

[1,2,4]Триазоло[1,5-*d*][1,2,4]триазины (микрообзор)

Алексей П. Криночкин^{1,2*}, Дмитрий С. Копчук^{1,2},
Григорий В. Зырянов^{1,2}, Олег Н. Чупахин^{1,2}

¹ Кафедра органической и биомолекулярной химии, Химико-технологический институт, Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия; e-mail: a.p.krinochkin@urfu.ru

² Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН, ул. С. Ковалевской, 22 / Академическая, 20, Екатеринбург 620990, Россия

Поступило 10.05.2020
Принято 1.06.2020



В микрообзоре приведены все представленные к настоящему моменту в литературе методы получения [1,2,4]триазоло[1,5-*d*][1,2,4]триазинов, включающие достройку триазинового цикла к триазольному или построение триазольного цикла на основе триазинового.

Введение

[1,2,4]Триазоло[1,5-*d*][1,2,4]триазины являются азааналогами пуриновых оснований.¹ Подобные соединения зачастую показывают биологическую активность различных видов. Так, препарат триазавирин² показал хорошую противовирусную активность,³ а его деазааналог – антидиабетическую.⁴ Кроме того, они могут выступать в качестве ценных строительных блоков для синтеза

более сложных многоядерных молекул.^{5,6} При этом следует отметить, что количество синтетических подходов к подобным соединениям к настоящему времени довольно ограничено и обычно включает в себя или достройку триазинового цикла к триазольному, или построение триазольного цикла на основе триазинового.



Алексей П. Криночкин, кандидат химических наук (2019, Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина). Его научные интересы включают химию гетероциклических соединений, супрамолекулярную химию и молекулярное распознавание, фотохимию и координационную химию.



Григорий В. Зырянов, профессор РАН, доктор химических наук (2012, Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина). Его текущие научные интересы включают разработку новых подходов и методов PASE в синтетической органической химии, зеленую химию, координационную химию, фотохимию, супрамолекулярную химию и хемосенсоры.



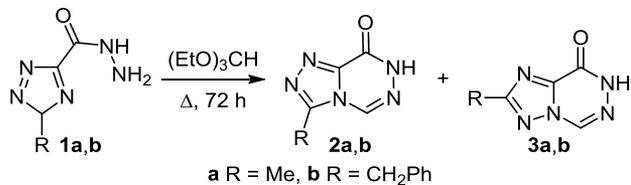
Дмитрий С. Копчук, доктор химических наук (2019, Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН, Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина). Его текущие научные интересы охватывают развитие новых синтетических подходов к (гетеро)ароматическим соединениям, включая новые би- и терпиридиновые лиганды, замещенные 1,2,4-триазины, хемосенсоры катионов металлов, обнаружение взрывчатых веществ.



Олег Н. Чупахин, доктор химических наук, академик РАН, научный руководитель Института органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН. Его научные интересы включают разработку новых методологий в органическом синтезе, структурный анализ органических соединений, механизмы органических реакций, химию фторорганических соединений, зеленую химию, координационную химию, фотохимию, хемосенсоры, молекулярное распознавание и супрамолекулярную химию.

Достройка триазинового цикла к триазольному

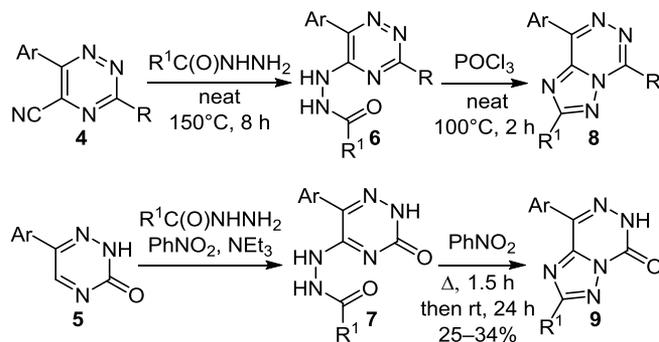
Гидразиды карбоновых кислот являются известными синтонами для построения 1,2,4-триазинового цикла.⁷ При использовании гидразидов соответствующих 1,2,4-триазол-3-карбоновых кислот **1a,b** возможно построение 1,2,4-триазинового цикла, конденсированного с триазольным.⁸ Источником дополнительного атома углерода выступает ортомуравьиный эфир, в результате взаимодействия образуется смесь непосред-



ственного продукта циклизации **2a,b** и изомерного продукта перегруппировки Димрота **3a,b**.

