

**E. N. Ulomsky<sup>1,2</sup>, D. N. Lyapustin<sup>1</sup>,  
V. V. Fedotov<sup>1</sup>, O. S. El'tsov<sup>1</sup>, I. M. Sapozhnikova<sup>1</sup>,  
D. N. Kozhevnikov<sup>3</sup>, E. M. Mukhin<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Ural Federal University,  
Mira Str., 28, Ekaterinburg, 620002, Russia*

*E-mail: ulomsky@yandex.ru;*

<sup>2</sup>*Institute of Organic Synthesis  
named I. Ya. Postovskii Ural Division of RAS,  
22 Kovalevskaya Str./20 Akademicheskaya Str.,  
620990, Ekaterinburg, Russia;*

<sup>3</sup>*ZAO NPH VMP, 105 Amundsen's Str., Ekaterinburg, Russia*

## **The features of nucleophilic substitution of the nitro group in 4-alkyl-6-nitro-1,2,4-triazolo[5,1-c][1,2,4]triazines**

The nucleophilic substitution of the nitro group of 4-alkyl-6-nitro-4,7-dihydro-1,2,4-triazolo[5,1-c][1,2,4]triazine-7-ones on the example of interaction with morpholine was studied. It is established that under the action of excess cycloalkylimine at room temperature the unusual easy disclosure of triazine cycle with the formation of sterically hindered hydrazones occurs which are the key intermediates for further transformations. The carrying of reaction at elevated temperatures leads to the formation of products of substitution of the nitro group with the amine and also with morpholyl hydrazones which are the products of hydrolysis of amides of hydrazones and subsequent decarboxylation. Thus, the nucleophilic substitution of the nitro group in the described triazolotriazines flows through the ANRORC mechanism.

**Key words:** nucleophilic substitution; ANRORC; the transformation of 4-alkyl-6-nitro-1,2,4-triazolo[5,1-c][1,2,4]triazine-7-ones; morpholine.

Received: 13.02.2017; accepted: 20.02.2017; published: 14.04.2017.

**Е. Н. Уломский<sup>1,2</sup>, Д. Н. Ляпустин<sup>1</sup>, В. В. Федотов<sup>1</sup>,  
О. С. Ельцов<sup>1</sup>, И. М. Сапожникова<sup>1</sup>,  
Д. Н. Кожевников<sup>3</sup>, Е. М. Мухин<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Уральский федеральный университет,  
620002, Россия, Екатеринбург, ул. Мира, 28;*

*E-mail: ulomsky@yandex.ru*

<sup>2</sup>*Институт органического синтеза имени И. Я. Постовского УрО РАН,  
620990, Россия, Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 20–22;*

<sup>3</sup>*ЗАО НПХ ВМП, Россия, Екатеринбург, ул. Амундсена, 105*

*E-mail: dnk@fmp.ru*

## Особенности нуклеофильного замещения нитрогруппы в 4-алкил-6-нитро-1,2,4- триазоло[5,1-с][1,2,4]триазилах

Исследовано нуклеофильное замещение нитрогруппы в 4-алкил-6-нитро-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-7-онах на примере взаимодействия с морфолином. Установлено, что под действием избытка циклоалкилимина при комнатной температуре происходит необычно легкое раскрытие триазинового цикла с образованием пространственно затрудненных гидразонов – ключевых интермедиатов для дальнейших превращений. Проведение реакции при повышенных температурах приводит к образованию продуктов замещения нитрогруппы амином, а также морфолилгидразонов – продуктов гидролиза амидов гидразонов и последующего декарбоксилирования. Таким образом, нуклеофильное замещение нитрогруппы в описанных триазолотриазилах протекает по механизму ANRORC.

**Ключевые слова:** нуклеофильное замещение; ANRORC; превращение 4-алкил-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-онов; морфолин.

Поступило: 13.02.2017; принято: 20.02.2017; опубликовано: 14.04.2017.

© Ulomsky E. N., Lyapustin D. N., Fedotov V. V., El'tsov O. S., Sapozhnikova I. M., Kozhevnikov D. N., Mukhin E. M., 2017

### Introduction

The nucleophilic substitution of easily leaving groups is one of the major synthetic approaches in the construction of organic compounds. The principles of nucleophilic heteroaromatic transformations are few and well known. The first of the conventional mechanisms of the type SNHet is ipso-substitution of easily leaving groups and hydrogen [1, 2]. Another variant of the substitutive functionalization on the principle of FGI are the transformations on arine mechanism (E, A) [3, 4]. Finally, chronologically the last of the studied processes of substitution by nucleophiles is ANRORC – multistage process involving in the first stage the disclosure of azine by nucleophile [5]. In fact, the disclosure of azines under the action of N-nucleophiles

are not uncommon [6–8], however not all of these transformations culminate in the substitution of leaving group and reverse cyclization. In the present work we have given the results of the study of the main stages of the transformation of 4-alkyl-6-nitro-1,2,4-triazolo[5,1-с][1,2,4]triazine-7-ones under the action of morpholine and the nature of substitution of the nitro group according to the ANRORC type was installed.

Previously, we described the reaction of 4-alkyl-6-nitro-1,2,4-triazolo[5,1-с][1,2,4]triazine-7-ones in the substitution of the nitro group under the action of N-, O-, S – and C-nucleophiles [9], but the sequence of transformations remains obscure. In this study we investigated the features of substitution of nitro group in

4-alkyl-6-nitro-1,2,4-triazolo[5,1-c][1,2,4]triazine-7-ones (1) containing methyl (1a) and *tert*-butyl fragments (1b) in the cycle triazine, creating a minimum and maximum steric effect to determine its effect on the reaction.

The nucleophile was used N-morpholine as the least reactive reagent, allowing us to identify key intermediates. We have found that under the action of three-fold excess of morpholine at room temperature the unusual for stable nitrous heterocycles disclosure of triazine cycle with the formation of adducts with the structure of the hydrazones (2) occurs.

The compounds (2) are sustainable, so that their structure is set on the basis of NMR spectroscopy data and elemental

analysis (see experimental part). On the other hand, to obtain the holistic integral data of chromatography-mass spectrometry for compounds (2) failed because the hydrazones are converted to the parent compounds (1) and this occurs in the conditions column chromatography on silica gel.

