

**A. P. Krinochkin<sup>1,2</sup>, D. S. Kopchuk<sup>1,2</sup>,  
E. S. Starnovskaya<sup>1</sup>, Ya. K. Shtaiz<sup>1</sup>, A. F. Khasanov<sup>1</sup>,  
I. S. Kovalev<sup>1</sup>, O. S. Taniya<sup>1</sup>, G. V. Zyryanov<sup>1,2</sup>,  
V. L. Rusinov<sup>1,2</sup>, O. N. Chupakhin<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Ural Federal University,

19 Mira St., Ekaterinburg, 620002, Russia

Tel./Fax: +7 (343) 375-45-01

<sup>2</sup>Postovsky Institute of Organic Synthesis UB RAS,

22 Kovalevskaya St. / 20 Akademicheskaya St.,

Ekaterinburg, 620990, Russia

Tel./Fax: +7 (343) 369-30-58,

E-mail: dkopchuk@mail.

## **The synthesis of 1,2,4-triazines bearing the residues of higher alcohols in the 5-position via the *ipso*-substitution of cyano group under the solvent-free conditions**

A convenient method for the obtaining of 3,6-diaryl-1,2,4-triazines substituted with residues of higher alcohols in the position of C5 via the *ipso*-substitution of cyano group in under the solvent free conditions was reported. This method indicates a new example for the functionalization of the 1,2,4-triazines via the substitution of the cyano group.

**Keywords:** 1,2,4-triazines; higher alcohols; *ipso*-substitution; cyanogroup; solvent-free reactions

Received: 12.05.2017; accepted: 24.05.2017; published: 14.07.2017.

**А. П. Крinoчкин<sup>1,2</sup>, Д. С. Копчук<sup>1,2</sup>,  
Е. С. Старновская<sup>1</sup>, Я. К. Штайц<sup>1</sup>, А. Ф. Хасанов<sup>1</sup>,  
И. С. Ковалев<sup>1</sup>, О. С. Тания<sup>1</sup>, Г. В. Зырянов<sup>1,2</sup>,  
В. Л. Русинов<sup>1,2</sup>, О. Н. Чупахин<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Уральский федеральный университет,

ул. Мира, 19, г. Екатеринбург, 620002, Россия

Тел./факс: +7 (343) 375-45-01

<sup>2</sup>Институт органического синтеза

им. И. Я. Постовского УрО РАН

ул. Ковалевской, 22 / ул. Академическая, 20,

г. Екатеринбург, 620990, Россия

Тел./факс: +7 (343) 369-30-58.

E-mail: dkopchuk@mail.ru

## Получение 1,2,4-триазинов с остатками высших спиртов в положении 5 в результате *ипсо*-замещения цианогруппы в отсутствие растворителя

Предложен удобный метод получения 3,6-диарил-1,2,4-триазинов, имеющих в положении 5 остатки высших спиртов, в результате *ипсо*-замещения цианогруппы в отсутствие растворителя. Данный метод является новой модификацией замещения цианогруппы с целью функционализации 1,2,4-триазинового ядра.

**Ключевые слова:** 1,2,4-триазины; высшие спирты; *ипсо*-замещение; цианогруппа, реакции в отсутствие растворителя.

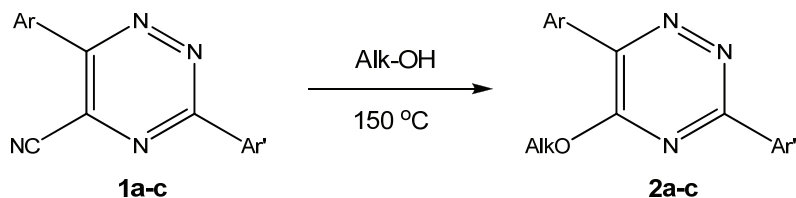
Поступило: 12.05.2017; принято: 24.05.2017; опубликовано: 14.07.2017.