Циклизация N'-(1,2,4-триазин-5-ил)карбогидразидов

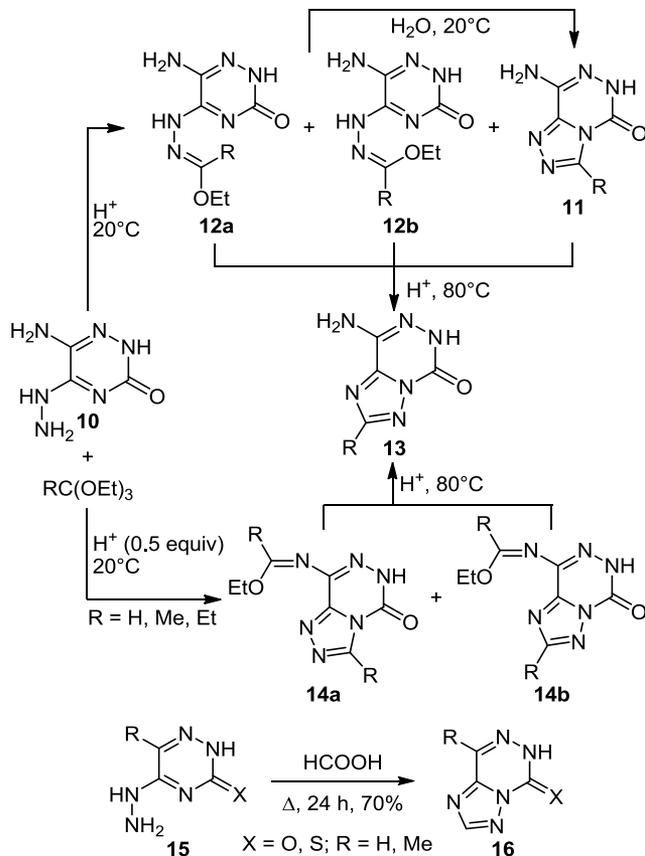
Возможно также построение триазольного цикла на основе триазинового. В частности, для этого могут быть использованы 1,2,4-триазины с фрагментом гидразида карбоновой кислоты в положении 5. Последние могут быть получены как *inco*-замещением цианогруппы в соединениях **4**,^{9,10} так и посредством нуклеофильного замещения водорода в соединениях **5**.¹¹ Следующим шагом на пути к желаемому продукту является циклизация интермедиатов **6** и **7** через внутримолекулярную нуклеофильную атаку циклического гетероатома N-4 на карбонильную группу с последующей дегидратацией при нагревании в присутствии POCl₃ или нитробензола. Первоначальные продукты циклизации в условиях реакции претерпевают перегруппировку Димрота с образованием соединений **8** и **9**.



Ar = Ph, *p*-Tol, 4-MeOC₆H₄; R = Me, Ph, *p*-Tol, 4-FC₆H₄, 2-thienyl
R¹ = C₅H₁₁, Me, Ph, 2-Fur, 2-Ad, 2-Naphth, 3-Py, 4-Py, 3-O₂NC₆H₄,
1-(6-methoxynaphthalen-2-yl)ethyl

