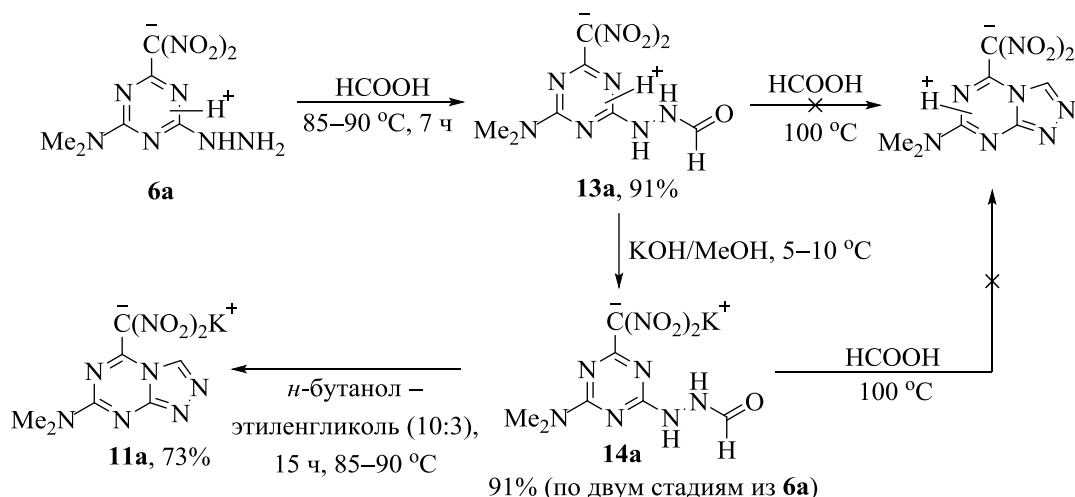
Рисунок 6. Длины связей (в Å) в циклической части соединений **11a** и **12a**.

Это изменение может быть причиной отмеченного выше сдвига сигнала узлового атома углерода в спектре ЯМР ^{13}C .

Таким образом, при подкислении водных растворов калиевых солей **11a–d** образуются [7-(диалкиламино)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-1-ий-5-ил]-динитрометаниды **12a–d**.

Синтез соединения **11a** был также осуществлен в среде *n*-бутанол – этиленгликоль с выходом 73% из *N*-формильного производного **14a**, которое, в свою очередь, было получено при нагревании цвиттер-ионной соли **6a** в муравьиной кислоте (схема 14). При этом образцы триазолотриазина **11a**, полученные разными способами, совпадали по своим физико-химическим и спектральным характеристикам. При этом перегруппировка Димрота в случае *N*-формильного производного не протекала. В то же время продолжительное нагревание цвиттер-ионной **13a** или калиевой соли **14a** в муравьиной кислоте не приводило к образованию продукта гетероциклизации.

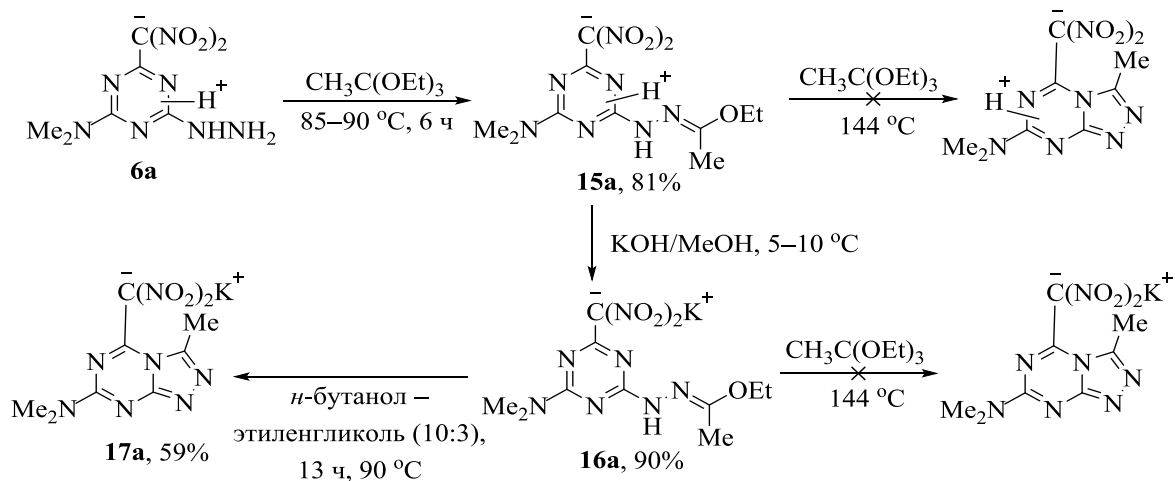
Схема 14



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 [1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазиновой системы 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 15). 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 7-(диметиламино)-3-метил-5-динитрометил[1,2,4]-

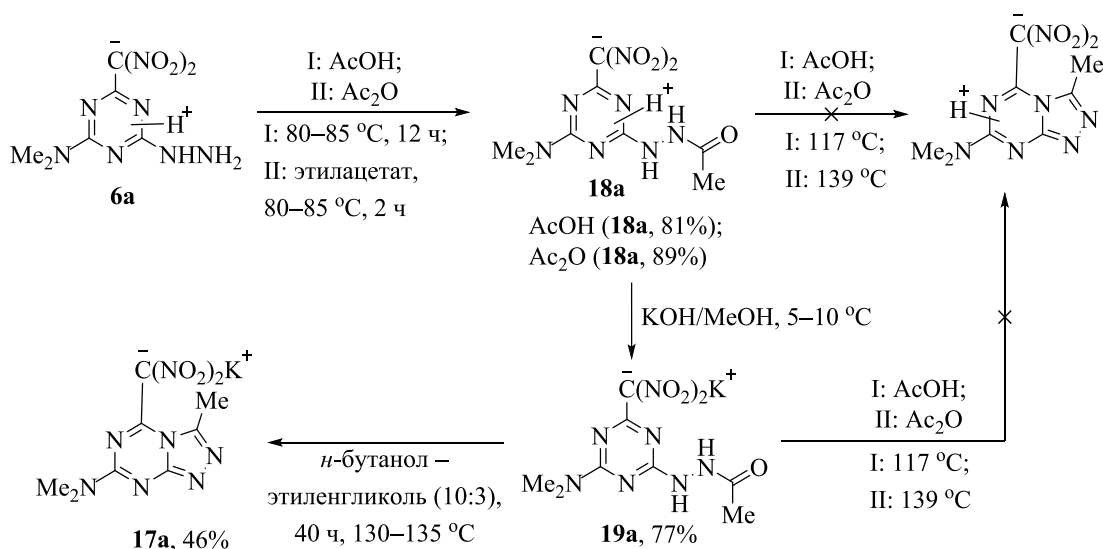
триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазины **17a** была выделена с выходом 59% при нагревании соли **16a** в смеси *n*-бутанола и этиленгликоля.

Схема 15



Синтез соединения **17a** был также осуществлен в среде *n*-бутанол – этиленгликоль с выходом 46% из *N*-ацетильного производного **19a**, которое, в свою очередь, было получено при нагревании цвиттер-ионной соли **6a** в уксусной кислоте или в уксусном ангидриде (схема 16). 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. Образцы триазолотриазины **17a**, полученные двумя способами, совпадали по своим физико-химическим и спектральным характеристикам.

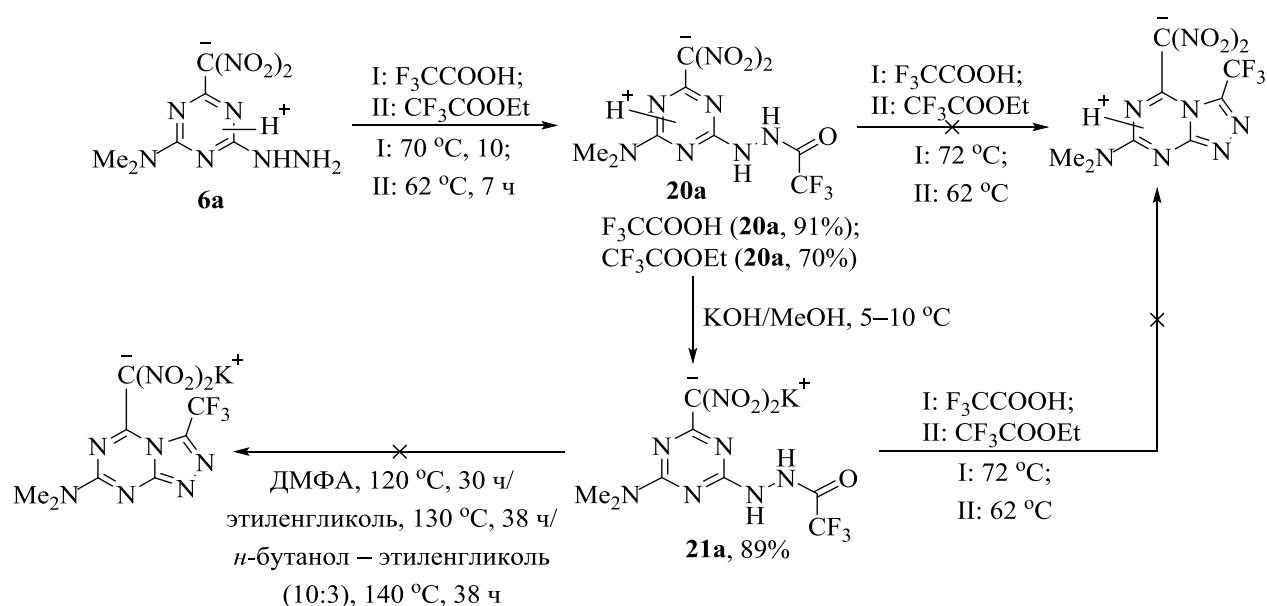
Схема 16



Наличие этоксиэтилиденовой группы в соединениях **15a** и **16a** подтверждается спектрами ЯМР ^1H , в которых метильные протоны этоксигруппы проявляются в виде триплетных сигналов при 1.22–1.26 м. д. с КССВ 7.1 Гц, а метиленовые протоны – в виде квартетов с аналогичной КССВ в области 4.07–4.10 м. д. Кроме того, в спектрах ЯМР ^1H присутствует три синглетных сигнала метильных протонов при 1.92–2.08 и 2.98–3.13 м. д., отвечающих протонам этилиденового фрагмента и диметиламиногруппы. В спектрах ЯМР ^{13}C метильные атомы углерода этоксиэтилиденового фрагмента проявляются в виде 2-х отдельных сигналов при 14.5–16.2 м. д., а метиленовые – в области 62.1–63.0 м. д. Метанидный атом углерода обнаруживается при 133.4–134.2 м. д. В спектре ЯМР ^1H [1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазины **17a** присутствуют синглетные сигналы протонов трех метильных групп, при этом наиболее экранированными оказываются протоны метильной группы в положении *C*-3 гетероциклического фрагмента ($\delta = 2.21$ м. д.). В спектре ЯМР ^{13}C метильные атомы углерода в положении *C*-3 и при атоме азота проявляются, соответственно, при 10.9 и 37.3–37.7 м. д. Метанидный атом углерода резонирует в области 127.9 м. д., а атом *C*-3 – при 140.5 м. д.

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 проводилось при нагревании в трифторуксусной кислоте с выходом 91% или этилтрифторацетате с выходом 70% (схема 17).

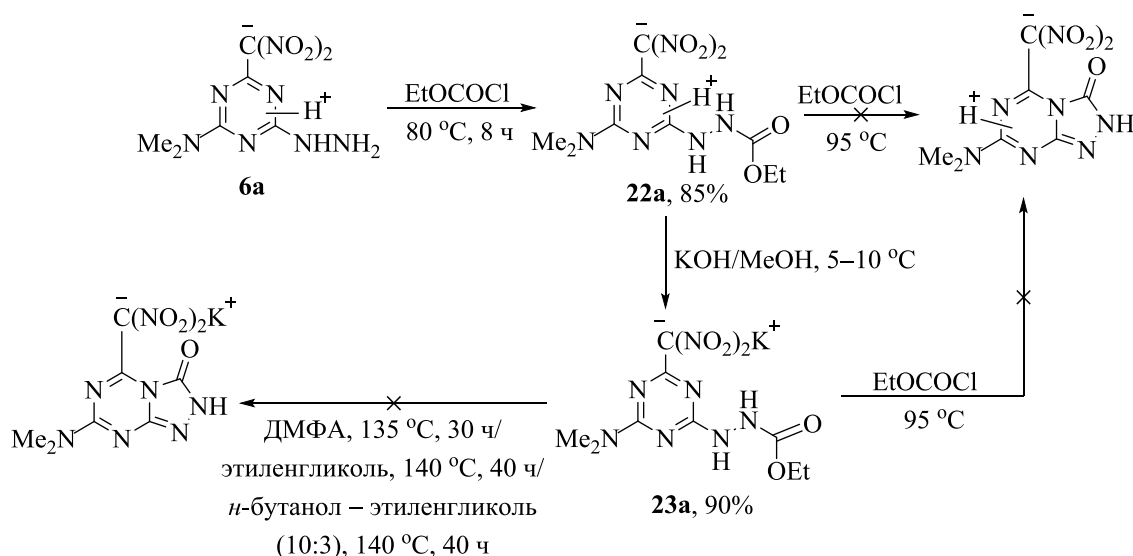
Схема 17



Введение сложноэфирной группы осуществлялось под действием этилхлорформата с выходом 85% (схема 18). Полученные цвиттер-ионные соли **20a** и **22a** далее были переведены в калиевые соли **21a** и **23a**.

Однако последующие попытки гетероциклизации как цвиттер-ионных, так и калиевых солей в ДМФА, этиленгликоле, *n*-бутаноле – этиленгликоле (10:3) не привели к успеху, так как в процессе реакции образовывалась трудноразделимая смесь неидентифицированных продуктов (схемы 17, 18).

Схема 18



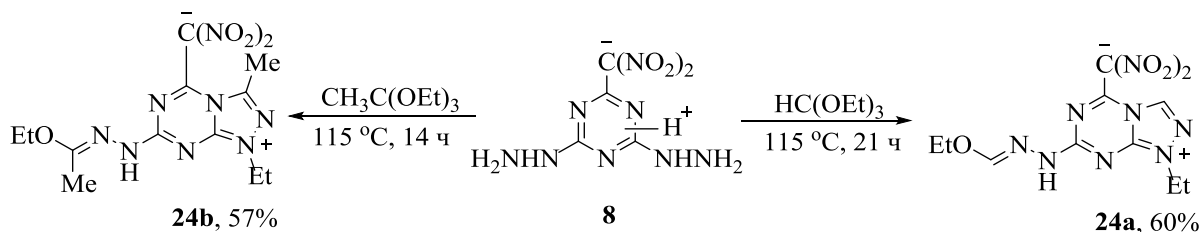
В спектрах ЯМР ^1H калиевых солей **21a**, **23a** протоны *N*-метильных групп проявляются в виде синглетных сигналов в области 2.98–3.01 м. д., а соответствующие атомы углерода в спектрах ЯМР ^{13}C обнаруживаются при 35.8–36.2 м. д. Метанидный атом углерода резонирует в области 134.0–134.1 м. д. Наличие трифторацетильной группы в соединении **21a** подтверждается присутствием в спектре ЯМР ^{13}C квартетных сигналов при 116.6 м. д. ($^1J_{\text{CF}} = 289.9\text{ Гц}$) и 156.4 ($^2J_{\text{CF}} = 37.2\text{ Гц}$), соответствующих атомам углерода трифторметильной и карбонильной групп. В спектре ЯМР ^{19}F синглетный сигнал при –70.2 м. д. соответствует атомам фтора трифторметильной группы.

Присутствие сложноэфирной группы в структуре калиевой соли **23a** подтверждается наличием в спектре ЯМР ^1H квартетного (при 4.04 м. д.) и триплетного (при 1.17 м. д.) сигналов протонов этильной группы с КССВ 7.1 Гц. В спектрах ЯМР ^{13}C метильный и метиленовый атомы углерода сложноэфирной группы обнаруживаются при 15.2 и 60.8 м. д. соответственно.

Интересные и неожиданные 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-(этоксиметилден)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 19).

Схема 19



Наиболее характеристичные сигналы в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C для продуктов **24a,b** представлены на рис. 7, 8.

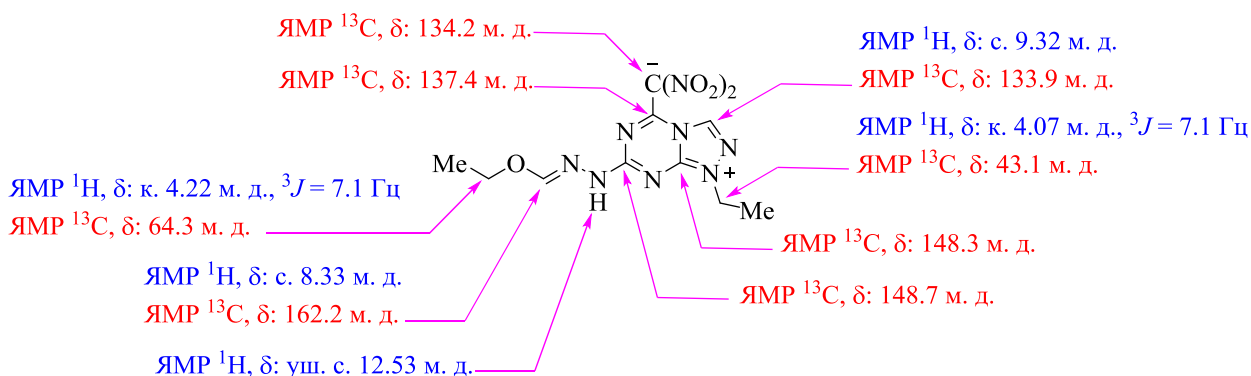


Рисунок 7. Характеристичные сигналы в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C продукта **24a**.

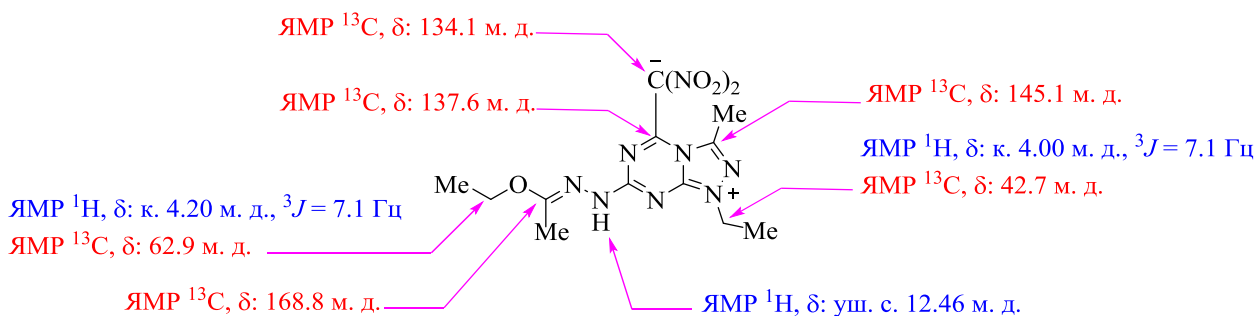


Рисунок 8. Характеристичные сигналы в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C продукта **24b**.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **24a–b** метильные протоны этильных групп проявляются в виде триплетных сигналов с КССВ 7.1 Гц в области 1.28–1.32 м. д. В спектре ЯМР ^1H продукта **24b** присутствуют также два синглетных сигнала метильных

групп при 2.12 и 2.70 м. д. Протон *NH*-группы проявляется в виде уширенного синглета в области 12.46–12.53 м. д. Наличие в спектрах НМВС и НМQC соли **24a** ряда кросс-пиков позволило идентифицировать и ряд других сигналов (рис. 9).

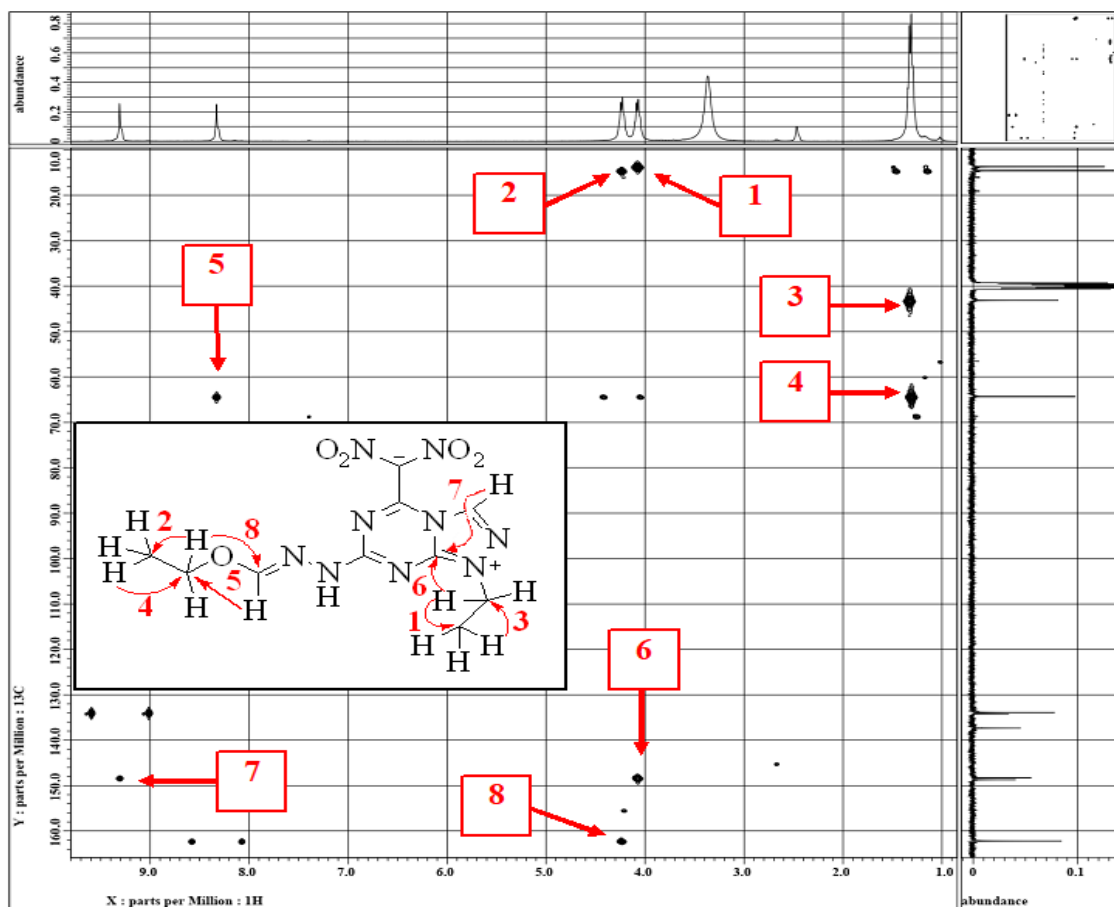
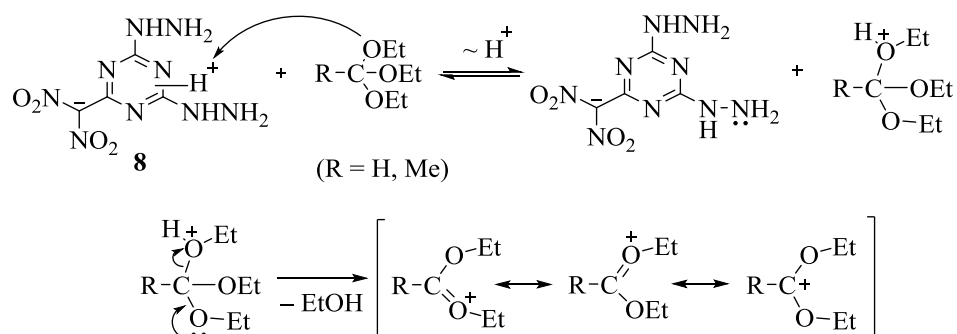


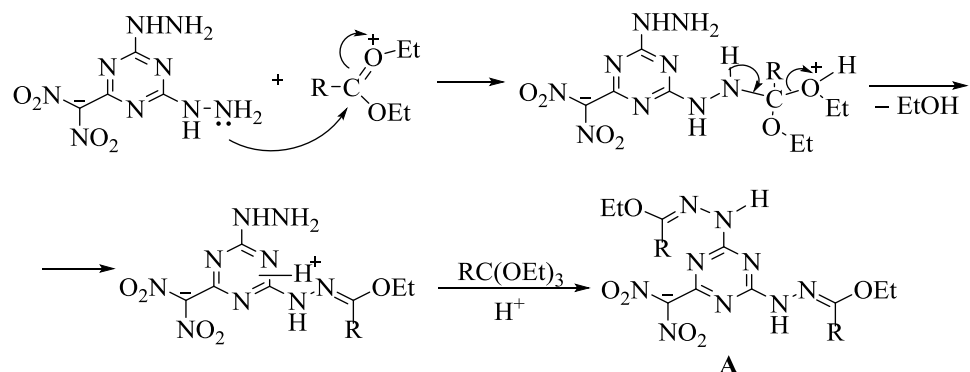
Рисунок 9. Кросс-взаимодействия в спектре ^1H – ^{13}C НМВС соединения **24a**.

Возможный механизм реакции 2,4-дигидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазина **8** с ортоэфирами представлен на схеме 20.

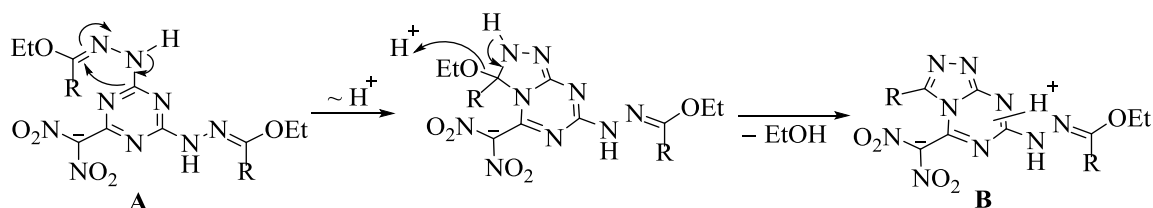
Схема 20

А. Образование бис-этоксиалкилиденового производного:

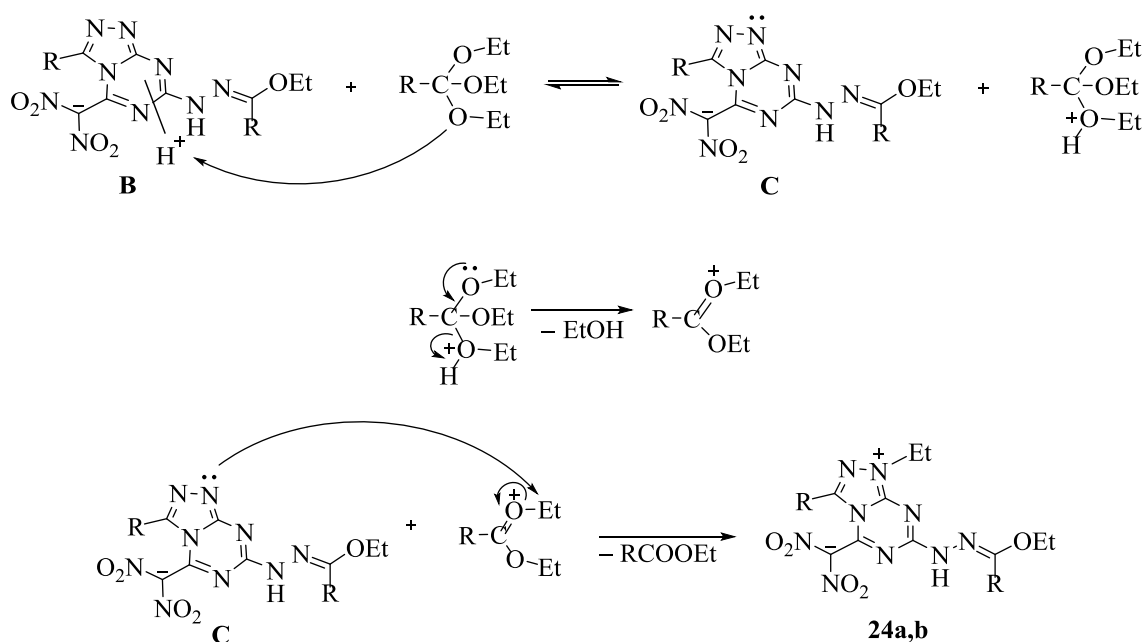




В. Аннелирование триазольного цикла:



С. Алкилирование триазоло-триазинового цикла ортоэфиром:



По-видимому, сначала происходит поэтапное образование бис-этоксикалиленовых производных **A** по обеим гидразиновым группам с последующим замыканием с участием только одной этоксиметилиденовой или этоксиэтилиденовой группы и аннелированием к 1,3,5-триазиновому циклу 1,2,4-триазольного фрагмента [176]. 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-*a*][1,3,5]-триазины ортоэфирами можно представить следующим образом. На первом этапе цвиттер-ионная соль **В** 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 **С** дает *N*-этильные производные **24a,b**.

Таким образом, был разработан метод синтеза новых производных [1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов с динитрометильной группой в положении *C*-5. Показано, что данная циклизация протекает через промежуточное образование этоксиалкилиденных или *N*-ацильных производных, которые могут быть выделены в индивидуальном виде. Термическая циклизация этих производных протекает региоселективно с участием экзоциклического 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 кислотой могут быть переведены в цвиттер-ионные соединения. При этом ни в одном случае не наблюдалось протекание перегруппировки Димрота.

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

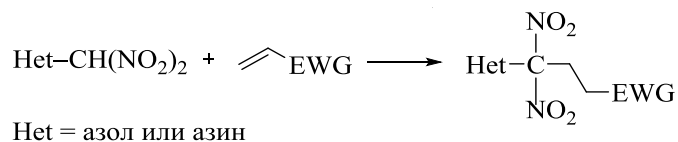
Наличие в структуре 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов большого числа неэквивалентных нуклеофильных центров делает их интересными объектами для изучения регионаправленности взаимодействия с электрофилами, в качестве которых в данном исследовании были использованы различные акцепторы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

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

Сопряженное присоединение нуклеофилов к электронодефицитным алкенам, известное как реакция Михаэля, является проверенным временем инструментом органического синтеза, имеющим огромное значение для создания связей углерод-углерод или углерод-гетероатом [177–180]. Нитронат-анионы, генерируемые из нитроалканов, содержащих атом водорода в α -положении, с использованием широкого ряда оснований, могут выступать в качестве *C*-нуклеофилов в реакциях образования *C*–*C* связи [181–184]. Как правило, получение функционализированных нитросоединений по реакции Михаэля

из нитроалканов может быть осуществлено в очень мягких условиях и толерантно по отношению к другим функциональным группам. Сопряженное присоединение динитрометильных производных гетероциклов к активированным алкенам используется в синтезе функционализированных динитросоединений, являющихся привлекательными объектами для последующих синтетических трансформаций [185–189]. В реакциях этого типа использовался широкий ряд нитроалканов, содержащих терминальную динитрометильную группу. Динитрометильная группа, связанная с моноциклическими азолами [190–192] и азинами [89,96,98,99], также способна давать аддукты Михаэля (схема 21).

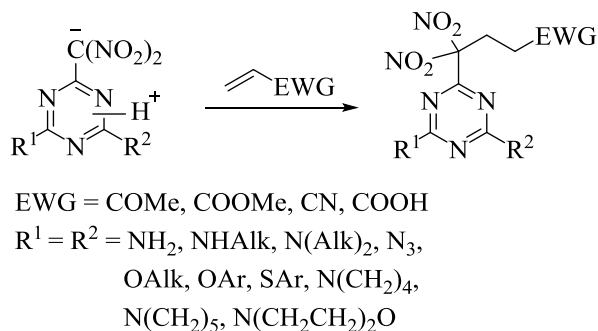
Схема 21



Анализ литературных данных показывает, что 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. Насколько известно, до настоящего времени не сообщалось о подобных реакциях динитрометильных производных каких-либо конденсированных гетероциклических систем. В данном разделе описаны результаты исследования реакции Михаэля с участием динитрометанидов [1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов.

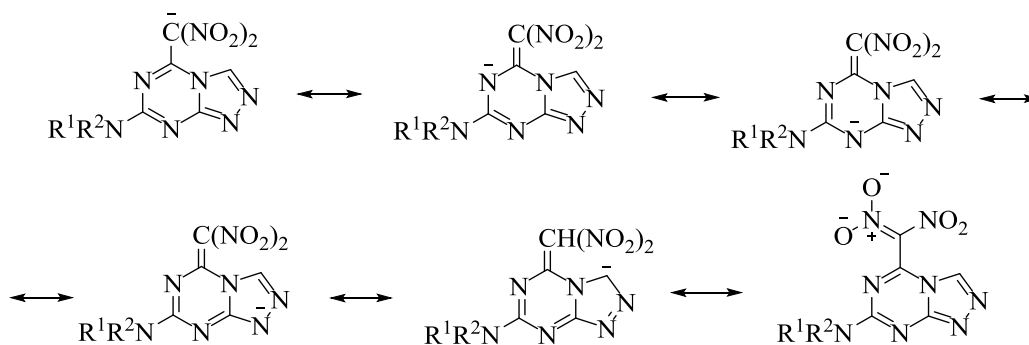
Ранее сообщалось о реакции Михаэля в ряду динитрометильных производных 1,3,5-триазинов, в результате которой удалось получить ожидаемые аддукты (схема 22) [89,96,98,99].

Схема 22



Исходные соли **11a–d** имеют амбидентную природу и содержат семь потенциальных реакционных центров. Для аниона **11** распределение электронной плотности может быть отображено с помощью ряда резонансных структур (схема 23).

Схема 23



Для предварительной оценки региоселективности реакции была проведена оптимизация модельного ряда молекулярных структур – соединения **25a** и альтернативных изомеров с использованием метода B3LYP/6-31G(d) [193] в программном пакете Gaussian 09 при учете сольватации водой в модели PCM. Были определены относительные энергии (ΔE) всех возможных изомеров (рис. 10). Расчет показал, что образование *N*-1 алкилированного продукта выгоднее, по сравнению с другими изомерами на 6.5–32.0 ккал/моль.

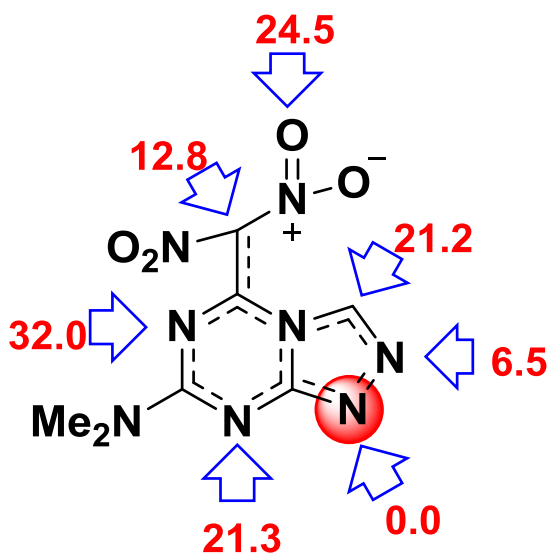


Рисунок 10. Влияние позиционной изомерии на относительные энергии (ккал/моль) соответствующих продуктов присоединения акрилонитрила к соединению **11a**.

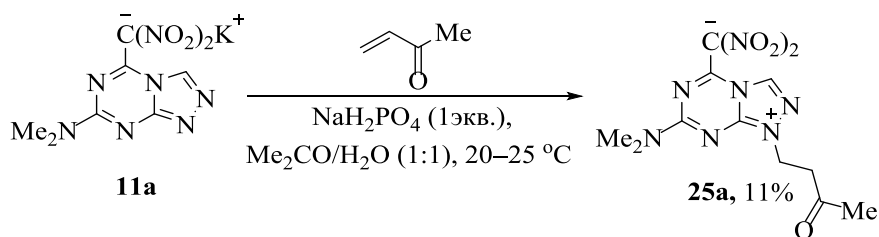
Логично предположить, что C-функционализация ([1,2,4]триазоло[4,3-*a*]-[1,3,5]триазин-5-ил)динитрометанида **11** может быть достигнута с использованием таких

типичных акцепторов Михаэля, как метилвинилкетон (МВК), метилакрилат и акрилонитрил. В качестве модельной реакции было выбрано взаимодействие [7-(диметиламино)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-5-ил]динитрометанида калия **11a** с МВК, который обычно является наиболее реакционноспособным в серии указанных акцепторов 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 [86], не привели к успеху.

Попытки присоединения по Михаэлю соли **11a** к МВК в воде, ацетоне, ДМФА или ДМСО в отсутствие катализатора при температурах до 70 °С также были безуспешными. Обработка соли **11a** небольшим избытком 10%-ой НСl приводит к цвиттер-ионной соли **12a**, которая тоже не взаимодействует с МВК ни в воде, ни в водном ацетоне, ни в ДМФА.

Успешными оказались эксперименты по оптимизации условий 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 динитрометильной группы (схема 24).

Схема 24



Строение продукта **25a** было однозначно установлено с помощью рентгеноструктурного анализа как [7-(диметиламино)-1-(3-оксобутил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-1-ий-5-ил]динитрометанид (рис. 11). Динитрометильная группа развернута относительно гетероцикла на угол примерно 60°. Отличительной особенностью структуры соединения **25a** является сильное сопряжение неподеленной пары атома азота диметиламиногруппы с гетероциклом, длина связи *C5–N5* меньше, чем большинство связей *C–N* в гетероциклической части (рис. 12).

