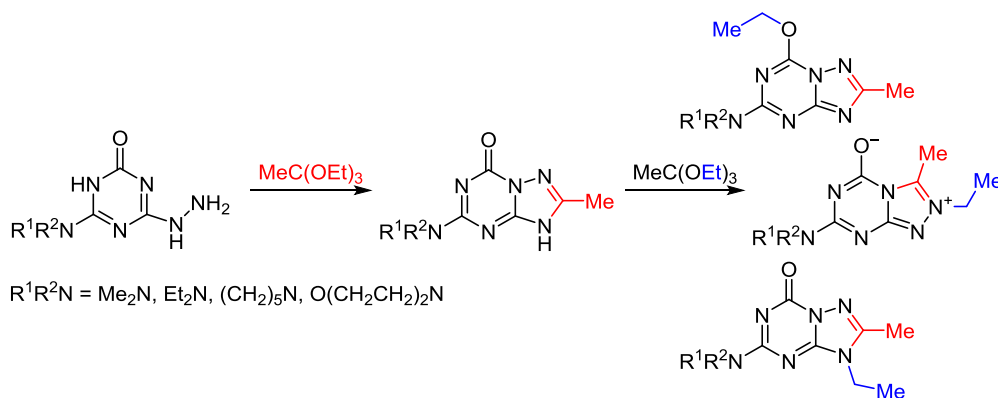


Каскадная реакция 4-аминозамещенных 6-гидразинил-1,3,5-триазин-2(1H)-онов с триэтилортоацетатом

Анна В. Заводская¹, Виктор Е. Парфенов¹, Ольга В. Головина¹, Владимир В. Бахарев^{1*}

¹ Самарский государственный технический университет,
ул. Молодогвардейская, 244, Самара 443100, Россия; e-mail: knilsstu@gmail.com

Поступило 8.11.2023
Принято после доработки 31.01.2024



Взаимодействие 4-аминозамещенных 6-гидразинил-1,3,5-триазин-2(1H)-онов с триэтилортоацетатом протекает как каскадная реакция. Первоначально образовавшиеся 7-аминозамещенные 3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-5(1H)-оны подвергаются перегруппировке типа перегруппировки Димрота с образованием 5-аминозамещенных 2-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7(3H)-онов. Последние подвергаются алкилированию по трем положениям: экзоциклическому атому кислорода с образованием 2-метил-7-этокси[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинов, атому азота N-3 с образованием 2-метил-3-этил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7(3H)-онов и по атому азота N-1 с образованием 2-метил-1-этил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7(3H)-онов. В случае последнего соединения происходит ретроперегруппировка типа перегруппировки Димрота с образованием бетаиновых 7-аминозамещенных 3-метил-2-этил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-2-ий-5-олятов. Предложен возможный механизм алкилирования 5-аминозамещенных 2-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7(3H)-онов ортоэфирами.

Ключевые слова: гидразинил-1,3,5-триазин-2(1H)-оны, [1,2,4]триазоло[1,3,5]триазины, [1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-2-ий-5-оляты, триэтилортоацетат, *N*- и *O*-алкилирование триэтилортоацетатом, [4,3-*a*]- и [1,5-*a*]-изомеры, каскадная реакция, перегруппировка типа перегруппировки Димрота.

Гетероциклическая система [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазина в последние годы привлекает внимание химиков-синтетиков.^{1–4} Кроме того, эта конденсированная система, являющаяся 5-азааналогом пурина, представляет интерес как каркас для построения биоактивных молекул. Установлено, что различные производные этой гетероциклической системы являются ингибиторами аденозиновых рецепторов A_{2a},^{5,6} нейропротекторами,⁷ противоопухолевыми агентами^{8,9} и гербицидами.^{10,11} В плане расширения объектов поиска биологически активных соединений 5-аминопроизводные [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7-она (5-азагуанины), содержащие различные заместители в 1,2,4-триазольном цикле, представляют несомненный интерес.¹⁰ Сегодня большинство синтетических подходов к

этим соединениям основано на образовании 1,3,5-триазинового цикла из производных amino-1,2,4-триазолов.^{10,12} Известен ряд производных [1,2,4]триазола, использованных для получения [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинов, содержащих алкильные и арильные заместители в 1,2,4-триазольном цикле: 3-амино-5-алкил(арил)[1,2,4]триазолы,^{13–15} 3-алкил-5-амино-1-фенил[1,2,4]триазолы,¹⁶ 1-гуанилзамещенные 5-амино-1,2,4-триазолы,^{17,18} *N*-(1,2,4-триазолил)-*N'*-формилзамещенные изотиомочевины,¹⁹ 1-тиоамиды 5-амино[1,2,4]триазолов.²⁰

По нашему мнению, конденсация гидразинил-1,3,5-триазинов с одноуглеродными реагентами может быть использована в качестве перспективного подхода для получения производных [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазина, содержащих различные заместители в 1,2,4-

триазольном цикле. Сообщается о нескольких примерах использования этого подхода.^{21–26} Ранее нами были изучены реакции гидразинил-1,3,5-триазинов с триэтилортоформиатом²⁷ и муравьиной кислотой,²⁸ а также окислительная циклизация ариленд(гетерилметилиден)гидразинил-1,3,5-триазинов.²⁹

В настоящей работе представлены результаты исследования реакции 4-аминозамещенных 6-гидразинил-1,3,5-триазин-2(1*H*)-онов **1a–d** с триэтилортоацетатом.

Триэтилортоацетат широко используется в качестве различных *S*-метилзамещенных гетероциклов в качестве конденсирующего реагента, поставляющего в формируемый гетероцикл один атом углерода.^{30–33} При взаимодействии 6-гидразинил-1,3,5-триазин-2(1*H*)-онов с триэтилортоацетатом можно было ожидать образования четырех изомерных [1,2,4]триазоло-1,3,5-триазинов **A–D** (рис. 1).

Исходные 4-аминозамещенные 6-гидразинил-1,3,5-триазин-2(1*H*)-оны **1a–d** получены последовательным замещением атомов хлора в 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазине под действием аминов, водного раствора NaOH и гидразингидрата.²⁷ Нагревание соединений **1a–d** в избытке триэтилортоацетата проводили аналогично описанной ранее реакции с триэтилортоформиатом (130–140°C, 10–15 ч).²⁷ В результате реакции получали смесь четырех продуктов. Таким образом, в отличие от реакции с триэтилортоформиатом, взаимодействие с триэтилортоацетатом не было селективным. На этом этапе мы рассматривали, являются ли образовавшиеся продукты интермедиатами взаимодействия исходных соединений **1a–d** с триэтилортоацетатом (например, этоксиэтилиденгидразинил-1,3,5-триазином **E**, схема 1) или целевыми продуктами циклизации (соединения **A** или **C**, рис. 1), или продуктами перегруппировки типа перегруппировки Димрота (соединения **B** или **D**, рис. 1).

Для повышения селективности реакции мы применили более мягкие условия, позволяющие методом ТСХ обнаружить исходные гидразинопроводные **1**. Проведение реакции при 85–90°C в течение 5–10 ч приводило к образованию 5-аминозамещенных 2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинов-7(3*H*)-онов **2a–d** в качестве единственных продуктов с выходами 75–85% (схема 1). По данным ТСХ, продукты **2a–d** идентичны одному из компонентов реакционной смеси, полученному в более жестких условиях. Образование соединений **2a–d** протекает через замыкание 1,2,4-триазольного цикла с образованием промежуточных [4,3-*a*]изомеров **A**, которые, в свою очередь, подвергаются перегруппировке типа перегруппировки Димрота.

В ИК спектрах соединений **2a–d** положение карбонильной полосы при 1678–1697 см⁻¹ свидетельствует о

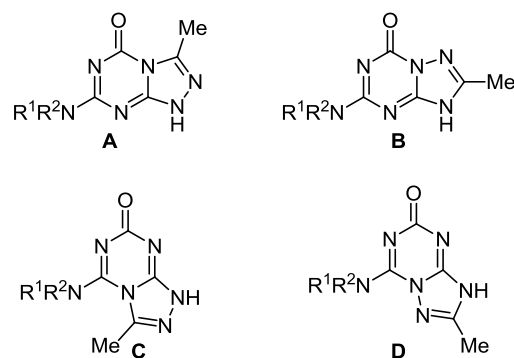
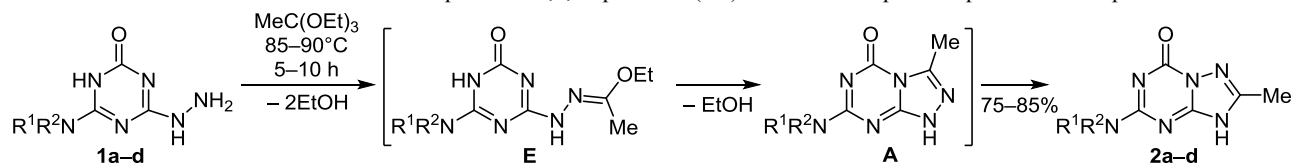


Рисунок 1. Ожидаемые продукты реакции 4-аминозамещенных 6-гидразинил-1,3,5-триазин-2(1*H*)-онов **1a–d** с триэтилортоацетатом.