Достройка триазольного цикла к 5-гидразинилтриазинам

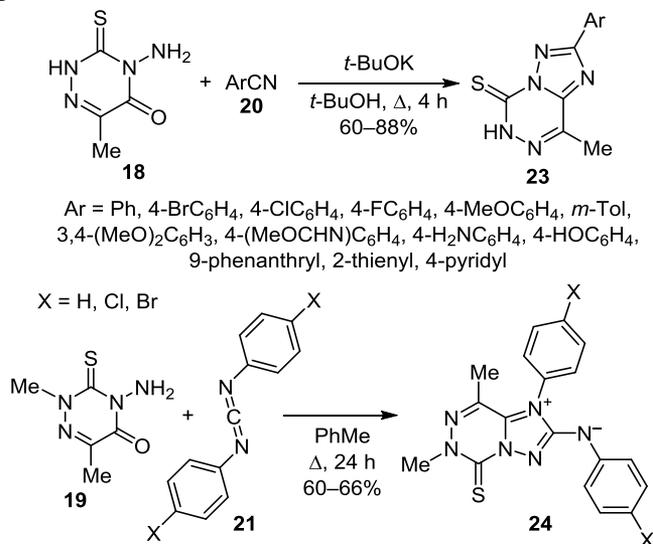
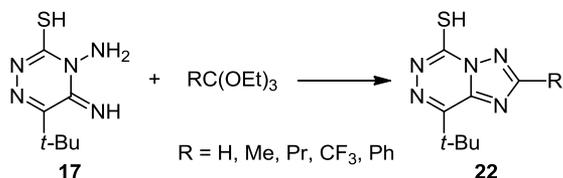
При наличии фрагмента гидразина в положении 5 1,2,4-триазинового цикла на его основе также возможно построение 1,2,4-триазольного цикла за счет взаимодействия с различными ортоэфирами. Например, реакция 6-амино-5-гидразинил-1,2,4-триази-3(2*H*)-она **10** с ортоэфирами протекает при комнатной температуре в присутствии каталитического количества HCl с образованием смеси циклического (соединение **11**) и открытоцепных изомеров (соединения **12a,b**).¹² При перемешивании соединений **12a,b** в H₂O при комнатной температуре происходит их медленное превращение в соединение **11**, а при нагревании смеси продуктов **11**, **12a,b** до 80°C в кислой среде происходит их превращение в продукт **13** через перегруппировку Димрота. Следует отметить, что при использовании 0.5 экв. кислоты продуктами реакции становятся только циклические структуры **14a,b**. При аналогичном нагревании они трансформируются в единственный продукт **13**.



При кипячении в HCOOH соответствующих 1,2,4-триазин-3-(ти)онов **15** также наблюдается замыкание 1,2,4-триазольного цикла и образование соединений **16**.¹³

Анелирование триазольного цикла к N⁴-амино-1,2,4-триазинам

Возможно анелирование 1,2,4-триазольного цикла к триазиновому с использованием готовых связей N–N в составе исходного соединения. Так, реакция 4-амино-6-трет-бутил-5-имино-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-тиола (**17**) с ортоэфирами позволяет получать продукты **22**.¹⁴ В результате взаимодействия 4-амино-1,2,4-триазин-5-онов **18** и **19** с ароматическими нитрилами **20**¹⁵ или карбодиимидами **21**¹⁶ образуются соответственно целевые соединения **23** и **24**, в последнем случае в виде цвиттер-ионов.

**Выводы**

Таким образом, основной стратегией при построении [1,2,4]триазоло[1,5-*d*][1,2,4]триазинов является использование уже существующей связи N–N в составе молекулы триазина; наиболее привлекателен подход через замещение цианогруппы в положении 5

триазина фрагментом гидразидов карбоновых кислот как с точки зрения простоты синтеза, так и с точки зрения возможности широкого варьирования заместителей в различных положениях конечного продукта.

Работа выполнена при поддержке Совета по грантам Президента РФ (грант НШ-2700.2020.3).