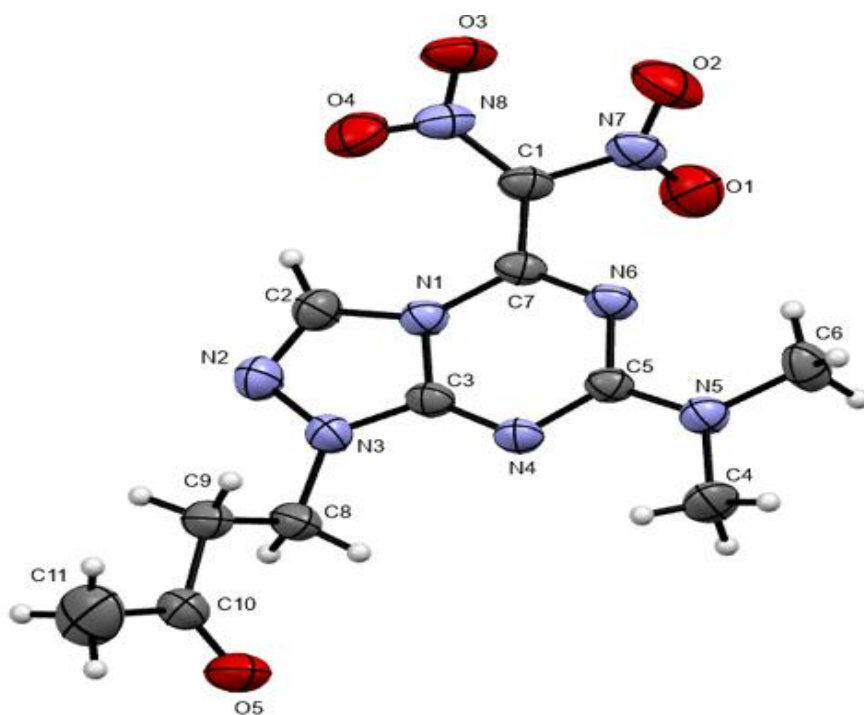


Рисунок 11. Молекулярная структура соединения **25a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью (CCDC 1919406).

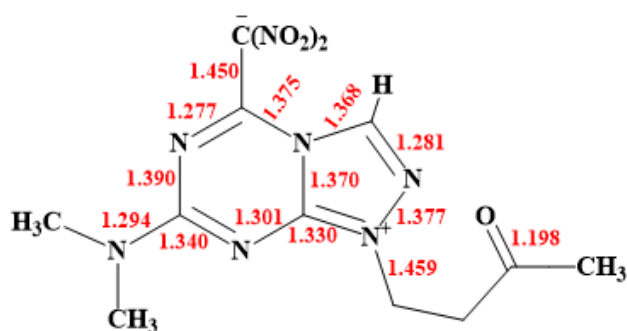


Рисунок 12. Длины связей (в Å) соединении **25a** по данным в РСА.

В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C аддукта **25a** фиксируются характеристические сигналы *N*-метиленовой группы при 4.34 и 42.2 м. д. соответственно, а в спектре ^1H - ^{13}C HMBC наблюдается корреляция протонов группы NCH_2 с узловым атомом углерода через 3 связи (рис. 13).

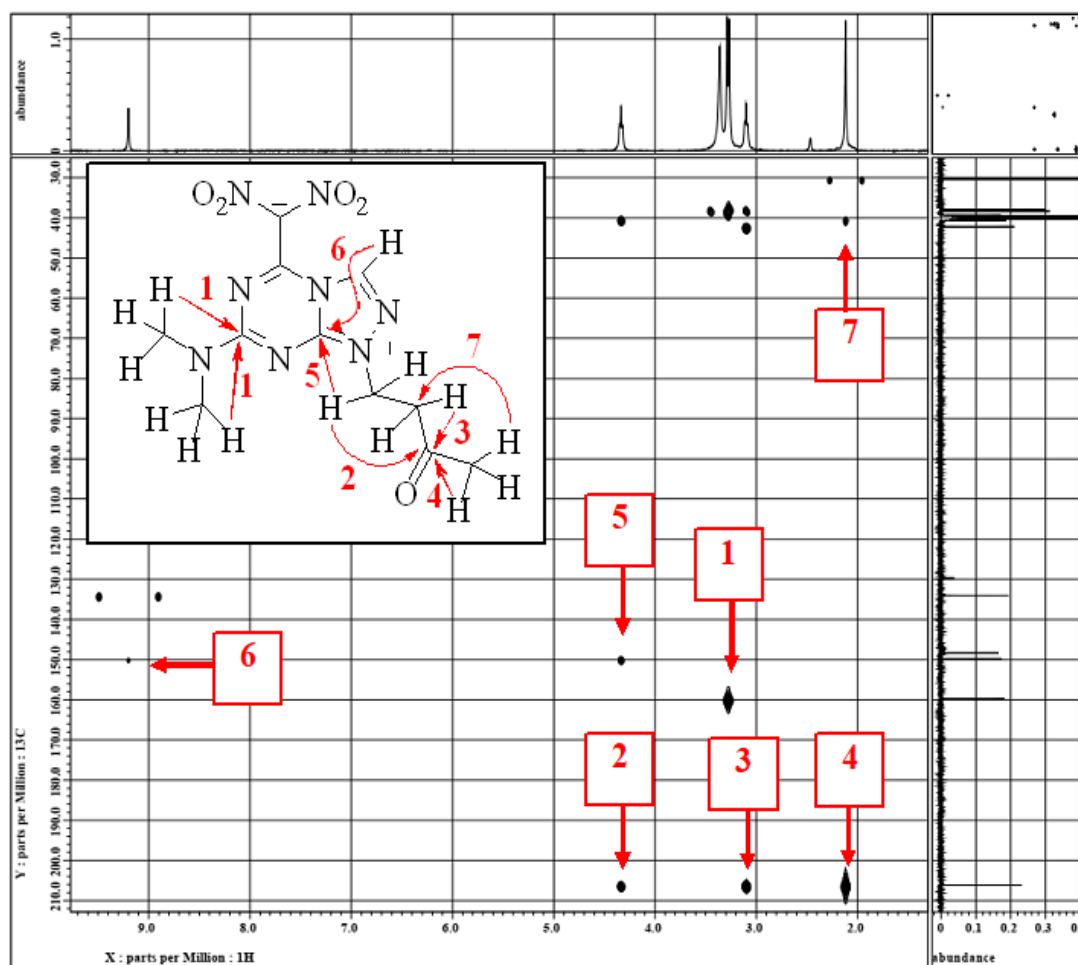


Рисунок 13. Кросс-взаимодействия в спектре ^1H - ^{13}C НМВС соединения **25a**.

Далее исследовалось влияние ряда параметров реакции, таких как соотношение реагентов, различные основные и кислотные катализаторы, альтернативные растворители, температура. Показано, что оптимальным растворителем для осуществления этой реакции является вода (табл. 2).

Таблица 2. Скрининг условий реакции Михаэля с участием соли **11a** и МВК

№	11a/МВК (экв./экв.)	Катализатор (экв.)	Растворитель	Т/Время (°C/ч)	Выход соединения 25a, %
1	2	3	4	5	6
1	1/1	NEt ₃ (1)	Me ₂ CO-H ₂ O (1/1)	70/24	разложение
2	1/1	NEt ₃ ·HCl (1)	Me ₂ CO-H ₂ O (1/1)	22/24	разложение
3	1/1	NEt ₃ (1)	Me ₂ CO-H ₂ O (1/1)	22/36	нет реакции
4	1/1	Py (1)	Me ₂ CO-H ₂ O (1/1)	22/24	нет реакции
5	1/1	DABCO (1)	Me ₂ CO-H ₂ O (1/1)	22/24	нет реакции
6	1/1	KF·HF	Me ₂ CO-H ₂ O (1/1)	22/24	9
7	1/1	NaH ₂ PO ₄ (1)	Me ₂ CO-H ₂ O (1/1)	22/24	11
8	1/1	KH ₂ PO ₄ (1)	Me ₂ CO-H ₂ O (1/1)	22/24	17
9	1/2	KH ₂ PO ₄ (1)	Me ₂ CO-H ₂ O (1/1)	22/24	21
10	1/2	KH ₂ PO ₄ (1)	Me ₂ CO-H ₂ O (1/1)	22/24	8

Продолжение таблицы 2.

1	2	3	4	5	6
11	1/2	KH ₂ PO ₄ (1)	ДМФА	22/24	5
12	1/2	KH ₂ PO ₄ (1)	MeOH	22/24	7
13	1/2	NaH ₂ PO ₄ (1)	H ₂ O	22/24	17
14	1/2	KH ₂ PO ₄ (1)	H ₂ O	22/24	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	22/24	33
17	1/4	KH ₂ PO ₄ (1)	H ₂ O	22/24	46
18	1/4	KH ₂ PO ₄ (1)	H ₂ O	22/12	29
19	1/4	KH ₂ PO ₄ (1)	H ₂ O	22/36	39
20	1/4	KH ₂ PO ₄ (1.1)	H ₂ O	22/24	36
21	1/4	KH ₂ PO ₄ (1.2)	H ₂ O	22/24	53
22	1/4	KH ₂ PO ₄ (1.3)	H ₂ O	22/24	47
23	1/4	KH ₂ PO ₄ (1.4)	H ₂ O	22/36	43

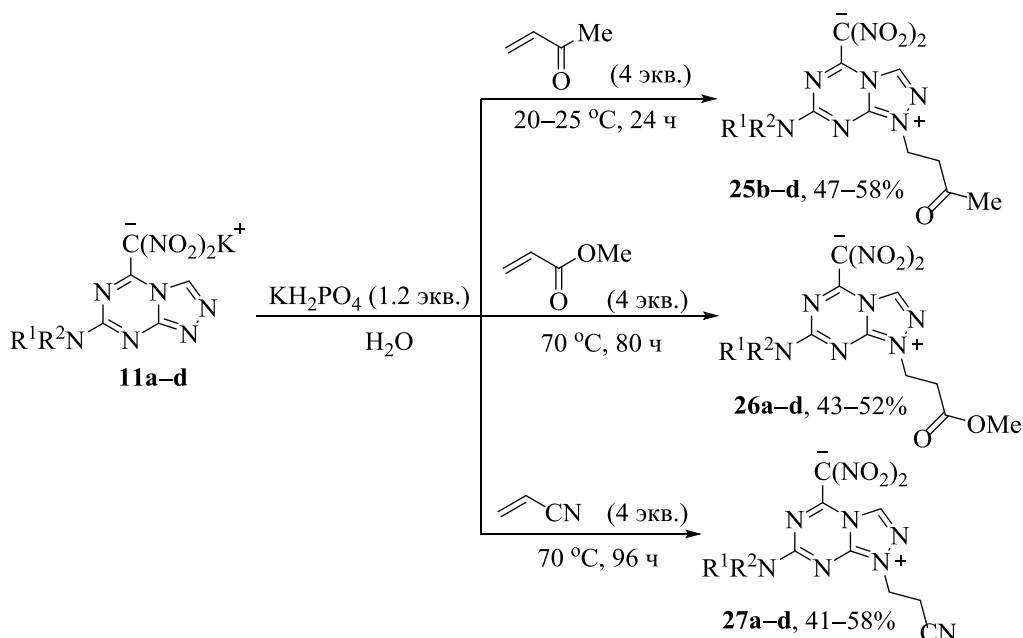
Реакция протекала более эффективно в присутствии кислых неорганических солей. Наилучшие выходы были получены с KH₂PO₄. Так, при использовании 4 экв. MBK при комнатной температуре за 24 ч соединение **25a** получено с выходом 53% (табл. 2, строка 21). Важно отметить, что указанные выходы (табл. 2) отражают только количество продукта, самопроизвольно выпадающего из реакционной смеси и отделенного простым фильтрованием. Фильтрат содержит смесь продукта **25a** и цвиттер-ионного соединения **12a**. К сожалению, эти продукты оказалось довольно сложно разделить как с помощью фракционной кристаллизации, так и хроматографически, что ограничивает возможность увеличения выхода каждого соединения.

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 значительного избытка KH₂PO₄ (табл. 2, 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. 2, строки 8–12) приводит к резкому снижению выхода аддукта Михаэля из-за плохой растворимости соли.

Помимо соли **11a** в реакцию с MBK были также введены производные пирролидина, пиперидина и морфолина **11b–d**, которые также способны присоединяться к MBK 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 25). При этом протекание перегруппировки Димрота не наблюдалось.

Схема 25



$\text{NR}^1\text{R}^2 = \text{N}(\text{CH}_2)_4$ (**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 ИК спектрах кетонов **25a-d** и сложных эфиров **26a-d** присутствуют полосы поглощения карбонильной группы, соответственно, в области 1709–1718 и 1720–1740 см^{-1} . В случае нитрилов **27a-d** полосы поглощения цианогруппы наблюдаются при 2249–2258 см^{-1} . В спектрах ЯМР ^1H сигналы протонов метиленовой группы в α -положении к карбонильной или цианогруппам находятся в области 2.90–3.10 м. д., а в α -положении к 1,2,4-триазольному циклу – при 4.29–4.48 м. д., в отличие от *S*-алкилированных продуктов, в спектрах которых 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]триазины.

Во всех случаях протекает исключительно аза-реакция Михаэля, приводя к соответствующим *N*-1 алкилированным продуктам 25–27 a–d. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений 25–27 a–d химические сдвиги атомов углерода *N*-метиленовых групп (42.1–43.2 м. д.) существенно отличаются от химических сдвигов, ожидаемых для спектров продуктов *C*-алкилирования (28–32 м. д.) [194–199]. Спектр ^1H – ^{13}C НМВС для соединения 27с также согласуется с предлагаемой структурой (рис. 14). Наличие кросс-пика α -CH₂ протонов с узловым атомом углерода цикла [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазины указывает на то, что заместитель присоединен по первому положению 1,2,4-триазольного фрагмента.

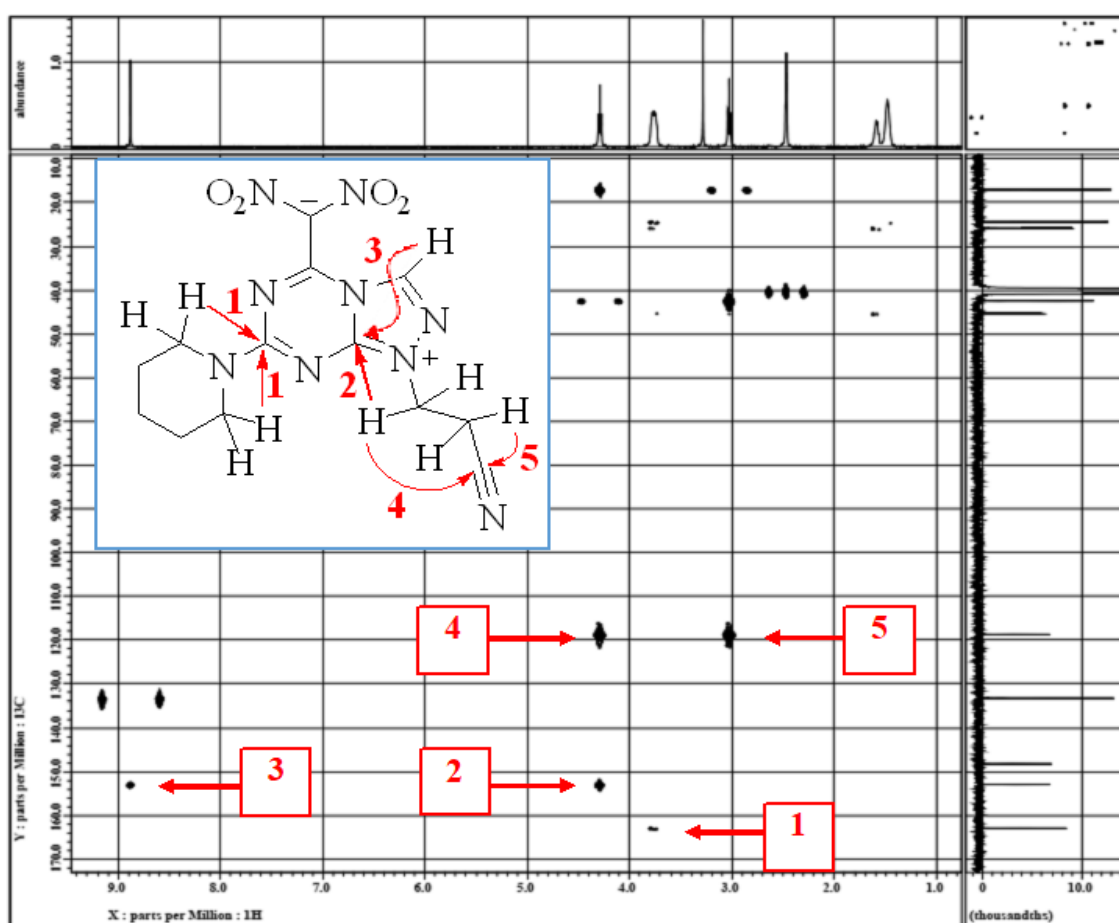


Рисунок 14. Кросс-взаимодействия в спектре ^1H – ^{13}C НМВС соединения 27с.

Таким образом, в результате проведенных исследований была обнаружена ранее неизвестная региоселективная реакция аннелированных гетероциклов, содержащих динитрометильный фрагмент, с активированными алкенами. Это первый пример получения необычных *N*-алкилированных цвиттер-ионных нитросоединений. Обнаруженная реакция расширяет арсенал функционализации гетероароматических динитрометанидов. Описанная методика может быть применена для получения нового

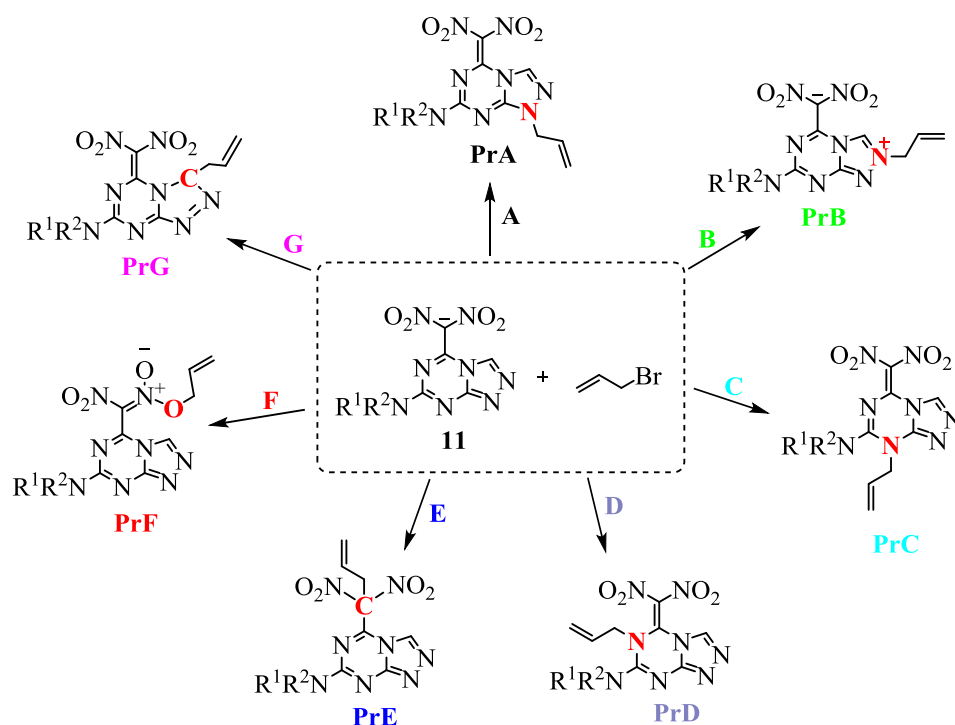
типа гетероциклических цвиттер-ионных структур, перспективных при разработке энергоёмких материалов [200].

2.2.2. 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 [190–192,201,202] и динитрометил-1,3,5-триазинов [94,203,204] приводят к *C*-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 [54,205–207]. Работ по алкилированию конденсированных азоло-1,3,5-триазинов, имеющих динитрометильную группу в триазиновой части бициклической системы, вообще не обнаружено.

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 семь различных продуктов алкилирования **PrA–PrG** (схема 26).

Схема 26



С целью предварительной оценки наиболее вероятного положения, по которому возможно алкилирование, были проведены квантово-химические расчеты энергий переходных состояний S_N2 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 [193] при учете сольватации ДМФА в модели IEFPCM [208]. На рис. 15 представлена энергетическая диаграмма реакции по направлениям **A**, **B**, **F** и **E**.

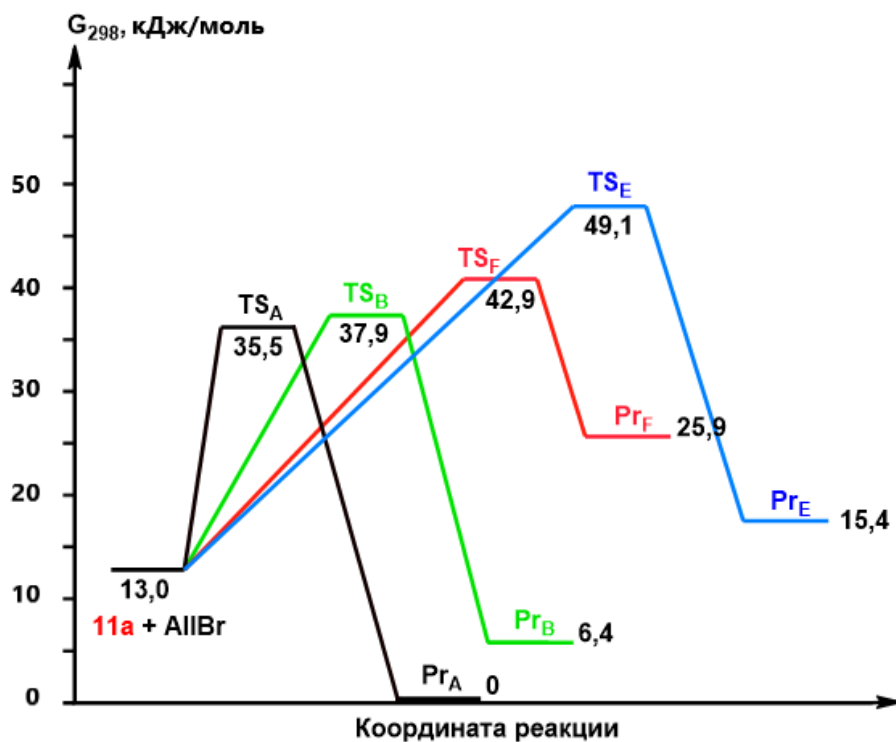


Рисунок 15. Энергетическая диаграмма реакции [7-(диметиламино)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-5-ил]динитрометанид-аниона **11a** с аллилбромидом: **11a** + AllBr – исходные реагенты, **TS_A**, **TS_B**, **TS_F**, **TS_E** – переходные состояния, **Pr_A**, **Pr_B**, **Pr_F**, **Pr_E** – продукты реакции (согласно схеме 26).

Из диаграммы видно, что 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

сохранение [4,3-*a*]-аннелирования гетероциклов в конденсированной системе. Практически полное тождество сигналов атомов углерода гетероциклической системы и динитрометильной группы соединений **28** и **30** с аналогичными сигналами в синтезированных ранее аддуктах Михаэля указывает на сходство структур этих соединений. При этом структура соединений **29** и **31** отличается от структуры синтезированных ранее аддуктов Михаэля, на что указывает смещение сигналов узлового атома *C-8a* в более слабое поле на 4–5 м. д. и сигнала протона при *C-3* (10.45–10.57 м. д.). Сигналы протонов CH_2 группы в алкильном заместителе проявляются при 4.80–5.00 (соединения **28** и **30**) и 5.38–5.58 м. д. (соединения **29** и **31**), а сам атом углерода CH_2 группы – при 49.4–50.7 (соединения **28** и **30**) и 55.1–56.2 м. д. (соединения **29** и **31**). Значительное смещение сигналов в слабое поле связано с наличием кватернизованного атома азота *N-1* или *N-2* цикла 1,2,4-триазола, к которому этот заместитель присоединен. Наличие рядом с атомом углерода *C-3* кватернизованного атома азота *N-2* в соединениях **29** и **31** является причиной значительного слабопольного сдвига относительно соединений **28** и **30** сигнала протона (на 1.2–1.3 м. д.) при *C-3* цикла 1,2,4-триазола. В качестве примера на рис. 16, 17 приведены спектры НМВС для продуктов **28a** и **29b**.

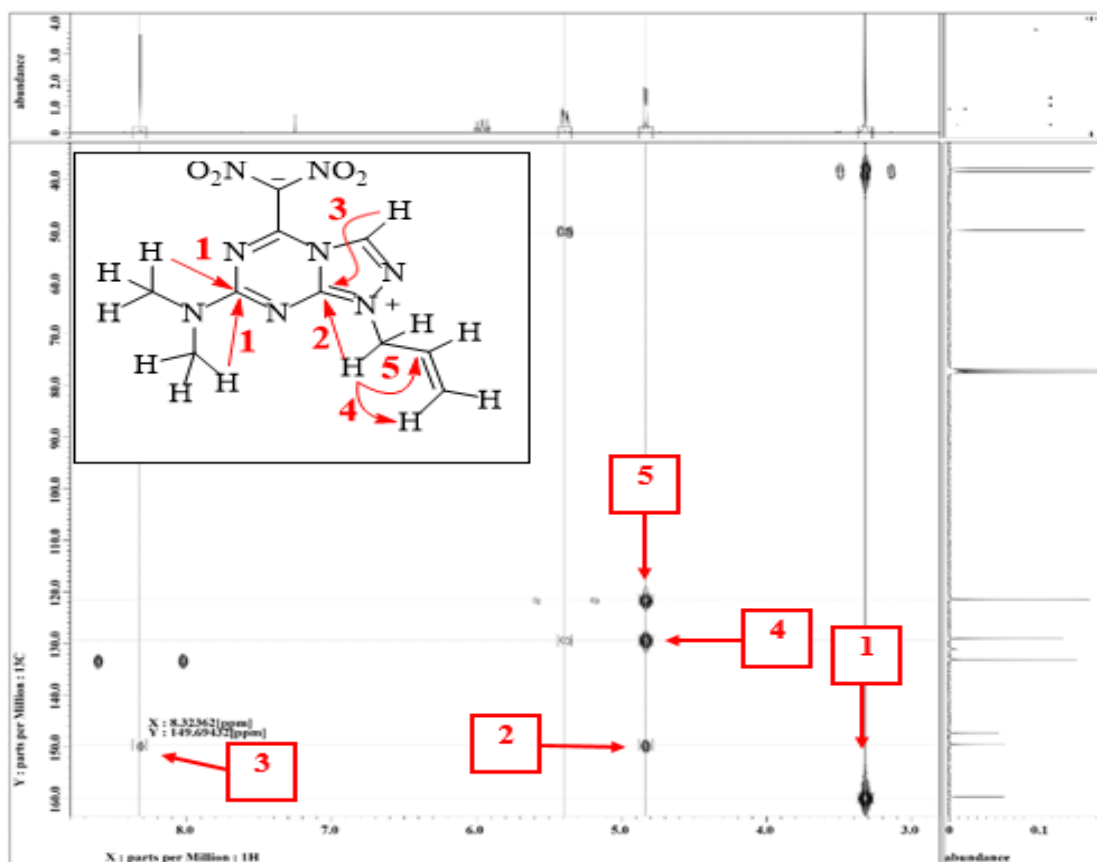


Рисунок 16. Кросс-взаимодействия в спектре ^1H – ^{13}C НМВС соединения **28a**.

Кросс-пики в спектрах ^1H - ^{13}C HMBC позволяют однозначно определить положение алкильной группы. Метиленовые протоны алкильного заместителя в соединениях **28** и **30** дают кросс-пик с узловым атомом углерода гетероциклической системы, что указывает на присоединение алкильного заместителя к атому *N*-1. Эти же протоны в соединениях **29** и **31** дают кросс-пик с атомом *C*-3 гетероциклической системы, что указывает на присоединение алкильного заместителя к атому *N*-2.

Следует также отметить, что сильное сопряжение аминного заместителя с гетероциклическим фрагментом и, как следствие, затрудненное вращение по связи *C*-*N* приводит к химической неэквивалентности атомов углерода и водорода в них. Например, в соединении **28a** атомы водорода метильных групп проявляются в виде 2-х отдельных синглетных сигналов при 3.26 и 3.28 м. д. (в спектре ЯМР ^1H), а соответствующие атомы углерода при 37.8 и 38.3 м. д. (в спектре ЯМР ^{13}C).

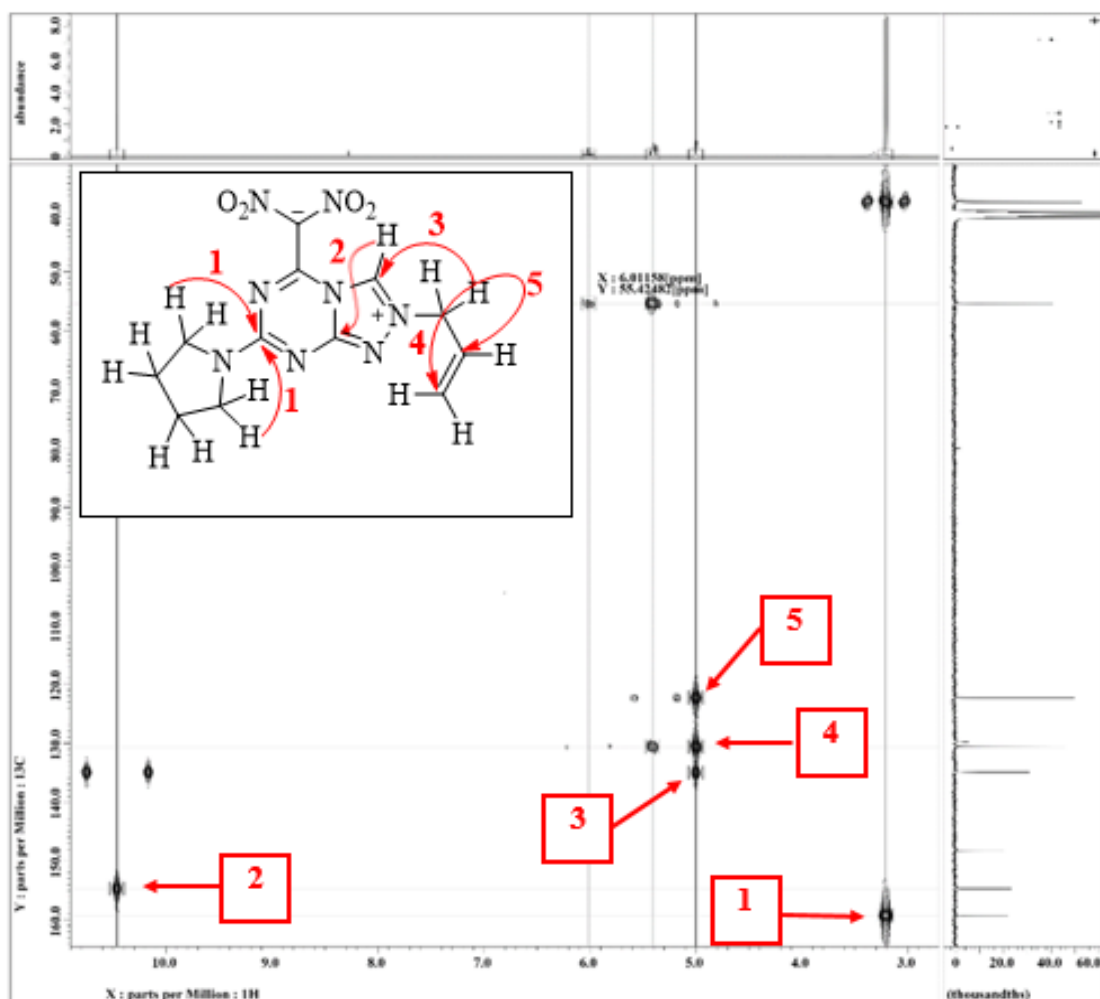


Рисунок 17. Кросс-взаимодействия в спектре ^1H - ^{13}C HMBC соединения **29b**.

Дополнительно структуры соединений **28b** (рис. 18) и **29c** (рис. 19) подтверждены данными РСА.

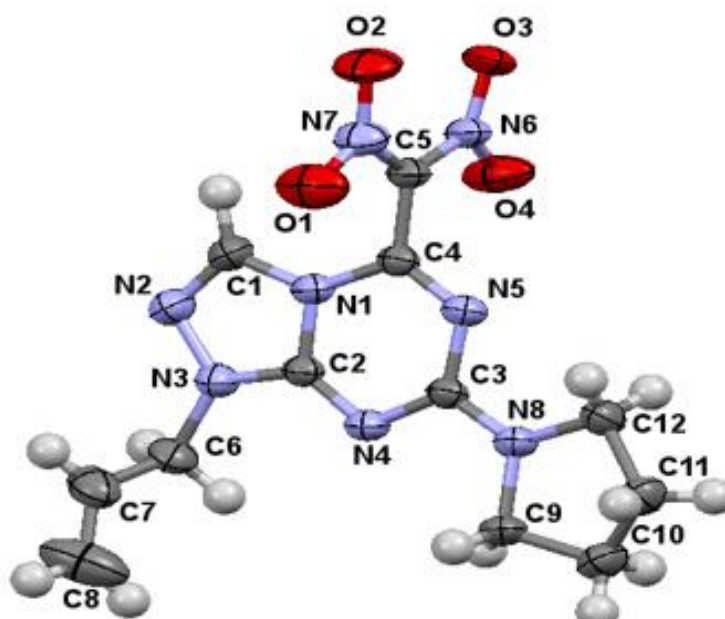


Рисунок 18. Общий вид соединения **28b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью (CCDC 2250436).

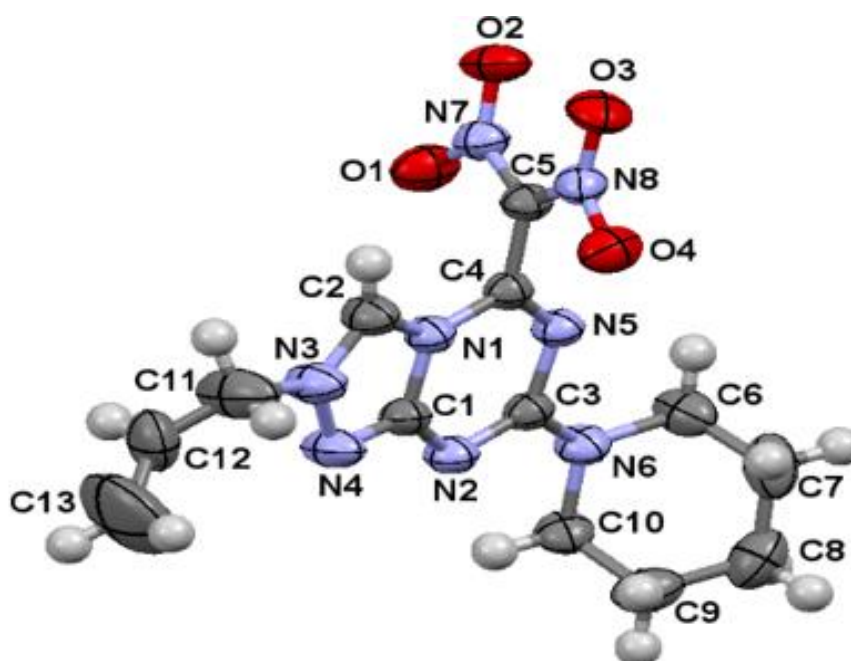


Рисунок 19. Общий вид соединения **29c** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью (CCDC 2250437).

Гетероциклическая часть молекулы плоская за счет сильного сопряжения атомов азота и углерода циклов. Кроме того, наблюдается сильное сопряжение между циклом 1,3,5-триазина и атомами азота аминного заместителя *N*-8 (для **28b**) и *N*-6 (для **29c**), что приводит к существенному уменьшению длин связей *C3–N8* (для **28b**) и *C3–N6* (для **29c**) и их выравниванию с *C–N* связями в гетероциклической части молекул. Величина угла

разворота динитрометильного фрагмента (80° для **28b** и 78° для **29c**) и длина связи C4–C5 однозначно указывает на отсутствие двойсвязанности между динитрометильной группой и циклом 1,3,5–триазина и позволяет заключить, что отрицательный заряд полностью локализован на динитрометильной группе. Длины связей C2–N3 в молекулах **28b** и **29c** указывают на наличие частичной двойсвязанности и, следовательно, кватернизацию атома N-3 (нумерация по рис. 19 и 20), к которому присоединен алкильный заместитель (рис. 20).

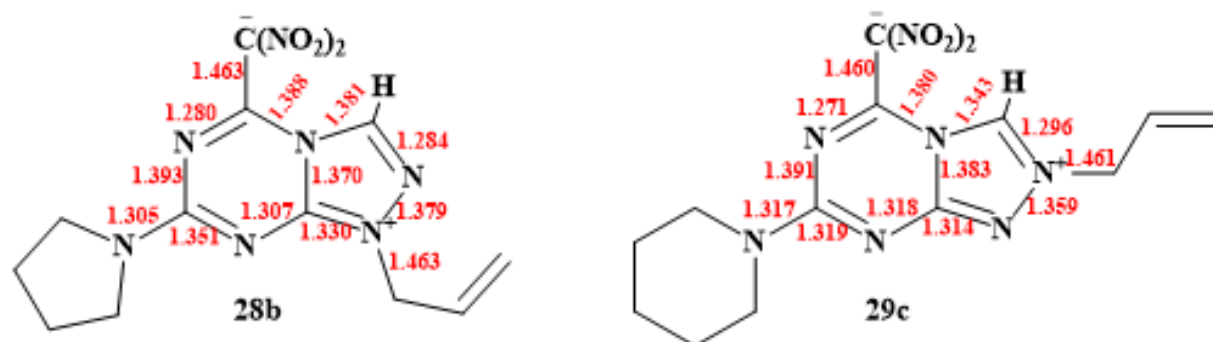


Рисунок 20. Сравнение длин связей (в Å) соединений **28b** и **29c**.