том, что протон находится при атоме азота N-3 1,2,4-триазольного цикла. Положение сигналов атомов углерода в спектрах ЯМР ¹³C хорошо согласуется с таковым в нашей ранее опубликованной работе.²⁷ Положение сигналов атомов углерода C-2 соединений **2a–d** однозначно указывает на то, что они представляют собой [1,5-*a*]изомеры – продукты перегруппировки типа перегруппировки Димрота первоначально образовавшихся [4,3-*a*]изомеров. Известно, что [4,3-*a*]изомеры имеют сигнал атома углерода C-3 при 133–134 м. д.,³⁴ 138 м. д.,²² 144–146 м. д.¹⁶ В спектрах ЯМР ¹³C полученных соединений **2a–d** сигналы атома углерода C-2 1,2,4-триазольного цикла находились в диапазоне 154–157 м. д., что характерно для [1,5-*a*]изомеров.^{13,35–39} Положение метильной группы в триазольном цикле можно было определить на основе спектров ЯМР ¹H, поскольку сигналы протонов метильной группы в спектрах соединений **2a–d** (2.28–2.32 м. д.) хорошо согласуются с сигналами метильной группы 1,2,4-триазольного цикла в спектрах 2-метилзамещенных [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинов (2.36–2.40 м. д.²⁶) и существенно отличаются от сигналов протонов метильной группы в спектрах 3-метилзамещенных [1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазинов (2.72 и 2.94–2.96 м. д.²⁶). Окончательное подтверждение строения полученных продуктов дал рентгеноструктурный анализ соединения **2c** (рис. 2).

По данным РСА, азолазиновый фрагмент имеет планарную форму. Длины связей бициклической системы находятся в диапазоне 1.30–1.39 Å, за исключением связи C–N фрагмента N(1)–C(9)–O(1) (1.405 Å). Такое отклонение свидетельствует о слабом сопряжении в этом фрагменте за счет влияния соседней карбонильной группы. Атом азота пиперидиновой группы находится в одной плоскости с азолазиновой системой и

Схема 1. Реакция 4-аминозамещенных 6-гидразинил-1,3,5-триазин-2(1*H*)-онов **1a–d** с триэтилортоацетатом при 85–90°C



a R¹R²N = Me₂N, **b** R¹R²N = Et₂N, **c** R¹R²N = (CH₂)₅N, **d** R¹R²N = O(CH₂CH₂)₂N

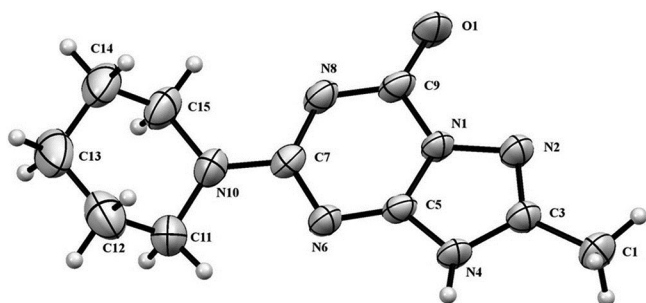


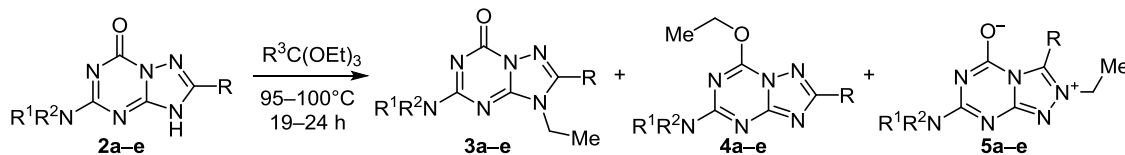
Рисунок 2. Молекулярная структура соединения **2c** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

сопряжен с ней, на что указывает уменьшение длины экзоциклической связи C–N. Атом водорода локализован у атома азота N-3 цикла 1,2,4-триазола. В кристалле наблюдается образование межмолекулярных водородных связей между группами NH и C=O с образованием полимерных цепочек.

Таким образом, реакция гидразинил-1,3,5-триазин-2(1*H*)-онов **1a–d** с триэтилортоацетатом в более мягких условиях протекает аналогично реакции с триэтилортоформиатом и дает продукты аналогичного строения.

Нагревание соединений **2a–d** в триэтилортоацетате в течение 19–20 ч при 95–100°C привело к образованию трех продуктов **3–5 a–d**, идентичных (по данным ТСХ) продуктам первого опыта. Разделение индивидуальных продуктов проводили методом препаративной колоночной хроматографии. Анализ продуктов показал, что соединения **3–5 a–d** являются этилпроизводными соединений **2a–d**, а алкилирующим агентом на этой стадии выступает триэтилортоацетат (табл. 1). Алкилирование по атому азота N-3 в 1,2,4-триазольном цикле приводит к образованию 5-аминозамещенных 2-метил-3-этил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7-онов **3a–d**, *O*-алкилирование по экзоциклическому атому кислорода дает 5-аминозамещенные 2-метил-7-этокси[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазины **4a–d**. Соединения **5a–d** образуются в результате *N*¹-алкилирования 1,2,4-триазольного цикла с последующей ретроперегруппировкой типа перегруппировки Димрота (табл. 2).

Таблица 1. Выходы продуктов алкилирования соединений **2a–e** триэтилортоэфирами



Исходное соединение	R ¹ R ² N	R	R ³	Продукт	Выход, %	Продукт	Выход, %	Продукт	Выход, %
2a	Me ₂ N	Me	Me	3a	23	4a	50	5a	21
2b	Et ₂ N	Me	Me	3b	15	4b	38	5b	11
2c	(CH ₂) ₅ N	Me	Me	3c	25	4c	39	5c	14
2d	O(CH ₂ CH ₂) ₂ N	Me	Me	3d	15	4d	42	5d	15
2e	(CH ₂) ₅ N	H	Me	3e	19	4e	41	5e	17
2c	(CH ₂) ₅ N	Me	H	3c	8*	4c	15*	5c	5*

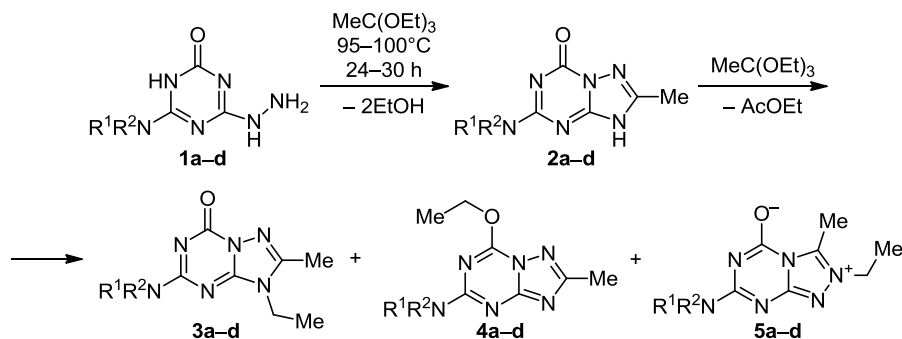
* Конверсия по исходному соединению **2c** – 35%.

Замена метильной группы на водород в 1,2,4-триазольном цикле соединения **2e** практически не повлияла на время реакции с триэтилортоацетатом и выходы продуктов (табл. 1, исходные соединения **2c,e**). Использование триэтилортоформиата в качестве алкилирующего агента вместо триэтилортоацетата привело к значительному снижению скорости реакции. Даже после 70-часового нагревания соединения **2c** в триэтилортоформиате при 95–100°C полной конверсии исходного соединения не произошло. Общая конверсия соединения **2c** составила 35%. Но полученные продукты по строению были такими же, как и в реакции с триэтилортоацетатом (табл. 1).