A common feature of the  $^1\text{H}$  NMR spectra for compounds (2) is the unusual differentiation of the proton signals of the amide fragment, where all eight protons are magnetically nonequivalent (Fig. 1). Such spectral pattern is determined first of all by the peculiarities of the spatial structure of the whole hydrazone fragment of the compounds (2).

Another common feature for the hydrazones (3) is the differentiation of signals

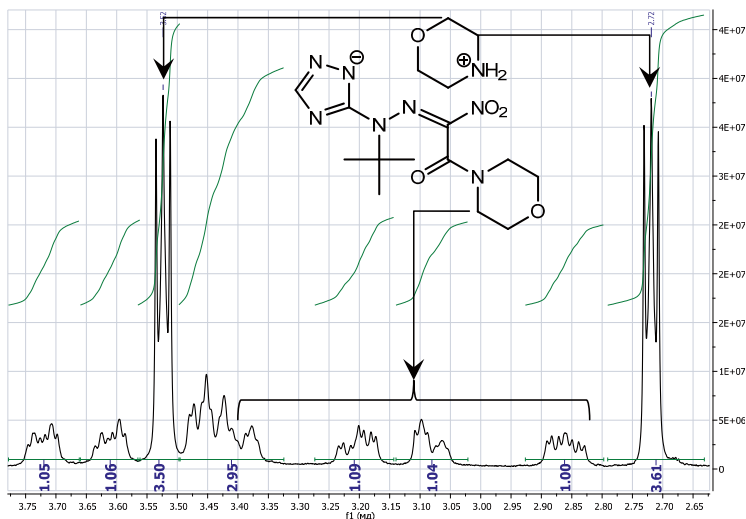
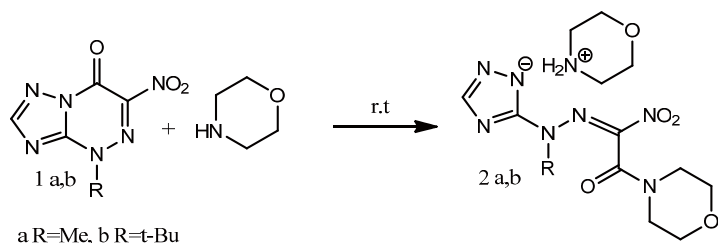


Fig. 1. The fragment of  $^1\text{H}$  NMR spectrum of 1'-(1'',2'',4''-triazolyl-3'')-1'-*tert*-butylhydrazone-1-morpholinyl-2-nitroethanone morpholine (2b)

morpholine-amide fragment in the spectrum of  $^{13}\text{C}$  NMR. The number of carbon resonance peaks in the spectrum belonging to this doubled fragment (Fig. 2) are doubled.

The spectral correlation pattern HMBC of  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  NMR of hydrazone (3b) confirms the attributed structure, because obviously the interaction of protons of morpholine-amide fragment as with unequal C-atoms cycloalkylamine as and carbonyl (Fig. 3).

Another aspect of the studied transformations was the nucleophilic substitution of the nitro group. Thus, the heating of triazolothiadiazoles (1) in excess morpholine leads to the formation of two products (3) and (4) in comparable proportions.

The data of chromato-mass spectrometry of the reaction masses show the presence of the N-nitrosomorpholine, the product of substitution of the nitro group (3) and product of substitution of decarboxylation (4). The structure of 4-alkyl-6-morpholyl-1,2,4-triazolo[5,1-c][1,2,4]triazine-7-ones (3) is set based on the data of  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy and elemental analysis (see experimental part). The structure of 1'-(1'',2'',4''-triazolyl-3'')-1'-alkylhydrazone-morpholylmethane (4) is also identified on the basis of data  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy and elemental analysis (see experimental part). In the  $^1\text{H}$  NMR spectra of compounds (4) is the characteristic resonant peak in region 7,7 m. d. corresponding to the resonance of formyl proton, a

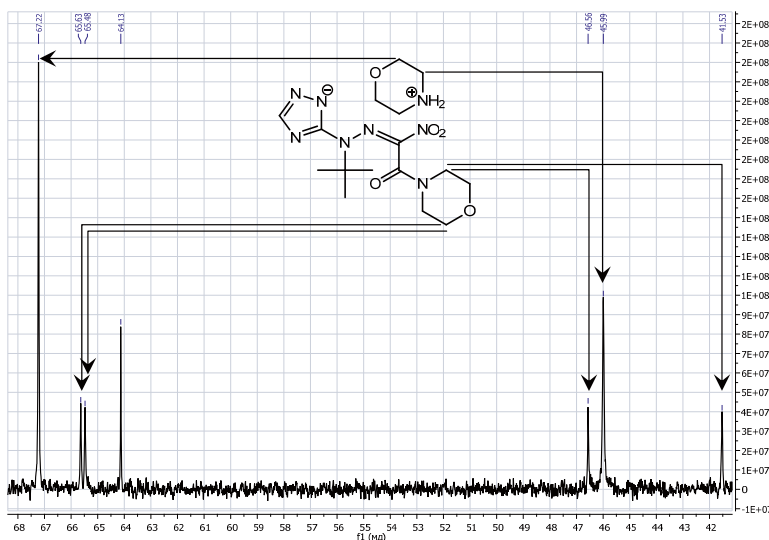
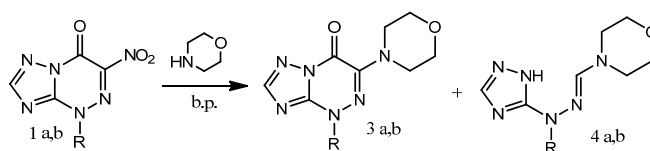


Fig. 2. The fragment of the  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of 1'-(1'',2'',4''-triazolyl-3'')-1'-tert-butylhydrazone-1-morpholinyl-2-nitroethanone morpholine (2b)

singlet proton of the triazole ( $\delta$  7.5 m. d.) and a broadened signal of heterocyclic NH group ( $\delta$  12 m. d.). The possibility of formation of hydrazone (4) is due to two features of the reaction mechanism, including the disclosure of triazolothiadiazole structure and the allocation of water under the formation of nitrosomorpholine, causing hydrolysis of the amide (2) followed by decarboxylation.