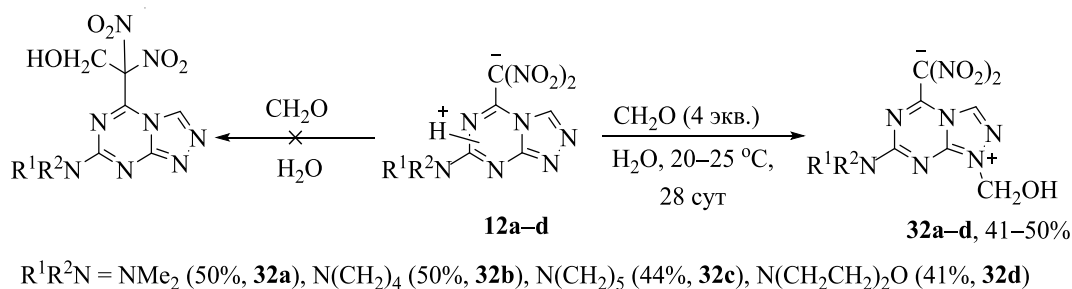
Таким образом, совокупность данных спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и ^1H – ^{13}C НМВС соединений **28–31 a–d** и РСА соединений **28b** и **29c** (даже с учетом допущений, что ЯМР получены в растворах, а РСА в кристалле) позволяет сделать заключение, что полученные соединения – [1-аллил(бензил)-7-(диалкиламино)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-1-ий-5-ил]динитрометаниды **28a–d**, **30a–d** и [2-аллил(бензил)-7-(диалкиламино)-[1,2,4]-триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-1-ий-5-ил]динитрометаниды **29a–d**, **31a–d** – имеют цвиттер-ионное строение с положительным зарядом на атоме азота цикла 1,2,4-триазола, к которому присоединен алкильный заместитель, и отрицательным зарядом, локализованным на динитрометильной группе.

Данная реакция является еще одним примером необычной региоселективности взаимодействия [7-(диалкиламино)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-5-ил]-динитрометанидов с электрофилами [210]. Описанная методология получения таких соединений открывает широкие возможности в материаловедении по синтезу энергонасыщенных материалов, газогенераторов, молекулярных переключателей и единиц хранения информации для химических компьютеров.

2.2.3. 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 [86] (схема 27). Однако в случае диалкиламинопроизводных **12a–d** проведение реакции в воде при комнатной температуре привело к выделению продуктов *N*-гидроксиметилирования цвиттер-ионного строения **32a–d** с выходом 41–50%, которые выпадали в осадок из реакционной массы (схема 27).

Схема 27



Строение цвиттер-ионных солей **32a–d** было подтверждено данными ЯМР спектроскопии. Так, например, в спектре ЯМР ^1H соли **32a** присутствуют два синглетных сигнала метильных протонов при 3.27 и 3.29 м. д., которые оказываются химически неэквивалентными из-за сильного сопряжения аминного заместителя с гетероциклической частью. Обращает на себя внимание дезэкранирование ароматического протона при C-3, который резонирует при 9.21 м. д. (против 8.80 м. д. для калиевой соли **11a**), из-за кватернизации триазольного цикла. Метиленовые протоны проявляются в виде синглетного сигнала при 5.50 м. д., а протон гидроксильной группы – в виде уширенного синглета в области 7.36 м. д. Присутствие метанидного атома углерода подтверждается наличием в спектре ЯМР ^{13}C уширенного сигнала при 130.1 м. д. Метиленовый атом углерода оказывается сильно дезэкранированным из-за индуктивного влияния атома кислорода и положительно заряженного атома азота и проявляется при 70.1 м. д. Сигнал СН-типа в ароматической области отвечает атому углерода триазольного цикла. Значение химического сдвига для него составляет 134.6 м. д., что типично для [4,3-*a*]-изомеров и позволяет исключить структуру [1,5-*a*]-изомера. Кроме того, поскольку в первом

положении цикла 1,2,4-триазола находится гидроксиметильная группа, перегруппировка Димрота для соединений **32a–d** невозможна. В наиболее слабом поле обнаруживается сигнал атома углерода, связанного с диметиламиногруппой (C-7). Двумерный спектр ^1H – ^{13}C НМВС также подтверждает структуру **32a**. Узловой атом C-8a имеет кросс-пики как с метиленовыми протонами, так и атомом водорода при C-3. Также наблюдается корреляционное взаимодействие между метильными протонами и атомом углерода C-7 (рис. 22). Наличие в спектрах НМВС спирта **32a** соответствующих кросс-пигов позволило идентифицировать и ряд других сигналов (рис. 21).

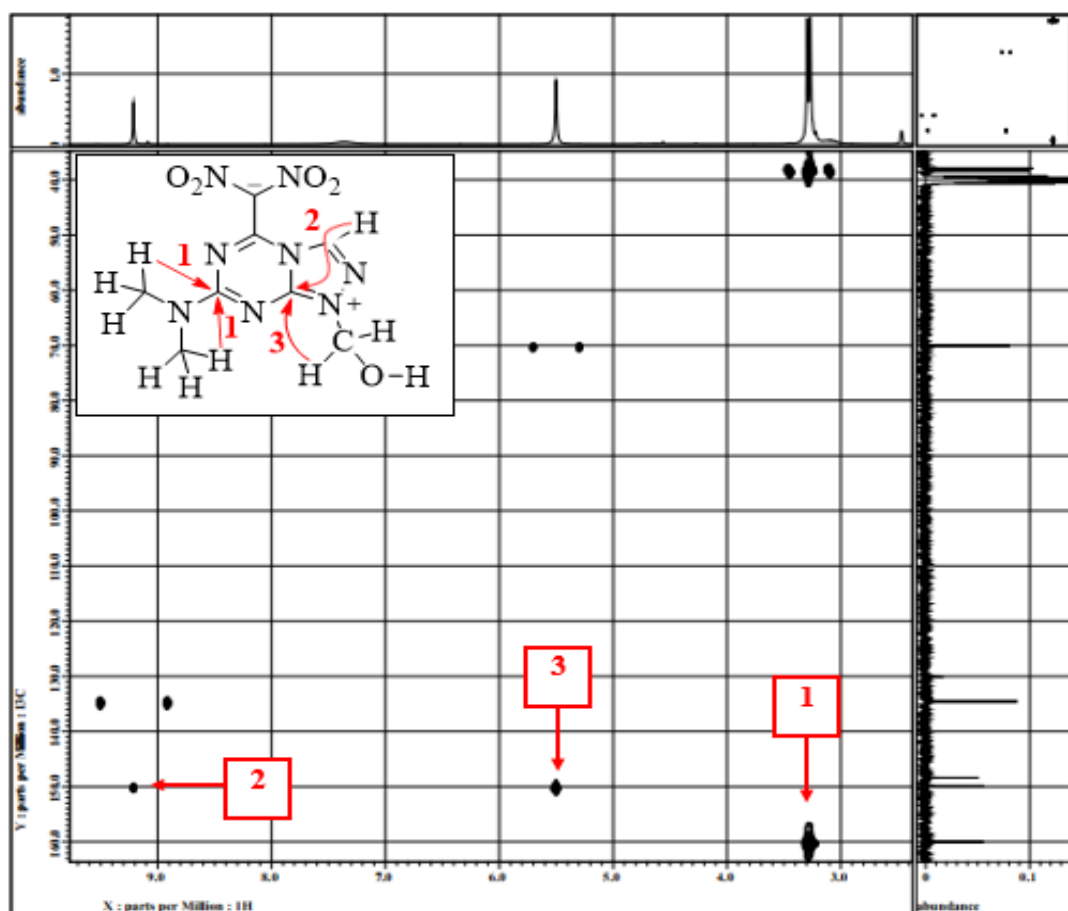


Рисунок 21. Кросс-взаимодействия в спектре ^1H – ^{13}C НМВС соединения **32a**.

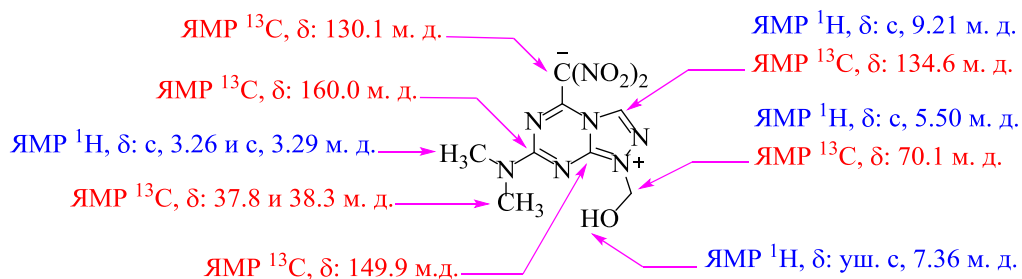


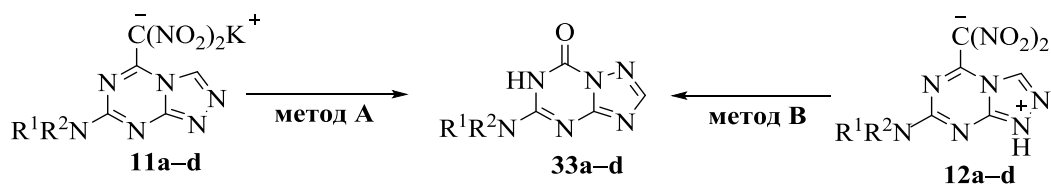
Рисунок 22. Данные спектров ЯМР ^1H и ^{13}C для соединения **32a**.

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.

2.3. 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 [64,65]. 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 28).

Схема 28



$R^1R^2N = NMe_2$ (**a**), $N(CH_2)_4$ (**b**), $N(CH_2)_5$ (**c**), $N(CH_2CH_2)_2O$ (**d**);

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%)

Вода является достаточно слабым нуклеофилом, и в отсутствие катализатора нуклеофильное замещение динитрометильной группы не наблюдается. В щелочной среде в роли более активного нуклеофила выступает гидроксид-анион (схема 29), а в кислой среде за счет дополнительного протонирования субстрата повышается его электрофильность и восприимчивость к нуклеофильной атаке водой (схема 30). По-видимому, сначала происходит отщепление динитрометанид-аниона в щелочной среде или динитрометана в кислой с образованием [1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-5(6*H*)-она, который далее подвергается перегруппировке Димрота. Ключевым моментом

протекания реакции как в щелочной (схема 29), так и кислой (схема 30) средах является разрыв связи $C5-N4$ в результате нуклеофильной атаки по положению $C-5$, приводящий к раскрытию триазинового цикла. Последующий поворот вокруг экзоциклической связи $C-N$, замыкание триазинового кольца приводят к конечным 5-диалкиламино-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7(3*H*)-онам **33a-d**.

Схема 29

Механизм в щелочной среде

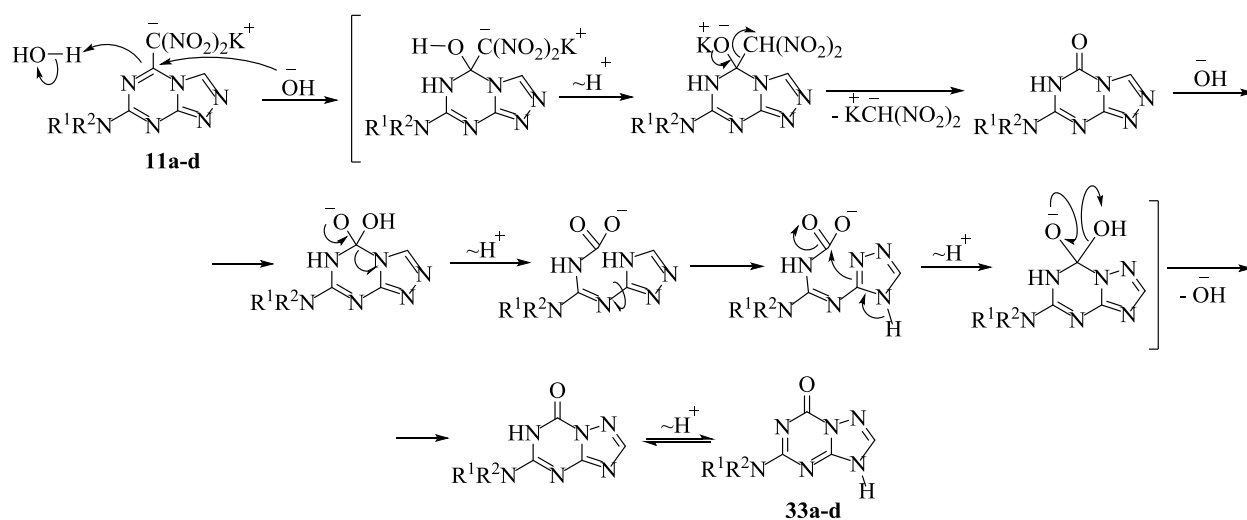
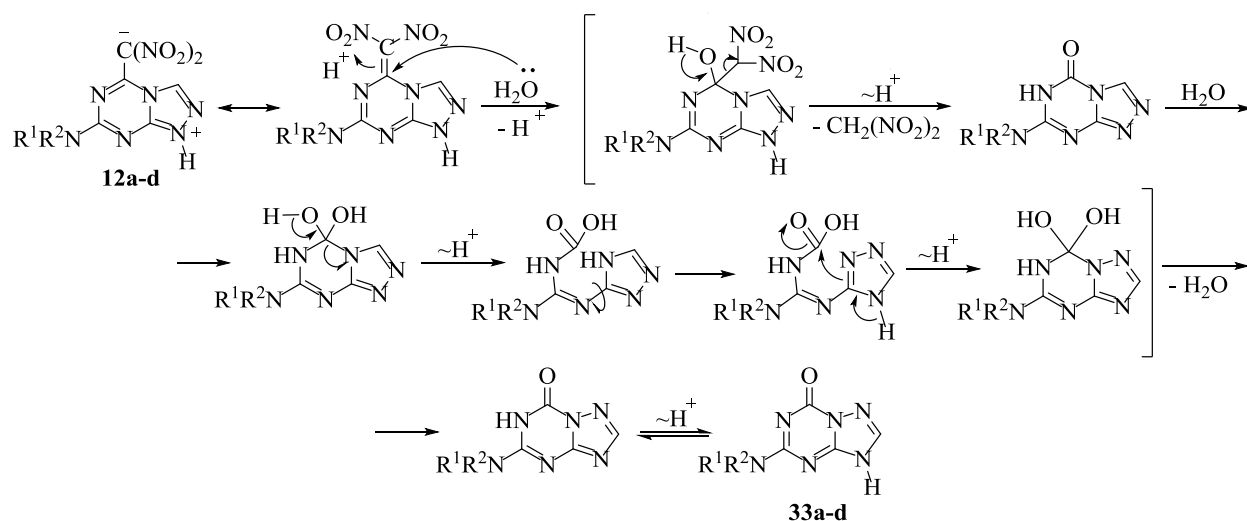


Схема 30

Механизм в кислой среде



Таким образом, динитрометильные производные триазоло-триазинов гидролитически оказываются неустойчивыми, и при кислотном или щелочном катализе

трансформируются в результате перегруппировки Димрота и отщепления динитрометильного фрагмента в [1,2,4]триазоло[1,5-а][1,3,5]триазин-7(3*H*)-оны. Данный процесс необходимо учитывать при работе с солями **11** и **12** в водных средах.

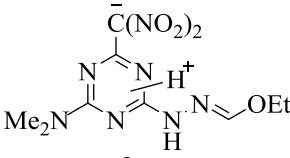
2.4. Биологические испытания полученных соединений

В ходе выполнения исследования был получен ряд динитрометильных производных 1,3,5-триазина, в том числе конденсированных, с различными функциональными группами, которые могли бы представлять интерес с точки зрения биологической активности. Ряд соединений прошли первую стадию биологических испытаний на противоопухолевую активность с целью поиска перспективных кандидатов для дальнейших исследований.

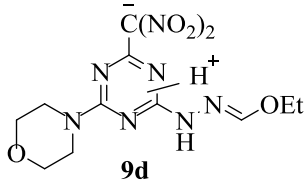
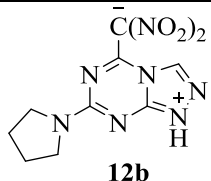
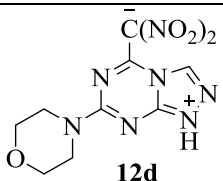
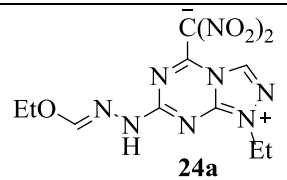
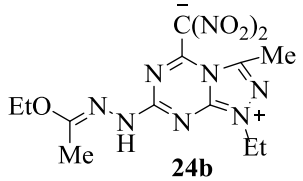
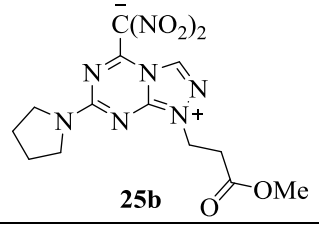
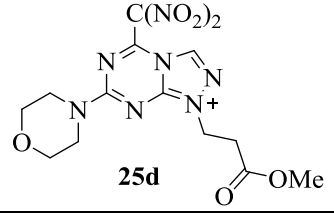
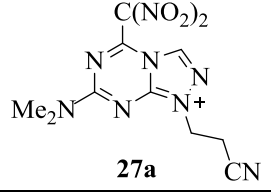
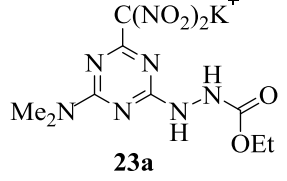
Исследование противораковой активности проводилось в лаборатории экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей НИИ ЭДнТО ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России под руководством Барышниковой М.А.

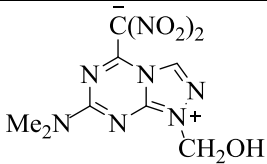
Цитотоксическую активность исследовали *in vitro* на 9 клеточных линиях опухолей человека методом МТТ-теста: Jurkat – Т-клеточный лимфобластный лейкоз, A549 – карцинома легкого, MCF-7 – аденокарцинома молочной железы, HCT-116 – карцинома толстой кишки, A498 – карцинома почки, Malme-3m – диссеминированная меланوما, PC-3 – аденокарцинома простаты, SKOV-3 – аденокарцинома яичника и SH-SY5Y – нейробластома человека. Результаты представлены в таблице 4. Соединения исследовали в максимальной концентрации 100 мкМ (10^{-4} М), которая рекомендована для отбора новых противоопухолевых соединений [211]. В данной концентрации 2 из 11 соединений проявили цитотоксическую активность.

Таблица 4. Скрининг противоопухолевой активности в ряду динитрометильных производных 1,3,5-триазинов

Структура	Подавление роста клеточных линий, %								
	Jurkat	A549	MCF-7	HCT-116	A498	Malme-3m	PC-3	SKOV-3	SH-SY5Y
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
 9a	33	12	6	13	13	32	11	8	16

Продолжение таблицы 4.

 9d	26	12	3	9	12	9	10	8	11
 12b	22	22	11	20	15	6	18	3	20
 12d	27	25	21	24	18	9	17	12	26
 24a	59	18	29	44	30	23	32	12	63
 24b	40	28	25	29	20	23	8	6	53
 25b	28	14	6	3	14	6	13	9	2
 25d	36	22	3	15	22	17	15	9	12
 27a	29	22	10	19	14	12	8	13	17
 23a	3	24	7	3	18	21	24	1	17

 32a	52	27	13	8	17	23	29	9	36
---	----	----	----	---	----	----	----	---	----

Далее была исследована цитотоксичность соединения **24a** в концентрациях 10 мкМ и 1 мкМ (табл.5), а также определены значения ИК₅₀ для соединений **24a,b** (табл.6).

Таблица 5. Цитотоксическая активность соединения **24a**

Концентрация	Подавление роста клеточных линий, %	
	SH-Sy5y	Jurkat
1	2	3
1мкМ	0	-11
10 мкМ	6	-8
100 мкМ	63	59

Таблица 6. ИК₅₀ соединений **24a,b**

№	ИК ₅₀ , мкМ								
	Malme-3m	SH-Sy5y	PC-3	НСТ-116	SKOV-3	A549	A498	Jurkat	MCF-7
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
24a	>100	82	>100	>100	>100	>100	>100	87	>100
24b	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100

Таким образом, соединения **24a** и **24b** проявили избирательную цитотоксичность. Соединение **24a** было активно в отношении нейробластомы человека SH-SYS5 (ИК₅₀ = 82 мкМ) и Т-клеточного лимфобластного лейкоза Jurkat (ИК₅₀ = 87 мкМ). Соединение **24b** активно только на линии нейробластомы человека SH-SYS5 (ИК₅₀ = 10мкМ). Для этих соединений, проявивших наиболее выраженный цитотоксический эффект, рекомендуется дальнейшее изучение противоопухолевой активности *in vivo*.

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1. Реагенты и оборудование

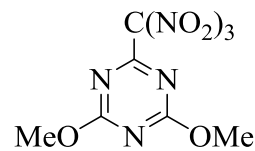
ИК спектры ($\nu_{\text{макс}}$, см^{-1}) записаны на спектрофотометре NicoletAvatar 360 ESP FT-IR при помощи приставки НПВО SpecacDiamond ATR GS 10800-B. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C (400 и 100 МГц соответственно), а также DEPT-135, HMBC, HMQC зарегистрированы на спектрометре JEOL JNM-ECX400 в $\text{DMCO-}d_6$, внутренний стандарт – сигнал остаточного растворителя [$\text{DMCO-}d_6$, $\delta = 2.50$ м. д. (^1H), $\delta = 39.5$ м. д. (^{13}C)]. Химические сдвиги сигналов определены в шкале δ в м. д. Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе EuroVector EA-3000. Температуры плавления определены капиллярным методом на приборе SRS OptiMelt MPA100. Для колоночной хроматографии использовали силикагель, фракция 0.025–0.040 мм (Merck). Тонкослойную хроматографию проводили на пластинах Merck M60 F₂₅₄, проявление в УФ свете. Рентгеноструктурный анализ соединений выполнен с использованием дифрактометра Xcalibur-3 по стандартной методике (графитовый монохроматор λ ($\text{CuK}\alpha$) 1.54184 Å, φ - и ω -сканирование с шагом 1° при температуре 295(2) К). Полный набор рентгеноструктурных данных депонирован в Кембриджском банке структурных данных. Коммерчески доступные растворители, цианурхлорид и другие исходные реагенты использовали без дополнительной очистки.

Расчет относительных энергий проводился с использованием метода B3LYP/6-31G(d) в программном пакете Gaussian 09 при учете сольватации водой в модели PCM. 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.

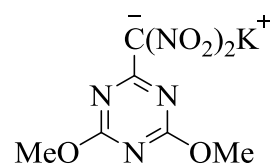
3.2. Синтез исходных соединений

Тринитрометанид калия. Гидроксид калия 1.86 г (33 ммоль) растворяли при охлаждении в смеси 8.5 мл этанола и 2 мл воды и далее при 18–25 °С и интенсивном перемешивании прибавляли небольшими порциями 2.8 мл (23 ммоль) тетранитрометана. Реакционную массу выдерживали в течение 20 мин при температуре 20–25 °С, затем охлаждали до 0 °С, выпавший осадок отфильтровывали, промывали на фильтре ледяным этанолом и сушили при комнатной температуре. Выход 3.9 г (86%), ярко-желтые кристаллы, т. пл. 82–83 °С (лит. т. пл. 83 °С [212,213]).

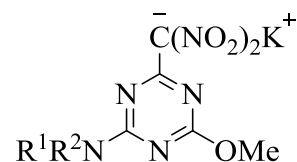
2,4-Диметокси-6-тринитрометил-1,3,5-триазин (2). К раствору 7 г (46 ммоль) калиевой соли тринитрометана в 15 мл ацетона при 20–25 °С добавляли при перемешивании 1.84 г (10 ммоль) цианурхлорида и затем добавляли 2 мл (1.58 г, 49 ммоль) метанола. Реакционную массу выдерживали в течение 24 ч при 20–25 °С до полного исчезновения цианурхлорида (контроль по ТСХ, элюент дихлорэтан/метанол 1:2), выливали при перемешивании в 150 мл воды. Выпавший продукт отфильтровывали, промывали водой (4×30 мл) и сушили на воздухе. Выход 1.74 г (60%), бесцветные кристаллы, т. пл. 60–62 °С (лит. т. пл. 60–62 °С [160]).



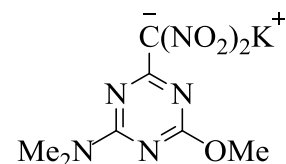
Калиевая соль 2,4-диметокси-6-динитрометил-1,3,5-триазина (3). К раствору 2.9 г (10 ммоль) 2,4-диметокси-6-тринитрометил-1,3,5-триазина в 30 мл MeOH добавляли 4.98 г (30 ммоль) тонко измельченного KI при комнатной температуре и смесь перемешивали при 20–25 °С до полного исчезновения исходного триазина (примерно 20 ч) (контроль по ТСХ, элюент дихлорэтан/метанол 1:4). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали последовательно ледяным метанолом 10 мл, водой (2 раза по 10 мл) и ацетоном 20 мл. Выход 1.42 г (50%), т. пл. 220–221 °С (с разл.) (лит. т. пл. 221–222 °С (с разл.) [213]).



Общая методика синтеза калиевых солей 2-диалкиламино-4-метокси-6-динитрометил-1,3,5-триазинов ((4-диалкиламино-6-метокси-1,3,5-триазин-2-ил)-динитрометанидов калия) (4a–d). К суспензии 2.83 г (10 ммоль) (4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)динитрометанида калия **3** в 25 мл воды при 20–25 °С и перемешивании добавляли 12 ммоль соответствующего вторичного амина. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при 20–25 °С. Осадок продукта отфильтровывали, промывали на фильтре 5 мл ледяной воды и перекристаллизовывали из 50%-ного водного метанола.



Калиевая соль 2-(диметиламино)-4-метокси-6-динитрометил-1,3,5-триазина (4a). Выход 2.50 г (85%), желтые кристаллы, т. пл. 240–241 °С (с разл.). ИК спектр: 3020, 2932, 2870, 1602, 1570, 1500, 1479, 1460, 1400, 1387, 1360, 1230, 1125, 1075, 1015, 785. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆): 3.04 (3H, с, CH₃N), 3.08 (3H, с, CH₃N), 3.81 (3H, с, OCH₃). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆): 36.3 (CH₃N), 36.6 (CH₃N), 54.5 (CH₃O), 133.9 (C(NO₂)₂), 167.2 (C триазин), 169.6 (C триазин), 171.6 (C триазин). Найдено, %: С 28.30; Н 3.12; N 28.49. C₇H₉KN₆O₅. Вычислено, %: С 28.38; Н 3.06; N 28.37.

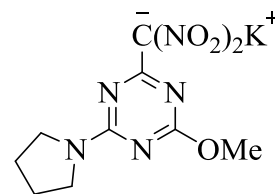


Калиевая соль 2-пирролидино-4-метокси-6-динитрометил-1,3,5-триазина (4b).

Выход 2.89 г (90%), желтые кристаллы, т. пл. 235–237 °С (с разл.).

ИК спектр: 3013, 2972, 2899, 1606, 1581, 1512, 1486, 1471, 1438, 1412, 1398, 1367, 1344, 1263, 1240, 1205, 1142, 1044, 1028, 816, 772, 752.

Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): 1.84–1.90 (4H, м, 2CH₂), 3.38 (2H, т, $J = 6.4$ Гц, CH₂N), 3.50 (2H, т, $J = 6.4$ Гц, CH₂N), 3.81 (с, 3H, OCH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 25.1 (CH₂), 25.3 (CH₂), 46.6 (NCH₂), 46.8 (NCH₂), 54.5 (OCH₃), 133.8 (C(NO₂)₂), 165.1 (С триазин), 169.5 (С триазин), 171.5 (С триазин). Найдено, %: С 33.63; Н 3.50; N 26.10. С₉H₁₁KN₆O₅. Вычислено, %: С 33.54; Н 3.44; N 26.07.

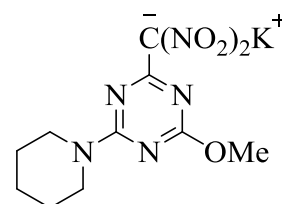


Калиевая соль 2-пиперидино-4-метокси-6-динитрометил-1,3,5-триазина (4c).

Выход 2.82 г (84%), желтые кристаллы, т. пл. 202–203 °С (с разл.).

ИК спектр: 3007, 2935, 2858, 1591, 1506, 1489, 1412, 1369, 1296, 1250, 1227, 1130, 1092, 1024, 999, 820, 769, 756.

Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): 1.42–1.54 (4H, м, 2CH₂), 1.56–1.62 (2H, м, CH₂), 3.64–3.74 (4H, м, 2CH₂N), 3.80 (3H, с, OCH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 24.5 (CH₂), 25.8 (CH₂), 25.9 (CH₂), 44.2 (CH₂N), 44.5 (CH₂N), 54.5 (OCH₃), 133.9 (C(NO₂)₂), 166.2 (С триазин), 169.8 (С триазин), 171.8 (С триазин). Найдено, %: С 35.70; Н 3.92; N 24.90. С₁₀H₁₃KN₆O₅. Вычислено, %: С 35.61; Н 3.82; N 24.99.

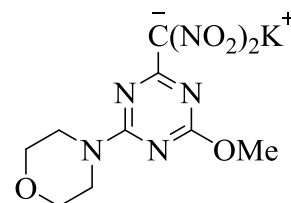


Калиевая соль 2-морфолино-4-метокси-6-динитрометил-1,3,5-триазина (4d).

Выход 3.14 г (93%), желтые кристаллы, т. пл. 245–246 °С (с разл.).

ИК спектр: 3010, 2958, 2928, 2868, 1579, 1525, 1485, 1460, 1437, 1362, 1319, 1290, 1271, 1228, 1196, 1165, 1122, 1093, 1066, 1036, 1022, 1003, 937, 899, 881, 808, 773, 756.

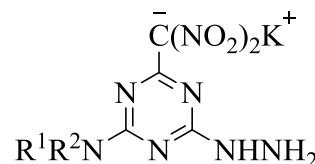
Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): 3.56–3.64 (4H, м, 2CH₂), 3.65–3.74 (4H, м, 2CH₂), 3.81 (3H, с, OCH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 43.7 (CH₂N), 44.1 (CH₂N), 54.7 (OCH₃), 66.3 (2CH₂O), 133.9 (C(NO₂)₂), 166.6 (С триазин), 169.8 (С триазин), 171.8 (С триазин). Найдено, %: С 31.89; Н 3.38; N 24.76. С₉H₁₁KN₆O₆. Вычислено, %: С 31.95; Н 3.47; N 24.62.



3.3. Получение 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов и их прекурсоров

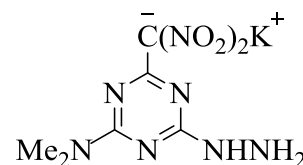
Общая методика синтеза калиевых солей 2-диалкиламино-4-гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазинов ((4-диалкиламино-6-гидразинил-1,3,5-триазин-2-ил)динитрометанидов калия) (5a–d).

К суспензии 10 ммоль 4-диалкиламинозамещенного (6-

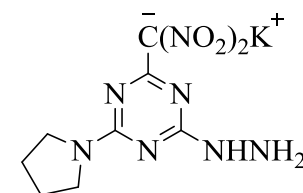


метокси-1,3,5-триазин-2-ил)динитрометанида калия **4a–d** в 25 мл воды при 20–25 °С и перемешивании прибавляли раствор 2.5 г (50 ммоль) гидразин-гидрата в 2.5 мл воды. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при 40–45 °С, охлаждали до 0–5 °С и выдерживали при этой температуре в течение 24 ч. Осадок продукта отфильтровывали, промывали 5 мл ледяной воды и перекристаллизовывали из 50%-ного водного метанола.

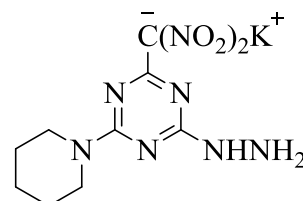
Калиевая соль 2-(диметиламино)-4-гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазина (5a). Выход 2.40 г (82%), желтые кристаллы, т. пл. 246–248 °С (с разл.). ИК спектр: 3304, 3196, 2949, 2928, 1603, 1566, 1549, 1506, 1414, 1400, 1377, 1311, 1259, 1223, 1182, 1113, 1014, 993, 966, 918, 852, 816, 779, 758, 743, 700, 669. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): 3.04 (3H, с, CH_3), 3.08 (3H, с, CH_3), 4.17 (2H, уш. с, NHNH_2), 8.25 (1H, уш. с, NHNH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 36.3 (CH_3), 36.6 (CH_3), 134.3 ($\text{C}(\text{NO}_2)_2$), 166.3 (С триазин), 167.2 (С триазин), 168.3 (С триазин). Найдено, %: С 24.43; Н 3.09; N 37.75. $\text{C}_6\text{H}_9\text{KN}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: С 24.33; Н 3.07; N 37.82.



Калиевая соль 2-(пирролидино)-4-гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазина (5b). Выход 2.67 г (83%), желтые кристаллы, т. пл. 225–227 °С (с разл.). ИК спектр: 3306, 3209, 3074, 2984, 2958, 2883, 2862, 1585, 1537, 1514, 1477, 1456, 1389, 1369, 1333, 1308, 1259, 1246, 1149, 1105, 1084, 1039, 1005, 964, 916, 858, 835, 815, 775, 764, 756, 727, 706, 669. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): 1.78–1.90 (4H, м, 2CH_2), 3.30–3.47 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{N}$), 4.18 (2H, уш. с, NHNH_2), 8.23 (1H, уш. с, NHNH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 25.2 (CH_2), 25.4 (CH_2), 46.4 (уш. сигнал, $2\text{CH}_2\text{N}$), 134.2 ($\text{C}(\text{NO}_2)_2$), 164.2 (С триазин), 167.0 (С триазин), 168.1 (С триазин). Найдено, %: С 29.70; Н 3.39; N 34.71. $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{KN}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: С 29.81; Н 3.44; N 34.76.

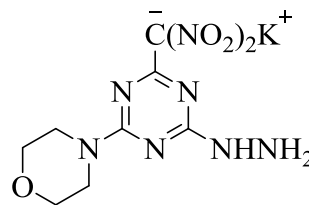


Калиевая соль 2-(пиперидино)-4-гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазина (5c). Выход 3.60 г (81%), желтые кристаллы, т. пл. 242–244 °С (с разл.). ИК спектр: 3400, 3311, 2953, 2933, 2866, 1618, 1560, 1518, 1484, 1466, 1446, 1423, 1392, 1371, 1340, 1321, 1294, 1242, 1201, 1162, 1141, 1117, 1093, 1065, 1024, 984, 974, 912, 897, 852, 816, 764, 735, 669. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): 1.44 (4H, уш. с, 2CH_2), 1.57 (2H, уш. с, CH_2), 3.61 (4H, уш. с, $2\text{CH}_2\text{N}$), 4.15 (2H, уш. с, NHNH_2), 8.23 (1H, уш. с, NHNH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 24.8 (CH_2), 25.9 (2CH_2), 44.0 ($2\text{CH}_2\text{N}$), 134.3 ($\text{C}(\text{NO}_2)_2$), 165.3 (С триазин), 167.3 (С триазин), 168.4 (С триазин). Найдено, %: С 32.03; Н 3.85; N 33.26. $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{KN}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: С 32.14; Н 3.90; N 33.31.

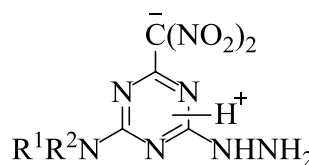


Калиевая соль 2-(морфолино)-4-гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазина (5d).

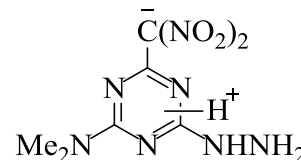
Выход 2.70 г (80%), желтые кристаллы, т. пл. 234–236 °С (с разл.). ИК спектр: 3304, 3201, 2958, 2852, 1641, 1564, 1533, 1504, 1493, 1429, 1362, 1323, 1275, 1257, 1236, 1203, 1128, 1109, 1067, 1032, 978, 906, 858, 831, 775, 758, 744, 669. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): 3.50–3.80 (8H, м, 4CH₂), 4.22 (2H, уш. с, NHNH₂), 8.37 (1H, с, NHNH₂). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 43.7 (2CH₂N), 66.5 (2CH₂O), 134.2 (C(NO₂)₂), 165.7 (C триазин), 167.5 (C триазин), 168.3 (C триазин). Найдено, %: С 28.49; Н 3.30; N 33.01. C₈H₁₁KN₈O₅. Вычислено, %: С 28.40; Н 3.28; N 33.12.



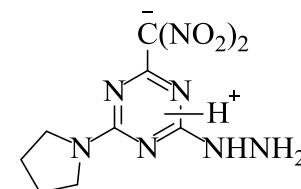
Общая методика синтеза 2-диалкиламино-4-гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазинов (6a–d) (в форме цвиттер-ионных солей). К суспензии 10 ммоль калиевой соли 2-диалкиламино-4-гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазина **5a–d** в 25 мл воды при 20–25 °С и перемешивании прибавляли 10%-ный водный раствор HCl до pH 4–5, и затем реакционную смесь перемешивали еще в течение 1 ч. Осадок продукта отфильтровывали, промывали 5 мл ледяной воды, перекристаллизовывали из 50%-ного водного метанола и сушили на воздухе.