Нагревание соединений **1a–d** в избытке триэтилортоацетата при 95–100°C в течение 24–30 ч протекало по одnoreакторной каскадной реакции. На первом этапе триэтилортоацетат выступал в качестве конденсирующего агента. На этой стадии образуются промежуточные соединения **2a–d**. На второй стадии триэтилортоацетат выступал в качестве алкилирующего агента с образованием продуктов этилирования **3–5 a–d** (табл. 2).

Соединения **5a–d** имеют бетаиновую структуру с положительным зарядом на атоме азота N-2 1,2,4-триазольного цикла и отрицательным зарядом, делокализованным по экзоциклическому карбонильному атому кислорода и остальным атомам азота гетероциклической системы, за исключением узлового атома азота. Строение соединений **5a–d** можно представить как суперпозицию четырех резонансных структур, причем вклад структур с отрицательным зарядом на атомах азота гетероцикла достаточно значителен, так как в ИК спектрах соединений **5a–d** присутствует полоса поглощения карбонильной группы в области 1699–1704 см⁻¹ (рис. 3).

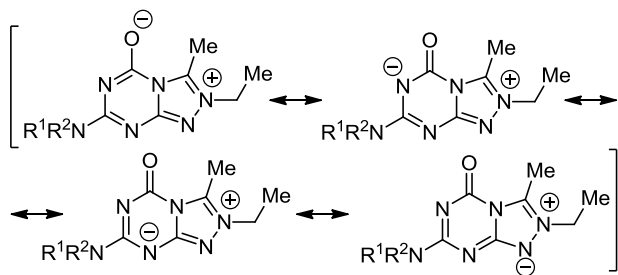
В спектрах ЯМР ¹H изомеров **3–5 a–d** наблюдались существенные различия в положении сигналов протонов этильной группы. Для соединений **3a–d** с этильной группой при атоме азота N-3 1,2,4-триазольного цикла сигналы этильных протонов находятся при 3.93–3.98 м. д. для метиленового фрагмента и при 1.29–1.34 м. д. для метильной группы. Для соединений **5a–d** с этильной

Таблица 2. Выходы продуктов **3–5 a–d** реакции соединений **1a–d** с триэтилортоацетатом в однократной каскадной реакции

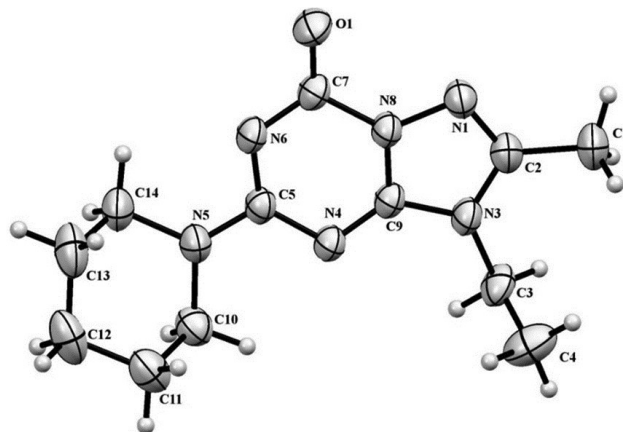
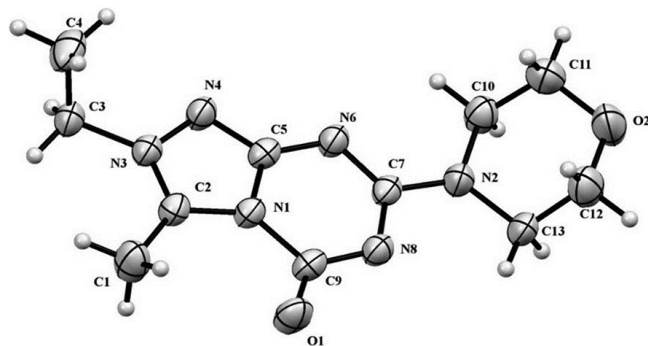
Исходное соединение	R ¹ R ² N	Продукт	Выход, %	Продукт	Выход, %	Продукт	Выход, %
1a	Me ₂ N	3a	27	4a	42	5a	23
1b	Et ₂ N	3b	16	4b	40	5b	14
1c	(CH ₂) ₅ N	3c	23	4c	43	5c	12
1d	O(CH ₂ CH ₂) ₂ N	3d	17	4d	40	5d	19

группой у атома азота N-2 1,2,4-триазольного цикла сигналы протонов этильной группы находятся при 4.16–4.18 м. д. для метиленового фрагмента и при 1.36–1.37 м. д. для метильной группы. Наконец, для соединений **4a–d** с этильной группой у экзоциклического атома кислорода (в ИК спектрах поглощение карбонильной группы отсутствует) сигналы протонов этильной группы находятся при 4.59–4.68 м. д. для метиленового фрагмента и при 1.41–1.47 м. д. для метильной группы. Таким образом, произошел сдвиг сигналов протонов в слабое поле, что можно объяснить увеличением электроноакцепторного характера атома, к которому присоединена этильная группа. Кроме того, наблюдались различия в положении сигналов протонов метильной группы, присоединенной к 1,2,4-триазольному циклу: 2.24–2.31 и 2.44–2.47 м. д. для [1,5-*a*]-изомеров **4a–d** и **3a–d** соответственно и 2.89–2.90 м. д. для [4,3-*a*]-изомеров **5a–d**. В спектрах ЯМР ¹³C соединений **3–5 a–d** каждый тип сигналов углерода проявляется в очень узком диапазоне, что свидетельствует о незначительном влиянии 5-аминозаместителей на структуру гетероциклической системы.

Окончательное доказательство структур соединений **3** и **5 a–d** было предоставлено рентгеноструктурным анализом соединений **3c** (рис. 4) и **5d** (рис. 5).

**Рисунок 3.** Структура соединений **5a–d** как суперпозиция четырех резонансных структур.

Соединение **3c** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе. Связи в планарной азолоазиновой системе хорошо делокализованы. Пиперидиновый фрагмент имеет конформацию "кресло" с размещением бициклического заместителя в псевдо-

**Рисунок 4.** Молекулярная структура соединения **3c** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.**Рисунок 5.** Молекулярная структура соединения **5d** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

аксиальном положении. Различия в длинах связей C–N для заместителей N(sp²)–Et и C(sp²)–N (1.462 и 1.342 Å соответственно) наглядно демонстрируют электроноакцепторный характер азолазиновой системы и электронодонорный характер пиперидинового заместителя. В кристалле фрагмент C=O образует укороченный π–π-контакт с фрагментом C=N 1,2,4-триазольного цикла.

Соединение **5d** кристаллизуется в centrosymmetricной пространственной группе. Длины связей азолазиновой системы демонстрируют сильное сопряжение π-системы. Примечательно, что длина связи C–N 1.449 Å для группы N(1)–C(9)–O(1) азолазиновой системы более характерна для одинарных связей C(sp²)–N и демонстрирует слабое сопряжение в этом фрагменте молекулы. Как и в соединении **3c**, в молекуле **5d** наблюдаются различия в длинах связей C–N для связи N(sp²)–Et и C(sp²)–N морфолинового заместителя (1.466 и 1.357 Å соответственно). Атом азота морфолина находится в плоскости и сильном сопряжении с азолазиновой системой.