© Krinochkin A. P., Korchuk D. S., Starnovskaya E. S., Shtaitz Ya. K., Khasanov A. F., Kovalev I. S., Taniya O. S., Zyryanov G. V., Rusinov V. L., Chupakhin O. N., 2017

### Results and discussion

5-Alkoxycontaining 1,2,4-triazines are of practical interest as receptors of gene expression [1] and inhibitors of enzymes of the MTH1-type in the treatment of cancer [2]. In order to obtain these compounds the following synthetic approaches were previously proposed: the alkylation of the hydroxyl group in the corresponding position of the 1,2,4-triazine [1, 3–6], and the *ipso*-substitution of a chlorine atom [7–9], trichloromethyl group [10], methylthio group [11] or fluorine atom [12]. The *ipso*-substitution of a cyanogroup deserves a special attention because 5-cyano-1,2,4-triazines are highly affordable compounds due to previously developed convenient method of obtaining them by using the direct nucleophilic

substitution of hydrogen in the series of 1,2,4-triazine-4-oxides [13]. The different variations of the *ipso*-substitution of a cyanogroup are reported in a literature [14–21]. Typically, mineral or organic bases (potassium hydroxide, sodium alcoholate, sodium hydride, triethylamine) were used in this reaction. Additionally, there are examples of heating of the starting 5-cyano-1,2,4-triazines with excess of alcohols without additional activation (in particular, the use of such procedures was reported for the introduction of the residues of methanol, ethylene glycol and glycerin). In this article we proposed the modified method of introducing of the residues of higher alcohols into 1,2,4-triazines as a result of *ipso*-substitution of



**1a, 2a** Ar = Ar' = Ph, Alk = C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>

**1b, 2b** Ar = Tol, Ar' = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Alk = C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>

**1c, 2c** Ar = Ar' = 4-Tol, Alk = C<sub>10</sub>H<sub>29</sub>

cyano group in the absence of solvents. It should be noted that fragments of such alcohols have never been introduced into 1,2,4-triazines before.

The initial 5-cyano-1,2,4-triazines **1** were obtained as described previously [15]. The substitution of cyano group in 1,2,4-triazines under the action of aromatic and aliphatic amines in heat was also reported by our group [22]. Based on the experimental data it was demonstrated that the residues of higher alcohols, such as decanol and tetradecanol,

## Experimental

NMR<sup>1</sup>H spectra were recorded on the spectrometer «Bruker-Avance-400» (400 MHz), internal standard is SiMe<sub>4</sub>. The melting points were measured on the «Boetius» device. Mass spectra (type of ionization is electrospray) were recorded on the device of series «MicroTOF-Q II» of «Bruker Daltonics» (Bremen, Germany). Elemental analyses were performed on CHN analyzer PE2400, series II by Perkin Elmer.

The starting compounds: 3,6-diphenyl-1,2,4-triazine-5-carbonitrile **1a** [15] and 6-(4-tolyl)-3-(4-fluorophenyl)-1,2,4-triazine-5-carbonitrile **1b** [23] were synthesized according to previously described methods, other compounds are commercially available.

**3,6-Di(4-tolyl)-1,2,4-triazine-5-carbonitrile (1c)** was obtained according to the method described earlier for similar compounds [15]. Yield 80%. mp 225–227 °C. <sup>1</sup>H-NMR spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, ppm: 2.48 (s, 3H, Me), 2.50 (s, 3H, Me), 7.40 (m, 2H, Tol), 7.45 (m, 2H, Tol), 7.97 (m, 2H, Tol), 8.41 (m, 2H, Tol). MS, m/z ((*I*<sub>comp.</sub>, %): 287.13 [M+H]<sup>+</sup> (100). Found, %: C, 75.67; H, 4.79; N, 19.65.

could be also successfully introduced into 1,2,4-triazines under the solvent-free conditions during the heating for 10 h at 150 °C. The reaction proceeds easily and with high yields of products **2**.