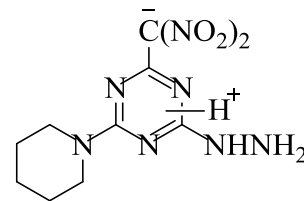
2-Диметиламино-4-гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазин (6a). Выход 2.30 г (77%), желтые кристаллы, т. пл. 172–174 °С (с разл.). ИК спектр: 3365, 3334, 3290, 3207, 1674, 1593, 1573, 1522, 1489, 1417, 1396, 1363, 1319, 1302, 1265, 1238, 1203, 1151, 1120, 1053, 925, 852, 798, 756. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): 3.02 (3H, с, CH₃), 3.06 (3H, с, CH₃), 7.46 (3H, уш. с, NHNH₂, NH⁺), 10.08 (1H, уш. с, NHNH₂). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 36.88 (CH₃), 36.97 (CH₃), 133.4 (C(NO₂)₂), 150.9 (C триазин), 157.0 (C триазин), 161.6 (C триазин). Найдено, %: С 27.88; Н 3.88; N 43.31. C₆H₁₀N₈O₄. Вычислено, %: С 27.92; Н 3.90; N 43.40.



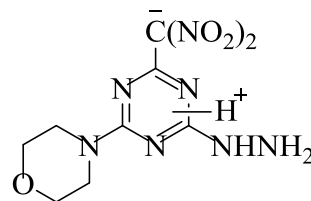
2-Пирролидино-4-гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазин (6b). Выход 2.60 г (86%), желтые кристаллы, т. пл. 197–199 °С (с разл.). ИК спектр: 3365, 3282, 3192, 3084, 2989, 2881, 1687, 1568, 1539, 1506, 1471, 1454, 1392, 1340, 1308, 1226, 1190, 1157, 1119, 1043, 1024, 968, 935, 831, 788, 746, 714, 687. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): 1.77–1.92 (4H, м, 2CH₂), 3.32–3.51 (4H, м, 2CH₂N), 7.44 (3H, уш. с, NHNH₂, NH⁺), 10.11 (1H, уш. с, NHNH₂). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 24.99 (CH₂), 25.05 (CH₂), 47.3 (CH₂N), 47.5 (CH₂N), 133.3 (C(NO₂)₂), 150.8 (C триазин), 156.9 (C триазин), 159.5 (C триазин). Найдено, %: С 33.74; Н 4.29; N 39.36. C₈H₁₂N₈O₄. Вычислено, %: С 33.81; Н 4.26; N 39.42.



2-Пиперидино-4-гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазин (6с). Выход 2.46 г (82%), желтые кристаллы, т. пл. 204–207 °С (с разл.). ИК спектр: 3361, 3209, 3097, 2945, 2858, 1689, 1568, 1541, 1479, 1462, 1439, 1394, 1319, 1275, 1215, 1174, 1144, 1117, 1080, 1038, 1026, 995, 953, 903, 852, 823, 779, 746. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): 1.49 (4H, уш. с, 2CH₂), 1.56 (2H, уш. с, CH₂), 3.64 (4H, уш. с, 2CH₂N), 7.45 (3H, уш. с, NHNH₂, NH⁺), 10.14 (1H, уш. с, NHNH₂). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 24.2 (CH₂), 25.8 (CH₂), 25.9 (CH₂), 45.1 (CH₂N), 45.2 (CH₂N), 133.4 (C(NO₂)₂), 150.9 (С триазин), 157.1 (С триазин), 160.2 (С триазин). Найдено, %: С 36.17; Н 4.76; N 37.51. C₉H₁₄N₈O₄. Вычислено, %: С 36.24; Н 4.73; N 37.57.

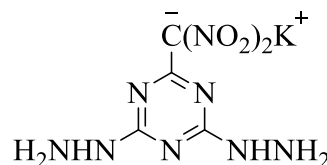


2-Морфолино-4-гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазин (6d). Выход 2.67 г (89%), желтые кристаллы, т. пл. 226–228 °С (с разл.). ИК спектр: 3388, 3311, 3225, 3165, 3005, 2966, 2920, 2868, 1672, 1576, 1539, 1487, 1443, 1408, 1373, 1325, 1304, 1281, 1265, 1240, 1192, 1173, 1126, 1101, 1065, 1049, 1026, 1003, 935, 893, 829, 789, 764, 744, 717, 696. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): 3.50–3.81 (8H, м, 4CH₂), 7.67 (3H, уш. с, NHNH₂, NH⁺), 10.14 (1H, уш. с, NHNH₂). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 44.4 (CH₂N), 44.6 (CH₂N), 66.1 (CH₂O), 66.2 (CH₂O), 133.5 (C(NO₂)₂), 151.5 (С триазин), 157.4 (С триазин), 161.0 (С триазин). Найдено, %: С 31.95; Н 4.07; N 37.24. C₈H₁₂N₈O₅. Вычислено, %: С 32.00; Н 4.03; N 37.32.

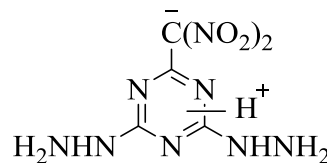


Калиевая соль 2,4-дигидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазина ((4,6-дигидразинил-1,3,5-триазин-2-ил)динитрометанид калия) (7).

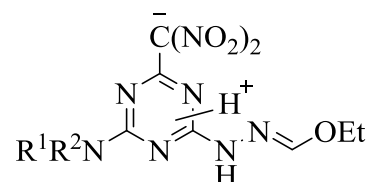
К суспензии 2.83 г (10 ммоль) (4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)динитрометанида калия **3** в 25 мл воды при 20–25 °С и перемешивании прибавляли 5 мл (102 ммоль) гидразин-гидрата, реакцию смесь перемешивали в течение 5 ч при 40–45 °С, охлаждали до 0–5 °С и выдерживали при этой температуре 24 ч. Осадок продукта отфильтровывали, промывали 5 мл ледяной воды и очищали перекристаллизацией из воды. Выход 2.04 г (72%), желтые кристаллы, т. пл. 245–247 °С. ИК спектр: 3344, 3246, 3090, 2957, 1660, 1556, 1516, 1498, 1435, 1356, 1308, 1236, 1171, 1109, 1053, 937, 879, 820, 787, 773, 756, 704, 669. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): 4.20 (4H, уш. с, 2NHNH₂), 8.34 (2H, уш. с, 2NHNH₂). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 134.1 (C(NO₂)₂), 168.3 (2С триазин), 168.4 (С триазин). Найдено, %: С 17.01; Н 2.16; N 44.62. C₄H₆KN₉O₄. Вычислено, %: С 16.96; Н 2.14; N 44.51.



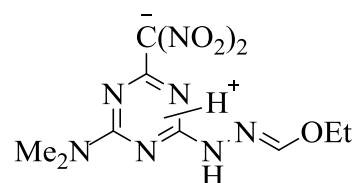
2,4-Дигидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазин (8). К суспензии 2.83 г (10 ммоль) калиевой соли 2,4-дигидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазина **7** в 25 мл воды при 20–25 °С и перемешивании прибавляли 10%-ный водный раствор HCl до pH 4–5. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, осадок продукта отфильтровывали, промывали 5 мл ледяной воды и сушили на воздухе. Выход 2.66 г (94%), желтые кристаллы, т. пл. > 350 °С. ИК спектр: 3236, 2962, 1568, 1537, 1500, 1429, 1373, 1342, 1261, 1227, 1097, 1020, 978, 879, 814, 789, 758, 714. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆): 5.94 (5H, уш. с, 2NHNNH₂, NH⁺), 10.22 (2H, уш. с, 2NHNNH₂). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆): 132.9 (C(NO₂)₂), 151.0 (C триазин), 157.7 (C триазин), 162.7 (C триазин). Найдено, %: C 19.55; H 2.90; N 51.47. C₄H₇N₉O₄. Вычислено, %: C 19.60; H 2.88; N 51.42.



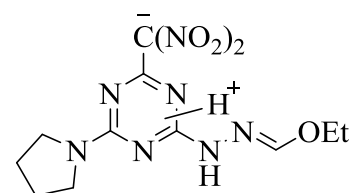
Общая методика синтеза этоксиметиленовых производных 2-диалкиламино-4-гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазинов (в виде цвиттер-ионов) (9a–d). Суспензию 2-диалкиламино-4-гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазина **6a–d** 10 ммоль в 13 мл ортомуравьиного эфира перемешивали в течение 5 ч при 100 °С. Реакционную смесь охлаждали до 20–25 °С, выпавший осадок отфильтровывали, промывали ледяной водой и сушили на воздухе.



2-Диметиламино-4-(этоксиметилен)гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазин (9a). Выход 2.7 г (89%), желтые кристаллы, т. пл. 195–197 °С (с разл.). ИК спектр: 3373, 3140, 3001, 2949, 1645, 1578, 1529, 1489, 1394, 1373, 1308, 1240, 1198, 1126, 1093, 1055, 1026, 1007, 955, 914, 893, 798, 750, 736. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆) (соотношение цвиттер-ионных форм ≈ 1:1): 1.29 (6H, т, *J* = 7.1 Гц, 2CH₂CH₃), 3.045 (3H, с, CH₃N), 3.054 (3H, с, CH₃N), 3.09 (3H, с, CH₃N), 3.13 (3H, с, CH₃N), 4.16 (2H, к, *J* = 7.1 Гц, CH₂CH₃), 4.23 (2H, к, *J* = 7.1 Гц, CH₂CH₃), 7.25 (1H, с, N=CH), 8.11 (1H, с, N=CH), 11.65 (1H, уш. с, NH), 12.19 (1H, уш. с, NH), 12.33 (2H, уш. с, 2NH⁺). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆): 14.4 (CH₃), 15.8 (CH₃), 37.00 (2CH₃N), 37.06 (2CH₃N), 64.0 (OCH₂), 68.7 (OCH₂), 133.5 (C(NO₂)₂), 148.6, 150.6, 152.5, 153.1, 154.2, 161.5. Найдено, %: C 34.32; H 4.52; N 35.60. C₉H₁₄N₈O₅. Вычислено, %: C 34.40; H 4.49; N 35.66.



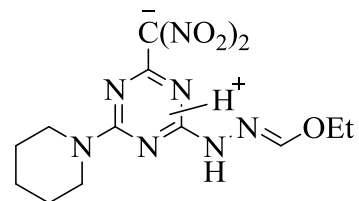
2-Пирролидино-4-(этоксиметилен)гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазин (9b). Выход 2.9 г (92%), желтые кристаллы, т. пл. 190–193 °С (с разл.). ИК спектр: 3369, 3157, 3059, 2985, 2976, 2902, 1645, 1574, 1537, 1493, 1471, 1454, 1394, 1335, 1298, 1227, 1190, 1178, 1140, 1099, 1030, 1018, 970, 914, 858, 835, 791, 752. Спектр ЯМР



^1H (ДМСО- d_6) (соотношение цвиттер-ионных форм $\approx 1:1$): 1.26 (3H, т, $J = 7.1$ Гц, CH_2CH_3), 1.27 (3H, т, $J = 7.1$ Гц, CH_2CH_3), 1.78–1.90 (8H, м, 4CH_2), 3.35–3.52 (8H, м, $4\text{CH}_2\text{N}$), 4.13 (2H, к, $J = 7.1$ Гц, CH_2CH_3), 4.20 (2H, к, $J = 7.1$ Гц, CH_2CH_3), 7.26 (1H, с, $\text{N}=\text{CH}$), 8.10 (1H, с, $\text{N}=\text{CH}$), 11.79 (1H, уш. с, NH), 11.99–12.35 (3H, м, NH, 2NH^+). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 14.5 (CH_3), 15.8 (CH_3), 24.96 (2CH_2), 25.10 (2CH_2), 47.5 ($2\text{CH}_2\text{N}$), 47.7 ($2\text{CH}_2\text{N}$), 63.9 (OCH_2), 68.6 (OCH_2), 133.4 ($\text{C}(\text{NO}_2)_2$), 148.6, 150.5, 152.3, 153.0, 154.1, 159.27, 159.37. Найдено, %: С 38.75; Н 4.79; N 32.86. $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{O}_5$. Вычислено, %: С 38.82; Н 4.74; N 32.93.

2-Пиперидино-4-(этоксиметилен)гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазин (9с).

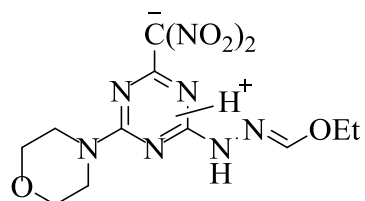
Выход 3.0 г (85%), желтые кристаллы, т. пл. 187–190 °С (с разл.). ИК спектр: 3356, 3063, 2951, 2931, 2860, 1637, 1578, 1527, 1487, 1446, 1410, 1377, 1317, 1302, 1279, 1254, 1217, 1200, 1163, 1136, 1105, 1066, 1022, 991, 951, 910, 854, 824, 783, 754.



Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6) (соотношение цвиттер-ионных форм $\approx 1:1$): 1.266 (3H, т, $J = 7.1$ Гц, CH_2CH_3), 1.271 (3H, т, $J = 7.1$ Гц, CH_2CH_3), 1.42–1.54 (8H, м, 4CH_2), 1.56–1.62 (4H, м, 2CH_2), 3.59–3.80 (8H, м, $4\text{CH}_2\text{N}$), 4.13 (2H, к, $J = 7.1$ Гц, CH_2CH_3), 4.21 (2H, к, $J = 7.1$ Гц, CH_2CH_3), 7.26 (1H, с, $\text{N}=\text{CH}$), 8.09 (1H, с, $\text{N}=\text{CH}$), 11.71 (1H, уш. с, NH), 11.99–12.35 (3H, м, NH, 2NH^+). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 14.4 (CH_3), 15.8 (CH_3), 24.2 (2CH_2), 25.76 (CH_2), 25.87 (3CH_2), 45.1 ($2\text{CH}_2\text{N}$), 45.21 (CH_2N), 45.27 (CH_2N), 63.9 (OCH_2), 68.6 (OCH_2), 133.4 ($\text{C}(\text{NO}_2)_2$), 148.5, 150.86, 150.91, 152.6, 153.3, 154.0, 160.09, 160.15. Найдено, %: С 40.64; Н 5.09; N 31.55. $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_5$. Вычислено, %: С 40.68; Н 5.12; N 31.63.

2-Морфолино-4-(этоксиметилен)гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазин (9d).

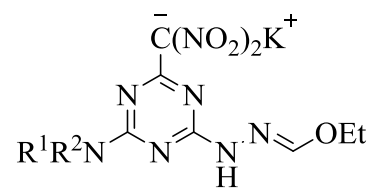
Выход 3.2 г (91%), желтые кристаллы, т. пл. 207–210 °С (с разл.). ИК спектр: 3354, 3057, 2983, 2964, 2904, 2877, 1637, 1568, 1537, 1489, 1448, 1408, 1317, 1304, 1281, 1271, 1238, 1198, 1147, 1109, 1099, 1066, 1030, 995, 957, 914, 858, 831, 789,



752, 739. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6) (соотношение цвиттер-ионных форм $\approx 1:1$): 1.29 (6H, т, $J = 7.1$ Гц, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.52–3.82 (16H, м, 8CH_2), 4.15 (2H, к, $J = 7.1$ Гц, CH_2CH_3), 4.19 (2H, к, $J = 7.1$ Гц, CH_2CH_3), 7.20 (1H, с, $\text{N}=\text{CH}$), 8.09 (1H, с, $\text{N}=\text{CH}$), 11.67 (1H, уш. с, NH), 11.25 (1H, уш. с, NH), 12.38 (2H, уш. с, 2NH^+). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 14.3 (CH_3), 15.7 (CH_3), 44.6 ($2\text{CH}_2\text{N}$), 44.7 ($2\text{CH}_2\text{N}$), 63.7 (CH_2CH_3), 66.21 (CH_2O), 66.29 (CH_2O), 68.7 (CH_2CH_3), 133.5 ($\text{C}(\text{NO}_2)_2$), 148.4, 150.8, 152.6, 153.2, 153.9, 160.8. Найдено, %: С 36.99; Н 4.51; N 31.34. $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{O}_6$. Вычислено, %: С 37.08; Н 4.53; N 31.45.

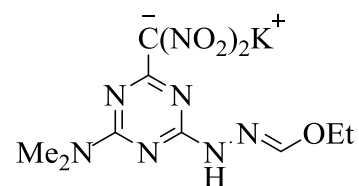
Общая методика синтеза калиевых солей 2-диалкиламино-4-(этоксиметилен)гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазинов ((E)-(4-диалкиламино-6-(2-(этоксиметилен)гидразинил)-1,3,5-триазин-2-ил)динитрометанидов калия) (10a–d).

К суспензии 10 ммоль цвиттер-ионной соли **9a–d** в 24 мл метанола при перемешивании добавляли по каплям раствор 0.72 г (13 ммоль) КОН в 10 мл MeOH при температуре 5–10 °С. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали ледяной водой, перекристаллизовывали из 50%-ного водного метанола и сушили на воздухе.



Калиевая соль 2-диметиламино-4-(этоксиметилен)гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазина (10a). Выход 3.13 г (89%), желтые кристаллы, т.

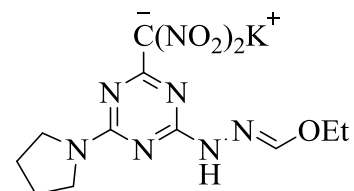
пл. 165–168 °С (с разл.). ИК спектр: 3383, 3088, 2976, 2933, 1662, 1558, 1508, 1481, 1400, 1340, 1215, 1190, 1159, 1117, 1094, 1051, 1016, 984, 960, 916, 891, 858, 802, 775, 760. Спектр ЯМР



¹H (ДМСО-*d*₆): 1.23 (3H, т, *J* = 7.1 Гц, CH₂CH₃), 3.02 (3H, с, NCH₃), 3.06 (3H, с, NCH₃), 4.10 (2H, к, *J* = 7.1 Гц, OCH₂), 6.83 (с, 1H, N=CH), 9.01 (1H, с, NH). ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆): 15.9 (CH₂CH₃), 36.3 (2CH₃N), 67.5 (CH₂), 134.2 (C(NO₂)₂), 144.1 (N=CH), 165.0 (С триазин), 166.4 (С триазин), 168.1 (С триазин). Найдено, %: С 30.60; Н 3.67; N 31.74. C₉H₁₃KN₈O₅. Вычислено, %: С 30.68; Н 3.72; N 31.80.

Калиевая соль 2-пирролидино-4-(этоксиметилен)гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазина (10b). Выход 3.13 г (83%), желтые кристаллы, т.

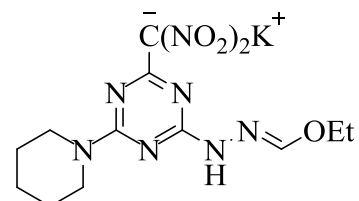
пл. 187–189 °С (с разл.). ИК спектр: 3388, 2982, 2879, 1651, 1566, 1495, 1481, 1429, 1340, 1271, 1238, 1201, 1180, 1128, 1097, 1043, 1026, 987, 914, 868, 816, 756. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆):



1.23 (3H, т, *J* = 7.1 Гц, CH₂CH₃), 1.79–1.91 (4H, м, 2CH₂), 3.33–3.47 (4H, м, 2CH₂N), 4.10 (2H, к, *J* = 7.1 Гц, OCH₂), 6.83 (с, 1H, N=CH), 8.99 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆): 15.9 (CH₃), 25.25 (CH₂), 25.32 (CH₂), 46.5 (CH₂N), 46.6 (CH₂N), 67.3 (OCH₂), 134.1 (C(NO₂)₂), 144.0 (N=CH), 164.4 (С триазин), 164.9 (С триазин), 167.9 (С триазин). Найдено, %: С 34.80; Н 4.04; N 29.56. C₁₁H₁₅KN₈O₅. Вычислено, %: С 34.92; Н 4.00; N 29.61.

Калиевая соль 2-пиперидино-4-(этоксиметилен)гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазина (10c). Выход 3.21 г (82%), желтые кристаллы, т.

пл. 190–192 °С (с разл.). ИК спектр: 3387, 2935, 2856, 1652, 1556, 1514, 1485, 1448, 1425, 1373, 1335, 1292, 1220, 1182, 1111, 1038, 1024, 982, 955, 914, 889, 852, 822, 773, 758. Спектр ЯМР



¹H (ДМСО-*d*₆): 1.23 (3H, т, *J* = 7.1 Гц, CH₂CH₃), 1.45 (4H, уш. с, 2CH₂), 1.56–1.62 (2H, м,

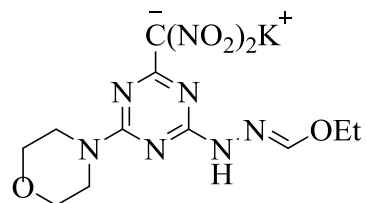
CH₂), 3.62–3.70 (4H, м, 2CH₂N), 4.10 (2H, к, $J = 7.1$ Гц, OCH₂), 6.83 (1H, с, N=CH), 9.08 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆): 15.9 (CH₃), 24.7 (CH₂), 25.9 (2CH₂), 44.0 (уш. сигнал, 2CH₂N), 67.3 (OCH₂), 134.1 (C(NO₂)₂), 144.1 (N=CH), 165.1 (C триазин), 165.4 (C триазин), 168.3 (C триазин). Найдено, %: С 36.67; Н 4.41; N 28.49. C₁₂H₁₇KN₈O₅. Вычислено, %: С 36.73; Н 4.37; N 28.56.

Калиевая соль 2-морфолино-4-(этоксиметилен)гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазина (10d). Выход 3.43 г (87%), желтые кристаллы, т. пл.

190–192 °С (с разл.). ИК спектр: 3398, 2974, 2899, 2860, 1653,

1556, 1514, 1487, 1446, 1425, 1362, 1335, 1304, 1223, 1171,

1109, 1043, 984, 957, 914, 862, 818, 756. Спектр ЯМР ¹H



(ДМСО-*d*₆): 1.22 (3H, т, $J = 7.1$ Гц, CH₂CH₃), 1.45 (4H, уш. с, 2CH₂), 3.50–3.80 (8H, м,

4CH₂), 4.10 (2H, к, $J = 7.1$ Гц, CH₂CH₃), 6.81 (1H, с, N=CH), 9.19 (1H, уш. с, NH). Спектр

ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆): 15.9 (CH₂CH₃), 43.7 (2CH₂N), 66.5 (2CH₂O), 67.5 (CH₂CH₃), 134.1

(C(NO₂)₂), 144.5 (N=CH), 165.1 (C триазин), 165.8 (C триазин), 168.3 (C триазин). Найдено,

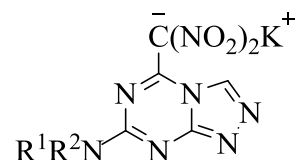
%: С 33.41; Н 3.85; N 28.37. C₁₁H₁₅KN₈O₆. Вычислено, %: С 33.50; Н 3.83; N 28.41.

Общая методика синтеза калиевых солей 5-динитрометил-7-диалкиламино[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазина ((7-диалкиламино[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-5-ил)динитрометанидов калия) (11a–d). Метод А. Раствор 10

ммоль калиевой соли 2-диалкиламинозамещенного 4-

(этоксиметилен)гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазина **10a–d** в

15 мл сухого ДМФА перемешивали в течение 24 ч при 110–115 °С,



растворитель отгоняли при пониженном давлении. Продукт

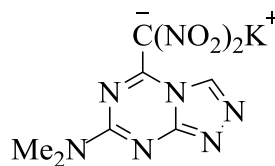
очищали перекристаллизацией из 50%-ного водного метанола, промывали ледяным метанолом и сушили на воздухе.

Метод В. Раствор 10 ммоль калиевой соли 2-диалкиламинозамещенного 4-(этоксиметилен)гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазина **10a–d** 15 мл этиленгликоля перемешивали в течение 5 ч при 85–90 °С. Растворитель отгоняли в вакууме при температуре бани не выше 100 °С. К остатку добавляли 15 мл изопропанола и перемешивали 15–20 мин. Кристаллический осадок отфильтровывали, очищали перекристаллизацией из 50%-ного водного метанола и сушили на воздухе.

Метод С. К суспензии калиевой соли 2-аминозамещенного 4-(этоксиметилен)гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазина **10a–d** 10 ммоль в 10 мл бутанола при кипении добавляли 3 мл этиленгликоля до полного растворения осадка. Смесь перемешивали в течение 15 ч при температуре 85–90 °С. Растворитель отгоняли в вакууме при температуре бани не выше 100 °С. К остатку добавляли 3 мл метанола и перемешивали 15

мин. Кристаллический осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из 50%-ного водного метанола и сушили на воздухе.

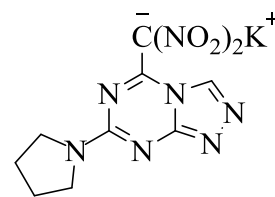
Калиевая соль 5-динитрометил-7-(диметиламино)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]-[1,3,5]триазины (11a). Выход 1.00 г (33%) (метод А), 2.03 г (67%) (метод В), 2.33 г (76%) (метод С), желтые кристаллы, т. пл. 270–272 °С (с разл.). ИК спектр: 1630, 1603, 1527, 1506, 1464, 1441, 1410, 1379, 1259, 1230, 1211, 1194, 1173, 1141, 1065, 1039, 1065, 1001, 959, 947, 854, 812, 793, 779, 760, 750. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): 3.14 (3H, с, NCH_3), 3.18 (3H, с, NCH_3), 8.80 (1H, с, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 37.4 (NCH_3), 37.8 (NCH_3), 128.4 ($\text{C}(\text{NO}_2)_2$), 133.5 (CH-3), 148.6 (C-5), 155.4 (C-8a), 159.1 (C-7). Найдено, %: С 27.38; Н 2.36; N 36.52. $\text{C}_7\text{H}_7\text{KN}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: С 27.45; Н 2.30; N 36.59.



Синтез 11a из калиевой соли 2-диметиламино-4-(формил)гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазины 14a. К суспензии 0.32 г (1.1 ммоль) калиевой соли 2-диметиламино-4-(формил)гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазины **13** в 10 мл бутанола при кипении добавляли 3 мл этиленгликоля до полного растворения осадка. Смесь перемешивали в течение 15 ч при температуре 85 °С. Растворитель отгоняли в вакууме при температуре бани не выше 100 °С. К остатку добавляли 3 мл метанола и перемешивали 15 мин. Кристаллический осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из 50%-ного водного метанола и сушили на воздухе. Выход 0.22 г (73%).

Рентгеноструктурное исследование калиевой соли 5-динитрометил-7-диметиламино[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазины (11a). Кристаллы выращены из смеси растворителей $\text{MeOH-H}_2\text{O}$, 1:1, путем медленного испарения при комнатной температуре. Кристаллы принадлежат к моноклинной сингонии: a 9.3675(9), b 13.8834(13), c 9.2966(10) Å; α 90.00, β 13.8834(13), γ 90°; V 1127.57(19) Å³; M 306.31; $d_{\text{выч}}$ 1.804 г/см³; Z 4; пространственная группа $P2(1)/c$; μ ($\text{MoK}\alpha$) 0.504 мм⁻¹; $F(000)$ 624. Сбор дифракционных данных осуществлен в пределах $2.75^\circ \leq \theta \leq 30.52^\circ$; сегмент сферы $-13 \leq h \leq 13$, $-19 \leq k \leq 19$, $-12 \leq l \leq 13$. Зарегистрировано 3399 независимых отражений, R_1 0.0309 ($wR_2 = 0.0762$) по 2037 отражениям с $I < 2\sigma(I)$. Депонент CCDC919763.

Калиевая соль 5-динитрометил-7-пирролидино[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазины (11b). Выход 1.29 г (37%) (метод А), 2.52 г (72%) (метод В), 2.66 г (80%) (метод С), желтые кристаллы, т. пл. 263–265 °С (с разл.). ИК спектр: 3126, 2974, 2956, 2879, 1622, 1581, 1525, 1498, 1462, 1435, 1404, 1371, 1346, 1290, 1252, 1198, 1149, 1113, 1065, 1030, 993, 962, 947, 910, 866, 798, 785, 760, 752, 737. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): 1.80–2.00



(4H, м, 2CH₂), 3.45–3.60 (4H, м, 2CH₂N), 8.80 (с, 1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆): 25.1 (CH₂), 25.5 (CH₂), 47.4 (NCH₂), 47.9 (NCH₂), 128.3 (C(NO₂)₂), 133.5 (CH-3), 148.6 (C-5), 155.3 (C-8a), 157.0 (C-7). Найдено, %: С 32.47; Н 2.70; N 33.66. С₉Н₉KN₈O₄. Вычислено, %: С 32.53; Н 2.73; N 33.72.

Калиевая соль 5-динитрометил-7-пиперидино[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]-[1,3,5]триазина (11с). Выход 1.04 г (30%) (метод А), 1.83 г (53%)

(метод В), 2.42 г (70%) (метод С), желтые кристаллы, т. пл. 184–186

°С (с разл.). ИК спектр: 3120, 2935, 2877, 2858, 2719, 1672, 1589,

1564, 1539, 1497, 1444, 1406, 1365, 1282, 1263, 1234, 1190, 1142,

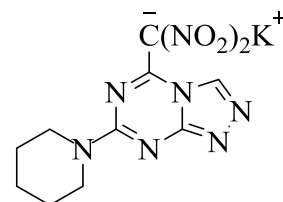
1057, 1041, 1018, 951, 937, 899, 852, 820, 793, 756, 744. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆): 1.40–

1.70 (6H, м, 3CH₂), 3.60–3.90 (4H, м, 2CH₂N), 9.08 (1H, с, CH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-

*d*₆): 24.5 (CH₂), 25.5 (CH₂), 26.3 (CH₂), 45.0 (CH₂N), 46.0 (CH₂N), 128.5 (C(NO₂)₂), 133.7

(CH-3), 148.6 (C-5), 155.5 (C-8a), 158.1 (C-7). Найдено, %: С 34.60; Н 3.25; N 32.27.

С₁₀Н₁₁KN₈O₄. Вычислено, %: С 34.68; Н 3.20; N 32.35.



Калиевая соль 5-динитрометил-7-морфолино[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]-[1,3,5]триазина (11d). Выход 0.97 г (28%) (метод А), 1.83 г (53%)

(метод В), 2.23 г (64%) (метод С), желтые кристаллы, т. пл. 243–

245 °С (с разл.). ИК спектр: 3122, 2999, 2978, 2935, 2877, 1624,

1576, 1525, 1489, 1464, 1433, 1398, 1350, 1298, 1238, 1194, 1149,

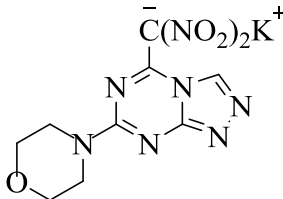
1124, 1066, 1022, 989, 953, 943, 864, 800, 760, 752, 737. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆): 3.50–

3.80 (8H, м, 4CH₂), 8.82 (1H, с, CH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆): 44.5 (CH₂N), 45.4

(CH₂N), 66.3 (CH₂O), 66.5 (CH₂O), 128.5 (C(NO₂)₂), 133.9 (CH-3), 149.1 (C-5), 155.2 (C-8a),

158.4 (C-7). Найдено, %: С 30.97; Н 2.57; N 32.12. С₉Н₉KN₈O₅. Вычислено, %: С 31.03; Н

2.60; N 32.17.



Общая методика синтеза (7-диалкиламино[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-1-ий-5-ил)динитрометанидов (12а–d). Метод А. К суспензии 10

ммоль калиевой соли **11а–d** в 25 мл воды при 20–25 °С и

перемешивании добавляли 10%-ный водный раствор HCl до pH 4–5.

Смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре.

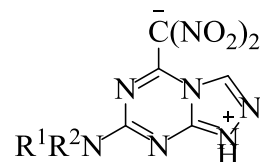
Осадок продукта отфильтровывали, промывали 5 мл холодной воды и сушили на воздухе.

Метод В. Суспензию 10 ммоль калиевой соли 2-диалкиламино-4-

(этоксиметилен)гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазина **10а–d** в 40 мл этиленгликоля

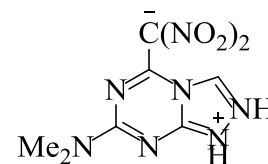
перемешивали в течение 9 ч при 90 °С, реакционную смесь охлаждали до 20 °С,

прибавляли 160 мл воды и при перемешивании подкисляли 10%-ой соляной кислотой до



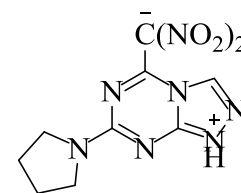
pH 4–5. Далее реакционную массу перемешивали еще в течение 1 ч, осадок продукта отфильтровывали, промывали 5 мл холодной воды и сушили на воздухе.

(7-Диметиламино[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-1-ий-5-ил)динитрометанид (12a). Выход 2.30 г (86%) (метод А), 1.72 г (64%) (метод В), желтые кристаллы, т. пл. 165–167 °С (с разл.). ИК спектр: 3130, 1672, 1606, 1556, 1527, 1489, 1439, 1408, 1306, 1254, 1225, 1196, 1146, 1057, 955, 939, 852, 806, 781, 764, 752. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): 3.23 (с, 3H, NCH_3), 3.26 (с, 3H, NCH_3), 4.10 (1H, уш. с, NH^+ общий пик с H_2O), 9.08 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 37.8 (NCH_3), 38.2 (NCH_3), 130.0 ($\text{C}(\text{NO}_2)_2$), 134.8 (CH-3), 148.4 (C-5), 151.9 (C-8a), 160.3 (C-7). Найдено, %: C 31.23; H 3.10; N 41.64. $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: C 31.35; H 3.01; N 41.78.

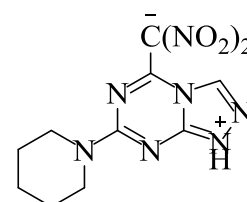


Рентгеноструктурное исследование (7-диметиламино[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-1-ий-5-ил)динитрометанида (12a). Кристаллы выращены из ацетона путем медленного испарения растворителя при комнатной температуре. Кристаллы принадлежат к моноклинной сингонии: a 10.7823(12), b 14.5433(7), c 14.4302(15) Å; α 90.00, β 94.735(9), γ 90°; V 2255.10(4) Å 3 ; M 554.44; $d_{\text{выч}}$ 1.633 г/см 3 ; Z 4; пространственная группа P 2(1)/ c ; μ (MoK α) 0.138 мм $^{-1}$; $F(000)$ 1144. Сбор дифракционных данных осуществлен в пределах $5.34^\circ \leq \theta \leq 52.76^\circ$; сегмент сферы $-13 \leq h \leq 13$, $-12 \leq k \leq 18$, $-17 \leq l \leq 18$. Зарегистрировано 4621 независимое отражение, R_1 0.0379 ($wR_2 = 0.0728$) по 1855 отражениям с $I < 2\sigma(I)$. Депонент CCDC 2179254.

Динитро[7-(пирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-1-ий-5-ил]-метанид (12b). Выход 2.41 г (82%) (метод А), 1.76 г (60%) (метод В), желтые кристаллы, т. пл. 185–187 °С (с разл.). ИК спектр: 3117, 3064, 2980, 2926, 2885, 2708, 1668, 1589, 1560, 1539, 1497, 1456, 1441, 1421, 1340, 1273, 1242, 1205, 1140, 966, 943, 856, 787, 756, 743. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): 1.80–2.05 (4H, м, 2CH_2), 3.53–3.70 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{N}$), 9.14 (1H, с, H-3) (сигнал протона NH^+ выявить не удастся из-за обмена). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 25.0 (CH_2), 25.2 (CH_2), 48.3 (CH_2), 48.8 (CH_2), 129.5 ($\text{C}(\text{NO}_2)_2$), 134.9 (CH-3), 148.5 (C-5), 151.9 (C-8a), 158.0 (C-7). Найдено, %: C 38.90; H 3.80; N 36.49. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: C 38.96; H 3.92; N 36.35.



Динитро[7-(пиперидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-1-ий-5-ил]-метанид (12c). Выход 2.52 г (82%) (метод А), 1.88 г (61%) (метод В), желтые кристаллы, т. пл. 181–183 °С (с разл.). ИК спектр: 3122, 3066, 2945, 2858, 1672, 1589, 1497, 1444, 1367, 1281, 1265, 1234, 1190, 1142, 1018, 951, 937, 854, 793, 756, 744, 723. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6):



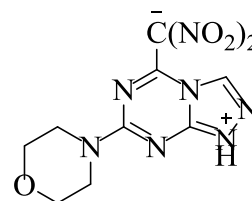
1.40–1.70 (6H, м, 3CH₂), 3.80–3.90 (4H, м, 2CH₂N), 9.08 (1H, с, Н-3) (сигнал протона NH⁺ выявить не удастся из-за обмена). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆): 24.1 (CH₂), 25.7 (CH₂), 26.2 (CH₂), 45.9 (CH₂), 46.7 (CH₂), 130.1 (C(NO₂)₂), 135.0 (CH-3), 148.7 (C-5), 152.3 (C-8a), 159.0 (C-7). Найдено, %: С 38.89; Н 3.90; N 36.28. C₁₀H₁₂N₈O₄. Вычислено, %: С 38.96; Н 3.92; N 36.35.

[7-(Морфолин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-1-ий-5-ил]-

динитрометанид (12d). Выход 2.45 г (79%) (метод А), 1.83 г (59%)

(метод В), желтые кристаллы, т. пл. 197–200 °С (с разл.). ИК спектр:

3147, 2933, 2866, 1670, 1593, 1556, 1500, 1448, 1437, 1369, 1317, 1273, 1255, 1228, 1146, 1111, 1068, 1018, 949, 937, 860, 843, 816, 800, 764,



750. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆): 3.54–3.74 (4H, м, 2CH₂N), 3.81–3.90 (4H, м, 2CH₂O), 9.09 (1H, с, Н-3) (сигнал протона NH⁺ выявить не удастся из-за обмена). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆): 45.2 (CH₂), 46.0 (CH₂), 66.1 (CH₂), 66.3 (CH₂), 130.5 (C(NO₂)₂), 135.2 (CH-3), 148.8 (C-5), 152.3 (C-8a), 159.5 (C-7). Найдено, %: С 34.96; Н 3.15; N 36.08. C₉H₁₀N₈O₅. Вычислено, %: С 34.84; Н 3.25; N 36.12.