Расчеты в рамках теории функционала плотности (B3LYP/6-311++G(d,p)) модельной структуры, несущей диметиламиногруппу при атоме углерода C(7) вместо морфолиногруппы в соединении **5d**, согласуются с

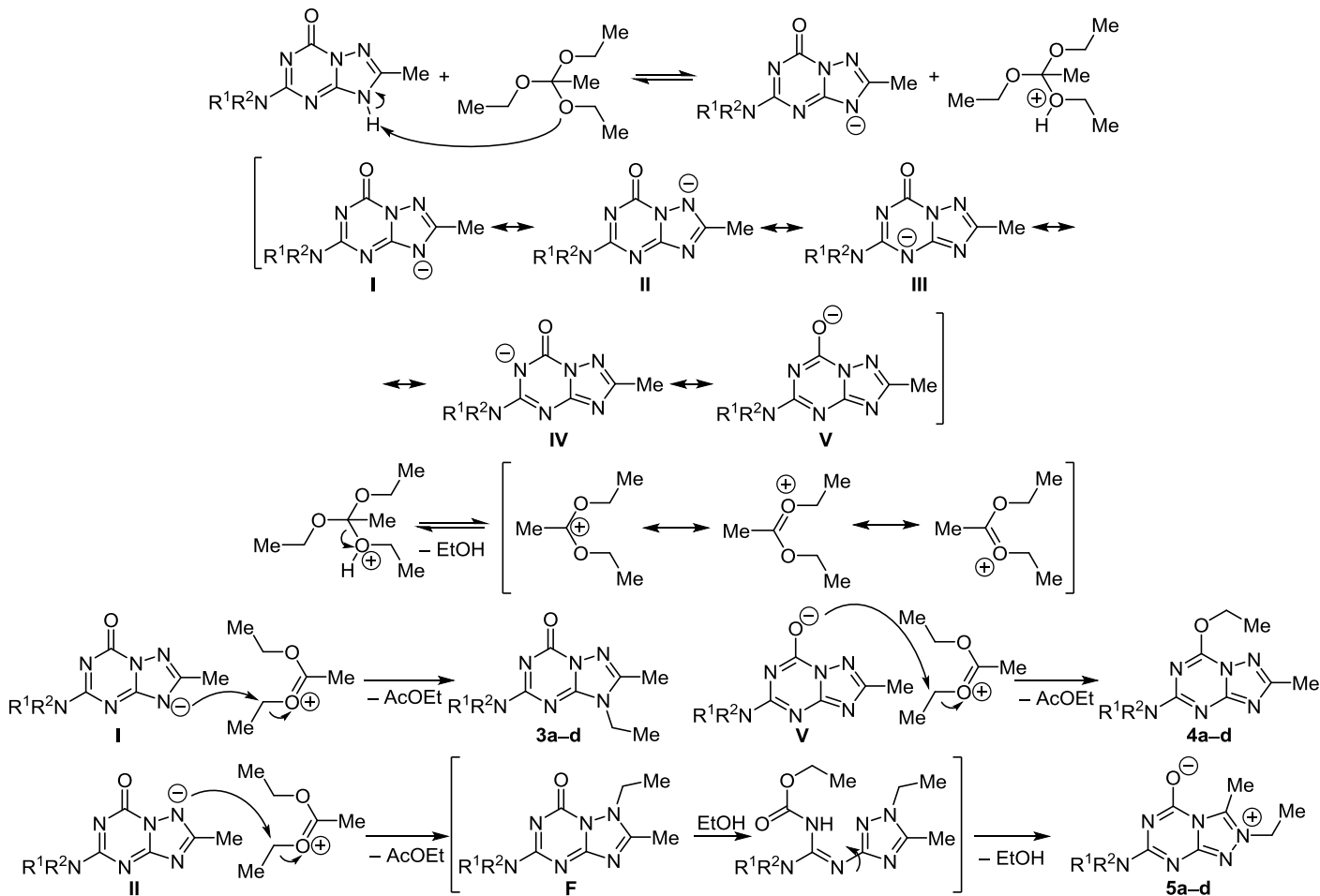
рентгеновскими данными и показывают удлиненные связи N(3)–C(3) (1.463 Å) и N(1)–C(9) (1.483 Å) и укороченную связь C(7)–N(2) (1.362 Å).

Анализ электронной плотности методом Бейдера показал, что эллиптичность электронной плотности в критических точках связи подтверждает слабый характер π-связи для связи N(1)–C(9) (эллиптичность 0.045) и сильный характер π-связи для связей C(2)–N(3), C(5)–N(4) и C(7)–N(2) (эллиптичность 0.304, 0.259 и 0.223 соответственно). Критическая точка связи для связи C(9)–N(1) является наименьшей, что подтверждает способность связи C(9)–N(1) расщепляться в условиях наблюдаемых перегруппировок типа перегруппировки Димрота.

В литературе имеется несколько примеров, когда ортоэфиры выступают как алкилирующие агенты, а также служат источником одного атома углерода в реакциях гетероциклизации.^{40–48} Однако нет работ, подробно описывающих механизм алкилирования ортоэфиром. Нами предложен механизм алкилирования гетероциклической системы [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]-триазина триэтилортоацетатом (схема 2).

На первом этапе соединения **2a–d** действуют как кислотные агенты и протонируют молекулу триэтилортоацетата по атому кислорода одной из этокси групп. Отрицательный заряд в образующемся анионе соеди-

Схема 2. Предполагаемый механизм алкилирования гетероциклической системы [1,2,4]-триазоло[1,5-*a*][1,3,5]-триазина триэтилортоацетатом



нения **2** делокализован между экзоциклическим атомом кислорода и четырьмя атомами азота циклической системы (структуры **I–V**). По-видимому, участие этоксигрупп в стабилизации положительного заряда карбокатиона делает возможным атаку одной из этокси-групп гетероциклическим анионом соединения **2a–d**. Из протонированной молекулы триэтилортоацетата после отщепления этанола образуется ион 1,1-диалкоксиэтилкарбония.

В результате последующего отщепления этилацетата реакция с анионом **I** приводит к *N*-этилпроизводным **3a–d**, с анионом **V** – к этоксипроизводным **4a–d**, а реакция с анионом **II** после ретроперегруппировки типа перегруппировки Димрота интермедиата [1,5-*a*]-изомера – к соединениям **5a–d**. По-видимому, движущей силой ретроперегруппировки типа перегруппировки Димрота является термодинамическая стабильность образующегося соединения.^{49,50} Неподделенные пары атомов азота N-4 и N-6 в анионах **III** и **IV** стерически затруднены объемистыми аминозаместителями в положении 5 гетероциклической системы. Это не позволяет катиону 1,1-диалкоксиэтилкарбония приблизиться на расстояние, достаточное для атаки.

Соотношение выходов продуктов **3–5 a–d**, по-видимому, определяется энергией переходных состояний при взаимодействии катиона 1,1-диалкоксиэтилкарбония с одной из резонансных структур аниона **I–V** соединения **2a–d** (схема 2). Разницу в реакционной способности триэтилортоацетата и триэтилортоформиата можно объяснить большей стабильностью катиона 1,1-диалкоксиэтилкарбония, по сравнению с катионом диалкоксиметилкарбония, из-за более электронодонорного характера метильной группы по сравнению с атомом водорода.

Таким образом, мы установили, что взаимодействие 4-аминозамещенных 6-гидразинил-1,3,5-триазин-2(1*H*)-онов с триэтилортоацетатом протекает по однокаскадной реакции. В зависимости от условий реакции взаимодействие может приводить к различным продуктам. В более мягких условиях, где триэтилортоацетат играет роль только одноуглеродного реагента, реакцию можно остановить на стадии образования 5-аминозамещенных 2-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]-триазин-7(3*H*)-онов. В более жестких условиях, когда триэтилортоацетат действует и как циклизующий одноуглеродный реагент, и как алкилирующий агент, реакция протекает как каскадная и приводит к образованию *N*- или *O*-этилпроизводных [1,2,4]триазоло-1,3,5-триазина различного строения. На разных стадиях реакция сопровождается перегруппировками типа перегруппировки Димрота и ретроперегруппировки Димрота. Предложен механизм *N*- и *O*-алкилирования [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазина триэтилортоацетатом.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на спектрофотометре Nicolet Avatar 360ESP FT-IR с приставкой НПВО (ZnSe ATR). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C (400 и 100 МГц соответственно),

DEPT-135, двумерные спектры ЯМР ¹H–¹³C НМВС зарегистрированы на спектрометре JEOL JNM ECH-400 в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя ДМСО-*d*₆ (2.50 м. д. для ядер ¹H, 39.5 м. д. для ядер ¹³C). Элементный анализ выполнен на приборе EuroVector EA 3000. Температуры плавления определены на приборе Gallenkamp и не исправлены. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Merck Silica Gel 60 F₂₅₄, элюент СНCl₃–*i*-PrOH, 95:5, проявление в УФ свете и парах иода. Для колоночной хроматографии использован силикагель, фракция 0.04–0.063 мм (Merck), элюент EtOAc–EtOH, 9:1.

Все растворители и реагенты квалификации "хч" и использованы без дополнительной очистки. Методики синтеза 4-аминозамещенных 6-гидразинил-1,3,5-триазин-2(1*H*)-онов **1a–d** и 5-пиперидино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7(3*H*)-она **2e** описаны в опубликованной ранее работе.²⁷

Получение 5-аминозамещенных 2-метил[1,2,4]-триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7-онов 2a–d (общая методика). Суспензию 4 ммоль соединения **1a–d** в 7 мл триэтилортоацетата перемешивают при 85–90°C в течение 5–10 ч (контроль по исходным соединениям **1a–d** методом ТСХ). Реакционную смесь охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают 5 мл *i*-PrOH и сушат на воздухе.