Thus, in this paper we reported a new method for the modification of the C5-position in 1,2,4-triazines by means of *ipso*-substitution of C5-cyanogroup by the residues of higher alcohols. And the obtained reaction products have never been previously reported in a literature.

C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>. Calculated, %: C, 75.50; H, 4.93; N, 19.57.

### General procedure for the synthesis of 5-alkoxysubstituted 1,2,4-triazines **2**.

A mixture of the corresponding 1,2,4-triazine-5-carbonitrile (0.4 mmol) and an appropriate alcohol (0.5 mmol) was stirred at 150 °C for 10 h under the argon. The resulting reaction mixture was cooled to room temperature, treated with hexane, and the precipitate formed was filtered off, washed with hexane and dried. Analytical samples were obtained by recrystallization from butanol.

**5-Tetradecyloxy-3,6-diphenyl-1,2,4-triazine (2a)**. Yield 142 mg (0.32 mmol, 80%). mp 197–199 °C. <sup>1</sup>H-NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>), δ, ppm: 0.88 (t, 3H, *J* 6.8 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.20–1.44 (m, 22H, (CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>), 1.92 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.65 (t, 2H, *J* 6.8 Hz, OCH<sub>2</sub>), 7.48–7.57 (m, 6H, Ph), 8.19 (m, 2H, Ph), 8.55 (m, 2H, Ph). MS, m/z (*I*<sub>comp.</sub>, %): 446.32 [M+H]<sup>+</sup> (100). Found, %: C, 78.26; H, 8.74; N, 9.22. C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O. Calculated, %: C, 78.16; H, 8.82; N, 9.43.

**5-Decyloxy-3,6-di(4-tolyl)-1,2,4-triazine (2b)**. Yield 125 mg (0.3 mmol, 75%). mp 205–207 °C. <sup>1</sup>H-NMR spec-

trum (CDCl<sub>3</sub>), δ, ppm: 0.88 (t, 3H, J 6.8 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.20–1.45 (m, 14N, (CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>), 1.91 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.44 and 2.45 (both s, 3H, Tol-Me), 4.63 (t, 2H, J = 6.8 Hz, OCH<sub>2</sub>), 7.32 (m, 4H, Tol), 8.10 (m, 2H, Tol), 8.43 (m, 2H, Tol). MS, m/z (*I*<sub>comp.</sub> %): 418.29 [M+H]<sup>+</sup> (100). Found, %: C, 77.87; H, 8.57; N, 9.90. C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O. Calculated, %: C, 77.66; H, 8.45; N, 10.06.

**5-Tetradecyloxy-3-(4-tolyl)-6-(4-fluorophenyl)-1,2,4-triazine (2c).**

**Acknowledgements**

The authors thank D. Sc. D.N. Kozhevnikov (ZAO NPH VMP) for suggestions on the synthesis of substituted

The yield is 134 mg (0.28 mmol, 70%). MP 208–210 °C. The <sup>1</sup>H-NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>), δ, m.d.: 0.88 (t, 3H, J 6.8 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.20–1.45 (m, 22H, (CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>), 1.91 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.45 (c, 2H, Tol-Me), 4.62 (t, 2H, J 6.8 Hz, OCH<sub>2</sub>), 7.26 (m, 2H, 4-FPh), 7.34 (m, 2H, Tol), 7.73 (m, 2H, Tol), 8.59 (m, 2H, 4-FPh). Mass spectrum, m/z (*I*<sub>comp.</sub> %): 478.67 [M+H]<sup>+</sup> (100). Found, %: C, 75.22; H, 8.29; N, 9.02. C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>FN<sub>3</sub>O. Calculated, %: C, 75.44; H, 8.44; N, 8.80.