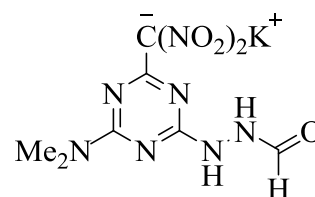
2-Диметиламино-4-(формил)гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазин (12) и его

калиевая соль (14a). Суспензию 2.58 г (9 ммоль) цвиттер-

ионной соли **6a** в 15 мл муравьиной кислоты перемешивали 7 ч

при 85–90 °С. Реакционную массу охлаждали до 20–25 °С,

выпавший осадок отфильтровывали, промывали на фильтре



ледяной водой и сушили на воздухе. Без дополнительной очистки 2.43 г (8.5 ммоль)

цвиттер-ионной соли **13a** суспензировали в 17 мл метанола и при перемешивании

добавляли по каплям раствор 0.61 г (10.8 ммоль) КОН в 8 мл MeOH при температуре 5–10

°С. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали ледяной водой,

перекристаллизовывали из 50%-ного водного метанола и сушили на воздухе. Выход 2.51 г

(91%), желтые кристаллы, т. пл. 193–195 °С (с разл.). ИК спектр: 3323, 3226, 3047, 2926,

1709, 1606, 1560, 1487, 1404, 1392, 1234, 1211, 1132, 986, 932, 783, 773. Спектр ЯМР ¹H

(ДМСО-*d*₆) (смесь 2-х ротамеров по связи HN–C(O) в соотношении 1:2): 2.99 (3H, с,

NCH₃), 3.03 (3H, с, NCH₃), 7.96 (0.66H, с, CHO), 8.03 (0.33H, с, CHO), 9.06 (0.66H, уш. с,

NH), 9.30 (0.33H, уш. с, NH), 9.44 (0.33H, уш. д, *J* = 9.4 Гц, NH), 9.80 (0.66H, уш. с, NH).

Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆): 36.15 (NCH₃), 36.26 (NCH₃), 134.03 (C(NO₂)₂), 134.11

(C(NO₂)₂), 160.5 (CHO), 166.2 (С триазин), 167.3 (С триазин), 167.8 (С триазин), 168.3 (С

триазин), 169.1 (С триазин). Найдено, %: С 25.89; Н 2.77; N 34.42. C₇H₉KN₈O₅. Вычислено,

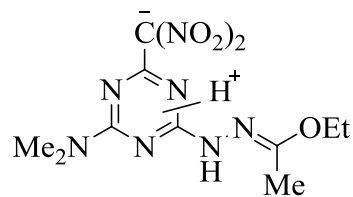
%: С 25.93; Н 2.80; N 34.55.

2-Диметиламино-4-(этоксипропилиден)гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазин

(15a). Суспензию 2.58 г (9 ммоль) цвиттер-ионной соли **6a** в 15 мл ортоуксусного эфира перемешивали 6 ч при 85–90 °С.

Реакционную массу охлаждали до 20–25 °С, выпавший осадок отфильтровывали, промывали на фильтре ледяной водой и

сушили на воздухе. Выход 2.66 г (81%), желтые кристаллы, т. пл. 204–206 °С (с разл.). ИК спектр: 3215, 2989, 2939, 1641, 1612, 1566, 1525, 1487, 1448, 1417, 1392, 1369, 1302, 1242, 1201, 1132, 1105, 1072, 1043, 1024, 1003, 976, 949, 926, 849, 797, 752. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): 1.26 (3H, т, $J = 7.1$ Гц, CH_3CH_2), 2.08 (3H, с, CH_3), 3.06 (3H, с, NCH_3), 3.13 (3H, с, NCH_3), 4.10 (2H, к, $J = 7.1$ Гц, CH_3CH_2), 11.55 (1H, с, NH), 12.40 (1H, с, NH^+). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 14.5 (CH_3), 16.2 (CH_3), 37.06 (NCH_3), 37.18 (NCH_3), 63.0 (CH_2), 133.4 ($\text{C}(\text{NO}_2)_2$), 150.4 (C), 153.1 (C), 161.5 (C), 162.0 (C). Найдено, %: C 36.50; H 4.95; N 34.08. $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{O}_5$. Вычислено, %: C 36.59; H 4.91; N 34.13.

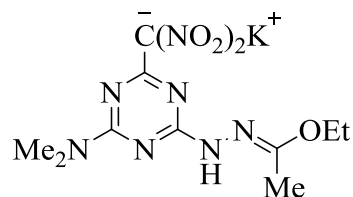


Калиевая соль 2-диметиламино-4-(этоксипропилиден)гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазина ((E)-(4-(диметиламино)-6-(2-(1-этоксипропилиден)гидразинил)-1,3,5-триазин-2-ил)динитрометанид калия) (16a).

К суспензии 3.28 г (9 ммоль) цвиттер-ионной соли **15a** в 20 мл метанола при перемешивании добавляли по каплям раствор 0.72 г (13 ммоль)

КОН в 10 мл MeOH при температуре 5–10 °С. Выпавший

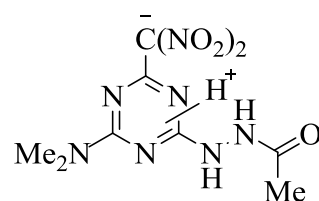
осадок отфильтровывали, промывали на фильтре ледяной водой, перекристаллизовывали из 50%-ного водного метанола и сушили на воздухе. Выход 3.30 г (90%), желтые кристаллы, т. пл. 210–212 °С (с разл.). ИК спектр: 3601, 3427, 2983, 2908, 1632, 1566, 1547, 1493, 1410, 1383, 1294, 1261, 1238, 1209, 1180, 1122, 1047, 986, 943, 910, 862, 816, 787, 773, 714. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): 1.22 (3H, т, $J = 7.1$ Гц, CH_3CH_2), 1.92 (3H, с, CH_3), 2.98 (3H, с, NCH_3), 3.05 (3H, с, NCH_3), 4.07 (2H, к, $J = 7.1$ Гц, CH_3CH_2), 9.46 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 14.7 (CH_3), 15.7 (CH_3), 36.0 (NCH_3), 36.2 (NCH_3), 62.1 (CH_2), 134.2 ($\text{C}(\text{NO}_2)_2$), 162.0 (уш. сигнал, C), 165.6 (C), 166.4 (уш. сигнал, C), 167.5 (уш. сигнал, C). Найдено, %: C 32.73; H 4.16; N 30.47. $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{KN}_8\text{O}_5$. Вычислено, %: C 32.78; H 4.13; N 30.58.



2-Диметиламино-4-(ацетил)гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазин (18a).

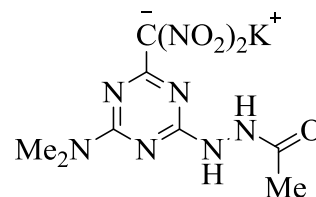
Метод А. Суспензию 2.58 г (9 ммоль) цвиттер-ионной соли **6a** в 15 мл уксусной кислоты перемешивали 12 ч при 80–85 °С.

Реакционную массу охлаждали до 20–25 °С, выпавший осадок отфильтровывали, промывали на фильтре ледяной водой и сушили на воздухе. Выход 2.42 г (81%).

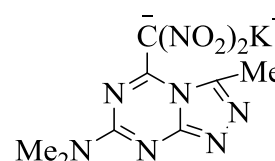


Метод В. Суспензию 2.58 г (8.7 ммоль) цвиттер-ионной соли **5a** в 20 мл этилацетата и 4 ммоль уксусного ангидрида перемешивали 2 ч при 80–85 °С. Реакционную массу охлаждали до 20–25 °С, выпавший осадок отфильтровывали, промывали на фильтре ледяной водой и сушили на воздухе. Выход 2.66 г (89%), желтые кристаллы, т. пл. 188–190 °С (с разл.). ИК спектр: 3246, 3128, 1680, 1633, 1589, 1543, 1516, 1475, 1442, 1408, 1360, 1292, 1238, 1207, 1120, 1041, 1000, 933, 854, 791, 743, 735. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6) (смесь нескольких цвиттер-ионных форм и ротамеров по связи $\text{HN}-\text{C}(\text{O})$): 1.70–2.00 (3H, м, CH_3), 2.90–3.20 (6H, м, NCH_3), 9.59 (0.22H, с, NH), 9.77 (0.22H, с, NH), 10.24 (0.45H, уш. с, NH), 10.38 (0.75H, уш. с, NH), 10.75 (0.35H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 20.8 (CH_3), 20.9 (CH_3), 36.1 (NCH_3), 36.2 (NCH_3), 36.3 (NCH_3), 36.8 (NCH_3), 36.9 (NCH_3), 37.9 (NCH_3), 132.5 ($\text{C}(\text{NO}_2)_2$), 133.2 ($\text{C}(\text{NO}_2)_2$), 151.4 (С триазин), 152.1 (С триазин), 163.0 (С триазин), 164.7 (С триазин), 166.5 (С триазин), 168.8 (С триазин), 169.2 (С триазин), 170.3 (CO). Найдено, %: С 31.91; Н 4.07; N 37.27. $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_8\text{O}_5$. Вычислено, %: С 32.00; Н 4.03; N 37.32.

Калиевая соль 2-диметиламино-4-(ацетил)гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазина (19a). К суспензии 3.28 г (10 ммоль) цвиттер-ионной соли **18a** в 20 мл метанола при перемешивании добавляли по каплям раствор 0.72 г (13 ммоль) KOH в 10 мл MeOH при температуре 5–10 °С. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали на фильтре ледяной водой, перекристаллизовывали из 50%-ного водного метанола и сушили на воздухе. Выход 2.60 г (77%), желтые кристаллы, т. пл. 211–213 °С (с разл.). ИК спектр: 3327, 3242, 2931, 1695, 1564, 1493, 1404, 1354, 1246, 1126, 1036, 984, 935, 858, 812, 783, 771, 762. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6) (смесь ротамеров по связи $\text{HN}-\text{C}(\text{O})$): 1.85 (3H, с, CH_3), 2.98 (3H, с, NCH_3), 3.13 (3H, с, NCH_3), 8.83–9.00 (1H, м, NH), 9.59–9.72 (1H, м, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 19.9 (CH_3), 21.1 (CH_3), 36.0 (NCH_3), 36.2 (NCH_3), 134.2 ($\text{C}(\text{NO}_2)_2$), 166.3 (С триазин), 167.7 (С триазин), 169.5 (С триазин), 175.4 (CO). Найдено, %: С 28.31; Н 3.32; N 33.07. $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{KN}_8\text{O}_5$. Вычислено, %: С 28.40; Н 3.28; N 33.12.



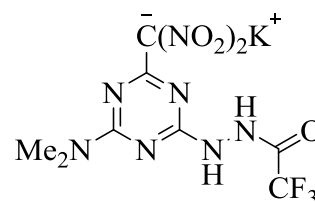
Калиевая соль 7-(диметиламино)-3-метил-5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-a]-[1,3,5]триазина (17a). **Метод А.** К суспензии 0.37 г (1 ммоль) калиевой соли **16a** в 10 мл бутанола при кипении добавляли 3 мл этиленгликоля до полного растворения осадка. Смесь перемешивали в течение 13 ч при температуре 90 °С, затем растворитель отгоняли в вакууме при температуре бани не выше 100 °С. К остатку добавляли 3 мл изопропанола и перемешивали 15 мин. Кристаллический осадок отфильтровывали, сушили на воздухе и



перекристаллизовывали из 80%-ного водного метанола. Выход 0.19 г (59%), желтые кристаллы, т. пл. 139–141 °С (с разл.). ИК спектр: 1628, 1597, 1551, 1493, 1408, 1371, 1250, 1228, 1140, 1095, 1084, 955, 783, 764, 756. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): 2.21 (3H, с, CH_3), 3.12 (3H, с, NCH_3), 3.18 (3H, с, NCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 10.9 (CH_3), 37.3 (NCH_3), 37.7 (NCH_3), 127.9 ($\text{C}(\text{NO}_2)_2$), 140.5 (C-3), 148.1 (C-5), 156.3 (C-8a), 158.7 (C-7). Найдено, %: С 30.09; Н 2.77; N 34.87. $\text{C}_8\text{H}_9\text{KN}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: С 30.00; Н 2.83; N 34.98.

Метод В. Суспензию 0.33 г (1 ммоль) калиевой соли **19a** в 12 мл смеси бутанола и этиленгликоля (в соотношении 10:3) перемешивали в течение 40 ч при температуре 130–135 °С. Растворитель отгоняли при пониженном давлении. К остатку добавляли 3 мл изопропанола. Кристаллический осадок отфильтровывали, сушили на воздухе. Полученный осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюент дихлорэтан/MeOH (4:1). Выход 0.15 г (46%).

Калиевая соль 2-диметиламино-4-(трифторацетил)гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазина (21a). Суспензию 2.58 г (9 ммоль) цвиттер-ионной соли **6a** в 20 мл трифторуксусной кислоты перемешивали 10 ч при 70 °С, реакцию смесь охлаждали до 20–25 °С и при перемешивании выливали в 40 мл ледяной воды. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали ледяной водой и сушили на воздухе. Без дополнительной очистки 2.65 г (7.5 ммоль) полученной цвиттер-ионной соли суспендировали в 15 мл метанола и при перемешивании добавляли по каплям раствор 0.55 г (10 ммоль) гидроксида калия в 8 мл метанола при температуре 5–10 °С. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали ледяной водой и сушили на воздухе. Выход 2.62 г (89%), желтые кристаллы, т. пл. 191–193 °С (с разл.). ИК спектр: 3600–2700, 1737, 1695, 1564, 1493, 1406, 1348, 1242, 1213, 1200, 1124, 1107, 1063, 987, 939, 905, 858, 816, 773. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): 2.99 (6H, с, NMe_2), 9.45 (1H, уш. с, NH), 11.29 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 35.8 (CH_3), 36.2 (CH_3), 116.8 (к, $^1J_{\text{CF}} = 289.9$ Гц, CF_3), 134.0 ($\text{C}(\text{NO}_2)_2$), 156.4 (к, $^2J_{\text{CF}} = 37.2$ Гц, $\text{C}=\text{O}$), 166.2 (С триазин), 166.8 (С триазин), 167.9 (С триазин). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6): –70.2 (с, CF_3). Найдено, %: С 24.39; Н 2.04; N 28.44. $\text{C}_8\text{H}_8\text{F}_3\text{KN}_8\text{O}_5$. Вычислено, %: С 24.49; Н 2.06; N 28.56.

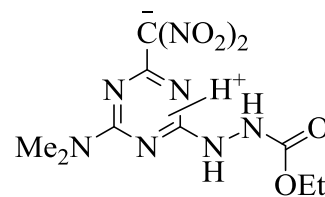


Синтез 2-диметиламино-4-(трифторацетил)гидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазина 20a также осуществляли по следующей методике: К раствору 2.58 г (9 ммоль) цвиттер-ионной соли **6a** в 10 мл ДМСО добавляли 1.5 мл (12 ммоль) этилтрифторацетата и смесь перемешивали 7 ч при 70 °С. Затем реакцию массу охлаждали до 20–25 °С и выливали в 50 мл ледяной воды. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали 5 мл

холодной воды и сушили на воздухе. Выход 2.47 г (70%), желтые кристаллы, т. пл. 193–194 °С (с разл.).

Этил-2-(4-(диметиламино)-6-(динитрометил)-1,3,5-триазин-2-ил)гидразин-1-карбоксилат (22a). Суспензию 2.58 г (9 ммоль) цвиттер-ионной соли **6a** в 20 мл этилхлорформиата перемешивали 8 ч при 80 °С.

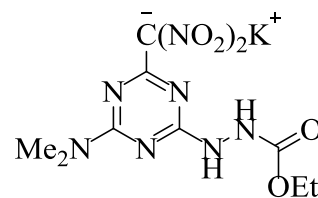
Реакционную массу охлаждали до 20–25 °С, выпавший осадок отфильтровывали, промывали ледяной водой и сушили на



воздухе. Выход 2.80 г (85%), желтые кристаллы, т. пл. 175–176 °С. ИК спектр: 3257, 3124, 1716, 1638, 1589, 1539, 1519, 1456, 1406, 1344, 1315, 1254, 1238, 1217, 1120, 1092, 1049, 933, 793, 750. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6) (смесь 3-х цвиттер-ионных форм в соотношении $\approx 1:1:1$): 1.01–1.20 (9H, м, $3\text{CH}_3\text{CH}_2$), 3.01 (3H, с, NCH_3), 3.04 (6H, с, 2NCH_3), 3.08 (3H, с, NCH_3), 3.10 (3H, с, NCH_3), 3.13 (3H, с, NCH_3), 3.98–4.14 (6H, м, $3\text{CH}_3\text{CH}_2$), 8.52 (1H, с), 9.14 (1H, с), 9.56 (1H, с), 9.63 (1H, с), 9.79 (1H, уш. с), 10.24 (1H, с), 10.80 (1H, с), 12.36 (2H, уш. с) (3NHNH , 3NH^+). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 14.9 (CH_3), 15.05 (CH_3), 15.14 (CH_3), 36.9 (CH_3N), 37.2 (CH_3N), 61.1 (OCH_2), 61.6 (OCH_2), 62.3 (OCH_2), 132.7 ($\text{C}(\text{NO}_2)_2$), 133.3 ($\text{C}(\text{NO}_2)_2$), 151.5 (C), 151.9 (C), 156.5 (C), 156.6 (C), 156.7 (C), 156.9 (C), 163.1 (C), 164.6 (C), 166.9 (C). Найдено, %: С 32.68; Н 4.31; N 33.82. $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_8\text{O}_6$. Вычислено, %: С 32.73; Н 4.27; N 33.93.

Калиевая соль (4-(диметиламино)-6-(2-(этоксикарбонил)гидразинил)-1,3,5-триазин-2-ил)динитрометанида ((4-(диметиламино)-6-(2-(этоксикарбонил)гидразинил)-1,3,5-триазин-2-ил)динитрометанид калия) (23a).

К суспензии 3.30 г (9 ммоль) цвиттер-ионной соли **22a** в 20 мл метанола при перемешивании добавляли по каплям раствор 0.72 г (13 ммоль) КОН в 10 мл метанола при температуре 5–10 °С.



Выпавший осадок отфильтровывали, промывали на фильтре ледяной водой и сушили на воздухе. Выход 3.30 г (90%), желтые кристаллы, т. пл. 246–248 °С (с разл.). ИК спектр: 3300–2900, 1709, 1603, 1583, 1556, 1489, 1454, 1408, 1269, 1232, 1205, 1144, 1126, 1059, 978, 939, 779. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): 1.17 (3H, т, $J = 7.1$ Гц, CH_2CH_3), 2.98 (3H, с, NCH_3), 3.01 (3H, с, NCH_3), 4.04 (2H, к, $J = 7.1$ Гц, CH_2CH_3), 8.93 (2H, уш. д, $J = 15.2$ Гц, NHNH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 15.2 (CH_3), 35.9 (CH_3N), 36.2 (CH_3N), 60.8 (CH_2O), 134.1 ($\text{C}(\text{NO}_2)_2$), 157.3 (C), 166.3 (C), 167.8 (C), 168.0 (C). Найдено, %: С 29.40; Н 3.58; N 30.35. $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{KN}_8\text{O}_6$. Вычислено, %: С 29.35; Н 3.56; N 30.42.

(E)-(7-(2-(Этоксиметилен)гидразинил)-1-этил[1,2,4]триазоло[4,3-a]-

[1,3,5]триазин-1-ий-5-ил)динитрометанид (24a). Суспензию

2.45 г (9 ммоль) 2,4-дигидразино-6-динитрометил-1,3,5-триазина

8 в 25 мл ортомуравьиного эфира перемешивали 21 ч при 120 °С.

Избыток ортомуравьиного эфира отгоняли при пониженном

давлении, остаток суспендировали в 5 мл метанола. Полученный осадок продукта

отфильтровывали, перекристаллизовывали из этилацетата и сушили на воздухе. Выход

2.03 г (60%), желтые кристаллы, т. пл. 185–186 °С (с разл.). ИК спектр: 3136, 2985, 1684,

1626, 1529, 1477, 1439, 1379, 1360, 1336, 1313, 1271, 1246, 1196, 1180, 1153, 1128, 1088,

1051, 1026, 1009, 966, 937, 845, 789, 750, 727. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆): 1.30 (3H, т, *J* =

7.1 Гц, CH₃), 1.32 (3H, т, *J* = 7.1 Гц, CH₃), 4.07 (2H, к, *J* = 7.1 Гц, NCH₂), 4.22 (2H, к, *J* = 7.1

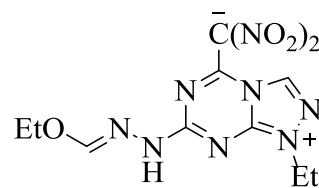
Гц, OCH₂), 8.33 (1H, с, N=CH-O), 9.32 (1H, с, H триазол), 12.53 (1H, уш. с, NH). Спектр

ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆): 13.7 (CH₃), 14.6 (CH₃), 43.1 (NCH₂), 64.3 (OCH₂), 133.9 (CH триазол),

134.2 (C(NO₂)₂), 137.4 (C-5 триазин), 148.3 (C-8а триазин), 148.7 (C-7 триазин), 162.2 (O–

CH=N). Найдено, %: С 35.35; Н 3.83; N 37.03. C₁₀H₁₃N₉O₅. Вычислено, %: С 35.40; Н 3.86;

N 37.16.



(E)-(7-(2-(1-Этоксипропилиден)гидразинил)-3-метил-1-этил[1,2,4]триазоло[4,3-a]-

[1,3,5]триазин-1-ий-5-ил)динитрометанид (24b). Суспензию

2.45 г (9 ммоль) 2,4-дигидразино-6-динитрометил-1,3,5-

триазина **8** в 25 мл ортоуксусного эфира перемешивали 14 ч

при 120 °С. Избыток ортоуксусного эфира отгоняли при

пониженном давлении, остаток суспендировали в 5 мл метанола. Полученный осадок

продукта отфильтровывали, промывали метанолом и сушили на воздухе. Выход 2.01 г

(57%), желтые кристаллы, т. пл. 224–226 °С (с разл.). ИК спектр: 2955, 2924, 2854, 1676,

1633, 1618, 1533, 1497, 1462, 1425, 1369, 1338, 1296, 1261, 1194, 1138, 1082, 1047, 993, 750,

731. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆): 1.28 (3H, т, *J* = 7.1 Гц, CH₃), 1.30 (3H, т, *J* = 7.1 Гц, CH₃),

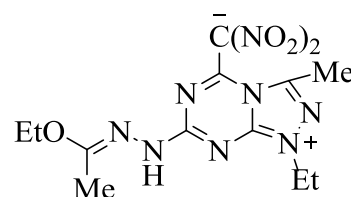
2.12 (3H, с, CH₃), 2.70 (3H, с, CH₃), 4.00 (2H, к, *J* = 7.1 Гц, NCH₂), 4.20 (2H, к, *J* = 7.1 Гц,

OCH₂), 12.46 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆): 13.6 (CH₃), 14.2 (CH₃), 14.6

(CH₃), 16.0 (CH₃), 42.7 (NCH₂), 62.9 (OCH₂), 134.1 (C(NO₂)₂), 137.6 (C-3 триазол), 145.1 (C

триазин), 148.6 (C триазин), 148.9 (C триазин), 168.8 (O–C=N). Найдено, %: С 37.36; Н

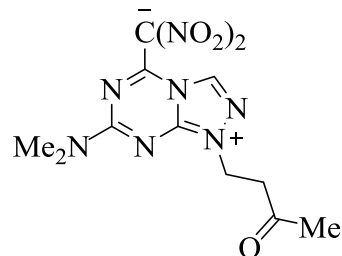
4.33; N 35.59. C₁₁H₁₅N₉O₅. Вычислено, %: С 37.40; Н 4.28; N 35.68.



3.4. Взаимодействие ([1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-1-ий-5-ил)-динитрометанидов с акцепторами Михаэля

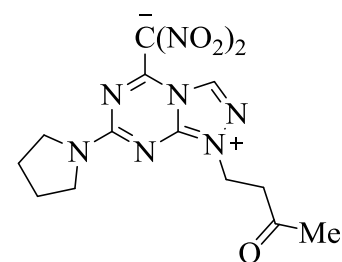
Синтез 7-аминозамещенных ([1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-1-ий-5-ил)динитрометанидов 25–27 а–d. К раствору 1 ммоль калиевой соли 5-(динитрометил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазина **11a–d** в 5 мл H₂O добавляли 4 ммоль акцептора Михаэля и 0.15 г (1.2 ммоль) KН₂РO₄. Смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре (для продуктов **25a–d**), в течение 80 ч при температуре 70 °С (для продуктов **26a–d**) или в течение 96 ч при температуре 70 °С (для продуктов **27a–d**) (контроль по ТСХ, элюент дихлорэтан). При комнатной температуре реакцию смесь разбавляли MeOH (10 мл), продукт отфильтровывали, промывали H₂O и сушили на воздухе.

[7-(Диметиламино)-1-(3-оксобутил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-1-ий-5-ил]динитрометанид (25a). Выход 120 мг (53%), желтые кристаллы, т. пл. 179–181 °С (с разл.). ИК спектр: 3143, 2947, 2920, 1709, 1657, 1601, 1541, 1524, 1502, 1410, 1379, 1323, 1282, 1261, 1184, 1151, 1001, 945, 827, 797. Спектр ЯМР ¹H (ДМСO-*d*₆): 2.12 (3H, с, CH₃), 3.10 (2H, т, *J* = 6.4 Гц, CH₂CO), 3.27 (3H, с, NCH₃), 3.29 (3H, с, NCH₃), 4.34 (2H, т, *J* = 6.4 Гц, CH₂N), 9.20 (1H, с, CH триазол). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСO-*d*₆): 30.3 (CH₃CO), 37.9 (NCH₃), 38.3 (NCH₃), 40.4 (CH₂CO), 42.2 (CH₂N), 129.7 (C(NO₂)₂), 134.0 (3-CH), 148.3 (C-5), 149.8 (C-8a), 159.8 (C-7), 206.2 (C=O). Найдено, %: С 39.12; Н 4.10; N 33.22. C₁₁H₁₄N₈O₅. Вычислено, %: С 39.06; Н 4.17; N 33.12.



Рентгеноструктурное исследование [7-(диметиламино)-1-(3-оксобутил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-1-ий-5-ил]динитрометанида (25a). Кристаллы выращены из метанола путем медленного испарения растворителя при комнатной температуре. Кристаллы принадлежат к моноклинной сингонии: *a* 10.9527(11), *b* 13.8812(17), *c* 10.9580(13) Å; α 90.00, β 103.261(10), γ 90°; *V* 1621.60(4) Å³; *M* 364.34; *d*_{выч} 1.492 г/см³; *Z* 4; пространственная группа *P* 2(1)/*n*; μ (MoKα) 0.118 мм⁻¹; *F*(000) 760. Сбор дифракционных данных осуществлен в пределах 5.58° ≤ θ ≤ 52.78°; сегмент сферы -13 ≤ *h* ≤ 8, -11 ≤ *k* ≤ 17, -13 ≤ *l* ≤ 13. Зарегистрировано 4131 независимое отражение, *R*₁ 0.0407 (*wR*₂ = 0.0806) по 2958 отражениям с *I* < 2σ(*I*). Депонент CCDC 1919406.

Динитро[1-(3-оксобутил)-7-(пирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-1-ий-5-ил]метанид (25b). Выход 181 мг (55%), желтые кристаллы, т. пл. 164–166 °С (с разл.). ИК спектр: 3115, 2980, 2960, 1718, 1662, 1603, 1556, 1520, 1493, 1448, 1404, 1373, 1338, 1263, 1242, 1153, 1130, 1111, 1065, 1036, 1001, 947, 849,

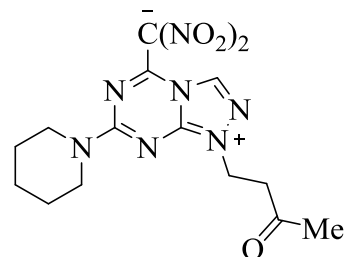


804. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): 1.90–2.00 (4H, м, 3,4- CH_2 пирролидин), 2.12 (3H, с, CH_3), 3.11 (2H, т, $J = 6.6$ Гц, $\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$), 3.60–3.70 (4H, м, 2,5- CH_2 пирролидин), 4.33 (2H, т, $J = 6.6$ Гц, CH_2N), 9.24 (1H, с, CH триазол). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 24.9 (CH_2 пирролидин), 25.2 (CH_2 пирролидин), 30.3 ($\underline{\text{CH}_3\text{CO}}$), 40.4 ($\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$), 42.3 (CH_2N), 48.4 (NCH_2 пирролидин), 48.9 (NCH_2 пирролидин), 129.3 ($\text{C}(\text{NO}_2)_2$), 134.0 (3- CH), 148.5 (C-5), 149.7 (C-8a), 157.6 (C-7), 206.1 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 42.77; Н 4.48; N 30.71. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{O}_5$. Вычислено, %: С 42.86; Н 4.43; N 30.76.

Динитро[1-(3-оксобутил)-7-(пиперидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3- a][1,3,5]-
триазин-1-ий-5-ил]метанид (25c). Выход 127 мг (58%),

желтые кристаллы, т. пл. 163–166 °С (с разл.). ИК спектр: 3110, 3032, 3012, 2942, 2870, 1716, 1664, 1587, 1562, 1522, 1497, 1460, 1446, 1371, 1325, 1290, 1263, 1155, 1119, 1020, 978, 943, 906,

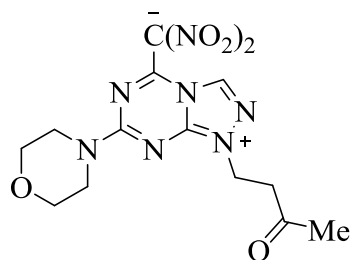
854. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): 1.50–1.60 (2H, м, CH_2 пиперидин), 1.60–1.70 (4H, м, CH_2 пиперидин), 2.12 (3H, с, CH_3), 3.08 (2H, т, $J = 6.4$ Гц, $\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$), 3.80–3.95 (4H, м, 2,6- CH_2 пиперидин), 4.32 (2H, т, $J = 6.4$ Гц, CH_2N), 9.17 (1H, с, CH триазол). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 24.0 (4- CH_2 пиперидин), 25.8 (CH_2 пиперидин), 26.2 (CH_2 пиперидин), 30.3 (CH_3), 40.4 ($\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$), 42.1 (CH_2N), 46.0 (NCH_2 пиперидин), 46.8 (NCH_2 пиперидин), 130.0 ($\text{C}(\text{NO}_2)_2$), 134.1 (3- CH), 148.7 (C-5), 150.1 (C-8a), 158.6 (C-7), 206.1 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 44.35; Н 4.87; N 29.50. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_5$. Вычислено, %: С 44.44; Н 4.80; N 29.62.



[7-(Морфолин-4-ил)-1-(3-оксобутил)-[1,2,4]триазоло[4,3- a][1,3,5]триазин-1-ий-5-
ил]динитрометанид (25d). Выход 102 мг (47%), желтые

кристаллы, т. пл. 149–151 °С (с разл.). ИК спектр: 3159, 2974, 2931, 2868, 1718, 1659, 1587, 1539, 1522, 1443, 1383, 1279, 1225, 1205, 1153, 1111, 1066, 1018, 986, 941, 856. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): 2.12 (3H, с, CH_3), 3.09 (2H, т, $J = 6.7$ Гц, CH_2CO),

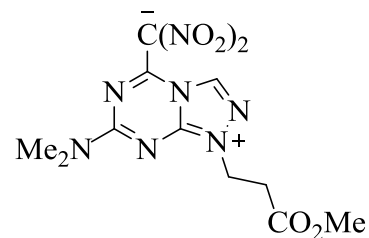
3.66 (2H, т, $J = 4.9$ Гц, CH_2N морфолин), 3.71 (2H, т, $J = 4.9$ Гц, CH_2N морфолин), 3.87 (2H, т, $J = 4.9$ Гц, CH_2O), 3.93 (2H, т, $J = 4.9$ Гц, CH_2O), 4.34 (2H, т, $J = 6.7$ Гц, CH_2N), 9.18 (1H, с, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 30.3 (CH_3), 40.5 ($\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$), 42.3 (CH_2N), 45.4 (CH_2N морфолин), 46.1 (CH_2N морфолин), 66.0 (CH_2O), 66.3 (CH_2O), 130.4 ($\text{C}(\text{NO}_2)_2$), 134.3 (3- CH), 148.7 (C-5), 150.1 (C-8a), 159.1 (C-7), 206.1 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 41.15; Н 4.18; N 29.50. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{O}_6$. Вычислено, %: С 41.06; Н 4.24; N 29.46.



[7-(Диметиламино)-1-(3-метокси-3-оксопропил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]-
триазин-1-ий-5-ил]динитрометанид (26a). Выход 100 мг

(43%), желтые кристаллы, т. пл. 133–135 °С (с разл.). ИК спектр: 3153, 2962, 2935, 1720, 1659, 1597, 1543, 1500, 1439, 1406, 1379, 1329, 1286, 1263, 1236, 1205, 1176, 1151, 1126, 1061, 993, 976, 945, 903, 837. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): 2.95

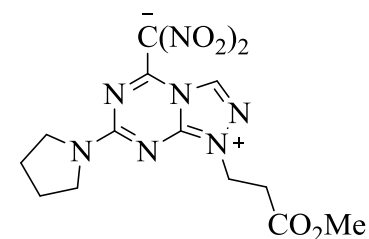
(2H, уш. с, CH_2CO), 3.31 (3H, с, NCH_3), 3.36 (3H, с, NCH_3), 3.55 (3H, с, OCH_3), 4.40 (2H, уш. с, CH_2N), 9.21 (1H, с, CH триазол). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 32.0 (CH_2CO), 37.9 (NCH_3), 38.3 (NCH_3), 43.1 (CH_2N), 52.3 (OCH_3), 129.8 ($\text{C}(\text{NO}_2)_2$), 134.2 (3-CH), 148.4 (C-5), 150.0 (C-8a), 159.9 (C-7), 171.2 (C=O). Найдено, %: С 37.43; Н 4.06; N 31.60. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_8\text{O}_6$. Вычислено, %: С 37.29; Н 3.98; N 31.63.



[1-(3-Метокси-3-оксопропил)-7-(пирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]-
триазин-1-ий-5-ил]динитрометанид (26b). Выход 168 мг

(49%), желтые кристаллы, т. пл. 166–168 °С (с разл.). ИК спектр: 3105, 2978, 2953, 2874, 1740, 1666, 1601, 1566, 1522, 1497, 1454, 1439, 1352, 1279, 1257, 1207, 1157, 1140, 1103, 1066, 1016, 970, 949, 930, 845, 808. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6):

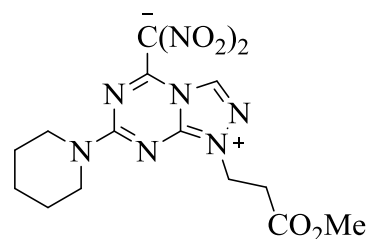
1.90–2.00 (4H, м, 3,4- CH_2 пирролидин), 2.96 (2H, т, $J = 6.6$ Гц, CH_2CO), 3.58 (3H, с, CH_3O), 3.60–3.70 (4H, м, 2,5- CH_2 пирролидин), 4.40 (2H, т, $J = 6.6$ Гц, CH_2N), 9.27 (1H, с, CH триазол). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 24.9 (CH_2 пирролидин), 25.2 (CH_2 пирролидин), 31.9 (CH_2CO), 43.1 (CH_2N), 48.4 (NCH_2 пирролидин), 48.9 (NCH_2 пирролидин), 52.3 (OCH_3), 129.3 ($\text{C}(\text{NO}_2)_2$), 134.1 (3-CH), 148.5 (C-5), 149.8 (C-8a), 157.6 (C-7), 171.2 (C=O). Найдено, %: С 41.09; Н 4.20; N 29.50. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{O}_6$. Вычислено, %: С 41.06; Н 4.24; N 29.46.



[1-(3-Метокси-3-оксопропил)-7-(пиперидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]-
триазин-1-ий-5-ил]динитрометанид (26c). Выход 120 мг

(52%), желтые кристаллы, т. пл. 147–150 °С (с разл.). ИК спектр: 3134, 2953, 2873, 1722, 1662, 1576, 1545, 1520, 1435, 1412, 1325, 1267, 1209, 1155, 1119, 1093, 1020, 976, 941, 905. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): 1.50–1.60 (2H, м, CH_2 пиперидин),

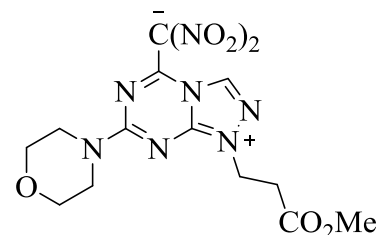
1.60–1.70 (4H, м, CH_2 пиперидин), 2.93 (2H, т, $J = 6.6$ Гц, CH_2CO), 3.58 (3H, с, OCH_3), 3.82–3.98 (4H, м, 2,6- CH_2 пиперидин), 4.39 (2H, т, $J = 6.6$ Гц, CH_2N), 9.19 (1H, с, CH триазол). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 24.0 (CH_2 пиперидин), 25.8 (CH_2 пиперидин), 26.2 (CH_2 пиперидин), 32.0 (CH_2CO), 43.0 (CH_2N), 46.0 (NCH_2 пиперидин), 46.8 (NCH_2 пиперидин), 52.3 (OCH_3), 130.0 ($\text{C}(\text{NO}_2)_2$), 134.3 (3-CH), 148.7 (C-5), 150.3 (C-8a), 158.6 (C-



7), 171.2 (C=O). Найдено, %: С 42.51; Н 4.65; N 28.35. C₁₄H₁₈N₈O₆. Вычислено, %: С 42.64; Н 4.60; N 28.42.