5-Диметиламино-2-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]-триазин-7(3*H*)-он (2a). Выход 0.66 г (85%), белые кристаллы, т. пл. 236–239°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3209, 2973, 2917, 1691, 1643, 1591, 1552, 1479, 1467, 1419, 1407, 1369, 1309, 1294, 1224, 1209, 1162, 1066, 1024, 904, 786, 769, 730, 686. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.27 (3H, с, CH₃); 3.07 (6H, с, N(CH₃)₂); 12.23 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 13.3 (CH₃); 37.3 (N(CH₃)₂); 146.0 (C=O); 156.6 (C триазол); 156.9 (C-3a); 157.6 (C-N). Найдено, %: C 43.38; H 5.14; N 43.18. C₇H₁₀N₆O. Вычислено, %: C 43.29; H 5.19; N 43.28.

5-Диэтиламино-2-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]-триазин-7(3*H*)-он (2b). Выход 0.73 г (82%), белые кристаллы, т. пл. 255–257°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2979, 2933, 2867, 1681, 1664, 1645, 1587, 1525, 1488, 1436, 1378, 1363, 1326, 1305, 1295, 1259, 1203, 1160, 1087, 1058, 1016, 983, 869, 827, 775, 719, 684. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.09 (6H, т, *J* = 6.8, 2CH₃); 2.27 (3H, с, CH₃); 3.50 (4H, к, *J* = 6.6, 2NCH₂); 12.49 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 12.9 (CH₃); 13.0 (CH₃); 42.0 (NCH₂); 146.6 (C=O); 156.4 (C триазол); 157.2 (C-3a); 157.3 (C-N). Найдено, %: C 48.46; H 6.35; N 37.75. C₉H₁₄N₆O. Вычислено, %: C 48.64; H 6.35; N 37.81.

2-Метил-5-(пиперидин-1-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7(3*H*)-он (2c). Выход 0.70 г (75%), белые кристаллы, т. пл. 219–221°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3012, 2969, 2939, 2925, 2860, 2848, 2746, 2661, 2609, 1677, 1589, 1535, 1523, 1502, 1434, 1429, 1380, 1344, 1317, 1295, 1278, 1251, 1232, 1176, 1139, 1072, 1018, 987, 950, 885, 844, 773, 723, 684. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.50–1.59 (6H, м, 3CH₂); 2.28 (3H, с, CH₃); 3.64–3.67 (4H, м, 2NCH₂); 12.45 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.:

13.0 (CH₃); 23.9 (CH₂); 25.3 (CH₂); 45.3 (NCH₂); 146.9 (C=O); 156.9 (C триазол); 157.0 (C-3a); 157.7 (C–N). Найдено, %: С 51.45; Н 5.89; N 35.99. C₁₀H₁₄N₆O. Вычислено, %: С 51.27; Н 6.02; N 35.88.

2-Метил-5-(морфолин-4-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]-[1,3,5]триазин-7(3H)-он (2d). Выход 0.77 г (81%), белые кристаллы, т. пл. 292–295°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2956, 2898, 2887, 2817, 2780, 2715, 2682, 2626, 2603, 1697, 1585, 1519, 1486, 1440, 1382, 1367, 1315, 1303, 1288, 1267, 1236, 1216, 1168, 1106, 1068, 1008, 894, 852, 825, 773, 727, 694. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.32 (3H, с, CH₃); 3.63–3.72 (8H, м, 2OCH₂CH₂N); 10.47 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 12.1 (CH₃); 44.3 (NCH₂); 65.3 (OCH₂); 146.1 (C=O); 154.4 (C триазол); 155.8 (C-3a); 158.2 (C–N). Найдено, %: С 45.80; Н 5.01; N 35.76. C₉H₁₂N₆O₂. Вычислено, %: С 45.76; Н 5.12; N 35.58.

Получение этилпроизводных 3–5 а–d алкилированием 5-аминозамещенных 2-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а][1,3,5]триазин-7-онов 2a–d триэтилортоацетатом (общая методика). Суспензию 4 ммоль соединения 2a–d в 10 мл триэтилортоацетата перемешивают при 95–100°C в течение 19–20 ч (контроль по исходным соединениям 2a–d методом ТСХ). Избыток триэтилортоацетата удаляют из реакционной смеси при пониженном давлении. Полученную смесь разделяют колоночной хроматографией (силикагель, EtOAc–EtOH, 9:1).

5-Диметиламино-2-метил-3-этил[1,2,4]триазоло[1,5-а][1,3,5]триазин-7(3H)-он (3a). Выход 23%, белые кристаллы, т. пл. 185–191°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2981, 2923, 2869, 1695, 1624, 1585, 1544, 1486, 1425, 1396, 1363, 1309, 1292, 1226, 1199, 1137, 1105, 1089, 1058, 1037, 1016, 979, 916, 808, 775, 721. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.28 (3H, т, *J* = 6.6, CH₃); 2.45 (3H, с, CH₃); 3.06 (3H, с, NCH₃); 3.11 (3H, с, NCH₃); 3.86–3.92 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 11.0 (CH₃); 13.8 (CH₃); 37.2 (N(CH₃)₂); 37.9 (CH₂); 148.7 (C=O); 149.8 (C триазол); 153.5 (C-3a); 163.2 (C–N). Найдено, %: С 48.72; Н 6.26; N 37.78. C₉H₁₄N₆O. Вычислено, %: С 48.64; Н 6.35; N 37.81.

5-Диэтиламино-2-метил-3-этил[1,2,4]триазоло[1,5-а][1,3,5]триазин-7(3H)-он (3b). Выход 15%, белые кристаллы, т. пл. 140–142°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2975, 2931, 2867, 2854, 1697, 1621, 1579, 1525, 1481, 1434, 1417, 1376, 1355, 1317, 1294, 1259, 1195, 1166, 1095, 1079, 1049, 1020, 989, 968, 935, 802, 775, 756, 715. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.12 (6H, д, т, *J* = 13.1, *J* = 6.9, 2CH₃); 1.30 (3H, т, *J* = 7.2, CH₃); 2.44 (3H, с, CH₃); 3.54 (4H, п, *J* = 7.0, 2CH₂); 3.93 (2H, к, *J* = 7.2, CH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 10.4 (CH₃); 12.9 (CH₃); 13.2 (CH₃); 13.3 (CH₃); 37.5 (CH₂); 41.5 (CH₂); 148.3 (C=O); 149.1 (C триазол); 153.0 (C-3a); 161.6 (C–N). Найдено, %: С 52.71; Н 7.12; N 33.76. C₁₁H₁₈N₆O. Вычислено, %: С 52.78; Н 7.25; N 33.58.

2-Метил-5-(пиперидин-1-ил)-3-этил[1,2,4]триазоло[1,5-а][1,3,5]триазин-7(3H)-он (3c). Выход 25%, белые кристаллы, т. пл. 168–173°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2993, 2977, 2927, 2881, 2873, 2850, 1697, 1618, 1579, 1519, 1479, 1438, 1417, 1398, 1342, 1303, 1265, 1238, 1218,

1189, 1095, 1058, 1022, 995, 968, 960, 896, 854, 771, 759, 713. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.33 (3H, т, *J* = 7.2, CH₃); 1.53–1.54 (4H, м, 2CH₂); 1.62–1.64 (2H, м, CH₂); 2.45 (3H, с, CH₃); 3.74–3.76 (4H, м, 2NCH₂); 3.96 (2H, к, *J* = 7.2, CH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 9.9 (CH₃); 12.6 (CH₃); 23.5 (CH₂); 24.8 (CH₂); 37.1 (CH₂); 44.2 (NCH₂); 147.7 (C триазол); 148.5 (C=O); 152.9 (C-3a); 161.4 (C–N). Найдено, %: С 54.91; Н 7.05; N 32.17. C₁₂H₁₈N₆O. Вычислено, %: С 54.95; Н 6.92; N 32.04.