### The experimental part

NMR spectra  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  were recorded on the spectrometer Bruker Avance II spectrometer (400 MHz for  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$ ) in  $\text{DMSO-}D_6$ , internal standard for  $^1\text{H}$  NMR spectra is TMS. Elemental analyses were performed on SSPA automatic analyzer «Carlo Erba 1108». IR spectra were recorded on the Fourier-IR spectrometer «Bruker Alpha, ZnSe». The data on gas chromatography-mass spectrometry were obtained on a gas chromatography-mass spectrometer «GCMS-QP2010 Ultra» (Shimadzu, Japan, 2013). Monitoring for the

Thus, it is established that the nucleophilic substitution of the nitro group in 4-alkyl-6-nitro-1,2,4-triazolo[5,1-c][1,2,4]triazine-7-ones is not the type of ipso-substitution and in accordance with the ANRORC mechanism, including the disclosure of triazine cycle under the action of nucleophile, substitution of the nitro group with the formation of nitrosomorpholine and subsequent cyclization.

progress of reactions and purity of synthesized compounds was performed by TLC on plates «Sorbfil» (firm ZAO «Sorbpolimer») in the system ethyl acetate. For preparative column chromatography the same eluent and silica gel Sigma-Aldrich 60 Å were used. 4-Methyl-6-nitro-4,7-dihydro-1,2,4-triazolo[5,1-c][1,2,4]triazine-7-one is obtained by the method described in [10].

#### 4-*tert*-Butyl-6-nitro-4,7-dihydro-1,2,4-triazolo[5,1-c][1,2,4]triazine-7-one (1b)

20 mmol of 6-nitro-4,7-dihydro-1,2,4-triazolo[5,1-c][1,2,4]triazine-7-one in 10 ml

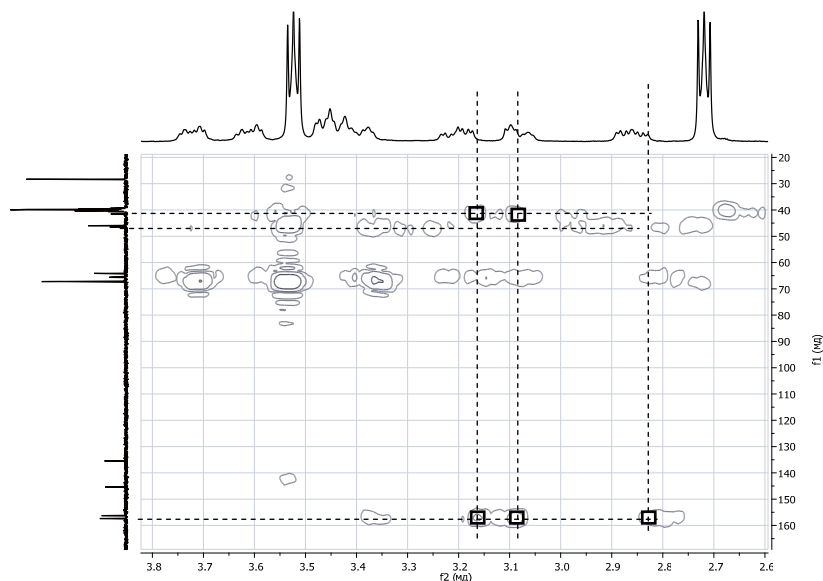


Fig. 3. The fragment of the HMBC correlation spectrum  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  NMR of compound (3b)

trifluoroacetic acid were suspended, 20 mmol of *tert*-butanol were added and were heated with the reflux condenser at 80 °C within 2 hours. The solution is evaporated in vacuum, 10 ml of ethanol added and again evaporated. The residue was triturated with 15 ml of *tert*-butylmethyl ether, filtered and dried. Yield 2.4g (46 %).

The <sup>1</sup>H-NMR spectrum, δ, m. d.: 1.77 (9H, s, 4-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 8,63 (1H, s, 2-N). The <sup>13</sup>C NMR spectrum, δ, m. d.: 13,60 (C2'); 42,42 (C1'); 140,94 (C-NO<sub>2</sub>); 141,85 (C=O); 152,36 (C3a); 166,99 (C2).

The IR spectrum ν, cm<sup>-1</sup>: 3125, 2999, 2948, 1737, 1549, 1522, 1466, 1447, 1355, 1263, 1229, 1173, 1151, 987, 920, 889, 793, 758, 743, 723, 704, 639, 517. The mass spectrum m/z: m/z: 238 (M+), 223, 208, 180, 166, 152, 108, 96, 70, 57, 41.

Elemental analysis (calculated molecular formula, found, %): C – 40,34; H – 4,20; N – 35,29; O – 20,17. C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>. C – 40,50; H – 4,09; N – 35,32; O – 20,09.

#### **1'-(1'',2'',4''-Triazolyl-3'')-1'-methylhydrazono-1-morpholinyl-2-nitroethanone morpholinium (2a)**

A mixture of 2.5 mmol (1a) and 7.5 mmol morpholine was stirred at room temperature for 15 minutes. 3 ml of *tert*-butylmethyl ether was added and filtered. The yield of 0.81 g (86,5 %). The <sup>1</sup>H-NMR spectrum, δ, m. d.: 2,68 (4H, t, N-CH<sub>2</sub>); 3,29–3,72 (8H, m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 3,50 (4H, t, CH<sub>2</sub>-O), 3,66 (3H, s, 1'-CH<sub>3</sub>); 8,41 m. d. (1H, s, 2-H).

The <sup>13</sup>C NMR spectrum, δ, m. d.: 38,15 (N-CH<sub>3</sub>), 41,87; 46,44 (O=C-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 45,06 (C3<sup>V</sup>); 65,29; 65,36 (O=C-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 66,20 (C2<sup>IV</sup>); 135,44 (C-NO<sub>2</sub>); 144,95 (C5<sup>II</sup>); 158,93 (C=O); 161,08 (C3<sup>II</sup>).

The IR spectrum ν, cm<sup>-1</sup>: 2963, 2917, 2858, 1924, 1652, 1599, 1566, 1524, 1430, 1322, 1274, 1253, 1215, 1115, 1094, 1011, 939, 887, 861,

847, 820, 723, 694, 665, 612, 564. Elemental analysis (calculated molecular formula, found, %) C – 42,16; H – 5,95; N – 30,27; O – 21,62. C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub>. C – 42,03; H – 5,87; N – 30,35; O – 21,75.

#### **1'-(1'',2'',4''-Triazolyl-3'')-1'-tert-butylhydrazono-1-morpholinyl-2-nitroethanone morpholinium (2b)**

The mixture of 3 mmol (1b) and 9 mmol morpholine at room temperature were stirred for 15 min, 5 ml of *tert*-butyl methyl ether were added and filtered. The yield of 0.84 g (67,8 %).