[1-(3-Метокси-3-оксопропил)-7-(морфолино)-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]-триазин-1-ий-5-ил]динитрометанид (26d). Выход 102 мг

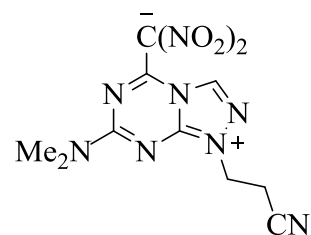
(45%), желтые кристаллы, т. пл. 215–217 °С (с разл.). ИК спектр: 3151, 2989, 2935, 2856, 2870, 1724, 1664, 1581, 1545, 1525, 1502, 1464, 1437, 1414, 1387, 1333, 1296, 1257, 1209, 1178, 1157, 1134, 1115, 1066, 1020, 980, 943, 903, 856. Спектр



ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆): 2.95 (2H, т, *J* = 6.7 Гц, CH₂CO), 3.58 (3H, с, OCH₃), 3.66 (2H, т, *J* = 4.5 Гц, CH₂N морфолин), 3.71 (2H, т, *J* = 4.5 Гц, CH₂N морфолин), 3.87 (2H, т, *J* = 4.5 Гц, CH₂O морфолин), 3.93 (2H, т, *J* = 4.5 Гц, CH₂O морфолин), 4.41 (2H, т, *J* = 6.7 Гц, CH₂N), 9.19 (1H, с, CH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆): 32.0 (CH₂CO), 43.1 (CH₂N), 45.4 (CH₂N морфолин), 46.1 (CH₂N морфолин), 52.3 (OCH₃), 66.0 (CH₂O морфолин), 66.3 (CH₂O морфолин), 130.4 (C(NO₂)₂), 134.5 (3-CH), 148.7 (C-5), 150.3 (C-8a), 159.1 (C-7), 171.1 (C=O). Найдено, %: С 39.34; Н 4.12; N 28.31. C₁₃H₁₆N₈O₇. Вычислено, %: С 39.40; Н 4.07; N 28.27.

[7-(Диметиламино)-1-(2-цианоэтил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазин-1-ий-5-ил]динитрометанид (27a). Выход 86 мг (41%), желтые

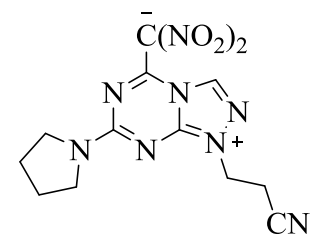
кристаллы, т. пл. 198–200 °С (с разл.). ИК спектр: 3109, 3025, 2985, 2943, 2258, 1668, 1608, 1568, 1518, 1493, 1454, 1404, 1336, 1281, 1261, 1240, 1219, 1182, 1149, 1101, 1065, 1016, 995, 945, 827.



Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆): 3.10 (2H, т, *J* = 6.2 Гц, CH₂CN), 3.27 (3H, с, NCH₃), 3.29 (3H, с, NCH₃), 4.48 (2H, т, *J* = 6.2 Гц, CH₂N), 9.26 (1H, с, H триазол). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆): 17.0 (CH₂CN), 37.9 (NCH₃), 38.3 (NCH₃), 43.1 (CH₂N), 118.8 (CN), 130.0 (C(NO₂)₂), 134.6 (3-CH), 148.3 (C-5), 150.3 (C-8a), 159.9 (C-7). Найдено, %: С 37.19; Н 3.69; N 39.12. C₁₀H₁₁N₉O₄. Вычислено, %: С 37.39; Н 3.45; N 39.24.

Динитро[7-(пирролидин-1-ил)-1-(2-цианоэтил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]-триазин-1-ий-5-ил]метанид (27b). Выход 160 мг (51%),

коричневые кристаллы, т. пл. 170–173 °С (с разл.). ИК спектр: 3117, 2980, 2935, 2885, 2253, 1668, 1593, 1553, 1514, 1493, 1458, 1435, 1340, 1292, 1244, 1149, 1180, 1097, 1020, 970, 949, 924, 858.



Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆): 1.80–2.10 (4H, м, 3,4-CH₂ пирролидин), 3.11 (2H, т, *J* = 6.2 Гц, CH₂CN), 3.60–3.75 (4H, м, 2,5-CH₂ пирролидин), 4.47 (2H, т, *J* = 6.2 Гц, CH₂N), 9.31 (1H, с, H триазол). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆): 17.0 (CH₂CN), 24.9 (CH₂ пирролидин), 25.2 (CH₂ пирролидин), 43.2 (NCH₂), 48.5 (NCH₂

пирролидин), 49.0 (NCH₂ пирролидин), 118.8 (CN), 129.5 (C(NO₂)₂), 134.5 (3-CH), 148.5 (C-5), 150.1 (C-8a), 157.6 (C-7). Найдено, %: С 41.32; Н 3.93; N 36.15. C₁₂H₁₃N₉O₄. Вычислено, %: С 41.50; Н 3.77; N 36.30.

Динитро[7-(пиперидин-1-ил)-1-(2-цианоэтил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]-триазин-1-ий-5-ил]метанид (27с). Выход 121 мг (58%),

коричневые кристаллы, т. пл. 193–195 °С (с разл.). ИК спектр:

3111, 3045, 3018, 2941, 2920, 2856, 2249, 1699, 1622, 1522, 1473, 1423, 1404, 1371, 1344, 1309, 1271, 1240, 1165, 1113, 1051, 1022,

999, 972, 897. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆): 1.40–1.55 (4H, м, CH₂

пиперидин), 1.55–1.67 (2H, м, CH₂ пиперидин), 3.03 (2H, т, *J* = 6.4 Гц, CH₂CN), 3.70–3.85

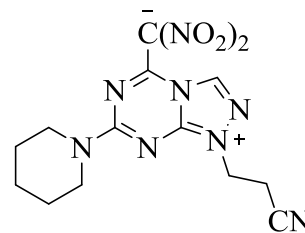
(4H, м, 2,6-CH₂ пиперидин), 4.29 (2H, т, *J* = 6.4 Гц, CH₂N), 8.88 (1H, с, Н триазол). Спектр

ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆): 17.2 (CH₂CN), 24.6 (CH₂ пиперидин), 25.7 (CH₂ пиперидин), 26.2

(CH₂ пиперидин), 42.3 (CH₂N), 45.1 (NCH₂ пиперидин), 45.3 (NCH₂ пиперидин), 118.8

(CN), 129.9 (C(NO₂)₂), 133.5 (3-CH), 148.2 (C-5), 152.9 (C-8a), 162.9 (C-7). Найдено, %: С

43.33; Н 4.27; N 34.78. C₁₃H₁₅N₉O₄. Вычислено, %: С 43.21; Н 4.18; N 34.89.



[7-(Морфолин-4-ил)-1-(2-цианоэтил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-1-ий-5-ил]динитрометанид (27d). Выход 110 мг (53%), коричневые

кристаллы, т. пл. 211–213 °С (с разл.). ИК спектр: 3167, 3010,

2918, 2868, 2254, 1666, 1583, 1547, 1512, 1445, 1367, 1313, 1250,

1207, 1153, 1114, 1066, 1020, 982, 943, 864. Спектр ЯМР ¹H

(ДМСО-*d*₆): 3.09 (2H, т, *J* = 6.4 Гц, CH₂CN), 3.66 (2H, т, *J* = 4.8 Гц,

CH₂N морфолин), 3.70 (2H, т, *J* = 4.8 Гц, CH₂N морфолин), 3.87 (2H, т, *J* = 4.8 Гц, CH₂O

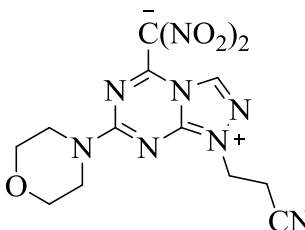
морфолин), 3.95 (2H, т, *J* = 4.8 Гц, CH₂O морфолин), 4.48 (2H, т, *J* = 6.4 Гц, CH₂N), 9.26

(1H, с, Н триазол). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆): 17.0 (CH₂CN), 42.3 (CH₂N), 45.4 (CH₂N

морфолин), 46.1 (CH₂N морфолин), 66.1 (CH₂O морфолин), 66.4 (CH₂O морфолин), 118.8

(CN), 130.6 (C(NO₂)₂), 134.8 (3-CH), 148.7 (C-5), 150.6 (C-8a), 159.1 (C-7). Найдено, %: С

39.75; Н 3.71; N 34.45. C₁₂H₁₃N₉O₅. Вычислено, %: С 39.67; Н 3.61; N 34.70.



3.5. Реакции 7-диалкиламинозамещенных ([1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]-триазин-5-ил)динитрометанидов калия с аллил- и бензилбромидами

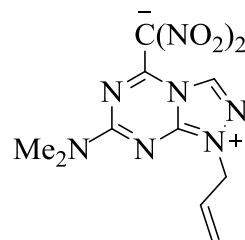
К раствору 0.58 ммоль калиевой соли **11a–d** в 4 мл ДМФА прибавляли 0.29 г (1.7 ммоль) бензилбромида или 0.21 г (1.7 ммоль) аллилбромида, смесь перемешивали в течение 30–37 ч при комнатной температуре (контроль по ТСХ, элюент этилацетат) и выливали в 15 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили

на воздухе. Полученную смесь региоизомеров **28**, **29** или **30**, **31** разделяли флеш-хроматографией на силикагеле, элюент $\text{CHCl}_3/i\text{-PrOH}$ (95:5).

[1-Аллил-7-(диметиламино)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-1-ий-5-ил]-

динитрометанид (28a). Выход 0.154 г (87%), желтые кристаллы, т. пл.

142–144 °C (с разл.). R_f 0.66. ИК спектр: 3111, 2973, 2939, 1668, 1614, 1564, 1522, 1489, 1456, 1431, 1400, 1269, 1248, 1222, 1176, 1155, 1140, 1057, 989, 945, 914, 852, 831, 781, 764, 750. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$): 3.26 (3H, с, CH_3), 3.28 (3H, с, CH_3), 4.82 (2H, д. т, $J = 5.7, 1.4$ Гц,



CH_2), 5.30 (1H, д. к, $J = 10.3, 1.4$ Гц, $=\text{CH}_2$), 5.33 (1H, д. к, $J = 17.2, 1.4$ Гц, $=\text{CH}_2$), 5.98 (1H, д. д. т, $J = 17.2, 10.3, 5.7$ Гц, $=\text{CH}$), 9.21 (1H, с, Н триазол). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$): 37.8 (CH_3), 38.3 (CH_3), 49.5 (CH_2), 120.1 ($=\text{CH}_2$), 130.2 ($\text{C}(\text{NO}_2)_2$), 131.1 ($=\text{CH}$), 134.5 (3- CH), 148.3 (C-5), 150.0 (C-8a), 159.9 (C-7). Найдено, %: С 39.06; Н 3.87; N 36.28. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: С 38.96; Н 3.92; N 36.35.

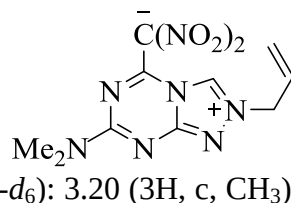
[2-Аллил-7-(диметиламино)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-2-ий-5-ил]-

динитрометанид (29a). Выход 0.018 г (10%), желтые кристаллы, т.

пл. 198–200 °C (с разл.). R_f 0.58. ИК спектр: 3066, 1649, 1595, 1568,

1545, 1502, 1436, 1408, 1346, 1298, 1269, 1242, 1148, 1136, 1124,

1058, 1037, 993, 946, 918, 846, 831, 777, 748. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$): 3.20 (3H, с, CH_3), 3.23 (3H, с, CH_3), 5.00 (2H, д, $J = 6.1$ Гц, CH_2), 5.38 (1H, д. к, $J = 10.3, 1.4$ Гц, $=\text{CH}_2$), 5.42 (1H, д. к, $J = 17.1, 1.4$ Гц, $=\text{CH}_2$), 6.02 (1H, д. д. т, $J = 17.1, 10.3, 6.1$ Гц, $=\text{CH}$), 10.47 (1H, с, Н триазол). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$): 37.7 (CH_3), 38.0 (CH_3), 55.1 (CH_2), 122.0 ($=\text{CH}_2$), 129.6 ($\text{C}(\text{NO}_2)_2$), 130.3 ($=\text{CH}$), 134.7 (3- CH), 148.1 (C-5), 154.4 (C-8a), 159.0 (C-7). Найдено, %: С 38.81; Н 3.89; N 36.40. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: С 38.96; Н 3.92; N 36.35.



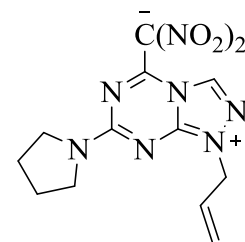
[1-Аллил-7-(пирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-1-ий-5-ил]-

динитрометанид (28b). Выход 0.154 г (80%), желтые кристаллы, т. пл.

192–193 °C (с разл.). R_f 0.67. ИК спектр: 3097, 2979, 2888, 1666, 1605, 1562, 1518, 1490, 1450, 1417, 1342, 1280, 1267, 1246, 1215, 1155, 1126,

985, 947, 914, 849, 814, 775, 760, 748. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$): 1.85–

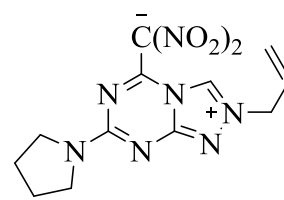
2.02 (4H, м, 2CH_2), 3.64 (4H, т, $J = 6.5$ Гц, $2\text{CH}_2\text{N}$), 4.81 (2H, д, $J = 5.7$ Гц, CH_2 аллил), 5.29 (1H, д. к, $J = 10.4, 1.3$ Гц, $=\text{CH}_2$), 5.32 (1H, д. к, $J = 17.2, 1.3$ Гц, $=\text{CH}_2$), 5.98 (1H, д. д. т, $J = 17.2, 10.4, 5.7$ Гц, $=\text{CH}$), 9.25 (1H, с, Н триазол). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$): 24.9 (CH_2), 25.2 (CH_2), 48.4 (CH_2N), 48.9 (CH_2N), 49.5 (CH_2 аллил), 120.1 ($=\text{CH}_2$), 129.7 ($\text{C}(\text{NO}_2)_2$), 131.0 ($=\text{CH}$), 134.4 (3- CH), 148.5 (C-5), 149.8 (C-8), 157.7 (C-7). Найдено, %: С 42.97; Н 4.14; N 33.66. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: С 43.12; Н 4.22; N 33.52.



Рентгеноструктурное исследование [1-аллил-7-(пирролидин-1-ил)-[1,2,4]-триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-1-ий-5-ил]динитрометанида (28b). Кристаллы выращены из метанола путем медленного испарения растворителя при комнатной температуре. Кристаллы принадлежат к триклинной сингонии: *a* 9.733(5), *b* 9.784(8), *c* 9.876(8) Å; α 110.13(8), β 117.98(7), γ 98.16(5)°; *V* 725.8(9) Å³; *M* 334.31; $d_{\text{выч}}$ 1.530 г/см³; *Z* 2; пространственная группа *P*-1; μ (CuK α) 1.016 мм⁻¹; *F*(000) 348. Сбор дифракционных данных осуществлен в пределах $5.17^\circ \leq \theta \leq 65.67^\circ$; сегмент сферы $-11 \leq h \leq 10$, $-11 \leq k \leq 11$, $-11 \leq l \leq 11$. Зарегистрировано 2499 независимых отражений, R_1 0.0493 ($wR_2 = 0.1393$) по 2146 отражениям с $I < 2\sigma(I)$. Депонент CCDC 2250436.

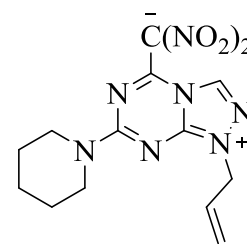
[2-Аллил-7-(пирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-2-ий-5-ил]-динитрометанид (29b). Выход 0.025 г (13%), желтые кристаллы, т. пл.

180–182 °С (с разл.). R_f 0.59. ИК спектр: 3066, 2976, 2878, 1645, 1570, 1491, 1433, 1418, 1339, 1312, 1240, 1219, 1180, 1142, 1072, 988, 966, 943, 856, 833, 813, 760, 746. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆): 1.87–2.00 (4H, м, 2CH₂), 3.57 (2H, т, *J* = 6.5 Гц, CH₂N), 3.61 (2H, т, *J* = 6.5 Гц, CH₂N), 5.00 (2H, д, *J* = 6.1 Гц, CH₂ аллил), 5.38 (1H, д. к, *J* = 10.4, 1.1 Гц, =CH₂), 5.42 (1H, д. к, *J* = 17.0, 1.1 Гц, =CH₂), 6.02 (1H, д. д. т, *J* = 17.0, 10.4, 6.1 Гц, =CH), 10.49 (1H, с, Н триазол). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆): 25.0 (CH₂), 25.3 (CH₂), 48.0 (CH₂N), 48.5 (CH₂N), 55.2 (CH₂ аллил), 122.1 (=CH₂), 129.2 (C(NO₂)₂), 130.3 (=CH), 134.6 (3-CH), 148.2 (C-5), 154.3 (C-8a), 156.8 (C-7). Найдено, %: С 43.04; Н 4.19; N 33.46. С₁₂H₁₄N₈O₄. Вычислено, %: С 43.12; Н 4.22; N 33.52.

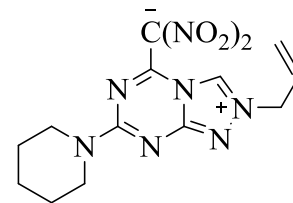


[1-Аллил-7-(пиперидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-1-ий-5-ил]-динитрометанид (28с). Выход 0.166 г (83%), желтые кристаллы, т. пл.

160–162 °С (с разл.). R_f 0.66. ИК спектр: 3130, 2945, 2928, 2862, 1660, 1587, 1552, 1491, 1468, 1429, 1419, 1375, 1344, 1324, 1301, 1276, 1232, 1147, 1114, 1072, 1063, 1018, 982, 937, 904, 850, 808, 779, 763, 748. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆): 1.56 (2H, уш. с, CH₂), 1.63 (4H, уш. с, 2CH₂), 3.85 (2H, т, *J* = 5.3 Гц, CH₂N), 3.90 (2H, т, *J* = 5.3 Гц, CH₂N), 4.80 (2H, д. т, *J* = 5.5, 1.4 Гц, CH₂ аллил), 5.29 (1H, д. к, *J* = 10.5, 1.4 Гц, =CH₂), 5.33 (1H, д. к, *J* = 17.4, 1.4 Гц, =CH₂), 5.96 (1H, д. д. т, *J* = 17.4, 10.5, 5.5 Гц, =CH), 9.16 (1H, с, Н триазол). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆): 24.0 (CH₂), 25.8 (CH₂), 26.2 (CH₂), 46.0 (CH₂N), 46.7 (CH₂N), 49.4 (CH₂ аллил), 120.0 (=CH₂), 130.4 (C(NO₂)₂), 131.2 (=CH), 134.5 (3-CH), 148.6 (C-5), 150.3 (C-8a), 158.7 (C-7). Найдено, %: С 44.89; Н 4.58; N 32.09. С₁₃H₁₆N₈O₄. Вычислено, %: С 44.83; Н 4.63; N 32.17.

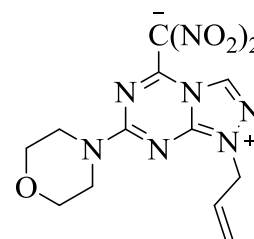


[2-Аллил-7-(пиперидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-2-ий-5-ил]-динитрометанид (29с). Выход 0.024 г (12%), желтые кристаллы, т. пл. 189–190 °С (с разл.). R_f 0.59. ИК спектр: 3064, 2947, 2928, 2862, 1647, 1570, 1487, 1421, 1365, 1321, 1250, 1236, 1209, 1149, 1134, 1020, 995, 986, 939, 850, 817, 762, 742, 748, 719. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): 1.50–1.68 (6H, м, 3CH₂), 3.80–3.86 (4H, м, 2CH₂N), 5.00 (2H, д, J = 6.0 Гц, CH₂ аллил), 5.38 (1H, д. к, J = 10.3, 1.4 Гц, =CH₂), 5.41 (1H, д. к, J = 17.2, 1.4 Гц, =CH₂), 6.01 (1H, д. д. т, J = 17.2, 10.3, 6.0 Гц, =CH), 10.41 (1H, с, Н триазол). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 24.2 (CH₂), 25.6 (CH₂), 26.3 (CH₂), 45.6 (CH₂N), 46.4 (CH₂N), 55.1 (CH₂ аллил), 121.9 (=CH₂), 129.9 (C(NO₂)₂), 130.4 (=CH), 134.8 (3-CH), 148.4 (C-5), 154.7 (C-8a), 157.9 (C-7). Найден, %: С 44.75; Н 4.67; N 32.06. C₁₃H₁₆N₈O₄. Вычислено, %: С 44.83; Н 4.63; N 32.17.



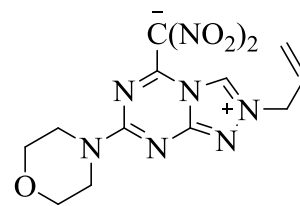
Рентгеноструктурное исследование [2-аллил-7-(пиперидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-2-ий-5-ил]динитрометанида (29с). Кристаллы выращены из метанола путем медленного испарения растворителя при комнатной температуре. Кристаллы принадлежат к триклинной сингонии: a 12.206(3), b 16.903(7), c 17.212(14) Å; α 106.79(5), β 92.34(4), γ 109.71(3)°; V 3163(3) Å³; M 348.34; $d_{\text{выч}}$ 1.463 г/см³; Z 8; пространственная группа $P-1$; $\mu(\text{CuK}\alpha)$ 0.956 мм⁻¹; $F(000)$ 1456. Сбор дифракционных данных осуществлен в пределах $2.93^\circ \leq \theta \leq 66.41^\circ$; сегмент сферы $-14 \leq h \leq 14$, $-19 \leq k \leq 20$, $-20 \leq l \leq 20$. Зарегистрировано 10732 независимых отражений, R_1 0.0492 (wR_2 = 0.1352) по 7352 отражениям с $I < 2\sigma(I)$. Депонент CCDC 2250437.

[1-Аллил-7-морфолино[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-1-ий-5-ил]-динитрометанид (28d). Выход 0.148 г (73%), желтые кристаллы, т. пл. 195–197 °С (с разл.). R_f 0.64. ИК спектр: 2967, 2922, 2868, 1655, 1575, 1541, 1520, 1503, 1449, 1412, 1385, 1260, 1233, 1153, 1111, 1067, 1020, 988, 939, 858, 835, 795, 783, 762. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): 3.66 (2H, т, J = 4.9 Гц, CH₂), 3.70 (2H, т, J = 4.9 Гц, CH₂), 3.86 (2H, т, J = 4.9 Гц, CH₂), 3.92 (2H, т, J = 4.9 Гц, CH₂), 4.82 (2H, д, J = 5.7 Гц, CH₂ аллил), 5.29 (1H, д. к, J = 10.4, 1.2 Гц, =CH₂), 5.33 (1H, д. к, J = 17.2, 1.2 Гц, =CH₂), 5.96 (1H, д. д. т, J = 17.2, 10.4, 5.7 Гц, =CH), 9.19 (1H, с, Н триазол). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 45.3 (CH₂N), 46.0 (CH₂N), 49.4 (CH₂), 66.0 (CH₂O), 66.3 (CH₂O), 120.1 (=CH₂), 130.8 (C(NO₂)₂), 131.1 (=CH), 134.7 (3-CH), 148.7 (C-5), 150.3 (C-8a), 159.1 (C-7). Найдено, %: С 41.09; Н 4.11; N 31.90. C₁₂H₁₄N₈O₅. Вычислено, %: С 41.15; Н 4.03; N 31.99.



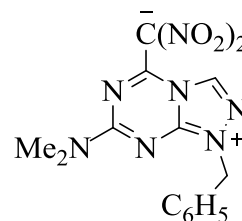
[2-Аллил-7-морфолино[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-2-ий-5-ил]-

динитрометанид (29d). Выход 0.030 г (15%), желтые кристаллы, т. пл. 176–178 °С (с разл.). R_f 0.56. ИК спектр: 3061, 2970, 2914, 2857, 1645, 1562, 1493, 1435, 1362, 1321, 1302, 1238, 1150, 1113, 1067, 1020, 989, 943, 856, 831, 761, 748. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): 3.64 (2H, т, $J = 5.0$ Гц, CH_2), 3.68 (2H, т, $J = 5.0$ Гц, CH_2), 3.80–3.84 (4H, м, 2CH_2), 5.01 (2H, д, $J = 6.0$ Гц, CH_2 аллил), 5.37 (1H, д. к, $J = 10.3, 1.2$ Гц, $=\text{CH}_2$), 5.40 (1H, д. к, $J = 17.2, 1.2$ Гц, $=\text{CH}_2$), 6.01 (1H, д. д. т, $J = 17.2, 10.3, 6.0$ Гц, $=\text{CH}$), 10.45 (1H, с, Н триазол). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 44.9 (CH_2N), 45.7 (CH_2N), 55.1 (CH_2), 66.0 (CH_2O), 66.5 (CH_2O), 121.9 ($=\text{CH}_2$), 130.1 ($\text{C}(\text{NO}_2)_2$), 130.4 ($=\text{CH}$), 135.0 (3-CH), 148.5 (C-5), 154.6 (C-8a), 158.3 (C-7). Найдено, %: С 40.96; Н 4.12; N 31.89. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_8\text{O}_5$. Вычислено, %: С 41.15; Н 4.03; N 31.99.



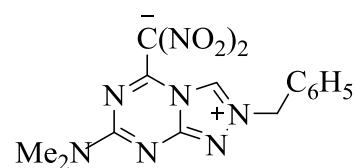
[1-Бензил-7-(диметиламино)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-1-ий-5-ил]-

динитрометанид (30a). Выход 0.145 г (70%), желтые кристаллы, т. пл. 177–180 °С (с разл.). R_f 0.83. ИК спектр: 3173, 2932, 1659, 1593, 1539, 1497, 1450, 1410, 1356, 1307, 1229, 1202, 1176, 1145, 1076, 1009, 943, 903, 866, 852, 841, 783, 763, 729. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): 3.26 (3H, с, CH_3), 3.29 (3H, с, CH_3), 5.40 (2H, с, CH_2), 7.30–7.43 (5H, м, Ph), 9.21 (1H, с, Н триазол). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 37.9 (CH_3), 38.3 (CH_3), 50.6 (CH_2), 128.9 (CH Ph), 129.0 (2CH Ph), 129.2 (2CH Ph), 130.4 ($\text{C}(\text{NO}_2)_2$), 134.6 (3-CH), 134.7 (C Ph), 148.3 (C-5), 150.2 (C-8a), 160.0 (C-7). Найдено, %: С 47.02; Н 3.91; N 31.19. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: С 46.93; Н 3.94; N 31.27.



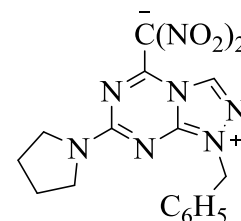
[2-Бензил-7-(диметиламино)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-2-ий-5-ил]-

динитрометанид (31a). Выход 0.033 г (16%), желтые кристаллы, т. пл. 201–203 °С (с разл.). R_f 0.60. ИК спектр: 3042, 1653, 1603, 1578, 1537, 1489, 1452, 1416, 1393, 1366, 1329, 1263, 1206, 1157, 1134, 1061, 1028, 995, 962, 949, 903, 851, 775, 762, 748, 727. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): 3.16 (3H, с, CH_3), 3.21 (3H, с, CH_3), 5.57 (2H, с, CH_2), 7.35–7.44 (5H, м, Ph), 10.55 (1H, с, Н триазол). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 37.6 (CH_3), 37.9 (CH_3), 56.2 (CH_2), 129.3 (2CH Ph), 129.46 (2CH Ph), 129.48 (CH Ph), 130.1 ($\text{C}(\text{NO}_2)_2$), 133.5 (C Ph), 134.8 (3-CH), 148.0 (C-5), 154.5 (C-8a), 159.0 (C-7). Найдено, %: С 46.97; Н 3.90; N 31.12. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: С 46.93; Н 3.94; N 31.27.



[1-Бензил-7-(пирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-1-ий-5-ил]-

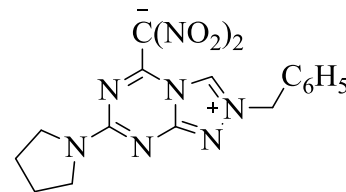
динитрометанид (30b). Выход 0.134 г (61%), желтые кристаллы, т. пл. 213–215 °С (с разл.). R_f 0.86. ИК спектр: 3167, 2975, 2956, 2883, 1662, 1583, 1539, 1520, 1497, 1452, 1411, 1367, 1342, 1321, 1269, 1238, 1182,



1147, 1130, 1087, 1027, 945, 914, 851, 790, 764, 737, 698. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): 1.90–2.02 (4H, м, 2CH_2), 3.63 (2H, т, $J = 6.5$ Гц, CH_2N), 3.66 (2H, т, $J = 6.5$ Гц, CH_2N), 5.39 (2H, с, CH_2Ph), 7.30–7.44 (5H, м, Ph), 9.24 (1H, с, Н триазол). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 24.9 (CH_2), 25.2 (CH_2), 48.4 (CH_2N), 48.9 (CH_2N), 50.7 (CH_2Ph), 128.9 (CHPh), 129.0 (2CHPh), 129.2 (2CHPh), 129.9 ($\text{C}(\text{NO}_2)_2$), 134.58 (3-CH), 134.65 (CPh), 148.4 (C-5), 150.0 (C-8a), 157.8 (C-7). Найдено, %: С 49.92; Н 4.10; N 29.05. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: С 50.00; Н 4.20; N 29.15.

[2-Бензил-7-(пирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-2-ий-5-ил]-динитрометанид (31b).

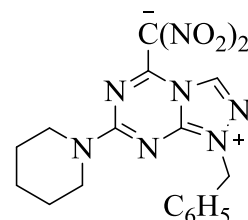
Выход 0.055 г (25%), желтые кристаллы, т. пл. 110–113 °С (с разл.). R_f 0.64. ИК спектр: 2965, 2878, 1645, 1572, 1495, 1454, 1433, 1412, 1339, 1312, 1242, 1144, 1080, 1028, 966, 984, 914, 858, 833, 760, 750, 716, 696. Спектр



ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): 1.80–2.00 (4H, м, 2CH_2), 3.52 (2H, т, $J = 6.4$ Гц, CH_2N), 3.58 (2H, т, $J = 6.4$ Гц, CH_2N), 5.57 (2H, с, CH_2Ph), 7.20–7.45 (5H, м, Ph), 10.57 (1H, с, Н триазол). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 25.0 (CH_2), 25.3 (CH_2), 47.9 (CH_2N), 48.4 (CH_2N), 56.2 (CH_2Ph), 129.3 (2CH Ph), 129.46 (2CH Ph), 129.48 (CH Ph), 129.7 ($\text{C}(\text{NO}_2)_2$), 133.4 (C Ph), 134.7 (3-CH), 148.1 (C-5), 154.4 (C-8a), 156.8 (C-7). Найдено, %: С 50.08; Н 4.14; N 29.07. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: С 50.00; Н 4.20; N 29.15.

[1-Бензил-7-(пиперидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-1-ий-5-ил]-динитрометанид (30с).

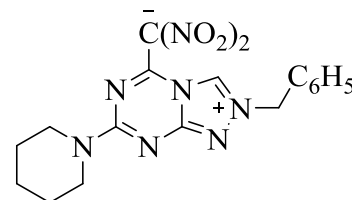
Выход 0.165 г (72%), желтые кристаллы, т. пл. 203–205 °С (с разл.). R_f 0.88. ИК спектр: 3118, 2947, 1655, 1589, 1552, 1516, 1489, 1425, 1412, 1367, 1319, 1288, 1250, 1209, 1153, 1130, 1114, 1090, 1045, 1020, 982, 939, 908, 854, 808, 762, 748, 706. Спектр ЯМР ^1H



(ДМСО- d_6): 1.56 (2H, уш. с, CH_2), 1.63 (4H, уш. с, 2CH_2), 3.85 (2H, т, $J = 5.3$ Гц, CH_2N), 3.92 (2H, т, $J = 5.3$ Гц, CH_2N), 5.39 (2H, с, CH_2Ph), 7.31–7.42 (5H, м, Ph), 9.15 (1H, с, Н триазол). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 24.1 (CH_2), 25.8 (CH_2), 26.2 (CH_2), 46.0 (CH_2N), 46.7 (CH_2N), 50.5 (CH_2Ph), 128.8 (CH Ph), 129.0 (2CH Ph), 129.2 (2CH Ph), 130.6 ($\text{C}(\text{NO}_2)_2$), 134.71 (3-CH), 134.73 (C Ph), 148.6 (C-5), 150.5 (C-8a), 158.8 (C-7). Найдено, %: С 51.28; Н 4.49; N 28.05. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: С 51.25; Н 4.55; N 28.13.

[2-Бензил-7-(пиперидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-2-ий-5-ил]-динитрометанид (31с).

Выход 0.039 г (17%), желтые кристаллы, т. пл. 203–204 °С (с разл.). R_f 0.54. ИК спектр: 3049, 2936, 2860, 1651, 1574, 1537, 1487, 1435, 1408, 1369, 1356, 1335, 1325, 1254, 1234, 1206, 1146, 1132, 1078, 1020, 1003, 984, 943,



901, 849, 822, 779, 762, 748, 714. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): 1.48–1.65 (6H, м, 3CH_2),

3.76–3.82 (4H, м, 2CH₂N), 5.57 (2H, с, CH₂Ph), 7.35–7.44 (5H, м, Ph), 10.52 (1H, с, Н триазол). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆): 24.2 (CH₂), 25.6 (CH₂), 26.3 (CH₂), 45.6 (CH₂N), 46.3 (CH₂N), 56.2 (CH₂Ph), 129.3 (2CH Ph), 129.39 (2CH Ph), 129.44 (CH Ph), 130.3 (C(NO₂)₂), 133.5 (C Ph), 134.9 (3-CH), 148.3 (C-5), 154.8 (C-8a), 157.8 (C-7). Найдено, %: С 51.21; Н 4.55; N 27.98. C₁₇H₁₈N₈O₄. Вычислено, %: С 51.25; Н 4.55; N 28.13.

[1-Бензил-7-морфолино[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-1-ий-5-ил]-

динитрометанид (30d). Выход 0.190 г (82%), желтые кристаллы, т.

пл. 84–86 °С (с разл.). R_f 0.81. ИК спектр: 2924, 2859, 1655, 1574, 1537,

1493, 1433, 1362, 1298, 1238, 1146, 1109, 1090, 1067, 1047, 1016, 988,

941, 853, 816, 783, 762, 748. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆): 3.66 (2H, т, *J*

= 5.1 Гц, CH₂), 3.71 (2H, т, *J* = 5.1 Гц, CH₂), 3.86 (2H, т, *J* = 5.1 Гц,

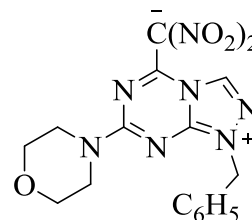
CH₂), 3.95 (2H, т, *J* = 5.1 Гц, CH₂), 5.41 (2H, с, CH₂Ph), 7.31–7.42 (5H, м, Ph), 9.19 (1H, с, Н

триазол). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆): 45.4 (CH₂N), 46.1 (CH₂N), 50.5 (CH₂Ph), 66.0

(CH₂O), 66.3 (CH₂O), 128.9 (CH Ph), 129.0 (2CH Ph), 129.2 (2CH Ph), 131.0 (C(NO₂)₂), 134.8

(C Ph), 134.9 (3-CH), 148.6 (C-5), 150.5 (C-8a), 159.3 (C-7). Найдено, %: С 47.95; Н 3.98; N

28.11. C₁₆H₁₆N₈O₅. Вычислено, %: С 48.00; Н 4.03; N 27.99.



[2-Бензил-7-морфолино[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-2-ий-5-ил]-

динитрометанид (31d). Выход 0.012 г (5%), желтые

кристаллы, т. пл. 130–132 °С (с разл.). R_f 0.52. ИК спектр:

3053, 2924, 2857, 1645, 1568, 1531, 1437, 1342, 1301, 1242,

1144, 1109, 1066, 1020, 947, 853, 829, 750. Спектр ЯМР ¹Н

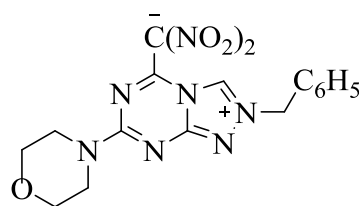
(ДМСО-*d*₆): 3.60–3.67 (4H, м, 2CH₂), 3.75–3.84 (4H, м, 2CH₂), 5.59 (2H, с, CH₂Ph), 7.25–7.42

(5H, м, Ph), 10.55 (1H, с, Н триазол). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆): 44.9 (CH₂N), 45.7

(CH₂N), 56.2 (CH₂Ph), 66.0 (CH₂O), 66.5 (CH₂O), 129.31 (2CH Ph), 129.37 (2CH Ph), 129.44

(CH Ph), 130.0 (C(NO₂)₂), 133.5 (C Ph), 135.1 (3-CH), 148.4 (C-5), 154.7 (C-8a), 158.2 (C-7).

Найдено, %: С 48.04; Н 3.97; N 27.88. C₁₆H₁₆N₈O₅. Вычислено, %: С 48.00; Н 4.03; N 27.99.