2-Метил-5-(морфолин-4-ил)-3-этил[1,2,4]триазоло[1,5-а][1,3,5]триазин-7(3H)-он (3d). Выход 15%, белые кристаллы, т. пл. 216–219°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2993, 2962, 2939, 2910, 2869, 1702, 1616, 1579, 1519, 1484, 1448, 1434, 1417, 1390, 1351, 1315, 1292, 1251, 1234, 1164, 1110, 1091, 1010, 975, 898, 773, 759, 713. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.34 (3H, т, *J* = 7.2, CH₃); 2.46 (3H, с, CH₃); 3.61–3.67 (4H, м, 2OCH₂); 3.72–3.78 (4H, м, 2NCH₂); 3.98 (2H, к, *J* = 7.2, CH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 10.5 (CH₃); 13.4 (CH₃); 37.5 (CH₂); 44.1 (NCH₂); 65.9 (OCH₂); 148.3 (C=O); 149.5 (C триазол); 153.2 (C-3a); 161.9 (C–N). Найдено, %: С 49.89; Н 6.16; N 31.35. C₁₁H₁₆N₆O₂. Вычислено, %: С 49.99; Н 6.10; N 31.80.

N,N,2-Триметил-7-этоксид[1,2,4]триазоло[1,5-а]-[1,3,5]триазин-5-амин (4a). Выход 50%, белые кристаллы, т. пл. 171–173°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2993, 2981, 2935, 2873, 2792, 1633, 1585, 1529, 1494, 1467, 1454, 1402, 1386, 1353, 1319, 1292, 1251, 1162, 1106, 1053, 1006, 983, 912, 860, 842, 808, 767, 713, 673. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.47 (3H, т, *J* = 7.1, CH₃); 2.31 (3H, с, CH₃); 3.20 (6H, с, N(CH₃)₂); 4.68 (2H, к, *J* = 7.1, OCH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.3 (CH₃); 15.0 (CH₃); 37.4 (N(CH₃)₂); 66.2 (OCH₂); 152.8 (C–O); 160.6 (C–N); 161.1 (C-3a); 165.2 (C триазол). Найдено, %: С 48.71; Н 6.25; N 37.69. C₉H₁₄N₆O. Вычислено, %: С 48.64; Н 6.35; N 37.81.

2-Метил-N,N-диэтил-7-этоксид[1,2,4]триазоло[1,5-а]-[1,3,5]триазин-5-амин (4b). Выход 38%, белые кристаллы, т. пл. 58–60°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2986, 2971, 2933, 2871, 1635, 1569, 1533, 1525, 1471, 1432, 1413, 1363, 1346, 1294, 1270, 1234, 1220, 1157, 1114, 1085, 1068, 1016, 1008, 979, 937, 891, 856, 835, 790, 773, 752, 740, 709. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.15 (6H, т, *J* = 6.7, 2CH₃); 1.42 (3H, т, *J* = 7.1, CH₃); 2.27 (3H, с, CH₃); 3.55–3.62 (4H, м, *J* = 7.0, 2NCH₂); 4.61 (2H, к, *J* = 7.1, OCH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 12.5 (CH₃); 13.2 (CH₃); 13.8 (CH₃); 14.5 (CH₃); 41.8 (NCH₂); 42.4 (NCH₂); 65.6 (OCH₂); 65.6 (OCH₂); 152.2 (C–O); 158.7 (C–N); 160.5 (C-3a); 164.4 (C триазол). Найдено, %: С 52.86; Н 7.35; N 33.73. C₁₁H₁₈N₆O. Вычислено, %: С 52.78; Н 7.25; N 33.58.

2-Метил-5-(пиперидин-1-ил)-7-этоксид[1,2,4]триазоло[1,5-а][1,3,5]триазин (4c). Выход 39%, белые кристаллы, т. пл. 86–88°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2993, 2983, 2937, 2858, 1629, 1562, 1525, 1488, 1454, 1442, 1413, 1386, 1324, 1288, 1257, 1247, 1214, 1160, 1145, 1112, 1064, 1031, 1004, 979, 908, 896, 856, 819, 769, 754, 734, 705. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.41 (3H, т, *J* = 7.1, CH₃); 1.53 (4H, д, т, *J* = 10.5, *J* = 5.7, CH₂); 1.62 (2H, к, *J* = 6.1, CH₂); 2.27 (3H, с, CH₃); 3.76 (4H, с, 2NCH₂); 4.59

(2H, κ, $J = 7.1$, OCH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.4 (CH₃); 15.1 (CH₃); 24.5 (CH₂); 25.6 (CH₂); 45.0 (NCH₂); 66.2 (OCH₂); 152.9 (C–O); 159.3 (C–N); 161.0 (C-3a); 165.1 (C триазол). Найдено, %: C 54.98; H 7.01; N 32.05. C₁₂H₁₈N₆O. Вычислено, %: C 54.95; H 6.92; N 32.04.

2-Метил-5-(морфолин-4-ил)-7-этокси[1,2,4]триазоло-[1,5-а][1,3,5]триазин (4d). Выход 42%, белые кристаллы, т. пл. 173–176°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2995, 2983, 2971, 2964, 2931, 2906, 2871, 1631, 1567, 1527, 1473, 1456, 1413, 1386, 1367, 1301, 1286, 1255, 1224, 1155, 1116, 1110, 1070, 1022, 1010, 981, 898, 864, 829, 769, 756, 732. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.45 (3H, т, $J = 7.1$, CH₃); 2.31 (3H, с, CH₃); 3.64–3.84 (8H, м, O(CH₂CH₂)₂N); 4.67 (2H, κ, $J = 7.1$, OCH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.3 (CH₃); 13.9 (CH₃); 44.1 (NCH₂); 65.3 (OCH₂); 65.3 (OCH₂); 65.4 (OCH₂); 152.2 (C–O); 158.9 (C–N); 160.0 (C-3a); 164.4 (C триазол). Найдено, %: C 50.11; H 6.24; N 31.65. C₁₁H₁₆N₆O₂. Вычислено, %: C 49.99; H 6.10; N 31.80.

3-Метил-7-диметиламино-2-этил[1,2,4]триазоло-[4,3-а][1,3,5]триазин-2-ий-5-олят (5a). Выход 21%, белые кристаллы, т. пл. 178–181°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2181, 2921, 2869, 2852, 1720, 1704, 1596, 1483, 1467, 1396, 1376, 1288, 1243, 1174, 1135, 1091, 1060, 1043, 972, 912, 865, 810, 775, 723, 692. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.37 (3H, т, $J = 7.2$, CH₃); 2.90 (3H, с, CH₃); 3.05 (6H, с, N(CH₃)₂); 4.17 (2H, κ, $J = 7.2$, NCH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 10.9 (CH₃); 13.5 (CH₃); 36.4 (N(CH₃)₂); 44.0 (NCH₂); 141.8 (C триазол); 148.8 (C–O); 156.7 (C-3a); 163.6 (C–N). Найдено, %: C 48.70; H 6.37; N 37.85. C₉H₁₄N₆O. Вычислено, %: C 48.64; H 6.35; N 37.81.

3-Метил-7-диэтиламино-2-этил[1,2,4]триазоло[4,3-а]-[1,3,5]триазин-2-ий-5-олят (5b). Выход 11%, белые кристаллы, т. пл. 131–135°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2971, 2933, 2871, 1700, 1670, 1594, 1564, 1527, 1457, 1434, 1405, 1359, 1309, 1253, 1180, 1166, 1135, 1083, 1072, 1045, 970, 929, 887, 798, 779, 765, 719, 692. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.09 (6H, с, 2CH₃); 1.37 (3H, т, $J = 7.2$, CH₃); 2.89 (3H, с, CH₃); 3.50 (4H, κ, $J = 5.8$, 2NCH₂); 4.16 (2H, κ, $J = 7.2$, NCH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 10.9 (CH₃); 13.2 (CH₃); 13.6 (CH₃); 41.0 (NCH₂); 41.2 (NCH₂); 44.0 (NCH₂); 141.8 (C триазол); 149.0 (C–O); 156.8 (C-3a); 162.4 (C–N). Найдено, %: C 52.66; H 7.33; N 33.52. C₁₁H₁₈N₆O. Вычислено, %: C 52.78; H 7.25; N 33.58.

3-Метил-7-(пиперидин-1-ил)-2-этил[1,2,4]триазоло-[4,3-а][1,3,5]триазин-2-ий-5-олят (5c). Выход 14%, белые кристаллы, т. пл. 154–157°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2931, 2898, 2850, 1699, 1598, 1565, 1510, 1483, 1440, 1419, 1409, 1363, 1290, 1276, 1253, 1213, 1135, 1091, 1076, 1022, 999, 952, 902, 850, 779, 723, 692. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.36 (3H, т, $J = 7.2$, CH₃); 1.41–1.50 (4H, м, 2CH₂); 1.55–1.65 (2H, м, CH₂); 2.89 (3H, с, CH₃); 3.63–3.75 (4H, м, 2NCH₂); 4.16 (2H, κ, $J = 7.0$, NCH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J , Гц): 10.9 (CH₃); 13.6 (CH₃); 24.4 (CH₂); 25.6 (CH₂); 44.0 (NCH₂); 44.4 (NCH₂); 141.9 (C триазол); 149.1 (C–O); 156.9 (C-3a); 162.4 (C–N). Найдено, %: C 54.85; H 7.00; N 32.10. C₁₂H₁₈N₆O. Вычислено, %: C 54.95; H 6.92; N 32.04.