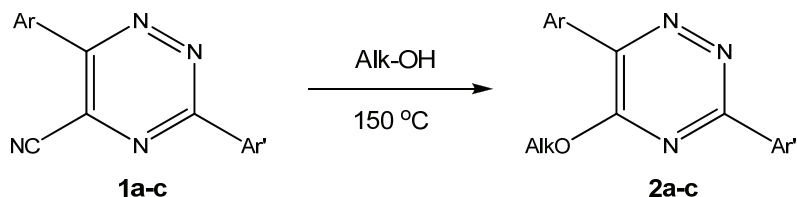
1,2,4-triazines. This work is supported by Russian Science Foundation (grant No. 16–43–02020).

*In Russian*

**Результаты и обсуждение**

5-алкоксисодержащие 1,2,4-триазины представляют практический интерес в качестве рецепторов экспрессии генов [1], а также ингибиторов энзимов типа МТН1 при терапии раковых заболеваний [2]. Для получения этих соединений ранее были предложены следующие синтетические подходы: алкилирование гидроксигруппы в соответствующем положении триазина [1, 3–6], *inco*-замещение атома хлора [7–9], трихлорметильной группы [10], метилтиогруппы [11] или атома фтора [12]. Отдельного внимания за-

служивает *inco*-замещение циано-группы, поскольку 5-циано-1,2,4-триазины являются весьма доступными соединениями ввиду разработанного ранее удобного метода их получения с использованием методологии нуклеофильного замещения водорода в ряду 1,2,4-триазин-4-оксидов [13]. В публикациях [14–21] представлены различные варианты такого *inco*-замещения. Обычно в ходе реакции используются основания (гидроксид калия, алкоголят натрия, гидрид натрия, триэтиламин), помимо этого



- 1a, 2a** Ar = Ar' = Ph, Alk = C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>  
**1b, 2b** Ar = Tol, Ar' = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Alk = C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>  
**1c, 2c** Ar = Ar' = 4-Tol, Alk = C<sub>10</sub>H<sub>29</sub>

имеются примеры нагревания исходного 5-циано-1,2,4-триамина в избытке спирта без дополнительной активации (в частности, использование подобной процедуры предложено в случае введения остатков метанола, этиленгликоля и глицерина). В рамках данной статьи мы предлагаем модифицированный метод введения остатков высших спиртов в результате *inco*-замещения цианогруппы в условиях отсутствия растворителя. Следует отметить, что фрагменты подобных спиртов таким образом ранее в состав 1,2,4-триазинов не вводились.

Исходные 5-циано-1,2,4-триазины **1** были получены по описанному ранее методу [15]. Замещение цианогруппы в составе 1,2,4-триазинов

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  были записаны на спектрометре «Bruker Avance-400» (400 МГц), внутренний стандарт –  $\text{SiMe}_4$ . Температуры плавления были измерены на приборе Voetius. Масс-спектры (тип ионизации – электроспрей) записаны на приборе серии MicrOTOF-Q II фирмы Bruker Daltonics (Бремен, Германия). Элементный анализ выполнен на СНН анализаторе модели PE 2400, серия II фирмы Perkin Elmer.

Исходные соединения: 3,6-дифенил-1,2,4-триазин-5-карбонитрил **1a** [15] и 6-(4-толил)-3-(4-фторфенил)-1,2,4-триазин-5-карбонитрил **1b** [23] были получены по описанным ранее методам, остальные соединения коммерчески доступны.

**3,6-Ди(4-толил)-1,2,4-триазин-5-карбонитрил (1c)** был получен согласно описанному ранее методу для подобных соединений [15]. Выход

в условиях отсутствия растворителя ранее было нами показано на примере ароматических и алифатических аминов [22]. Эксперименты показали, что аналогичным образом возможно введение остатков высших спиртов, что продемонстрировано нами на примере деканола и тетрадеканола. Нами были использованы аналогичные условия реакции (нагрев в течение 10 ч при 150 °С). Реакция протекает легко и с высокими выходами продуктов **2**.