3.6. Взаимодействие 7-диалкиламинозамещенных 5-динитрометил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов с формальдегидом

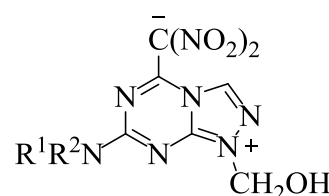
Общая методика получения [7-(диалкиламино)-1-(гидроксиметил)-[1,2,4]-

триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-1-ий-5-ил]динитрометанидов (32a–d). К суспензии 0.27 г

(1 ммоль) [7-(диалкиламино)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]-

триазин-1-ий-5-ил]динитрометанида **12a–d** в 5 мл воды

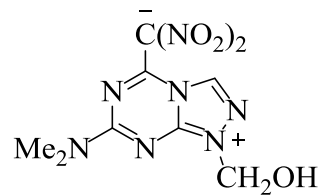
добавляли 0.3 мл (4 ммоль) 37%-го водного раствора формалина



при температуре 20–25 °С и смесь перемешивали в течение 28 суток. Кристаллический осадок отфильтровывали, промывали 5 мл воды и сушили на воздухе.

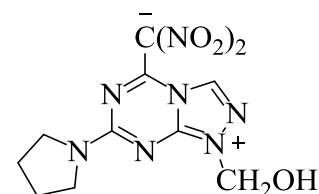
[7-(Диметиламино)-1-(гидроксиметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-1-ий-5-ил]динитрометанид (32a). Выход 0.15 г (50%), светло-желтые

кристаллы, т. пл. 140–142 °С (с разл.). ИК спектр: 3444, 3101, 3082, 1666, 1608, 1568, 1524, 1500, 1439, 1402, 1323, 1296, 1273, 1263, 1219, 1149, 1099, 1070, 964, 945, 827, 775. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО-*d*₆): 3.27 (3H, с, CH₃), 3.29 (3H, с, CH₃), 5.50 (2H, с, CH₂), 7.36 (1H, уш. с, OH), 9.21 (1H, с, Н триазол). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-*d*₆): 37.9 (CH₃), 38.4 (CH₃), 70.1 (CH₂), 130.1 (C(NO₂)₂), 134.6 (3-CH), 148.4 (C-5), 150.0 (C-8a), 160.0 (C-7). Найдено, %: С 32.15; Н 3.41; N 37.48. C₈H₁₀N₈O₅. Вычислено, %: С 32.22; Н 3.38; N 37.58.



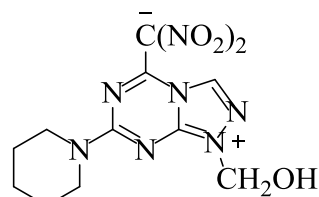
[7-(Пирролидино)-1-(гидроксиметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-1-ий-5-ил]динитрометанид (32b). Выход 0.16 г (50%), светло-желтые

кристаллы, т. пл. 148–150 °С (с разл.). ИК спектр: 3600–3000, 1672, 1610, 1568, 1495, 1456, 1437, 1356, 1267, 1250, 1209, 1155, 1126, 1082, 945, 773, 762. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО-*d*₆): 1.90–2.00 (4H, м, 2CH₂), 3.60–3.66 (4H, м, 2CH₂N), 5.49 (2H, с, CH₂O), 7.34 (1H, уш. с, OH), 9.24 (1H, с, Н триазол). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-*d*₆): 24.9 (CH₂), 25.1 (CH₂), 48.4 (CH₂N), 49.0 (CH₂N), 70.1 (CH₂O), 129.6 (C(NO₂)₂), 134.5 (3-CH), 148.5 (C-5), 149.8 (C-8a), 157.8 (C-7). Найдено, %: С 36.97; Н 3.76; N 34.66. C₁₀H₁₂N₈O₅. Вычислено, %: С 37.04; Н 3.73; N 34.56.



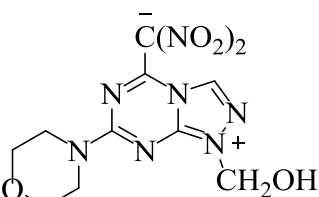
[7-(Пиперидино)-1-(гидроксиметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-1-ий-5-ил]динитрометанид (32c). Выход 0.15 г (44%), светло-желтые

кристаллы, т. пл. 130–132 °С (с разл.). ИК спектр: 3600–2900, 1668, 1599, 1568, 1498, 1443, 1282, 1261, 1250, 1151, 1142, 1115, 1078, 941, 762. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО-*d*₆): 1.56–1.64 (6H, м, 3CH₂), 3.84–3.92 (4H, м, 2CH₂N), 5.48 (2H, с, CH₂O), 7.33 (1H, уш. с, OH), 9.16 (1H, с, Н триазол). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-*d*₆): 24.0 (CH₂), 25.8 (CH₂), 26.1 (CH₂), 46.0 (CH₂N), 46.8 (CH₂N), 70.1 (CH₂O), 130.2 (C(NO₂)₂), 134.6 (3-CH), 148.7 (C-5), 150.3 (C-8a), 158.7 (C-7). Найдено, %: С 38.99; Н 4.20; N 33.22. C₁₁H₁₄N₈O₅. Вычислено, %: С 39.06; Н 4.17; N 33.12.



[7-(Морфолино)-1-(гидроксиметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-1-ий-5-ил]динитрометанид (32d). Выход 0.14 г (41%), светло-желтые

кристаллы, т. пл. 184–186 °С (с разл.). ИК спектр: 3600–3000, 1668, 1599, 1568, 1525, 1500, 1444, 1275, 1246, 1153, 1107, 1082, 1063, 943, 773. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО-*d*₆): 3.60–3.71 (4H, м, 2CH₂), 3.85–3.94 (4H, м, 2CH₂), 5.50 (2H, с, CH₂O), 7.26 (1H, уш. с, OH), 9.18 (1H, с, Н

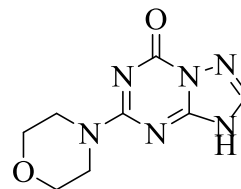


триазол). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$): 45.4 (CH_2N), 46.1 (CH_2N), 66.0 (CH_2O), 66.3 (CH_2O), 70.1 (CH_2OH), 130.8 ($\text{C}(\text{NO}_2)_2$), 134.8 (3-CH), 148.7 (C-5), 150.2 (C-8a), 159.2 (C-7). Найдено, %: С 35.24; Н 3.57; N 32.98. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_8\text{O}_6$. Вычислено, %: С 35.30; Н 3.55; N 32.93.

3.7. Синтез 5-диалкиламино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7(3*H*)-онов

5-Морфолино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7(3*H*)-он

(33d). **Метод А.** В 5 мл воды растворяли 0.12 г (2.1 ммоль) КОН, добавляли 0.35 г (1 ммоль) калиевой соли 5-динитрометил-7-морфолино[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазина **11d** и выдерживали



при перемешивании 5 ч при температуре 90 °С. Затем реакционную массу охлаждали до 20–25 °С и подкисляли 10%-ой соляной кислотой до pH 3–4. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали 5 мл холодной воды и сушили на воздухе. Выход 0.15 г (67%).

Метод В. Суспензию 0.31 г (1 ммоль) [7-(морфолин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]-[1,3,5]триазин-1-ий-5-ил]динитрометанида **12d** в 5 мл 3%-ой соляной кислоты нагревали при перемешивании в течение 4 ч при температуре 90 °С. Реакционную смесь испаряли при комнатной температуре, к остатку добавляли 3 мл воды и перемешивали 15 мин. Кристаллический осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход 0.17 г (75%).

Бесцветные кристаллы, т. пл. 258–260 °С (с разл.). ИК спектр: 3155, 2958, 2875, 2783, 1797, 1726, 1705, 1628, 1557, 1535, 1498, 1454, 1379, 1365, 1311, 1275, 1261, 1205, 1138, 1122, 1107, 1066, 1003, 943, 885, 770, 758, 708. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$): 3.50–3.80 (8H, м, 4CH_2), 8.30 (1H, с, Н триазол) (сигнал протона NH выявить не удастся из-за обмена). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$): 45.4 ($2\text{CH}_2\text{N}$), 66.2 (CH_2O), 146.7 (С триазин), 148.5 (CH триазол), 156.6 (С триазин), 157.7 (С триазин). Найдено, %: С 43.29; Н 4.49; N 37.73. $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}_2$. Вычислено, %: С 43.24; Н 4.54; N 37.82.

В аналогичных условиях по **методам А, В** были получены ранее описанные в литературе [67] 5-(диметиламино)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7(3*H*)-он (**33a**, 85% (метод А), 78% (метод В)), 5-(пирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7(3*H*)-он (**33b**, 81% (метод А), 80% (метод В)) и 5-(пиперидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7(3*H*)-он (**33c**, 73% (метод А), 79% (метод В)).

3.7. Методика проведения биологических испытаний

Цитотоксическую активность исследовали *in vitro* на 9 клеточных линиях опухолей человека: 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. Клеточные линии культивировали в среде RPMI-1640, содержащей 10% телячьей эмбриональной сыворотки, 10мМ HEPES (Sigma, США), 2мМ L-глутамин (Sigma, США), 40 нг/мл гентамицина (ICN, США), аминокислоты и витамины (ПанЭко, Россия) при 37 °С в атмосфере 5% CO₂. Клетки поддерживали в логарифмической фазе роста постоянным пересевом культуры через 3–4 дня. Для открепления с пластика адгезионных культур использовали раствор Версена.

Для постановки МТТ-теста клетки раскапывали в 198 мкл полной среды RPMI-1640 в 96-луночные плоскодонные планшеты (Costar, USA). Через сутки в каждую лунку добавляли исследуемые соединения в концентрации 100 мкМ и инкубировали с клетками в течение 72 ч в 5% CO₂ при 37 °С. Каждое соединение ставили в триплете. Соединения растворяли в ДМСО так, чтобы концентрация ДМСО в лунке не превышала 1%. В качестве контроля использовали лунки с клетками с 1% ДМСО в полной ростовой среде.

Через 72 ч в каждую лунку вносили по 20 мкл раствора МТТ [бромид 3-(4,5-диметилтиазолин-2)-2,5-дифенилтетразолия] (маточный раствор 5 мг/мл, конечная концентрация 1мг/мл) и инкубировали 4 ч при 37 °С в 5% CO₂.

После образования формаза надосадочную жидкость удаляли, осадок растворяли в 150 мкл ДМСО. Далее планшеты помещали на 5–7 минут в термостат при температуре 37 °С и затем встряхивали на шейкере для равномерного растворения кристаллов формаза, после чего интенсивность окрашивания среды измеряли на фотометрическом анализаторе иммуноферментных реакций «MultiskanEX» при λ=540 нм. Величина поглощения прямо пропорциональна числу живых клеток.

Определяли процент ингибирования роста клеток (И, %) по формуле:

$$И = (1 - (О_о / О_к)) \cdot 100\%,$$

где О_к – оптическая плотность в контрольных лунках, О_о – оптическая плотность в опытных лунках.

Соединение считали цитостатически активным, если оно вызывало подавление роста клеток более 50%. Соединения, обладающие цитотоксической активностью в концентрации 100 мкМ, исследовали в концентрациях 10 мкМ и 1 мкМ по той же методике. Каждый эксперимент повторяли 3 раза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Akahoshi, F. Synthesis and pharmacological activity of triazolo[1,5-*a*]triazine derivatives inhibiting eosinophilia / F. Akahoshi, S. Takeda, T. Okada, M. Kajii, H. Nishimura, M. Sugiura, Y. Inoue, C. Fukaya, Y. Naito, T. Imagawa, N. Nakamura // *J. Med. Chem.* – **1998**. – V. 41. – N 16. – P. 2985–2993.
2. Sawai, T. Aromatic alkane derivative / T. Sawai, T. Hirakawa, M. Kozasa, R. S. J. Clark, A. Kimura, K. C. K. Harada. Патент 2001011064 Japan. – Заявлено – 25.06.1999. – Оpubл. – 16.01.2001.
3. Caulkett, P. W. R. Adenine isosteres with bridgehead nitrogen. Part 1. Two independent syntheses of the [1,2,4]triazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazine ring system leading to a range of substituents in the 2, 5 and 7 positions / P. W. R. Caulkett, G. Jones, M. McPartlin, N. D. Renshaw, S. K. Stewart, B. Wright // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1.* – **1995**. – N 7. – P. 801–808.
4. Caulkett, P. W. R. Azolo[1,3,5]triazines as adenosine antagonists / P. W. R. Caulkett, G. Jones, S. Poucher, M. Collis. Патент 0515107 EPO. – Заявлено – 15.05.1992. – Оpubл. – 25.11.1992.
5. Caulkett, P. W. R. Azole derivatives / P. W. R. Caulkett, G. Jones, M. G. Collis, S. M. Poucher. Патент 0459702 EPO. – Заявлено – 23.05.1991. – Оpubл. – 04.12.1991.
6. Jones, G. Azole derivatives as adenosine antagonists / G. Jones. Патент WO 9414812 WIPO. – Заявлено – 10.12.1993. – Оpubл. – 07.07.1994.
7. Jones, G. Azole derivatives as adenosine antagonists / G. Jones, R. James, R. B. H. Hargreaves. Патент 0544443 EPO. – Заявлено – 19.11.1992. – Оpubл. – 02.06.1993.
8. Berecz, G. On triazoles XLV [1]. Synthesis of 5,7-diamino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazines / G. Berecz, L. Pongo, I. Kovesdi, J. Reiter // *J. Heterocycl. Chem.* – **2002**. – V. 39. – N 2. – P. 327–334.
9. Lalezari, I. Reaction of *N*-cyanoformimidates with some heterocyclic compounds. A new synthesis of 5-azaadenine and related compounds / I. Lalezari, S. Nabahi // *J. Heterocycl. Chem.* – **1980**. – V. 17. – N 5. – P. 1121–1123.
10. Hassan, A. Y. Synthesis and anticancer evaluation of some novel 5-amino-1,2,4-triazole derivatives / A. Y. Hassan, M. T. Sarg, A. H. Bayoumi, M. A. El-Deeb // *J. Heterocycl. Chem.* – **2018**. – V. 55. – N 6. – P. 1450–1478.
11. Kaddachi, M. T. Reaction of *N*-acyl and *N*-ethoxycarbonyl imidates on 2-amino-benzimidazols, 3-amino-4-methyl-5-phenyl pyrazols and 3-amino-1,2,4-triazols / M. T. Kaddachi, B. Hajjem, B. Baccar // *J. Tunis. Chem. Soc.* – **1988**. – V. 2. – P. 17–21.

12. Bekircan, O. Convenient synthesis of fused heterocyclic [1,3,5]triazines from some *N*-acyl imidates and heterocyclic amines as anticancer and antioxidant agents / O. Bekircan, M. Küxük, B. Kahveci, S. Kolayli // *Arch. Pharm.* – **2005**. – V. 338. – N 8. – P. 365–372.
13. Khankischpur, M. Convenient synthesis of 5-substituted 2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-7(6*H*)-ones from *N*-triazolide imidates and 1,2,4-triazole-3,5-diamine / M. Khankischpur, F. K. Hansen, D. Geffken // *Synthesis*. – **2010**. – N 10. – P. 1645–1648.
14. Chabchoub, F. Heterocyclization of imidates with 3-alkyl-5-amino-1-phenyl-1,2,4-triazoles: Synthesis of new triazolotriazines / F. Chabchoub, F. Rekik, M. Salem // *Synth. Commun.* – **2005**. – V. 35. – N 18. – P. 2467–2473.
15. Kaddachi, M. T. Heterocyclisation of azacyanine with amines. Synthesis of new fused triazines and pyrimidines rings / M. T. Kaddachi, S. Zouari, H. B. Ammar, J. Cossy, P. Kahn // *J. Tunis. Chem. Soc.* – **2001**. – V. 4. – P. 1171–1176.
16. Okide, G. B. The synthesis of condensed 1,3,5-triazinium perchlorates from diaziminium intermediates / G. B. Okide // *J. Heterocycl. Chem.* – **1994**. – V. 31. – N 2. – P. 535–536.
17. Замигайло Л. Л. Реакции перхлоратов 4-оксобенз[1,3-*e*]оксазиния с α -аминоазолами / Л. Л. Замигайло, О. Н. Петрова, М. Г. Широбокова, В. В. Липсон // *Журнал орг. химии*. – **2013**. – Т. 49. – № 2. – С. 295–299.
18. Cartwright, D. Herbicidal heterocyclic compounds / D. Cartwright, P. L. Urlwin-Smith. Патент 4133674 US. – Заявлено – 03.05.1977. – Оpubл. – 09.01.1979.
19. Ahmed, G. A. Studies on 3-amino-1,2,4-triazole / G. A. Ahmed // *J. Indian Chem. Soc.* – **1997**. – V. 74. – N 8. – P. 624–625.
20. Wade, J. J. Substituted [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]triazines as bronchodilators / J. J. Wade. Патент 4734413 US. – Заявлено – 02.03.1987. – Оpubл. – 29.03.1988.
21. Capuano, L. Darstellung von pyrazolo-, triazolo-, oxazolo- und thiazolo-s-triazinen mit brückenkopf-stickstoff sowie eines *N*-athoxycarbonyl-isopurins / L. Capuano, H. J. Schrepfer // *Chem. Ber.* – **1971**. – V. 104. – N 10. – P. 3039–3047.
22. Бокалдере, Р. П. 5-Алкил(арил)тио-сим-триазоло[1,5-*a*]-сим-триазины / Р. П. Бокалдере, А. Я. Лиепин, И. Б. Мажейка, И. С. Янковска, Э. Э. Лиепиньш // *Химия гетероцикл. соед.* – **1973**. – № 3. – С. 419–422.
23. Dolzhenko, A. V. Synthesis of 5,7-diamino[1,2,4]triazolo[1,2-*a*][1,3,5]triazines via annulation of 1,3,5-triazine ring onto 3(5)-amino-1,2,4-triazoles / A. V. Dolzhenko, A. V. Dolzhenko, W.-K. Chui // *Heterocycles*. – **2007**. – V. 71. – N 2. – P. 429–436.

24. Ma, J. Amino-nitramino functionalized triazotriazines: A good balance between high energy and low sensitivity / J. Ma, G. Cheng, X. Ju, Z. Yi, S. Zhu, Z. Zhang, H. Yang // *Dalton Trans.* – **2018**. – V. 47. – N 41. – P. 14483–14490.
25. Karanik, M. Bicyclic aminoalkyl *N*-heterocycles by ring-chain-transformation of bridged 1,3-dicarbonyl heteroanalogues with aminopyrazoles and aminotriazole / M. Karanik, M. Pätzelt, J. Liebscher // *Synthesis*. – **2003**. – V. 3. – N 8. – P. 1201–1208.
26. Taylor, E. C. Studies in purine chemistry. XIII. Synthesis of the 5-aza analogs of adenine and hypoxanthine / E. C. Taylor, R. W. Hendess // *J. Am. Chem. Soc.* – **1965**. – V. 87. – N 9. – P. 1980–1983.
27. Watson, A. A. Purine *N*-oxides. 66. Synthesis of 9-hydroxyadenine / A. A. Watson // *J. Org. Chem.* – **1977**. – V. 42. – N 9. – P. 1610–1612.
28. Ainsworth, C. 1,3,4-Oxadiazole / C. Ainsworth // *J. Am. Chem. Soc.* – **1965**. – V. 87. – N 24. – P. 5800–5801.
29. Abderrahim, R. A convenient synthesis of [1,2,4]triazolo[1,3,5]triazin-4-ones and [1,2,4]triazolo[1,3,5]triazin-4-thiones / R. Abderrahim, K. Boujlel // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – **2006**. – V. 181. – N 5. – P. 995–999.
30. Kalinin, D. V. A new synthesis of amino substituted azolo[1,3,5]triazines via reaction of *N*1, *N*1-dimethyl-*N*2-azolyformamidines with cyanamide / D. V. Kalinin, S. A. Kalinina, A. V. Dolzhenko // *Heterocycles*. – **2013**. – V. 87. – N 1. – P. 147–154.
31. Dolzhenko, A. V. A novel multicomponent microwave-assisted synthesis of 5-aza-adenines / A. V. Dolzhenko, S. A. Kalinina, D. V. Kalinin // *RSC Adv.* – **2013**. – V. 3. – N 36. – P. 15850–15855.
32. Hoang, G. L. Synthesis of azolo[1,3,5]triazines via rhodium(III)-catalyzed annulation of *N*-azolo imines and dioxazolones / G. L. Hoang, K. S. Halskov, J. A. Ellman // *J. Org. Chem.* – **2018**. – V. 83. – N 16. – P. 9522–9529.
33. Бокалдер, Р. П. 2-Замещенные 7-амино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазины / Р. П. Бокалдер, В. Я. Гринштейн // *Химия гетероцикл. соед.* – **1970**. – Т. 6. – № 4. – С. 563–564.
34. Lbrahirn, M. K. Utility of hydrazidoyl halides in heterocyclic chemistry: Synthesis of pyrazol-5-yl[1,2,4]triazole, pyrazol-5-yl-thiadiazole and pyrrazol-5-yl-triazolo[4,5-*b*]triazine derivatives / M. K. Lbrahirn, A. H. H. Elghandour, S. M. M. Elshikh, S. A. Mishaal // *Indian J. Chem. - Sect. B Org. Med. Chem.* – **1997**. – V. 36. – N 1. – P. 91–95.
35. Svetlík, J. New condensed tri- and tetracyclic 1,2,4-triazole ring systems / J. Svetlík // *Heterocycles*. – **1983**. – V. 20. – N 8. – P. 1495–1499.

36. Дорохов, В. А. Синтез и ЯМР-исследование 7-арил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинов / В. А. Дорохов, А. Р. Амамчян, В. С. Богданов // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* – **1988**. – № 10. – С. 2386–2388.
37. Дорохов, В. А. Синтез производных 5-азааденина из *N*-(1,2,4-триазол-5-ил)амидинов / В. А. Дорохов, А. Р. Амамчян, В. С. Богданов, Б. И. Уграк // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* – **1991**. – № 1. – С. 241–243.
38. Долженко, А. В. Способ получения конденсированных гем-диметилзамещенных amino-1,3,5-триазинов / А. В. Долженко, Б. Я. Сыропятов. Патент 2330854 С2 Россия. – Заявлено – 15.03.2006. – Опубл. – 10.08.2008.
39. Dolzhenko, A. V. Practical synthesis of regioisomeric 5(7)-amino-6,7(4,5)-dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazines / A. V. Dolzhenko, A. V. Dolzhenko, W.-K. Chui // *Tetrahedron*. – **2007**. – V. 63. – N 52. – P. 12888–12895.
40. Dolzhenko, A. V. A convenient method for the synthesis of 7-amino-substituted-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-5-amines / A. V. Dolzhenko, G. Pastorin, A. V. Dolzhenko, W.-K. Chui // *Tetrahedron Lett.* – **2008**. – V. 49. – N 50. – P. 7180–7183.
41. Wang, M. Iodine/copper(I)-catalyzed direct annulation of *N*-benzimidazolyl amidines with aldehydes for the synthesis of ortho-fused 1,3,5-triazines / M. Wang, Y. Meng, W. Wei, J. Wu, W. Yu, J. Chang // *Adv. Synth. Catal.* – **2018**. – V. 360. – N 1. – P. 86–92.
42. Andotra, C. S. Synthesis and biocidal activity of *n*-phenyl-2,6-substitute aryl-5-thione-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-s-triazine-7-ones / C. S. Andotra, S. Dham, T. C. Langer // *Indian J. Heterocycl. Chem.* – **1996**. – V. 5. – N 3. – P. 237–238.
43. Andotra, C. S. Bridgehead nitrogen heterocycles: Synthesis and evaluation of antibacterial, antifungal activities of some 2-substituted aryl-6-*p*-chlorophenyl-5-thione(1*H*)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-s-triazine-7-ones / C. S. Andotra, R. Kumar, S. Dham, P. Sharma // *Indian J. Heterocycl. Chem.* – **1998**. – V. 8. – N 2. – P. 139–142.
44. Andotra, C. S. Bridgehead nitrogen heterocycles: Synthesis of some 2,6-substituted aryl[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-s-triazine-5,7-(1*H*,6*H*)-dithiones as antibacterial and antifungal agents / C. S. Andotra, R. Kumar, S. Dham, T. C. Langer // *Indian J. Heterocycl. Chem.* – **1996**. – V. 6. – N 2. – P. 139–140.
45. Kreutzberger, A. Tumorhemmende wirkstoffe. XI Guanidino-*s*-triazole / A. Kreutzberger, B. Meyer // *Eur. J. Med. Chem.* – **1979**. – V. 14. – N 1. – P. 13–15.
46. Zohdi, H. F. Reactions with 3-amino-5-trifluoromethyl-1,2,4-triazole: A convenient route to fluorinated triazolo[1,5-*c*]thiadiazine, triazolo[1,5-*a*]triazine, thiazoles and thiadiazoles / H. F. Zohdi // *J. Chem. Res. – Part S.* – **1998**. – N 9. – P. 536–537.

47. Kalinin, D. V. Synthesis of novel trichloromethyl substituted azolo[1,3,5]triazines / D. V. Kalinin, S. A. Kalinina, A. V. Dolzhenko // *Heterocycles*. – **2012**. – V. 85. – N 10. – P. 2515–2522.
48. Hirata, T. Rearrangement and elimination reactions in 1,2,4-triazole derivatives / T. Hirata, H. B. Wood, J. S. Driscoll // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1*. – **1973**. – V. 104. – P. 1209–1212.
49. Бокалдере, Р. П. Синтез и реакции *сим*-триазоло[1,5-*a*]-*сим*-триазинонтийонов / Р. П. Бокалдере, А. Я. Лиепинь // *Химия гетероцикл. соед.* – **1973**. – Т. 9. – № 2. – С. 276–280.
50. Hirata, T. 5-Azapurines and the structures of sym-triazole intermediates / T. Hirata, L. M. Twanmoh, H. B. Wood, A. Goldin, J. S. Driscoll // *J. Heterocycl. Chem.* – **1972**. – V. 9. – N 1. – P. 99–106.
51. Bera, H. Synthesis and in vitro evaluation of [1,2,4]triazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazine derivatives as thymidine phosphorylase inhibitors / H. Bera, A. V. Dolzhenko, L. Sun, S. Dutta Gupta, W.-K. Chui // *Chem. Biol. Drug Des.* – **2013**. – V. 82. – N 3. – P. 351–360.
52. Bera, H. A structure-activity relationship study of [1,2,4]triazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-5,7-dione and its 5-thioxo analogues on anti-thymidine phosphorylase and associated anti-angiogenic activities / H. Bera, B. J. Tan, L. Sun, A. V. Dolzhenko, W.-K. Chui, G. N. Chiu // *Eur. J. Med. Chem.* – **2013**. – V. 67. – P. 325–334.
53. Bera, H. Synthesis, in vitro evaluation of thymidine phosphorylase inhibitory activity, and in silico study of 1,3,5-triazin-2,4-dione and its fused analogues / H. Bera, W.-K. Chui, S. D. Gupta, A. V. Dolzhenko, L. Sun // *Eur. J. Med. Chem.* – **2013**. – V. 22. – N 12. – P. 6010–6021.
54. Bera, H. Synthesis, anti-thymidine phosphorylase activity and molecular docking of 5-thioxo[1,2,4]triazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-7-ones / H. Bera, M. H. Lee, L. Sun, A. V. Dolzhenko, W.-K. Chui // *Bioorg. Chem.* – **2013**. – V. 50. – P. 34–40.
55. Демидчук, Б. А. Реакция 1-арил-1,3,4,4-тетрахлор-2-азабута-1,3-диенов с аминоазолами / Б. А. Демидчук, В. С. Броварец, А. Н. Чернега, Дж. А. К. Ховард, А. Н. Василенко, А. В. Туров, Б. С. Драч // *Журн. общ. химии*. – **2007**. – Т. 77. – № 3. – С. 510–517.
56. Deshpande, R. J. Synthesis of s-triazolo[4,3-*a*]-s-triazines and their isomerisation to s-triazolo[2,3-*a*]-s-triazines / R. J. Deshpande, A. V. RamaRao // *Synthesis*. – **1974**. – V. 1974. – N 12. – P. 863–865.
57. Langdon, S. P. Triazines and related products. Part 26. Synthesis and chemistry of bicyclic analogues of the antitumour drug 2,4,6-tris(dimethylamino)-1,3,5-triazine (hexamethylmelamine) / S. P. Langdon, R. J. Simmonds, M. F. G. Stevens // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. – **1984**. – P. 993–998.

58. Tsujikawa, T. M. Studies on heterocyclic compounds. V. Photochemical reactions of 2-(2,6-dichlorobenzylidenehydrazino) pyrimidine and its related hydrazones / T. M. Tsujikawa, M. Tatsuta // *Chem. Pharm. Bull.* – **1977**. – V. 25. – N 12. – P. 3137–3146.
59. Zavodskaya, A. V. Synthesis of new 5-aza-isosteres of guanine containing aryl and hetaryl substituents on the 1,2,4-triazole ring / A. V. Zavodskaya, V. V. Bakharev, V. E. Parfenov, A. A. Gidasov, P. A. Slepukhin, M. L. Isenov, O. S. Eltsov // *Tetrahedron Lett.* – **2015**. – V. 56. – N 9. – P. 1103–1106.
60. Federico, S. 5,7-Disubstituted[1,2,4]triazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazines as pharmacological tools to explore the antagonist selectivity profiles toward adenosine receptors / S. Federico, A. Ciancetta, N. Porta, S. Redenti, G. Pastorin, B. Cacciari, K. N. Klotz, S. Moro, G. Spalluto // *Eur. J. Med. Chem.* – **2016**. – V. 108. – P. 529–541.
61. Polanc, S. A novel synthesis of *s*-triazoloazines fused at the *N*2-*C*3 bond of the triazole ring / S. Polanc, B. Vercek, B. Stanovnik, M. Tisler // *Tetrahedron Lett.* – **1973**. – V. 14. – N 19. – P. 1677–1680.
62. Polanc, S. Heterocycles. CXVIII. A novel method of annelation of the 1,2,4-triazole ring of the *N*2-*C*3 bond to azines / S. Polanc, B. Vercek, B. Sek, B. Stanovnik, M. Tisler // *J. Org. Chem.* – **1974**. – V. 39. – N 15. – P. 2143–2147.
63. Su, R. Triazolotriazine-based thermally activated delayed fluorescence materials for highly efficient fluorescent organic light-emitting diodes (TSF-OLEDs) / R. Su, Y. Zhao, F. Yang, L. Duan, J. Lan, Z. Bin, J. You // *Sci. Bull.* – **2021**. – V. 66. – N 5. – P. 441–448.
64. Guerret, P. An investigation of the minimal structural conditions for the Dimroth-type rearrangement in the polyazaindolizine series / P. Guerret, R. Jacquier, G. Maury // *J. Heterocycl. Chem.* – **1971**. – V. 8. – N 4. – P. 643–650.
65. Demilo, A. B. The synthesis and Dimroth-type rearrangement of 5,7-bis(dimethylamino)-3-(methylthio)-*s*-triazolo[4,3-*a*]-*s*-triazine / A. B. Demilo, J. E. Oliwer, R. D. Gilardy // *J. Heterocycl. Chem.* – **1973**. – V. 10. – N 2. – P. 231–233.
66. Kobe, J. The synthesis of *s*-triazolo[4,3-*a*][1,3,5]triazines / J. Kobe, B. Stanovnik, M. Tisler // *Tetrahedron*. – **1970**. – V. 26. – N 13. – P. 3357–3368.
67. Bakharev, V. V. Synthesis of new 5-aza-isosteres of guanine-5-aminosubstituted-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-7-ones / V. V. Bakharev, V. E. Parfenov, I. V. Ul'Yankina, A. V. Zavodskaya, E. V. Selezneva, A. A. Gidasov, O. S. Eltsov, P. A. Slepukhin // *Tetrahedron*. – **2014**. – V. 70. – N. 38. – P. 6825–6830.
68. Бахарев, В. В. Неожиданное направление реакции гидразино-1,3,5-триазинов с муравьиной кислотой. Синтез (4-*H*-1,2,4-триазол-3-ил)гуанидинов/ В. В. Бахарев, В. Е.

Парфенов, И. В. Ульянкина, А. В. Заводская, А. А. Гидаспов, П. А. Слепухин // *Химия гетероцикл. соед.* – **2015**. – Т. 51. – № 11/12. – С. 1014–1018.

69. Goka, T. Photolyses of azidotriazines in organic nitro compounds / T. Goka, Y. Hashida, K. Matsui // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – **1979**. – V. 52. – N 4. – P. 1231–1232.

70. Yamada, H. Photolysis of azido-1,3,5-triazine. Photocycloaddition of singlet nitrene to nitriles / H. Yamada, H. Shizuka, K. Matsui // *J. Org. Chem.* – **1975**. – V. 40. – N 9. – P. 1351–1353.

71. Miyamoto, Y. Synthesis of nitrogen-containing heterocycles 9. Preparation and carbon-carbon bond cleavage of spiro(cycloalkane[1',2',4']triazolo[1',5'-a][1',3',5']triazine) derivatives and related compounds / Y. Miyamoto // *J. Heterocycl. Chem.* – **2000**. – V. 37. – N 6. – P. 1587–1590.

72. Miyamoto, Y. Synthesis of nitrogen-containing heterocycles. 5. A new route to 5-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a][1,3,5]triazine derivatives / Y. Miyamoto, C. Yamazaki, M. Matzui // *J. Heterocycl. Chem.* – **1990**. – V. 27. – N 6. – P. 1553–1557.

73. Zeldin, L. Various reactions of organic bases with 1,1,1-trinitroethane and 1-halo-1,1-dinitroethanes. 1,1-Dinitroethene as a reaction intermediate / L. Zeldin, H. Shechter // *J. Am. Chem. Soc.* – **1957**. – V. 79. – N 17. – P. 4708–4716.

74. Львова, М. С. Кинетика реакции тетранитрометана с некоторыми восстановителями / М. С. Львова, В. И. Словетский, А. А. Файнзильберг // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* – **1966**. – № 4. – С. 649–655.

75. Glover, D. J. Reaction of trinitromethyl compounds with potassium iodide / D. J. Glover, M. J. Kamlet // *J. Org. Chem.* – **1961**. – V. 26. – N 11. – P. 4734–4735.

76. Glover, D. J. Spectrophotometric method for the quantitative analysis of trinitromethyl compounds / D. J. Glover // *Tetrahedron*. – **1963**. – V. 19. – N 1. – P. 219–233.

77. Glover, D. J. Reaction of trinitromethyl compounds with hydroperoxide ion / D. J. Glover // *J. Org. Chem.* – **1964**. – V. 29. – N 4. – P. 990–991.

78. Parker, C. O. Chemistry of dinitroacetonitrile-I. Preparation and properties of dinitroacetonitrile and its salts / C. O. Parker, W. D. Emmons, H. A. Rolewicz, K. S. McCallum // *Tetrahedron*. – **1962**. – V. 17. – N 1–2. – P. 79–87.

79. Тартаковский, В. А. О денитрации тринитрометильной группы в кислой среде / В. А. Тартаковский, И. Е. Членов, С. С. Новиков // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* – **1966**. – № 10. – С. 1842–1843.

80. Охлобыстина, Л. В. Денитрация фтортринитрометана и других тринитрометильных соединений в кислой среде / Л. В. Охлобыстина, Г. Ю. Легин, А. А. Файнзильберг // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* – **1969**. – № 10. – С. 2318–2320.

81. Шастин, А. В. Реакции нуклеофильного замещения 2,4,6-трис(тринитрометил)-1,3,5-триазины. 1. Взаимодействие 2,4,6-трис(тринитрометил)-1,3,5-триазины со спиртами, диолами, аммиаком и вторичными аминами / А. В. Шастин, Т. И. Годовикова, С. П. Голова, Л. И. Хмельницкий, Б. Л. Корсунский // *Химия гетероцикл. соед.* – **1995**. – № 5. – С. 674–678.
82. Gidasov, A. A. Interaction of 2-R-4,6-bis(trinitromethyl)-1,3,5-triazines with sodium nitrite / A. A. Gidasov, V. V. Bakharev // Proc. 10th Int. Semin. “*New Trends Res. Energ. Mater.*”. – **2007**. – P. 517–522.
83. Шастин, А. В. Реакции нуклеофильного замещения 2,4,6-трис(тринитрометил)-1,3,5-триазины. 2. Взаимодействие 2,4,6-трис(тринитрометил)-1,3,5-триазины с первичными аминами и гексаметилдисилазаном / А. В. Шастин, Т. И. Годовикова, С. П. Голова, М. В. Поворин, Д. Е. Дмитриев, М. О. Декаприлевич, Ю. А. Стреленко, Ю. Т. Стручков, Л. И. Хмельницкий, Б. Л. Корсунский // *Химия гетероцикл. соед.* – **1995**. – Т. 31. – № 5. – С. 679–688.
84. Федоров, Б. С. Конденсированные тетразоло-1,3,5-триазины. 1. Синтез солей 5-полинитрометил-тетразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-7-она / Б. С. Федоров, М. А. Фадеев, А. А. Гидаспов, В. В. Бахарев, Е. А. Косарева // *Химия гетероцикл. соед.* – **2005**. – № 2. – С. 259–266.
85. Шастин, А. В. Нитрометильные производные 1,3,5-триазины. Синтез и свойства / А. В. Шастин, Т. И. Годовикова, С. П. Голова, Л. И. Хмельницкий, Б. Л. Корсунский // *Химия гетероцикл. соед.* – **1997**. – Т. 33. – № 9. – С. 1254–1259.
86. Бахарев, В. В. Полинитрометил-1,3,5-триазины. Синтез, строение, химические свойства: дис. докт. хим. наук. – Самара, **2006**. – С. 309.
87. Бахарев, В. В. Синтез солей 2,4-дизамещенных-6-динитрометил-1,3,5-триазинов / В. В. Бахарев, А. А. Гидаспов, Е. В. Екимова, М. В. Галкина // Материалы докладов международной научно-технической и методической конференции «*Современные проблемы специальной технической химии*». – **2004**. – С. 273–278.
88. Bakharev, V. V. Synthesis of mono-dinitromethyl-1,3,5-triazine salts / V. V. Bakharev, A. A. Gidasov, V. A. Zalomlenkov, I. S. Nazarova, Y. T. Palatova // Proc. 14th Int. Semin. «*New Trends Res. Energ. Mater.*». – **2011**. – N 1. – P. 481–483.
89. Бахарев, В. В. Синтез и цитотоксическая активность галогендинитрометильных производных 1,3,5-триазины / В. В. Бахарев, А. А. Гидаспов, Е. В. Качановская, Е. А. Косарева, М. В. Галкина, Е. В. Екимова, Н. Г. Якунина, Ю. Н. Булычев // *Хим.-фарм. журн.* – **2004**. – Т. 38. – № 8. – С. 9–15.