3-Метил-7-(морфолин-4-ил)-2-этил[1,2,4]триазоло-[4,3-а][1,3,5]триазин-2-ий-5-олят (5d). Выход 15%, белые кристаллы, т. пл. 215–218°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2931, 2898, 2850, 1699, 1598, 1565, 1510, 1483, 1440, 1419, 1409, 1363, 1290, 1276, 1253, 1213, 1135, 1091, 1076, 1022, 999, 952, 902, 850, 779, 723, 692. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.37 (3H, т, $J = 7.2$, CH₃); 2.90 (3H, с, CH₃); 3.55–3.61 (4H, м, 2OCH₂); 3.68 (4H, д, $J = 4.5$, 2NCH₂); 4.18 (2H, κ, $J = 7.2$, NCH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 10.9 (CH₃); 13.6 (CH₃); 44.0 (NCH₂); 44.1 (NCH₂); 66.1 (OCH₂); 142.1 (C триазол); 149.2 (C–O); 156.7 (C-3a); 162.9 (C–N). Найдено, %: C 50.16; H 6.13; N 31.75. C₁₁H₁₆N₆O₂. Вычислено, %: C 49.99; H 6.10; N 31.80.

Получение этилпроизводных 3–5 е алкилированием 5-(пиперидин-1-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-а][1,3,5]триазин-7-она (2e) триэтилортоацетатом. Суспензию 4 ммоль соединения **2e** в 10 мл триэтилортоацетата перемешивают при 95–100°C в течение 24 ч (контроль по исходному соединению **2e** методом ТСХ). Избыток триэтилортоацетата удаляют из реакционной смеси при пониженном давлении. Полученную смесь разделяют колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc–EtOH, 9:1).

5-(Пиперидин-1-ил)-3-этил[1,2,4]триазоло[1,5-а][1,3,5]триазин-7(3H)-он (3e). Выход 19%, белые кристаллы, т. пл. 137–139°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3118, 3079, 3050, 3012, 2927, 2917, 2850, 1708, 1614, 1550, 1506, 1452, 1440, 1403, 1353, 1403, 1317, 1305, 1280, 1232, 1220, 1180, 1160, 1095, 1074, 1022, 985, 968, 887, 806, 775, 717. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.37 (3H, т, $J = 7.1$, CH₃); 1.50 (4H, с, 2CH₂); 1.61 (2H, с, CH₂); 3.63–3.88 (4H, м, 2NCH₂); 3.94 (2H, κ, $J = 6.7$, NCH₂); 8.69 (1H, с, H триазол). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.1 (CH₃); 24.6 (CH₂); 25.9 (CH₂); 26.0 (NCH₂); 45.0 (NCH₂); 141.7 (C триазол); 149.0 (C=O); 153.1 (C-3a); 162.2 (C–N). Найдено, %: C 53.86; H 7.01; N 33.11. C₁₁H₁₆N₆O. Вычислено, %: C 53.21; H 6.50; N 33.85.

5-(Пиперидин-1-ил)-7-этокси[1,2,4]триазоло[1,5-а]-[1,3,5]триазин (4e). Выход 41%, белые кристаллы, т. пл. 79–82°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3097, 3006, 2985, 2935, 2858, 1639, 1560, 1531, 1494, 1473, 1444, 1394, 1344, 1263, 1241, 1216, 1189, 1153, 1137, 1122, 1070, 1016, 995, 945, 892, 846, 771, 757, 736, 709. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.43 (3H, т, $J = 7.1$, CH₃); 1.56 (4H, д, $J = 4.5$, 2CH₂); 1.64 (2H, д, $J = 4.6$, CH₂); 3.65–3.82 (4H, м, 2NCH₂); 4.64 (2H, κ, $J = 7.1$, OCH₂); 8.18 (1H, с, H триазол). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.4 (CH₃); 24.5 (CH₂); 25.7 (CH₂); 45.0 (NCH₂); 66.5 (OCH₂); 153.4 (C–O); 155.5 (C–N); 159.4 (C-3a); 160.4 (C триазол). Найдено, %: C 53.33; H 6.41; N 33.71. C₁₁H₁₆N₆O. Вычислено, %: C 53.21; H 6.50; N 33.85.

7-(Пиперидин-1-ил)-2-этил[1,2,4]триазоло[4,3-а]-[1,3,5]триазин-2-ий-5-олят (5e). Выход 17%, белые кристаллы, т. пл. 154–157°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3045, 3012, 2921, 2852, 1685, 1598, 1556, 1515, 1463, 1440, 1413, 1369, 1346, 1303, 1280, 1226, 1201, 1155, 1116, 1089, 1068, 1022, 1000, 985, 958, 892, 850, 773, 717, 702, 686. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.40–1.48 (6H, м, 3CH₂); 1.62–1.69 (3H, м, CH₃); 3.71 (4H, с, 2NCH₂); 4.25

(2H, с, NCH₂); 9.94 (1H, с, Н триазол). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.3 (CH₃); 24.9 (CH₂); 26.0 (CH₂); 44.9 (NCH₂); 47.4 (NCH₂); 131.9 (С триазол); 148.2 (С–О); 158.2 (С–3а); 163.3 (С–N). Найдено, %: С 54.01; Н 6.95; N 33.07. C₁₁H₁₆N₆O. Вычислено, %: С 53.21; Н 6.50; N 33.85.

Получение этилпроизводных 3–5 с алкилированием 2-метил-5-(пиперидин-1-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]-[1,3,5]триазин-7(3H)-она (2с) триэтилортоформиатом. Суспензию 4 ммоль соединения **2с** в 8 мл триэтилортоформиата перемешивают при 95–100°C в течение 70 ч (контроль по исходному соединению **2с** методом ТСХ). Избыток триэтилортоформиата удаляют из реакционной смеси при пониженном давлении. Полученную смесь разделяют колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc–EtOH, 9:1). Конверсия исходного соединения **2с** и выходы продуктов **3–5** с приведены в последней строке табл. 1.

Получение этилпроизводных 3–5 а–д каскадной одnoreакторной реакцией 4-аминозамещенных 6-гидразинил[1,3,5]триазин-2(1H)-онов 1а–д с триэтилортоацетатом (общая методика). Суспензию 4 ммоль соединения **1а–д** в 10 мл триэтилортоацетата перемешивают при 95–100°C в течение 24–30 ч (контроль методом ТСХ до исчезновения следов интермедиата **2а–д**). Избыток триэтилортоацетата удаляют из реакционной смеси при пониженном давлении. Полученную смесь разделяют колоночной хроматографией (силикагель, EtOAc–EtOH, 9:1). Выходы продуктов **3–5 а–д** приведены в табл. 2.

Рентгеноструктурное исследование соединений 2с, 3с и 5d выполнено в Институте органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН на дифрактометре Xcalibur 3 по стандартной методике (MoKα-облучение, μ(MoKα) 0.71073 Å, графитовый монохроматор, φ- и ω-сканирование с шагом 1° при 295(2)К). Кристаллы, пригодные для PCA, получены путем медленного упаривания растворов соединений в MeOH. Структура расшифрована с помощью программ Olex2,⁵¹ ShelXS⁵² прямыми методами и уточнена с помощью пакета уточнений ShelXL⁵³ с минимизацией МНК. Положения неводородных атомов уточнены в анизотропном приближении, положения атомов водорода уточнены изотропно по модели "наездник". Полный набор рентгеноструктурных данных депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 2239695 (соединение **2с**), CCDC 2239693 (соединение **3с**) и CCDC 2239694 (соединение **5d**)).