Таким образом, в данной статье нами предложена новая модификация *inco*-замещения цианогруппы в положении 5 1,2,4-триазинов остатками высших спиртов, что ранее в литературе представлено не было.

80%.  $T_{\text{пл}}$  225–227 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2,48 (с, 3H, Me), 2,50 (с, 3H, Me), 7,40 (м, 2H, Tol), 7,45 (м, 2H, Tol), 7,97 (м, 2H, Tol), 8,41 (м, 2H, Tol). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 287,13  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: C, 75,67; H, 4,79; N, 19,65.  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4$ . Вычислено, %: C, 75,50; H, 4,93; N, 19,57.

*Общая методика получения 5-алкоксизамещенных 1,2,4-триазинов 2*

Смесь соответствующего 1,2,4-триазин-5-карбонитрила (0,4 ммоль) и соответствующего спирта (0,5 ммоль) перемешивают в отсутствие растворителя при 150 °С в атмосфере аргона в течение 10 ч. Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, обрабатывают гексаном, осадок отфильтровывают, промывают гексаном и сушат. Аналитические образцы получают перекристаллизацией из бутанола.

**5-Тетрадецилокси-3,6-дифенил-1,2,4-триазин (2a)**. Выход 142 мг

(0,32 ммоль, 80 %)  $T_{пл.}$  197–199 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 0,88 (т, 3H,  $J$  6,8 Гц,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,20–1,44 (м, 22H,  $(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$ ), 1,92 (м, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 4,65 (т, 2H,  $J$  6,8 Гц,  $\text{OCH}_2$ ), 7,48–7,57 (м, 6H, Ph), 8,19 (м, 2H, Ph), 8,55 (м, 2H, Ph). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %): 446,32  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С, 78,26; Н, 8,74; N, 9,22.  $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено, %: С, 78,16; Н, 8,82; N, 9,43.

**5-Децилокси-3,6-ди(4-толил)-1,2,4-триазин (2b).** Выход 125 мг (0,3 ммоль, 75 %).  $T_{пл.}$  205–207 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 0,88 (т, 3H,  $J$  6,8 Гц,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,20–1,45 (м, 14H,  $(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ ), 1,91 (м, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 2,44 и 2,45 (оба с, 3H, Tol-Me), 4,63 (т, 2H,  $J$  6,8 Гц,  $\text{OCH}_2$ ), 7,32 (м, 4H, Tol), 8,10 (м, 2H, Tol), 8,43 (м, 2H, Tol). Масс-

спектр,  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %): 418,29  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С, 77,87; Н, 8,57; N, 9,90.  $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено, %: С, 77,66; Н, 8,45; N, 10,06.

**5-Тетрадецилокси-3-(4-толил)-6-(4-фторфенил)-1,2,4-триазин (2c).** Выход 134 мг (0,28 ммоль, 70 %).  $T_{пл.}$  208–210 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 0,88 (т, 3H,  $J$  6,8 Гц,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,20–1,45 (м, 22H,  $(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ ), 1,91 (м, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 2,45 (с, 2H, Tol-Me), 4,62 (т, 2H,  $J$  6,8 Гц,  $\text{OCH}_2$ ), 7,26 (м, 2H, 4-FPh), 7,34 (м, 2H, Tol), 7,73 (м, 2H, Tol), 8,59 (м, 2H, 4-FPh). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %): 478,67  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С, 75,22; Н, 8,29; N, 9,02.  $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{FN}_3\text{O}$ . Вычислено, %: С, 75,44; Н, 8,44; N, 8,80.

## Благодарности

Авторы благодарят д. х. н. Д. Н. Кожевникова (ЗАО НПХ ВМП) за консультации по вопросам синтеза замещенных 1,2,4-триазинов.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 16–43–02020).