The <sup>1</sup>H-NMR spectrum, δ, m. d.: 1,39 (9H, s, 4-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 2,70–3,76 (16H, m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 2,72 (4H, t, N-CH<sub>2</sub>); 3,52 (4H, t, CH<sub>2</sub>-O); 8,44 m. d. (1H, s, 2-H).

The <sup>13</sup>C NMR spectrum, δ, m. d.: 28,32 (C2<sup>III</sup>); 41,53; 46,56 (O=C-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 45,99 (C3<sup>V</sup>); 64,13 (C1<sup>III</sup>); 65,48; 65,63 (O=C-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 67,22 (C2<sup>V</sup>); 135,47 (C-NO<sub>2</sub>); 145,38 (C5<sup>II</sup>), 156,27 (C3<sup>II</sup>), 157,35 (C=O).

The IR spectrum, ν, cm<sup>-1</sup>: 2978, 2853, 2730, 2208, 2165, 1645, 1585, 1455, 1309, 1279, 1197, 1109, 1019, 877.

The mass spectrum m/z (intensity, %): C327 (M+) 281, 252, 196, 140, 113, 110, 84.

Elemental analysis (calculated molecular formula, found, %): C – 46,60; H – 6,80; N – 27,18; O – 19,42. C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub>. C – 46,66; H – 6,83; N – 26,07; O – 20,44.

#### **4-Methyl-6-morpholin-4,7-dihydro-1,2,4-triazolo[5,1-C][1,2,4]triazine-7-on monohydrate (3a) and 1'-(1'',2'',4''-triazolyl-3'')-1'-methylhydrazonomorpholymethan (4a).**

The mixture of 2 mmol of (1a) and 6 mmol morpholine refluxed for 5 h. When added to the reaction mass 10 ml of a mixture of chloroform: *tert*-butylmethyl ether (1:1) precipitated the product (4a) is filtered. The filtrate is evaporated in vacuo, the products are separated by chromatography.

**4-Methyl-6-morpholyl-4,7-dihydro-1,2,4-triazolo[5,1-c][1,2,4]triazine-7-on monohydrate (3a)** The <sup>1</sup>H-NMR spectrum, δ, m. d.: 3,43 (4H, t, CH<sub>2</sub>-N); 3,78 (4H, t, CH<sub>2</sub>-O); 3,91 (3H, s, 4-CH<sub>3</sub>); 8,09 (1H, sc, 2-H).

The <sup>13</sup>C NMR spectrum: 40,51 (N-CH<sub>3</sub>); 47,94 (N-CH<sub>2</sub>); 65,59 (CH<sub>2</sub>-O); 143,48 (C6); 146,79 (C=O); 151,13 (C3a); 153,83 (C1).

The mass spectrum m/z (intensity,%): 236 (M+), 209, 193, 179, 151, 123, 110, 96, 83, 69.

Elemental analysis (calculated molecular formula, found, %): C – 45,71; H – 6,67; N – 40,00; O – 7,62. C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>\*H<sub>2</sub>O. C – 42,48; H – 5,59; N – 33,00; O – 18,93.

**1'-(1'',2'',4''-triazolyl-3'')-1'-methylhydrazonomorpholymethan (4a).**

The <sup>1</sup>H-NMR spectrum, δ, m. d.: 3,21 (3H, s, 1'-CH<sub>3</sub>); 3,31 (4H, t, CH<sub>2</sub>-N); 3,64 (4H, t, CH<sub>2</sub>-O); 7,29 (1H, s, 5''-H); 7,59 (1H, s, C-H); 12,10 (1H, br. s, NH).

The <sup>13</sup>C NMR spectrum, δ, m. d.: 37,13 (N-CH<sub>3</sub>); 45,97 (N-CH<sub>2</sub>); 65,71 (CH<sub>2</sub>-O); 149,17 (C5''); 151,13 (C1'''); 158,80 (C3'').

The IR spectrum, ν, cm<sup>-1</sup>: 2970, 2858, 1615, 1567, 1509, 1272, 1236, 1217, 1161, 1113, 1070, 1030, 1009, 950, 739, 615.

The mass spectrum m/z (intensity, %): 210 (M+) 124, 98, 97, 70, 56, 42, 41.

Elemental analysis (calculated molecular formula, found, %): C – 45,71; H – 6,67; N – 40,00; O – 7,62. C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>O. C – 45,59; H – 6,57; N – 40,07; O – 7,77.

**4-tert-Butyl-6-morpholyl-4,7-dihydro-1,2,4-triazolo[5,1-c][1,2,4]triazine-7-one monohydrate (3b) and 1'-(1'',2'',4''-triazolyl-3'')-1'-tert-butylhydrazonomorpholymethan (4b)**

Make a mixture of 2 mmol (1b) and 6 mmol morpholine and is boiled for 5 hours. The reaction mass is evaporated to dryness in vacuum. The products are separated chromatographically on silica gel.

**4-tert-Butyl-6-morpholyl-4,7-dihydro-1,2,4-triazolo[5,1-c][1,2,4]triazine-7-one (3b).**

The <sup>1</sup>H-NMR spectrum, δ, m. d.: 1,27 (9H, s, C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 3,36 (4H, t, CH<sub>2</sub>-N); 3,65 (4H, t, CH<sub>2</sub>-O); 8,12 (1H, sc, 2-H).

The mass spectrum m/z (intensity, %): 278 (M+), 222, 207, 195, 179, 165, 137, 111, 82.

Elemental analysis (calculated molecular formula, found, %): C – 48,65; H – 6,76; N – 28,38; O – 16,22. C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>\*H<sub>2</sub>O. C – 48,59; H – 28,42; N – 28,42; O – 16,25.

**1'-(1'',2'',4''-triazolyl-3'')-1'-tert-butylhydrazonomorpholymethan (4b).**

The <sup>1</sup>H-NMR spectrum, δ, m. d.: 1,26 (9H, s, 1'-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 3,35 (4H, t, CH<sub>2</sub>-N); 3,61 (4H, t, CH<sub>2</sub>-O); 7,52 (1H, s, 5''-H); 7,73 (1H, s, C-H); 12,04 (1H, br.s., NH).