Квантово-химические расчеты выполнены с помощью программного обеспечения Gaussian 09⁵⁴ с использованием функционала B3LYP и базового набора Попла 6-311++G(d,p). Для расчета свойств электронной плотности использован режим работы AIMAll Standard.⁵⁵

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ¹H, ¹³C, ¹H–¹³C НМВС синтезированных соединений **2–5 а–д** и **3–5 е**, данные PCA соединений **2с, 3с** и **5d**, а также данные квантово-химических расчетов, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Авторы благодарны Павлу Александровичу Слепунину (Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН) за проведение рентгеноструктурного анализа и Андрею Константиновичу Ширяеву (Самарский государственный технический университет) за проведение квантово-химических расчетов.

Список литературы

- Gao, Q.; Wu, M.; Zhang, L.; Xu, P.; Wang, H.; Sun, Zh.; Fang, L.; Duan, Yi.; Bai, S.; Zhou, X.; Han, M.; Zhang, J.; Lv, J. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 17265.
- Siutkina, A. I.; Kalinina, S.; Liu, R.; Heitman, L. H.; Junker, A.; Daniliuc, C. G.; Kalinin, D. V. *ACS Omega* **2023**, *8*, 14097.
- Ma, W.; Li, J.; He, C.; Pang, S. *Cryst. Growth Des.* **2023**, *23*, 3463.
- Wozniak, D. R.; Roux, M.; Zeller, M.; Byrd, E. F. C.; Piercy, D. G. *Inorg. Chem.* **2023**, *62*, 17191.
- Federico, S.; Ciancetta, A.; Porta, N.; Redenti, S.; Pastorin, G.; Cacciari, B.; Klotz, K. N.; Moro, S.; Spalluto, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *108*, 529.
- Jörg, M.; May, L. T.; Mak, F. S.; Lee, K. C. K.; Miller, N. D.; Scammells, P. J.; Capuano, B. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 718.
- Redenti, S.; Marcovich, I.; De Vita, T.; Pérez, C.; De Zorzi, R.; Demitri, N.; Perez, D. I.; Bottegoni, G.; Bisignano, P.; Bissaro, M.; Moro, S.; Martinez, A.; Storici, P.; Spalluto, G.; Cavalli, A.; Federico, S. *ChemMedChem* **2019**, *14*, 310.
- Dolzhenko, A. V.; Tan, B. J.; Chiu, G. N. C.; Chui, W. K.; Dolzhenko, A. V. *J. Fluorine Chem.* **2015**, *175*, 68.
- Grieco, I.; Bissaro, M.; Tiz, D. B.; Perez, D. I.; Perez, C.; Martinez, A.; Redenti, S.; Mariotto, E.; Bortolozzi, R.; Viola, G.; Cozza, G.; Spalluto, G.; Moro, S.; Federico, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *216*, 113331.
- Dolzhenko, A. V.; Kee Kow, K. *Heterocycles* **2019**, *98*, 175.
- Dolzhenko, A. V.; Dolzhenko, A. V.; Chui, W.-K. *Heterocycles* **2006**, *68*, 1723.
- Hoang, G. L.; Søholm Halskov, K.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 9522.
- Dolzhenko, A. V.; Dolzhenko, A. V.; Chui, W.-K. *Heterocycles* **2007**, *71*, 429.
- Hirata, T.; Twanmoh, L.-M.; Wood, H. B., Jr.; Goldin, A.; Driscoll, J. S. *J. Heterocycl. Chem.* **1972**, *9*, 99.
- Akahoshi, F.; Takeda, S.; Okada, T.; Kajii, M.; Nishimura, H.; Sugiura, M.; Inoue, Y.; Fukaya, C.; Naito, Y.; Imagawa, T.; Nakamura, N. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2985.
- Chabchoub, F.; Rezik, A.; Salem, M. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 2467.
- Bokaldere, R. P.; Grinshtein, V. Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1970**, *6*, 522.
- Junaid, A.; Lim, F. P. L.; Zhou, Y. P.; Chui, W. K.; Dolzhenko, A. V. *Molecules* **2019**, *24*(8), 1453.
- Bokaldere, R. P.; Liepin', A. Ya.; Mazheika, I. B.; Yankovska, I. S.; Liepin'sh, E. E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1973**, *9*, 388.
- Evers, R.; Fischer, E. *J. Prakt. Chem.* **1985**, *327*, 609.
- Langdon, S. P.; Simmonds, R. J.; Stevens, M. F. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 993.
- Caulkett, P. W. R.; Jones, G.; McPartlin, M.; Renshaw, N. D.; Stewart, S. K.; Wright, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 801.
- Tsujikawa, T.; Tatsuta, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 3137.
- Jelene, M.; Kobe, J.; Stanovnik, B.; Tišler, M. *Monatsh. Chem.* **1966**, *97*, 1713.
- Kobe, J.; Stanovnik, B.; Tišler, M. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 3357.

26. Deshpande, R. J.; Rama Rao, A. V. *Synthesis* **1974**, 863.
27. Bakharev, V. V.; Parfenov, V. E.; Ul'yankina, I. V.; Zavodskaya, A. V.; Selezneva, E. V.; Gidaspov, A. A.; Eltsov, O. S.; Slepukhin, P. A. *Tetrahedron* **2014**, 70, 6825.
28. Bakharev, V. V.; Parfenov, V. E.; Ul'yankina, I. V.; Zavodskaya, A. V.; Gidaspov, A. A.; Slepukhin, P. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 1014.
29. Zavodskaya, A. V.; Bakharev, V. V.; Parfenov, V. E.; Gidaspov, A. A.; Slepukhin, P. A.; Isenov, M. L.; Eltsov, O. S. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 1103.
30. Komkov, A. V.; Sukhanova A. A.; Menchikov, L. G.; Zavarzin, I. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2022**, 58, 547.
31. Khidre, R. E.; Salem, M. A.; Ameen, T. A.; Abdelgawad, A. A. M. *Polycyclic Aromat. Compd.* **2023**, 43, 13.
32. Mphahlele, M. J. *Molecules* **2022**, 27, 7985.
33. Kaur, N.; Yadav, N.; Verma, Y. *Synth. Commun.* **2023**, 53, 577.
34. Golovina, O. V.; Bakharev, V. V.; Golovin, E. V.; Parfenov, V. E.; Slepukhin, P. A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 3858.
35. Bekircan, O.; Kükük, M.; Kahveci, B.; Kolayli, S. *Arch. Pharm.* **2005**, 338, 365.
36. Berecz, G.; Pongó, L.; Kövesdi, I.; Reiter, J. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, 39, 327.
37. Kalinin, D. V.; Kalinina, S. A.; Dolzhenko, A. V. *Heterocycles* **2013**, 87, 147.
38. Jörg, M.; Agostino, M.; Yuriev, E.; Mak, F.; Miller, N.; White, J.; Scammells, P.; Capuano, B. *Struct. Chem.* **2013**, 24, 1241.
39. Dolzhenko, A. V.; Kalinina, S. A.; Kalinin, D. V. *RSC Adv.* **2013**, 3, 15850.
40. Johnson, S. J. *Synthesis* **1991**, 75.
41. Murdoch, R.; Tully, W. R.; Westwood, R. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, 23, 833.
42. Reddy, N. R.; Reddy, G. M.; Reddy, B. S.; Reddy, P. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, 42, 751.
43. Whitehead, C. W.; Traverso, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 5872.
44. Reddy, P. S. N.; Reddy, V. G. *Synth. Commun.* **1990**, 20, 23.
45. Bel'skaya, N. P.; Zvereva, E. E.; Babushkina, L. A.; Bakulev, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2000**, 36, 1066.
46. Foley, L. H.; Wang, P.; Dunten, P.; Ramsey, G.; Gubler, M.-L.; Wertheimer, S. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 3607.
47. Witty, D. R.; Bateson, J. H.; Hervieu, G. J.; Jeffrey, P.; Johnson, C. N.; Muir, A. I.; O'Hanlon, P. J.; Stemp, G.; Stevens, A. J.; Thewlis, K. M.; Wilson, S.; Winborn, K. Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 4865.
48. Kalinina, S. A.; Kalinin, D. V.; Dolzhenko, A. V. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 5537.
49. Sachdeva, N.; Dolzhenko, A. V.; Chui, W. K. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 4586.
50. Ganai, A. M.; Pathan, T. K.; Sayyad, N.; Kushwaha, B.; Kushwaha, N. D.; Tzakos, A. G.; Karpoornath, R. *RSC Adv.* **2022**, 12, 2102.
51. Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, 42, 339.
52. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.* **2008**, A64, 112.
53. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, C71, 3.
54. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, N. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09, Revision A.1*; Gaussian, Inc.: Wallingford, 2009.
55. Keith, T. A. *AIMAll*; TK Gristmill Software: Overland Park KS, 2016.