90. Gidaspov, A. A. The fluorination of dinitromethyl-1,3,5-triazines salts with xenon difluoride / A. A. Gidaspov, V. V. Bakharev, E. V. Velikanova, I. V. Tselinsky // Proc. 12th Int. Semin. "New Trends Res. Energ. Mater.". – 2009. – P. 539–541.
91. Новиков, С. С. Химия алифатических и алициклических нитросоединений / С. С. Новиков, Г. А. Швехгеймер, В. В. Севостьянова, В. А. Шляпочников. – М.: Издательство «Мир». – 1974. – С. 416.
92. Feuer, H. The chemistry of the nitro and nitroso groups. Part 2 [The chemistry of functional groups] / H. Feuer. – John Wiley & Sons, New York. – 1970. – P. 455.
93. Гидаспов, А. А. Новые антиметастатические препараты на основе хлординитрометил-1,3,5-триазинов / А. А. Гидаспов, В. В. Бахарев, Б. С. Федоров, М. А. Фадеев, Н. П. Коновалова // Журн. прикл. химии. – 2009. – Т. 82. – № 10. – С. 1664–1668.
94. Гидаспов, А. А. Синтез и цитотоксическая активность замещенных 1,3,5-триазирил-динитроэтанолов и -динитроэтанов / А. А. Гидаспов, В. В. Бахарев, Ю. Н. Булычев // Хим.-фарм. журн. – 2000. – Т. 34. – № 7. – С. 6–12.
95. Гидаспов, А. А. Синтез и цитотоксическая активность эфиров и нитрилов 1,3,5-триазирилдинитроомасляных кислот / А. А. Гидаспов, В. В. Бахарев, Е. В. Качановская, Н. Г. Якунина, Ю. Н. Булычев // Хим.-фарм. журн. – 2002. – Т. 36. – № 7. – С. 26–32.
96. Бахарев, В. В. Синтез замещенных 1,3,5-триазирил-динитробутановых кислот / В. В. Бахарев, А. А. Гидаспов, Е. А. Косарева // Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол. – 2004. – Т. 47. – № 7. – С. 138–142.
97. Бахарев, В. В. Синтез функциональных производных 1,3,5-триазирилдинитробутановых кислот / В. В. Бахарев, А. А. Гидаспов // Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол. – 2005. – Т. 48. – № 10. – С. 146–150.
98. Бахарев, В. В. Синтез 5-(2'-R1-4'-R2-1,3,5-триазин-6'-ил)-5,5-динитропентан-2-онов / В. В. Бахарев, А. А. Гидаспов, Е. А. Косарева // Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол. – 2006. – Т. 49. – № 8. – С. 10–14.
99. Бахарев, В. В. Синтез замещенных 3-(1,3,5-триазин-2-ил)-3,3-динитропропилфенилкетонов / В. В. Бахарев, А. А. Гидаспов, А. М. Зуева // Журн. общ. химии. – 2006. – Т. 76. – № 11. – С. 1846–1848.
100. Райхардт, К. Растворители и эффекты среды в органической химии / Под ред. К. Райхардт. – М.: Издательство «Мир». – 1991. – С. 763.
101. Словецкий, В. И. Кинетика и механизм реакции нитро- и галоиддинитросоединений с иодистым калием и другими восстановителями. Сообщение 7. О механизме взаимодействия полинитросоединений с иодистым калием / В. И.

Словецкий, Г. Х. Хисамутдинов, В. А. Петросян, Э. К. Орлова, А. А. Файнзильберг // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* – **1972**. – № 8. – С. 1725–1731.

102. 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 // *Proc. 17th Int. Semin. "New Trends Res. Energ. Mater."*. – 2014. – P. 653–657.

103. Бахареv, В. В. Молекулярная структура цвиттер-ионной соли 2-пиперидино-4-динитрометил-1,3,5-триазин(1*H*,5*H*)-6-она / В. В. Бахареv, А. А. Гидасов, Е. А. Косарева // *Журн. структ. химии.* – **2007**. – Т. 48. – № 1. – С. 178–182.

104. Bellamy, A. J. Nitration of the 6-methyl-1,3,5-triazine derivatives, 6-methyl-1,3,5-triazine-2,4(1*H*,3*H*)-dione and 2,4-dimethoxy-6-methyl-1,3,5-triazine / A. J. Bellamy, N. V. Latypov, P. Goede // *J. Chem. Res.* – **2003**. – V. 4. – N 2. – P. 529–530.

105. Gidasov, A. A. Synthesis, physico-chemical and explosive properties of amino(oxo)-dinitromethyl-1,3,5-triazines / A. A. Gidasov, V. V. Bakharev, V. I. Pepekin, G. T. Afanasiev, Y. N. Matushin // *Proc. 14th Int. Semin. "New Trends Res. Energ. Mater."* – **2011**. – P. 668–670.

106. Бахареv, В. В. Синтез и молекулярная структура цвиттер-ионных солей 2-метокси-4-амино-6-динитрометил-1,3,5-триазинов / В. В. Бахареv, А. А. Гидасов // *Журн. орг. химии.* – **2007**. – № 8. – С. 1238–1242.

107. Бахареv, В. В. Синтез *N*-оксидов 3,4-бис([1,3,5]триазинил)[1,2,5]оксадиазолов / А. А. Гидасов, Е. В. Переседова // *Химия гетероцикл. соед.* – **2006**. – № 4. – С. 635–636.

108. Бахареv, В. В. Взаимодействие калиевых солей 2-амино-4-метокси-6-динитрометил-1,3,5-триазинов с N₂O₄ / В. В. Бахареv, А. А. Гидасов, Е. В. Переседова // *Химия гетероцикл. соед.* – **2006**. – № 8. – С. 1263–1264.

109. Бахареv, В. В. 1,3,5-Триазиннитроловые кислоты. Синтез и NO-генерирующая способность / В. В. Бахареv, А. А. Гидасов, Е. В. Переседова, В. Г. Граник, Н. Б. Григорьев, В. И. Левина, И. С. Северина, А. Ю. Щеголев, Д. Е. Дмитриев, А. Б. Шереметев // *Изв. АН. Сер. хим.* – **2009**. – № 9. – С. 1900–1910.

110. Махова, Н. Н. Новые методы получения нитрилоксидов и соответствующих дизамещенных фуроксанов путем взаимодействия N₂O₄ с солями замещенных нитрометанов / Н. Н. Махова, И. В. Овчинников, В. Г. Дубонос, Ю. А. Стреленко, Л. И. Хмельницкий // *Изв. АН. Сер. хим.* – **1993**. – № 1. – С. 147–151.

111. Ракитин, О. А. Взаимодействие нитрилоксидов с окислами азота. 1. Реакция с четырехокисью азота / О. А. Ракитин, В. А. Огурцов, Т. И. Годовикова, Л. И. Хмельницкий // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* – **1990**. – № 7. – С. 1620–1622.

112. Baker, B. R. Irreversible enzyme inhibitors. 197. Water-soluble reversible inhibitors of dihydrofolate reductase with potent antitumor activity derived from 4,6-diamino-1,2-dihydro-2,2-dimethyl-1-phenyl-s-triazine / B. R. Baker, W. T. Ashton // *J. Med. Chem.* – **1973**. – V. 16. – N 3. – P. 209–214.
113. Ratty, C. J. In vitro studies with hexamethylmelamine / C. J. Ratty, T. A. Connors // *Biochem. Pharmacol.* – **1977**. – V. 26. – N 24. – P. 2385–2391.
114. Jarman, M. Synthesis and cytotoxicity of potential tumor-inhibitory analogs of trimelamol [2,4,6]-tris-(hydroxymethyl)methylamino[1,3,5]triazine having electron-withdrawing groups in place of methyl / M. Jarman, H. M. Coley, I. R. Judson, T. J. Thornton, D. E. V. Wilman, G. Abel, C. J. Ratty // *J. Med. Chem.* – **1993**. – V. 36. – N 26. – P. 4195–4200.
115. Coley, H. M. Stable analogues of the antitumour agent trimelamol retain in vitro cytotoxicity in drug-sensitive and resistant rodent and human cell lines / H. M. Coley, M. Jarman, N. Brooks, T. J. Thornton, I. R. Judson // *Eur. J. Cancer.* – **1994**. – V. 30. – N 12. – P. 1827–1836.
116. Brzozowski, Z. Synthesis, structural characterization and antitumor activity of novel 2,4-diamino-1,3,5-triazine derivatives / Z. Brzozowski, F. Saczewski, M. Gdaniec // *Eur. J. Med. Chem.* – **2000**. – V. 35. – N 12. – P. 1053–1064.
117. Brzozowski, Z. Synthesis and antitumor activity of novel 2-amino-4-(3,5,5-trimethyl-2-pyrazolino)-1,3,5-triazine derivatives / Z. Brzozowski, F. Saczewski // *Eur. J. Med. Chem.* – **2002**. – V. 37. – N 9. – P. 709–720.
118. Saczewski, F. Synthesis, structure and anticancer activity of novel 2,4-diamino-1,3,5-triazine derivatives / F. Saczewski, A. Bulakowska, P. Bednarski, R. Grunert // *Eur. J. Med. Chem.* – **2006**. – V. 41. – N 2. – P. 219–225.
119. Arya, K. Synthesis and cytotoxic activity of trisubstituted-1,3,5-triazines / K. Arya, A. Dandia // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – **2007**. – V. 17. – N 12. – P. 3298–3304.
120. Яхонтов, Л. Н. Поиски лекарственных препаратов в ряду 1,3,5-триазинов (обзор) / Л.Н. Яхонтов, Г. М. Вахатова // *Хим.-фарм. журн.* – **1981**. – № 8. – С. 27–44.
121. Senga, K. Synthesis and enzymic activity of various substituted pyrazolo[1,5-*a*]-[1,3,5]triazines as adenosine cyclic 3',5'-phosphate phosphodiesterase inhibitors / K. Senga, D. E. O'Brien, M. B. Scholten, T. Novinson, J. P. Miller, R. K. Robins // *J. Med. Chem.* – **1982**. – V. 25. – N 3. – P. 243–249.
122. Novellino, E. Design, synthesis and biological evaluation of novel *N*-alkyl- and *N*-acyl-(7-substituted-2-phenylimidazo[1,2-*a*][1,3,5]triazin-4-yl)amines (ITAs) as novel A1 adenosine receptor antagonists / E. Novellino, E. Abignente, B. Cosimelli, G. Greco, M.

Iandanza, S. Laneri, A. Lavecchia, M. G. Rimoli, F. D. Settimo, G. Primofiore, D. Tuscano, L. Trincavelli, C. Martini // *J. Med. Chem.* – **2002**. – V. 45. – N 23. – P. 5030–5036.

123. Vu, C. Triamino derivatives of triazolotriazine and triazolopyrimidine as adenosine A2a receptor antagonists / C. Vu, P. Shields, B. Peng, G. Kumaravel, X. Jin, D. Phadke, J. Wang, T. Engber, E. Ayyub, R. Petter // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – **2004**. – V. 14. – N 19. – P. 4835–4838.

124. Baidur, N. 2-Hydroxy-4,6-diamino-1,3,5-triazines: A novel class of VEGF-R2 (KDR) tyrosine kinase inhibitors / N. Baidur, N. Chadha, B. M. Brandt, D. Asgari, R. J. Patch, C. Schalk-Hihi, T. E. Carver, I. P. Petrounia, C. A. Baumann, H. Ott, C. Manthey, B. A. Springer, M. R. Player // *J. Med. Chem.* – **2005**. – V. 48. – N 6. – P. 1717–1720.

125. Mathieu, R. Stereoselective synthesis of 3'-substituted 2'-deoxy C-nucleoside pyrazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazines and their 5'-phosphate nucleotides / R. Mathieu, M. Schmitt, J.-J. Bourguignon // *Tetrahedron Lett.* – **2006**. – V. 47. – N 29. – P. 5099–5103.

126. Крылов, Ю. Ф. Регистр лекарственных средств – энциклопедия лекарств / Под ред. Ю. Ф. Крылов. – М.: Издательство «РЛС-2000». – **2000**. – С. 1520.

127. Солдатенков, А. Т. Основы органической химии лекарственных веществ / А.Т. Солдатенков, Н.М. Колядина, И.В. Шендрик. – М.: Издательство «Химия». – **2001**. – С. 192.

128. Баскаков, Ю. А. Новые гербициды / Ю. А. Баскаков // *ЖВХО*. – **1973**. – Т. XVIII. – № 5. – С. 495–506.

129. Баскаков, Ю. А. Новые синтетические гербициды и регуляторы роста растений / Ю. А. Баскаков // *ЖВХО*. – **1988**. – Т. XXXIII. – № 6. – С. 631–639.

130. Hassall, K. A. The Chemistry of Pesticides: Their metabolism, mode of action and uses in crop protection / K. A. Hassall. – Weinheim: Verlag Chem. – **1982**. – P. 372.

131. Мельников, Н. Н. Основные современные тенденции развития производства и применения химических средств защиты растений и регуляторов роста растений / Н. Н. Мельников // *ЖВХО*. – **1988**. – № 6. – С. 602–609.

132. Захаренков, В. А. Гербициды / В. А. Захаренков. – М.: Издательство «Агропромиздат». – **1990**. – С. 240.

133. Соколова, Г. Д. Синтез *N*-(2-хлорфенилсульфонил)-*N'*-(4-метокси-6-метил-1,3,5-триазирил-2)мочевины с радиоактивной меткой / Г. Д. Соколова, П. С. Хохлов // *Химия гетероцикл. соед.* – **1989**. – № 5. – С. 654–656.

134. Граник, В. Г. Кислород- и серусодержащие гетероциклические соединения – доноры оксида азота и ингибиторы *NO*-синтаз / В. Г. Граник // В сб. тез. докл. II

Международной конференции «Химия и биологическая активность кислород- и серосодержащих гетероциклов». – М.: IBS Press. – **2003**. – Т. 1. – С. 30–42.

135. Граник, В. Г. Оксид азота (NO) / В. Г. Граник, Н. Б. Григорьев. – М.: Издательство «Вузовская книга». – **2004**. – С. 357.

136. Armentero, M. T. Past, present and future of A2a adenosine receptor antagonists in the therapy of Parkinson's disease / M. T. Armentero, A. Pinna, S. Ferré, J. L. Lanciego, C. E. Müller, R. Franco // *Pharmacol. Ther.* – **2011**. – V. 132. – N 3. – P. 280–299.

137. Jenner, P. Chapter Three – An overview of adenosine A2a receptor antagonists in Parkinson's disease / P. Jenner // *Int. Rev. Neurobiol.* – **2014**. – V. 119. – P. 71–86.

138. Vu, C. B. Piperazine derivatives of [1,2,4]triazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazine as potent and selective adenosine A2a receptor antagonists / C. B. Vu, B. Peng, G. Kumaravel, G. Smits, X. Jin, D. Phadke, T. Engber, C. Huang, J. Reilly, S. Tam, D. Grant, G. Hetu, L. Chen, J. Zhang, R. Petter // *J. Med. Chem.* – **2004**. – V. 47. – N 17. – P. 4291–4299.

139. Vu, C. B. Novel diamino derivatives of [1,2,4]triazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazine as potent and selective adenosine A2a receptor antagonists / C. B. Vu, B. Peng, G. Kumaravel, G. Smits, X. Jin, D. Phadke, T. Engber, C. Huang, J. Reilly, S. Tam, D. Grant, G. Hetu, L. Chen, J. Zhang, R. Petter // *J. Med. Chem.* – **2005**. – V. 48. – N 6. – P. 2009–2018.

140. Zwart, M. Potent antagonists for the human adenosine A2b receptor. Derivatives of the triazolotriazine adenosine receptor antagonist ZM241385 with high affinity / M. Zwart, R. C. Vollinga, M. W. Beukers, D. F. Sleegers, D. K. Frijtag, M. Groote, A. P. Ijzerman // *Drug Dev. Res.* – **1999**. – V. 48. – N 3. – P. 95–103.

141. Hutton, J. Processes for the preparation of substituted triazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazines / J. Hutton. Патент 544444 US. – Заявлено – 25.11.1991. – Оpubл. – 02.06.1993.

142. Vu, C. Triazolotriazines and pyrazolotriazines and methods of making and using the same / C. Vu, R. C. Petter, G. Kumaravel. Патент WO 2004/092170 US. – Заявлено – 09.04.2003. – Оpubл. – 28.10.2004.

143. Peng, H. A2a adenosine receptor antagonists / H. Peng, G. Yao, C. B. Vu, R. C. Petter, G. Kumaravel. Патент WO 2004/092173 A2 US. – Заявлено – 09.04.2003. – Оpubл. – 28.10.2004.

144. Peng, H. Novel bicyclic piperazine derivatives of triazolotriazine and triazolopyrimidines as highly potent and selective adenosine A2a receptor antagonists / H. Peng, G. Kumaravel, G. Yao, L. Sha, J. Wang, H. Van Vlijmen, T. Bohnert, C. Huang, C. B. Vu, C. L. Ensinger, H. Chang, T. M. Engber, E. T. Whalley, R. C. Petter // *J. Med. Chem.* – **2004**. – V. 47. – N 25. – P. 6218–6229.

145. Jörg, M. Synthesis, molecular structure, NMR spectroscopic and computational analysis of a selective adenosine A2a antagonist, ZM 241385 / M. Jörg, M. Agostino, E. Yuriev, F. S. Mak, N. D. Miller, J. M. White, P. J. Scammells, B. Capuano // *Struct. Chem.* – **2013**. – V. 24. – N 4. – P. 1241–1251.
146. Suzuki, F. Method of treating depression with certain triazine derivatives / F. Suzuki, J. Koike, S. Shimada, S. Kitamura, S. Ichikawa, J. Nakamura, S. Shiozaki. Патент WO 95/07282 US. – Заявлено – 02.09.1994. – Опубликовано – 16.02.1995.
147. Suzuki, J. Therapeutic purine agents for Parkinson's disease / J. Suzuki, N. Shimada, N. Koike, S. Ichikawa, J. Nakamura, T. Kanda, S. Kitamura. Патент WO 95/03806 US. – Заявлено – 20.07.1994. – Опубликовано – 09.02.1995.
148. Pastorin, G. Synthesis and pharmacological characterization of a new series of 5,7-disubstituted[1,2,4]triazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazine derivatives as adenosine receptor antagonists / G. Pastorin, S. Federico, S. Paoletta, M. Corradino, F. Cateni, B. Cacciari, K.-N. Klotz, Z.-G. Gao, K. A. Jacobson, G. Spalluto, S. Moro // *Bioorg. Med. Chem.* – **2010**. – V. 18. – N 7. – P. 2524–2536.
149. Federico, S. Synthesis and biological evaluation of a new series of [1,2,4]triazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazines as human A2a adenosine receptor antagonists with improved water solubility / S. Federico, S. Paoletta, S.-L. Cheong, G. Pastorin, B. Cacciari, S. Stragliotto, K.-N. Klotz, J. Siegel, Z.-G. Gao, K. A. Jacobson, S. Moro, G. Spalluto // *J. Med. Chem.* – **2011**. – V. 54. – N 3. – P. 877–889.
150. Guo, D. Binding kinetics of ZM 241385 derivatives at the human adenosine A2a receptor / D. Guo, L. Xia, J. P. D. van Veldhoven, M. Hazeu, T. Mocking, J. Brussee, A. P. Ijzerman, L. H. Heitman // *ChemMedChem.* – **2014**. – V. 9. – N 4. – P. 752–761.
151. Heinrich, T. Novel reversible methionine aminopeptidase-2 (MetAP-2) inhibitors based on purine and related bicyclic templates / T. Heinrich, H.-P. Buchstaller, B. Cezanne, F. Rohdich, J. Bomke, M. Friese-Hamim, M. Krier, T. Knochel, D. Musil, B. Leuthner, F. Zenke // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – **2017**. – V. 27. – N 3. – P. 551–556.
152. Elamin, Y. Y. Thymidine phosphorylase in cancer; enemy or friend? / Y. Y. Elamin, S. Rafee, N. Osman, K. J. O'Byrne, K. Gately // *Cancer Microenviron.* – **2016**. – N 9. – P. 33–43.
153. Robins, R. K. Purine analog inhibitors of xanthine oxidase – structure activity relationships and proposed binding of the molybdenum cofactor / R. K. Robins, G. R. Revankar, D. E. O'Brien, R. H. Springer, T. Novinson, A. Albert, K. Senga, J. P. Miller, D. G. Streeter // *J. Heterocycl. Chem.* – **1985**. – V. 22. – N 3. – P. 601–634.

154. Mott, C. M. De. Potent inhibitors of mycobacterium tuberculosis growth identified by using in-cell NMR-based screening / C. M. De Mott, R. Girardin, J. Cobbett, S. Reverdatto, D. S. Burz, K. McDonough, A. Shekhtman // *ACS Chem. Biol.* – **2018**. – V. 13. – N 3. – P. 733–741.
155. Akahoshi, F. Triazole derivatives and pharmaceutical use thereof / F. Akahoshi, T. Okada, S. Takeda, Y. Naito, C. Fukaya, S. Kuwahara, M. Kajii, H. Nishimura, M. Sugaira. Патент WO 9503286 US. – Заявлено – 22.07.1994. – Оpubл. – 02.02.1995.
156. Dolzhenko, A. V. Synthesis and biological activity of fluorinated 7-aryl-2-pyridyl-6,7-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-5-amines / A. V. Dolzhenko, B. J. Tan, A. V. Dolzhenko, G. N. C. Chiu, W.-K. Chui // *J. Fluor. Chem.* – **2008**. – V. 129. – N 5. – P. 429–434.
157. Dolzhenko, A. V. Synthesis and biological activity of fluorinated 7-benzylamino-2-phenyl[1,2,4]triazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-5-amines / A. V. Dolzhenko, B. J. Tan, G. N. C. Chiu, W.-K. Chui, A. V. Dolzhenko // *J. Fluor. Chem.* – **2015**. – V. 175. – P. 68–72.
158. Dolzhenko, A. V. 7-(4-Fluoro-benzyl-amino)-2-phenyl[1,2,4]triazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-5-amine methanol disolvate / A. V. Dolzhenko, G. K. Tan, L. L. Koh, A. V. Dolzhenko, W.-K. Chui // *Acta Crystallogr. Sect. E.* – **2011**. – V. 67. – N 5. – P. o1183–o1184.
159. Гидаспов, А. А. Тринитрометилирование 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазина в присутствии воды, спиртов и фенолов / А. А. Гидаспов // В сб. тез. докл. III Международной конференции «Химия и биологическая активность азотосодержащих гетероциклов». Москва. – **2006**. – Т. 2. – С. 86–87.
160. Гидаспов, А. А. Реакции тринитрометилирования хлор-1,3,5-триазина / А. А. Гидаспов, В. В. Бахарев, И. К. Кукушкин // *Изв. АН. Сер. хим.* – **2009**. – № 10. – С. 2089–2098.
161. Головина, О. В. Новые производные гидразино-динитрометил-1,3,5-триазинов / О. В. Головина, В. В. Бахарев // Тезисы докладов кластера конференций по органической химии «*OrgXim-2013*». Санкт-Петербург. – **2013**. – С. I–2.
162. 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.
163. Бабичев, Ф. С. Способы синтеза конденсированных 1,2,4-триазолов / Ф. С. Бабичев, В. А. Ковтуненко // *Химия гетероцикл. соед.* – **1977**. – № 2. – С. 147–164.
164. Dolzhenko, A. V. [1,2,4]Triazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazines (5-Azapurines): synthesis and biological activity / A. V. Dolzhenko, A. V. Dolzhenko, W.-K. Chui // *Heterocycles*. – **2006**. – V. 68. – N 8. – P. 1723–1759.

165. Kow, K. K. Advances in the synthesis of [1,2,4]triazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazines (5-Azapurines) and their biological activity / K. K. Kow, A. V. Dolzhenko // *Heterocycles*. – **2019**. – V. 98. – N 2. – P. 175–203.
166. El Ashry, E. S. H. Recent advances in the Dimroth rearrangement: A valuable tool for the synthesis of heterocycles / E. S. H. El Ashry, S. Nadeem, M. R. Shah, Y. E. Kilany // *Adv. Heterocycl. Chem.* – **2010**. – V. 101. – P. 161–228.
167. 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.
168. 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.
169. Cao Y. Simple reaction to prepare a heat-resistant and insensitive explosive 2-nitro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazine-5,7-diamine and its derivatives / Y. Cao, Z. Cai, H. Xia, K. Wang, Y. Liu, Q. Zhang, W. Zhang // *Chem. Eng. J.* – **2022**. – V. 432. – N 11. – P. 134297.
170. Yan Z. 5,7-Diamine-2-nitro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazine (ANTT): A nitrogen-rich compound suitable for gas generators / Z. Yan, T. Lu, Y. Liu, W. Liu, B. Zhao, Y. Wang, Z. Ge // *FirePhysChem.* – **2022**. – V. 2. – N 2. – P. 168–173.
171. 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.
172. 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. International congress of heterocyclic chemistry «KOST-2015». Москва. – **2015**. – С. 494.
173. Бахарев, В. В. Кристаллическая и молекулярная структура калиевой соли 2,4-диамино-6-динитрометил-1,3,5-триазина / В. В. Бахарев, А. А. Гидаспов, А. Н. Утенышев, И. А. Литвинов, А. Б. Добрынин // *Журн. структ. химии*. – **2006**. – Т. 47. – № 4. – С. 794–798.
174. Бахарев, В. В. Кристаллическая и молекулярная структуры калиевой соли 2-метокси-4-диметиламино-6-динитрометил-1,3,5-триазина / В. В. Бахарев, А. А. Гидаспов,

Д. Б. Криволапов, Е. В. Миронова, И. А. Литвинов // *Журн. структ. химии.* – **2007.** – Т. 48. – № 1. – С. 174–177.

175. Бахареv, В. В. Кристаллическая и молекулярная структура калиевой соли 2,4-диизопропокси-6-динитрометил-1,3,5-триазины / В. В. Бахареv, А. А. Гидаспов, И. А. Литвинов, Е. В. Миронова // *Журн. структ. химии.* – **2007.** – Т. 48. – № 6. – С. 1230–1233.

176. Bunce, R. A. Orthoesters in heterocycle synthesis / R. A. Bunce // *Arch. Org. Chem. Rev.* – **2020.** – N i – P. 400–436.

177. Perlmutter, P. Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis [Tetrahedron organic chemistry series] / P. Perlmutter. – Pergamon Press: Oxford. – **1992.** – V. 9. – P. 1–404.

178. Мальцев, О. В. Органокаталитические реакции Михаэля и Фриделя-Крафтса в энантиоселективном синтезе биологически активных соединений / О. В. Мальцев, И. П. Белецкая, С. Г. Злотин // *Успехи химии.* – **2011.** – Т. 80. – № 11. – С. 1119–1165.

179. Vicario, J. L. Organocatalytic enantioselective Michael and hetero-Michael reactions / J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo // *Synthesis.* – **2007.** – N 14. – P. 2065–2092.

180. Rosini, G. Functionalised nitroalkenes as useful reagents for alkyl anion synthons / G. Rosini, R. Ballini // *Synthesis.* – **1988.** – N 11. – P. 833–847.

181. Thirumalaikumar, M. Enantioselective Michael addition reactions / M. Thirumalaikumar // *Org. Prep. Proc. Int.* – **2011.** – V. 43. – N 1. – P. 67–129.

182. Roca-Lopez, D. Asymmetric organocatalytic synthesis of γ -nitrocarbonyl compounds through Michael and Domino reactions / D. Roca-Lopez, D. Sadaba, I. Delso, R. P. Herrera, T. Tejero, P. Merino // *Tetrahedron: Asymmetry.* – **2010.** – V. 21. – N 21–22. – P. 2561–2601.

183. Tsogoeva, S. B. Recent advances in asymmetric organocatalytic 1,4-conjugate additions / S. B. Tsogoeva // *Eur. J. Org. Chem.* – **2007.** – V. 2007. – N 11. – P. 1701–1716.

184. Ballini, R. Conjugate additions of nitroalkanes to electron-poor alkenes: Recent results/ R. Ballini, G. Bosica, D. Fiorini, A. Palmieri, M. Petrini // *Chem. Rev.* – **2005.** – V. 105. – N 3. – P. 933–972.

185. Голод, Е. Л. Деструктивное нитрование полинитрокарбонильных соединений. I. Новый способ получения гексанитроэтана / Е. Л. Голод, Л. И. Багал // *Журн. орг. химии.* – **1994.** – Т. 30. – № 1. – С. 29.

186. Целинский, И. В. Деструктивное нитрование алифатических γ,γ' -динитрокетонов и альдегидов. Синтез галогенпентанитроэтанов и 1,1,1,2,2-пентанитропропана / И. В. Целинский, И. Н. Шохор, Л. И. Багал // *Журн. орг. химии.* – **1994.** – Т. 30. – № 5. – С. 983–985.

187. Степанова, О. П. Деструктивное нитрование полинитрокарбонильных соединений. II. Синтез 4,4,5,5,5-пентанитровалериановой кислоты / О. П. Степанова, М. А. Порядкова, Е. Л. Голод // *Журн. орг. химии.* – **1994.** – Т. 30. – № 10. – С. 1458–1461.
188. Степанова, О. П. Деструктивное нитрование полинитрокарбонильных соединений. III. Синтез 2,2,3,3,3-пентанитропропилнитробензолов и *N*-нитроанилина / О. П. Степанова, Е. Л. Голод // *Журн. орг. химии.* – **1994.** – Т. 30. – № 10. – С. 1521–1523.
189. Николаев, Б. Д. Синтез γ -полинитрокарбоновых кислот и их производных / Б. Д. Николаев, И. А. Тишко, М. А. Ищенко // *Журн. орг. химии.* – **2003.** – Т. 39. – № 4. – С. 522–526.
190. Кофман, Т. П. Синтез и свойства 1-динитрометил-3-*R*-1,2,4-триазолов / Т. П. Кофман, А. Е. Трубицын, И. В. Дмитриенко, Е. Ю. Глазкова, И. В. Целинский // *Журн. орг. химии.* – **2007.** – Т. 43. – № 5. – С. 760–766.
191. Кофман, Т. П. Синтез и свойства 5-замещенных 1-динитрометил-3-нитро-1*H*-1,2,4-триазолов / Т. П. Кофман, А. Е. Трубицын, И. В. Дмитриенко, Е. Ю. Глазкова // *Журн. орг. химии.* – **2008.** – Т. 44. – № 6. – С. 883–889.
192. Semenov, V. V. Reactivity of the low-nucleophilic *N*-dinitromethyl carbanion center in polynitromethylazoles / V. V. Semenov, S. A. Shevelev // *Mendeleev Commun.* – **2010.** – V. 20. – N 6. – P. 332–334.
193. Stephens, P. J. Ab-initio calculation of vibrational absorption and circular-dichroism spectra using density-functional force-fields / P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch // *J. Phys. Chem.* – **1994.** – V. 98. – N 45. – P. 11623–11627.
194. Volkova, Y. A. Unexpected heterocyclization of electrophilic alkenes by tetranitromethane in the presence of triethylamine. Synthesis of 5-nitroisoxazoles / Y. A. Volkova, E. B. Averina, D. A. Vasilenko, K. N. Sedenkova, Y. K. Grishin, P. Bruheim, T. S. Kuznetsova, N. S. Zefirov // *J. Org. Chem.* – **2019.** – V. 84. – N 6. – P. 3192–3200.
195. Vasilenko, D. A. Synthesis and antimitotic activity of novel 5-aminoisoxazoles bearing alkoxyaryl moieties / D. A. Vasilenko, E. B. Averina, N. A. Zefirov, B. Wobith, Y. K. Grishin, V. B. Rybakov, O. N. Zefirova, T. S. Kuznetsova, S. A. Kuznetsov, N. S. Zefirov // *Mendeleev Commun.* – **2017.** – V. 27. – N 3. – P. 228–230.
196. Budynina, E. M. Ring opening of 1,1-dinitrocyclopropane by addition of C, N, O and S nucleophiles / E. M. Budynina, O. A. Ivanova, E. B. Averina, T. S. Kuznetsova, N. S. Zefirov // *Tetrahedron Lett.* – **2006.** – V. 47. – N 5. – P. 647–649.
197. Sheremetev, A. B. Ionic liquid-assisted synthesis of trinitroethyl esters / A. B. Sheremetev, I. L. Yudin, K. Y. Suponitsky // *Mendeleev Commun.* – **2006.** – V. 16. – N 5. – P. 264–266.

198. Axthammer, Q. J. Convenient synthesis of energetic polynitro materials including $(\text{NO}_2)_3\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3$ -salts: Via Michael addition of trinitromethane / Q. J. Axthammer, T. M. Klapötke, B. Krumm, R. Scharf, C. C. Unger // *Dalton Trans.* – **2016**. – V. 45. – N. 47. – P. 18909–18920.
199. Волкова, Ю. А. Необычные реакции винилкетонс с тетранитрометаном. Синтез 5-ацил-3-нитроизоксазолов / Ю. А. Волкова, О. А. Иванова, Е. М. Будынина, Е. Б. Аверина, Т. С. Кузнецова, Н. С. Зефирсв // *Изв. АН. Сер. хим.* – **2008**. – № 9. – С. 1999–2000.
200. Головина, О. В. Особенности реакции Михаэля в ряду ([1,2,4]триазоло[4,3-а]-[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.
201. Щурова, Н. А. Замещенные 5-динитрометил-1,3-дифенил-1,2,4-триазола в реакциях с алифатическими диазосоединениями и формальдегидом / Н. А. Щурова, А. Г. Тырков, К. П. Пашенко // *Вестник АГТУ*. – **2006**. – Т. 35. – № 6. – С. 23–29.
202. Турков, А. Г. Метод синтеза 2-(1,3-дифенил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2,2-динитроацетонитрила и его реакция с диазометаном / А. Г. Турков, Е. А. Юртаева // *Журн. орг. химии*. – **2020**. – Т. 56. – № 8. – С. 1251–1256.
203. Gidasпов, А. А. In Triazines: Synthesis, application, and toxicity. [Polynitromethyl-1,3,5-triazines: synthesis, structure, properties and applications] / А. А. Gidasпов, V. V. Bakharev // Eds.: R. Bhai, A. Malhotra. – Nova Science Publishers, Inc.: New York. – **2011**. P. 1–74.
204. Шастин, А. В. Нитропроизводные 1,3,5-триазина: синтез и свойства / А. В. Шастин, Т. И. Годовикова, Б. Л. Корсунский // *Успехи химии*. – **2003**. – Т. 72. – № 3. – С. 311–320.
205. Ульянкина И. В. Алкилирование [1,2,4]триазоло[1,5-а][1,3,5]триазин-7(3Н)-онов / И. В. Ульянкина, А. В. Заводская, В. Е. Парфенов, А. А. Гидаспов, А. К. Ширяев, Е. В. Селезнева, В. В. Бахарев // *Химия гетероцикл. соед.* – **2016**. – Т. 52. – № 12. – С. 1054–1060.
206. Бахарев В. В. Алкилирование 5-диметиламинотетразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-7-она / В. В. Бахарев, В. Е. Парфенов, А. А. Гидаспов, А. А. Пименов, П. А. Слепухин, К. Ю. Супоницкий // *Химия гетероцикл. соед.* – **2015**. – Т. 51. – № 8. – С. 745–748.
207. Парфенов В. Е. Реакции алкилирования 5-аминозамещенных тетразоло[1,5-а]-[1,3,5]триазин-7(3Н)-онов алкилгалогенидами / В. Е. Парфенов, В. В. Бахарев, А. А.

Гидаспов, А. К. Ширяев, П. А. Слепухин // *Химия гетероцикл. соед.* – **2016**. – Т. 52. – № 12. – С. 1061–1069.

208. Chipman, D. M. Comparison of solvent reaction field representations / D. M. Chipman // *Theor. Chem. Acc.* – **2002**. – V. 107. – N 2. – P. 80–89.

209. 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.

210. 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.

211. Хабриев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р. У. Хабриева. – М.: Издательство «Медицина». – **2005**. – С. 649–650.

212. Göbel, M. Crystal structures of the potassium and silver salts of nitroform / M. Göbel, T. M. Klapötke, P. Mayer // *Z. Anorg. Allg. Chem.* – **2006**. – V. 632. – N 6. – P. 1043–1050.

213. Алтухов К. В. Химия тетранитрометана / К. В. Алтухов, В. В. Перекалин // *Успехи химии*. – **1976**. – Т. 45. – № 11. – С. 2050–2076.

214. Evers, R. Synthese von substituierten 5-amino-1,2,4-triazolen / R. Evers, E. Fischer // *J. Pr. Chem.* – **1985**. – V. 327. – N 4. – P. 609–615.

215. Heras, M. Synthesis of triazolo[1,5-*a*]triazin-7-one derivatives and highly functionalized [1,2,4]triazoles / M. Heras, D. Font, A. Linden, J. M. Villalgordo // *Helv. Chim. Acta*. – **2003**. – V. 86. – N 9. – P. 3204–3214.