The <sup>13</sup>C NMR spectrum, δ, m. d.: 27,48 (C2'''); 45,64 (N-CH<sub>2</sub>); 59,16 (C1'''); 65,81 (CH<sub>2</sub>-O); 149,35 (C3''); 159,58 (C5''); 163,25 (C1'').

The IR spectrum, ν, cm<sup>-1</sup>: 2971, 2860, 1610, 1554, 1533, 1502, 1237, 1199, 1112, 1068, 1030, 962, 870, 726, 645.

The mass spectrum m/z (intensity, %): 252 (M+), 196, 195, 140, 113, 110, 84, 83, 57.

Elemental analysis (calculated molecular formula, found, %): C – 52,38; H – 7,94; N – 33,33; O – 6,35. C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O. C – 52,29; H – 8,02; N – 33,41; O – 6,28.

## Введение

Нуклеофильное замещение легко уходящих групп является одним из важнейших синтетических подходов в построении органических соединений. Принципы нуклеофильных гетероароматических превращений немногочисленны и хорошо известны. Первым из общепринятых механизмов типа  $S_N\text{Het}$  является ипсо-замещение легкоуходящих групп и водорода [1, 2]. Другим вариантом заместительной функционализации по принципу FGI являются превращения по ариновому механизму (E, A) [3, 4]. Наконец, хронологически последним из исследованных процессов замещения нуклеофилами является ANRORC – многостадийный процесс, включающий на первой стадии раскрытие азина нуклеофилом [5]. В действительности раскрытие азинов при действии N-нуклеофилами встречается нередко [6–8], однако не все эти превращения завершаются замещением уходящей группы и обратной циклизацией. В настоящей работе нами приведены результаты исследования основных этапов превращения 4-алкил-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-7-нов под действием морфолина и установлен характер замещения нитрогруппы по типу ANRORC.

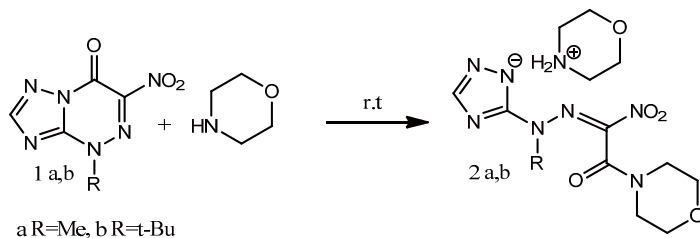
Ранее нами описаны реакции 4-алкил-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-с]

[1,2,4]триазин-7-нов в замещении нитрогруппы под действием N-, O-, S- и C-нуклеофилов [9], однако сама последовательность превращений осталась неочевидной. В настоящей работе нами исследованы особенности замещения нитрогруппы в 4-алкил-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-7-нах (1), содержащих в триазиновом цикле метильный (1a) и *tert*-бутильный фрагменты (1b), создающих минимальный и максимальный стерический эффект для определения его влияния на протекание реакции.

В качестве N-нуклеофила использован морфолин как наименее реакционноспособный реагент, позволяющий выделить ключевые полупродукты.

Нами установлено, что под действием трехкратного избытка морфолина при комнатной температуре происходит необычное для стабильных азотистых гетероциклов раскрытие триазинового цикла с образованием аддуктов со структурой гидразонов (2).

Соединения (2) являются устойчивыми настолько, что их структура установлена на основании данных ЯМР спектроскопии и элементного анализа (см. экспериментальную часть). С другой стороны, получить для соединений (2) целостные данные хроматомакс-спектрометрии не удалось, поскольку гидразоны





превращаются в исходные соединения (1), что происходит и в условиях колоночной хроматографии на силикагеле.

Общей особенностью спектров  $^1\text{H}$  ЯМР для соединений (2) является необычная дифференциация протонных сигналов амидного фрагмента, где все восемь протонов оказываются магнитно неэквивалентны (рис. 1). Такая спектральная картина обусловлена, скорее всего, особенностями пространственной структуры всего гидразонного фрагмента соединений (2).

Другой общей особенностью для гидразонов (3) является дифференциация сигналов морфолинового амидного фрагмента в спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМР. Количество углеродных резонансных пиков

в спектре, принадлежащих этому фрагменту, удвоено (рис. 2).

Спектральная корреляционная картина НМВС  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  ЯМР гидразона (3b) подтверждает приписываемое строение, поскольку очевидно взаимодействие протонов морфолинового амидного фрагмента как с неэквивалентными С-атомами циклоалкилимина, так и с карбонилем (рис. 3).

Следующим аспектом исследованных превращений стало нуклеофильное замещение нитрогруппы. Так, нагревание триазолотриазинон (1) в избытке морфолина приводит к образованию двух продуктов (3) и (4) в соизмеримом соотношении.

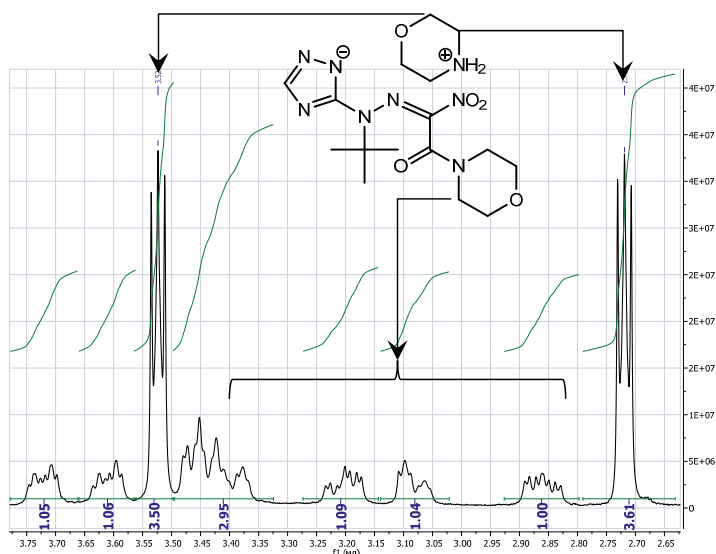
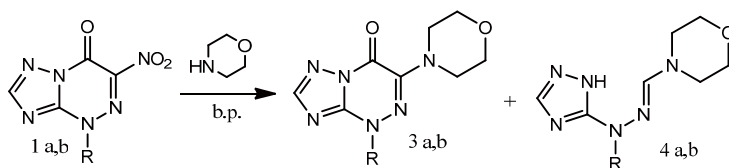