## References

1. Ueno Y, Morishita K, Muraoka M, Ohashi N, inventors; Sumitomo Pharmaceuticals Company Limited, assignee. LDL receptor gene expression promoters. United States patent US6,159,974 A. 2000 Dec 12.
2. Lewis RT, Jones P, Petrocchi A, Reyna N, Hamilton MM, Leo E, inventors; Board of Regents, University of Texas System, assignee. Mth1 inhibitors for treating disease. World patent WO 2016145383 A1. 2016 Sep 15.
3. Ple N, Turck A, Queguiner G, Glassl B, Neunhoeffer H. Chemistry of 1,2,4-triazines, XV. First metalation of 1,2,4-triazine derivatives. *Liebigs Ann Chem.* 1993;6:583–5. DOI:10.1002/jlac.199319930195.
4. Neunhoeffer H, Reichel D. [1,2,4]Triazino[6,5-e]-1,2,4-triazine; II. *Synthesis.* 1988;11:877–9. DOI:10.1055/s-1988-27734.
5. Katagiri N, Watanabe H, Kaneko C. Cycloadditions in Syntheses. XXXVI: Syntheses of 6-Trifluoromethyl-1, 2, 4-triazines and -1, 2, 4-triazin-5-ones and Their Pericyclic Reactions with Olefins. *Chem Pharm Bull.* 1988;36:3354–72. DOI:10.1248/cpb.36.3354.
6. Jacobsen NW, Rose SE. 1,2,4-Triazines. II. New Zwitterionic Methylation Products of Some 1,2,4-Triazin-5(2H)-Ones and Their Identification by Carbon-13 Nuclear

- Magnetic Resonance Spectroscopy. *Aust J Chem.* 1987;40(5):967–75. DOI:10.1071/CH9870967.
- Hoornaert G JC, Kilonda A, Heeres J, Lewi PJ, de Jonge MR, Daeyaert FFD, Vinkers HM, Koymans LMH, Janssen PAJ, inventors; Janssen Pharmaceutica NV, Xavier F, Herwig J, assignee. HIV inhibiting 1,2,4-triazin-6-one derivatives. World Patent WO2006015985 A1. 2006 Feb 16.
  - Neunhoeffer H, Reichel D, Cullmann B, Rehn I. Zur Chemie der 1,2,4-Triazine, XIV. Synthese und Reaktionen von 5-Chlor-1,2,4-triazinen. *Liebigs Ann Chem.* 1990;7:631–40. German. DOI:10.1002/jlac.1990199001121.
  - Konno S, Ohba S, Agata M, Aizawa Y, Sagi M, Yamanaka H. Studies on as-Triazine Derivatives. VIII. Synthesis of 5-Substituted 1,2,4-Triazines. *Heterocycles.* 1987;26(12):3259–64. DOI:10.3987/R-1987-12-3259.
  - Konno S, Sagi M, Yokoyama M, Yamanaka H. Studies on as-Triazine Derivatives. XVII. Chlorination of 5,6-Dimethyl-3-phenyl-as-triazine. *Heterocycles.* 1990;31(11):1933–5. DOI:10.3987/COM-90-5585.
  - Dudfield PJ, Le VD, Lindell SD, Rees CW. Synthesis of C-ribosyl imidazo[2,1-f][1,2,4]triazines as inhibitors of adenosine and AMP deaminases. *J Chem Soc, Perkin Trans. 1.* 1999:2929–36. DOI:10.1039/A904065J.
  - Barlow MG, Haszeldine RN, Simon C, Simpkin DJ, Ziervogel G. Heterocyclic polyfluoro-compounds. Part 39. Preparation and some nucleophilic substitution reactions of trifluoro-1,2,4-triazine. *J Chem Soc, Perkin Trans. 1.* 1982:1251–4. DOI:10.1039/P19820001251.
  - Chupakhin ON, Rusinov VL, Ulomsky EN, Kojevnikov DN, Neunhoeffer H. Nucleophilic substitution of hydrogen in the reaction of 1,2,4-triazine-4-oxides with cyanides. *Mendeleev Commun.* 1997;7(2):66–7. DOI:10.1070/MC1997v007n02A-BEH000700.
  - Kozhevnikov DN. Sintez funktsionalizirovannykh azageterotsiklov na osnove reaktivnykh nukleofil'nogo zameshcheniya vodoroda v ryadu N-oksidov azinov [dissertation]. Ekaterinburg (Russia): Ural'skiy gosudarstvennyy tekhnicheskii universitet-UPI; 2004. 259 p. (In Russian.)
  - Kozhevnikov DN, Kozhevnikov VN, Kovalev IS, Rusinov VL, Chupakhin ON, Alexandrov GG. Transformations of 1,2,4-Triazines in Reactions with Nucleophiles: V. SNH and ipso-Substitution in the Synthesis and Transformations of 5-Cyano-1,2,4-triazines. *Russ J Org Chem.* 2002;38(5):744–50. DOI:10.1023/A:1019631610505.
  - Huang JJ. Synthesis of fused 1,2,4-triazines: 6- and 7-azapteridine and 6-azapurine ring systems. *J Org Chem.* 1985;50(13):2293–8. DOI:10.1021/jo00213a019.
  - Huang JJ. Nucleophilic substitution of 1,2,4-triazines. *J Heterocycl Chem.* 1985;22(5):1329–32. DOI:10.1002/jhet.5570220537.
  - Rykowski A, Branowska D, Makosza M, Van Ly P. Reactions of 1,2,4-triazines with nitromethide ion. A convenient method of preparation of 1,2,4-triazin-5-ylcarbaldehyde oximes and their synthetic applications. *J Heterocycl Chem.* 1996;33(6):1567–71. DOI:10.1002/jhet.5570330603.