Список литературы

- (a) Wierzchowski, J.; Antosiewicz, J. M.; Shugar, D. *Mol. BioSyst.* **2014**, *10*, 2756. (b) Havlicek, L.; Fuksova, K.; Krystof, V.; Orsag, M.; Vojtesek, B.; Strnad, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 5399. (c) Ma, J.; Yoneda, F.; Nagamatsu, T. *Aust. J. Chem.* **2014**, *68*, 203–210.
- (a) Логинова, С. Я.; Борисевич, С. В.; Максимов, В. А.; Бондарев, В. П.; Котовская, С. К.; Русинов, В. Л.; Чарушин, В. Н.; Чупахин, О. Н. *Антибиотики и химиотерапия* **2011**, *56*(1–2), 10. (b) Логинова, С. Я.; Борисевич, С. В.; Русинов, В. Л.; Уломский, Е. Н.; Чарушин, В. Н.; Чупахин, О. Н. *Антибиотики и химиотерапия* **2014**, *59*(1–2), 3. (c) Логинова, С. Я.; Борисевич, С. В.; Русинов, В. Л.; Уломский, Е. Н.; Чарушин, В. Н.; Чупахин, О. Н.; Сорокин, П. В. *Антибиотики и химиотерапия* **2015**, *60*(5–6), 8. (d) Логинова, С. Я.; Борисевич, С. В.; Максимов, В. А.; Бондарев, В. П.; Котовская, С. К.; Русинов, В. Л.; Чарушин, В. Н. *Антибиотики и химиотерапия* **2007**, *52*, 18.
- (a) Rusinov, V. L.; Ulomskii, E. N.; Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2008**, *57*, 985. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2008**, 967.] (b) Karpenko, I.; Deev, S.; Kiselev, O.; Charushin, V.; Rusinov, V.; Ulomsky, E.; Deeva, E.; Yanvarev, D.; Ivanov, A.; Smirnova, O.; Kochetkov, S.; Chupakhin, O.; Kukhanova, M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, *54*, 2017.
- Rusinov, V. L.; Sapozhnikova, I. M.; Bliznik, A. M.; Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N.; Spasov, A. A.; Vassiliev, P. M.; Kuznetsova, V. A.; Rashchenko, A. I.; Babkov, D. A. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **2017**, *350*, 1600361.
- Montazeri, N.; Heravi, M. M.; Tajfirooz, F.; Nazari, N. *Monatsh Chem.* **2017**, *148*, 691.
- Voinkov, E. K.; Ulomskiy, E. N.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N.; Gorbunov, E. B.; Drokin, R. A.; Fedotov, V. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 1057. [*Химия гетероцикл. соединений* **2015**, *51*, 1057.]
- Saraswathi, T. V.; Srinivasan, V. R. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 2315.
- Legraverend, M.; Lhoste, J. M.; Bisagni, E. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4353.
- Kopchuk, D. S.; Krinochkin, A. P.; Starnovskaya, E. S.; Shtaitz, Ya. K.; Kovalev, I. S.; Zyryanov, G. V.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 509. [*Журн. орган. химии* **2018**, *54*, 502.]
- Krinochkin, A. P.; Kopchuk, D. S.; Giri, K.; Shtaitz, Ya. K.; Starnovskaya, E. S.; Khalymbadza, I. A.; Drokin, R. A.; Ulomsky, E. N.; Santra, S.; Zyryanov, G. V.; Rusinov, V. L.; Chupakhin O. N. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 8202.
- Rusinov, V. L.; Zyryanov, G. V.; Egorov, I. N.; Ulomskii, E. N.; Aleksandrov, G. G.; Chupakhin, O. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, *40*, 85. [*Журн. орган. химии* **2004**, *40*, 94.]
- Lovettele, C. A.; Geagan, K. J. *Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 1345.
- Daunis, J.; Follet, M.; Marzin, C. *Org. Magn. Reson.* **1980**, *13*, 330.
- Eue, L. Jautelat, M.; Ley, K. DE Patent 2236340.
- Heravi, M. M.; Montazeri, N.; Rahimizadeh, M.; Bakavoli, M.; Ghassemzadeh, M. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 1021.
- Molina, P.; Alajarín, M.; Ferao, A.; Lorenzo, A.; Vilaplana, M. J.; Aller, E.; Planes, J. *Heterocycles* **1988**, *27*, 161.