Рис. 1. Фрагмент спектра  $^1\text{H}$  ЯМР 1'-(1'',2'',4''-триазолидил-3'')-1'-*т*-бутилгидразоно-1-морфолинил-2-нитроэтанона морфолина (2b)

Данные хроматомасс-спектрометрии реакционных масс показывают присутствие N-нитрозоморфолина, продукта замещения нитрогруппы (3) и продук-

та замещения – декарбосилирования (4). Строение 4-алкил-6-морфолил1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-7-онов (3) установлено на основании данных

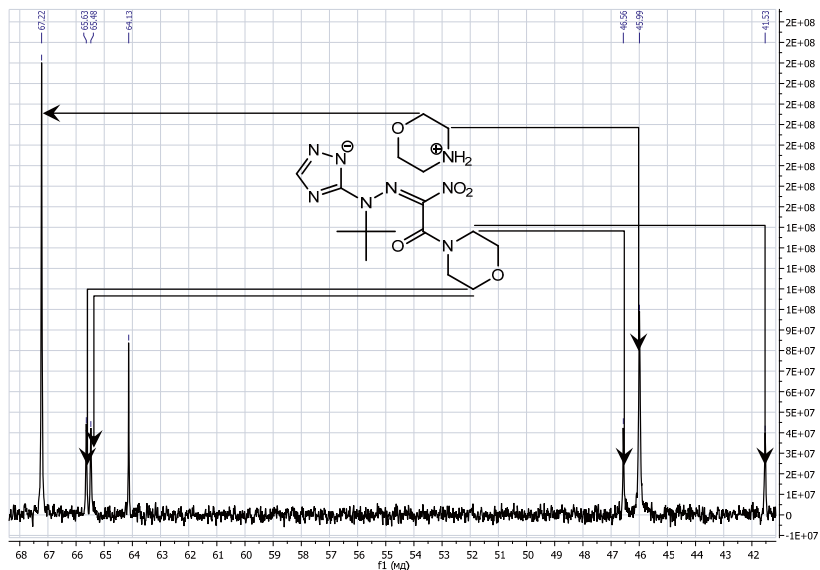


Рис. 2. Фрагмент спектра  $^{13}\text{C}$  ЯМР 1'-(1'',2'',4''-триазолидил-3'')-1'-*трет*-бутилгидразоно-1-морфолил-2-нитроэтанона морфолина (2b)

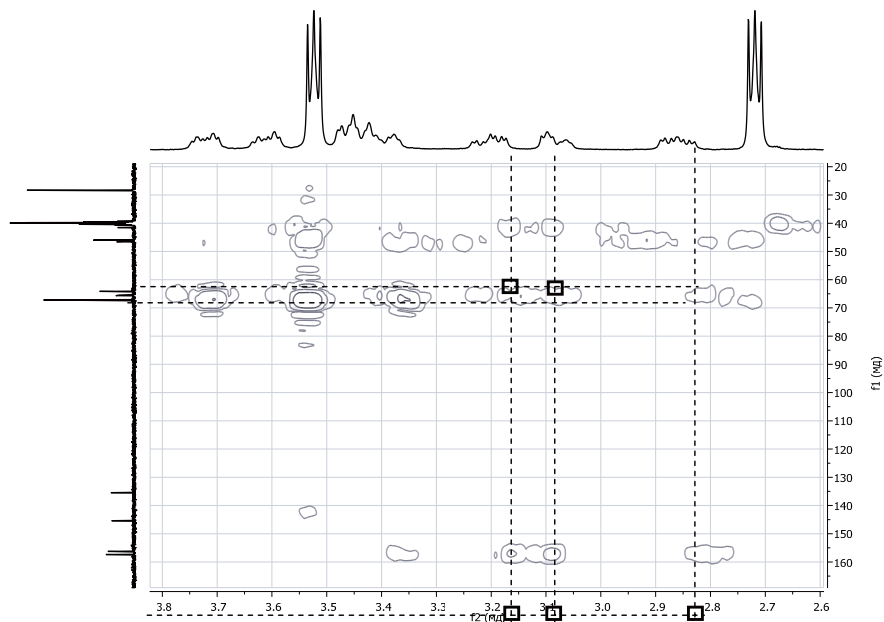


Рис. 3. Фрагмент корреляционного спектра НМВС  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  ЯМР соединения (3b)

$^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии и элементного анализа (см. экспериментальную часть). Структура 1'-(1",2",4"-триазолил-3")-1'-алкилгидразономорфолилметанов (4) также определена на основании данных  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии и элементного анализа (см. экспериментальную часть). В спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР соединений (4) присутствуют характерный резонансный пик в области 7, 7 м. д., соответствующий резонансу формильного протона, синглет триазольного протона ( $\delta$  7,5 м. д.) и уширенный сигнал гетероциклической NH группы ( $\delta$  12 м. д.). Возможность образования гидразона (4) объясняется двумя особенностями механизма реак-

ции, включающего раскрытие триазоло-триазиновой структуры и выделение воды при образовании нитрозоморфолина, вызывающей гидролиз амида (2) с последующим декарбоксилацией.

Таким образом, установлено, что нуклеофильное замещение нитрогруппы в 4-алкил-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-7-нах протекает не по типу ипсозамещения, а в соответствии с ANRORC механизмом, включающим раскрытие триазинового цикла под действием нуклеофила, замещение нитрогруппы с образованием нитрозоморфолина и последующую циклизацию.

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  получены на приборе «Bruker Avance II spectrometer» (400 Мгц для  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ) в ДМСО- $\text{D}_6$ , внутренний стандарт для спектров  $^1\text{H}$  ЯМР – ТМС. Элементные анализы были проведены на автоматическом CHNO анализаторе «Carlo Erba 1108». ИК спектры записаны на ИК-Фурье спектрометре «Bruker Alpha, ZnSe (НПВО)». Данные по хроматомасс-спектрометрии получены на хроматомасс-спектрометре «GCMS-QP2010 Ultra» (Шимадзу, Япония, 2013). Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Sorbfil (фирма ЗАО «Сорбполимер») в системе этилацетат. Для препаративной колоночной хроматографии использовали тот же элюент и силикагель Sigma-Aldrich 60 Å. 4-Метил-6-нитро-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-7-он получен по методике, описанной в работе [10].