19. Nikitina TV, Kozhevnikov DN, Rusinov VL, Chupakhin ON. *Vestnik Ural'skogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta – UPI, Seriya Khimiya*. 2003;3:79–81. Russian.
20. Prokhorov AM, Shumkov AA, Ustinova MM, Kozhevnikov DN, Rusinov VL, Chupakhin ON. *Vestnik Ural'skogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta – UPI, Seriya Khimiya*. 2003;3:82–4. Russian.
21. Kozshevnikov DN, Kozshevnikov VN. Combinatorial approach to the synthesis of substituted 1,2,4-triazines. *Chimica Techno Acta*. 2016;4(1):25–8. DOI:10.15826/chimtech.2017.4.1.021.
22. Kopchuk DS, Chepchugov NV, Kovalev IS, Santra S, Rahman M, Giri K, Zyryanov GV, Majee A, Charushin VN, Chupakhin ON. Solvent-free synthesis of 5-(aryl/alkyl)amino-1,2,4-triazines and  $\alpha$ -arylamino-2,2'-bipyridines with greener prospects. *RSC Adv*. 2017;7(16):9610–9. DOI:10.1039/c6ra26305d.
23. Kopchuk DS, Chepchugov NV, Taniya OS, Khasanov AF, Giri K, Kovalev IS, Santra S, Zyryanov GV, Majee A, Rusinov VL, Chupakhin ON. 3-Cyano-2-azaanthracene-based «push-pull» fluorophores: A one-step preparation from 5-cyano-1,2,4-triazines and 2,3-dehydronaphthalene, generated in situ. *Tetrahedron Lett*. 2016;57(50):5639–43. DOI:10.1016/j.tetlet.2016.11.008.

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

Krinochkin AP, Kopchuk DS, Starnovskaya ES, Shtaiz YaK, Khasanov AF, Kovalev IS, Taniya OS, Zyryanov GV, Rusinov VL, Chupakhin ON. The synthesis of 1,2,4-triazines bearing the residues of higher alcohols in the 5-position via the ipso-substitution of cyano group under the solvent-free conditions. *Chimica Techno Acta*. 2017;4(2):112–119. DOI: 10.15826/chimtech.2017.4.2.026.