**4-трет-бутил-6-нитро-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-7-он (1b)**

Суспендируют 20 ммоль 6-нитро-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-7-она в 10 мл трифторуксусной кислоты, добавляют 20 ммоль трет-бутанола и греют с обратным холодильником при 80 °С в течение 2 ч. Раствор упаривают в вакууме, добавляют 10 мл этанола и снова упаривают. Затирают осадок с 15 мл трет-бутилметилового эфира, фильтруют, сушат. Выход 2,4 г (46 %).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1,77 (9H, с, 4-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 8,63 (1H, с, 2-H).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 13,60 (C2'); 42,42 (C1'); 140,94 (C-NO<sub>2</sub>); 141,85 (C=O); 152,36 (C3a); 166,99 (C2).

ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3125, 2999, 2948, 1737, 1549, 1522, 1466, 1447, 1355, 1263, 1229, 1173, 1151, 987, 920, 889, 793, 758, 743, 723, 704, 639, 517.

Масс-спектр m/z: 238 (M+), 223, 208, 180, 166, 152, 108, 96, 70, 57, 41.

Элементный анализ (рассчитано, брутто-формула, найдено, %): С – 40,34; Н – 4,20; N – 35,29; O – 20,17. C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>, С – 40,50; Н – 4,09; N – 35,32; O – 20,09.

**1'-(1'',2'',4'')-Триазолидил-3'')-1'-метилгидразоно-1-морфолинил-2-нитроэтанон морфолиния (2a)**

Смесь 2,5 ммоль (1a) и 7,5 ммоль морфолина перемешивают при комнатной температуре 15 мин. Добавляют 3 мл *трет*-бутилметилового эфира, фильтруют. Выход 0,81 г (86,5 %).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2,68 (4H, т, N-CH<sub>2</sub>); 3,29–3,72 (8H, м, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 3,50 (4H, т, CH<sub>2</sub>-O), 3,66 (3H, с, 1'-CH<sub>3</sub>); 8,41 м. д. (1H, с, 2-H).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 38,15 (N-CH<sub>3</sub>), 41,87; 46,44 (O=C-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 45,06 (C3<sup>IV</sup>); 65,29; 65,36 (O=C-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 66,20 (C2<sup>IV</sup>); 135,44 (C-NO<sub>2</sub>); 144,95 (C5<sup>II</sup>); 158,93 (C=O); 161,08 (C3<sup>II</sup>).

ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2963, 2917, 2858, 1924, 1652, 1599, 1566, 1524, 1430, 1322, 1274, 1253, 1215, 1115, 1094, 1011, 939, 887, 861, 847, 820, 723, 694, 665, 612, 564.

Элементный анализ (рассчитано, брутто-формула, найдено, %): C – 42,16; H – 5,95; N – 30,27; O – 21,62. C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub>. C – 42,03; H – 5,87; N – 30,35; O – 21,75.

**1'-(1'',2'',4'')-Триазолидил-3'')-1'-трет-бутилгидразоно-1-морфолинил-2-нитроэтанон морфолиния (2b)**

Смесь 3 ммоль (1b) и 9 ммоль морфолина при комнатной температуре перемешивают 15 мин. Добавляют 5 мл *трет*-бутил-метилового эфира и фильтруют. Выход 0,84 г (67,8 %).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1,39 (9H, с, 4-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 2,70–3,76 (16H, м, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 2,72 (4H, т, N-CH<sub>2</sub>); 3,52 (4H, т, CH<sub>2</sub>-O); 8,44 м. д. (1H, с, 2-H).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 28,32 (C2<sup>III</sup>); 41,53; 46,56 (O=C-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 45,99 (C3<sup>V</sup>); 64,13 (C1<sup>III</sup>); 65,48; 65,63 (O=C-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 67,22 (C2<sup>V</sup>); 135,47 (C-NO<sub>2</sub>); 145,38 (C5<sup>II</sup>), 156,27 (C3<sup>II</sup>), 157,35 (C=O).

ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2978, 2853, 2730, 2208, 2165, 1645, 1585, 1455, 1309, 1279, 1197, 1109, 1019, 877.

Масс-спектр m/z (интенсивность, %): 327 (M+) 281, 252, 196, 140, 113, 110, 84.

Элементный анализ (рассчитано, брутто-формула, найдено, %): C – 46,60; H – 6,80; N – 27,18; O – 19,42. C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub>. C – 46,66; H – 6,83; N – 26,07; O – 20,44.

**4-Метил-6-морфолил-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4] триазин-7-он моногидрат (3a) и 1'-(1'',2'',4'')-триазолил-3'')-1'-метилгидразономорфолилметан (4a).**

Смесь 2 ммоль (1a) и 6 ммоль морфолина кипятят 5 ч. При добавлении к реакционной массе 10 мл смеси хлороформ: *трет*-бутилметилового эфира (1:1) выпавший продукт (4a) фильтруют. Фильтрат упаривают в вакууме, продукты разделяют хроматографией.

**4-метил-6-морфолил-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4] триазин-7-он моногидрат (3a)**

Спектр ЯМР,  $\delta$ , м. д.: 3,43 (4H, т, CH<sub>2</sub>-N); 3,78 (4H, т, CH<sub>2</sub>-O); 3,91 (3H, с, 4-CH<sub>3</sub>); 8,09 (1H, с, 2-H).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. (DMCO-D<sub>6</sub>): 40,51 (N-CH<sub>3</sub>); 47,94 (N-CH<sub>2</sub>); 65,59 (CH<sub>2</sub>-O); 143,48 (C6); 146,79 (C=O); 151,13 (C3a); 153,83 (C1).

Масс-спектр m/z (интенсивность, %): 236 (M+), 209, 193, 179, 151, 123, 110, 96, 83, 69.

Элементный анализ (рассчитано, брутто-формула, найдено, %): C – 45,71; H – 6,67; N – 40,00; O – 7,62. C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>\*H<sub>2</sub>O. C – 42,48; H – 5,59; N – 33,00; O – 18,93.

**1'-(1'',2'',4'')-триазолил-3'')-1'-метилгидразономорфолилметан (4a)**

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 3,21 (3H, с, 1'-CH<sub>3</sub>); 3,31 (4H, т, CH<sub>2</sub>-N); 3,64 (4H, т,

CH<sub>2</sub>-O); 7,29 (1H, с, 5<sup>II</sup>-H); 7,59 (1H, с, C-H); 12,10 (1H, уш. с, NH).

Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 37,13 (N-CH<sub>3</sub>); 45,97 (N-CH<sub>2</sub>); 65,71 (CH<sub>2</sub>-O); 149,17 (C5<sup>II</sup>); 151,13 (C1<sup>III</sup>); 158,80 (C3<sup>II</sup>).

ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2970, 2858, 1615, 1567, 1509, 1272, 1236, 1217, 1161, 1113, 1070, 1030, 1009, 950, 739, 615.

Масс-спектр m/z (интенсивность, %): 210 (M+) 124, 98, 97, 70, 56, 42, 41.

Элементный анализ (рассчитано, брутто-формула, найдено, %): C – 45,71; H – 6,67; N – 40,00; O – 7,62. C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>O. C – 45,59; H – 6,57; N – 40,07; O – 7,77.

**4-трет-Бутил-6-морфолил-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4] триазин-7-он моногидрат (3b) и 1'-(1'',2'',4'')-триазолил-3''-1'-трет-бутилгидразономорфолилметан (4b)**

Делают смесь 2 ммоль (1b) и 6 ммоль морфолина и кипятят в течение 5 ч. Реакционную массу упаривают досуха в вакууме. Продукты разделяют хроматографически на силикагеле.

**4-трет-Бутил-6-морфолил-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4] триазин-7-он (3b)**

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1,27 (9H, с, C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 3,36 (4H, т, CH<sub>2</sub>-N); 3,65 (4H, т, CH<sub>2</sub>-O); 8,12 (1H, с, 2-H).

Масс-спектр m/z (интенсивность, %): 278 (M+), 222, 207, 195, 179, 165, 137, 111, 82.

Элементный анализ (рассчитано, брутто-формула, найдено, %): C – 48,65; H – 6,76; N – 28,38; O – 16,22. C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O. C – 48,59; H – 28,42; N – 28,42; O – 16,25.

**1'-(1'',2'',4'')-Триазолил-3''-1'-трет-бутилгидразономорфолилметан (4b)**

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1,26 (9H, с, 1'-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 3,35 (4H, т, CH<sub>2</sub>-N); 3,61 (4H, т, CH<sub>2</sub>-O) 7,52 (1H, с, 5''-H); 7,73 (1H, с, C-H); 12,04 (1H, уш. с, NH).

Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 27,48 (C2<sup>III</sup>); 45,64 (N-CH<sub>2</sub>); 59,16 (C1<sup>III</sup>); 65,81 (CH<sub>2</sub>-O); 149,35 (C3<sup>II</sup>); 159,58 (C5<sup>II</sup>); 163,25 (C1<sup>IV</sup>)

ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2971, 2860, 1610, 1554, 1533, 1502, 1237, 1199, 1112, 1068, 1030, 962, 870, 726, 645.

Масс-спектр m/z (интенсивность, %): 252 (M+), 196, 195, 140, 113, 110, 84, 83, 57.

Элементный анализ (рассчитано, брутто-формула, найдено, %): C – 52,38; H – 7,94; N – 33,33; O – 6,35. C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O. C – 52,29; H – 8,02; N – 33,41; O – 6,28.

## References

1. Linga R. P., Khan S. I., Ponnann P., Tripathi M., Rawat D. S. Design, synthesis and evaluation of 4-aminoquinoline-purine hybrids as potential antiplasmodial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017;126:675–686.
2. Metal Free C-H Functionalisation of Aromatics. Nucleophilic Displacement of Hydrogen / eds V. N. Charushin, O. N. Chupakhin, in *Topics Heterocycl. Chem.* / eds B. U. W. Maes, J. Cossy, S. Polanic, Springer, Switzerland, 2014, 37, 283 p.
3. Ding H., Chen Zh., Zhang C., Xin T., Wang Y., Song H., Jiang Y., Chen Yu., Xu Yo., Tan Ch. Synthesis and Cytotoxic Activity of Some Novel N-Pyridinyl-2-(6-phenylimidazo[2,1-b]thiazol-3-yl)acetamide Derivatives. *Molecules*. 2012;17(4):4703–4716.
4. Tewari S., Chauhan B., Fatima N. Ch. Syntheses and antifilarial profile of 7-chloro-4-(substituted amino) quinolines: a new class of antifilarial agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2000;10(13):1409–1412.

5. Van der Plas H. C. «S<sub>N</sub>(ANRORC) reactions in azaheterocycles containing an “inside” leaving group». *Advances in Heterocyclic Chemistry*. 1999; 74: 9–86.
6. Uliankina I. V., Zavodskaya A. V., Parfenov V. E., Gidaspov A. A., Shiryaev A. K., Selezneva E. V., Bakharev V. V. The alkylation of [1,2,4]triazolo[1,5-a][1,3,5]triazine-7(3H)-ones. *Chemistry of heterocyclic compounds*. 2016;52:1054–1060.
7. Parfenov V. E., Bakharev V. V., Gidaspov A. A., Shiryaev A. K., Slepukhin P. A. Features of the alkylation of 5-aminotoluene tetrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine-7(3H)-ones by the alkyl-halides. *Chemistry of heterocyclic compounds*. 2016;52:1061–1069.
8. Danagulyan G. G., Panosyan G. A., Sahakyan L. G. Recycling of pyrimidine salts to derivatives of 1,2,4 – triazole. *Chemistry of heterocyclic compounds*. 2007;8:1175–1179.
9. Rusinov V. L., Chupakhin O. N., Ulomsky E. N., Petrov A. Y., Sharonov E. A. Nitroazines 9. Features of nucleophilic substitution of the nitro group in dihydrooxazolo[5,1-c][1,2,4] triazines. *Chemistry of heterocyclic compounds*. 1989;2:253–257.
10. Rusinov V. L., Chupakhin O. N., Ulomski E. N., Rusinov G. L., Chernyshev A. I., Aleksandrov G. G. Nitrazines 7. Alkylation of 6-nitro-7-oxo-4,7-dihydrooxazolo[5,1-c][1,2,4] triazines and determination of the structure of the reaction products. *Chemistry of heterocyclic compounds*. 1987;11:1543–1550.

**Cite this article as (как цитировать эту статью):**

Ulomsky E. N., Lyapustin D. N., Fedotov V. V., El'tsov O. S., Sapozhnikova I. M., Kozhevnikov D. N., Mukhin E. M. The features of nucleophilic substitution of the nitro group in 4-alkyl-6-nitro-1,2,4-triazolo[5,1-c][1,2,4]triazines. *Chimica Techno Acta*. 2017;4(1):11–24.