

УДК 547.794.3, 547.873

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ 2-АМИНО-1,3,4-ТИАДИАЗОЛОВ С 1,2,4-ТРИАЗИН-5-КАРБОНИТРИЛАМИ^a

© 2022 г. А. П. Криночкин^{1,2}, Я. К. Штайц¹, Е. А. Кудряшова¹, Е. Д. Ладин¹, Д. С. Колпчук^{1,2,*}, Г. В. Зырянов^{1,2}, Ю. М. Шафран¹, Э. В. Носова^{1,2}, академик РАН О. Н. Чупахин^{1,2}

Поступило 18.05.2022 г.
После доработки 04.06.2022 г.
Принято к публикации 08.06.2022 г.

Исследована возможность получения 1,2,4-триазинов, имеющих в положении С5 остаток 2-амино-1,3,4-тиадиазолов, в реакции *inco*-аминирования 3,6-ди(гет)арил-1,2,4-триазин-5-карбонитрилов в отсутствие растворителя. Также установлено, что в ходе реакции в качестве минорных продуктов образуются соответствующие 5-амино-1,2,4-триазины.

Ключевые слова: 2-амино-1,3,4-тиадиазолы, 3,6-ди(гет)арил-1,2,4-триазин-5-карбонитрилы, *inco*-аминирование, цианогруппа, реакции в отсутствие растворителя, 5-амино-1,2,4-триазины

DOI: 10.31857/S2686953522600192

ВВЕДЕНИЕ

Гетероциклические соединения представляют значительный интерес в областях науки и техники, в частности, в области медицины [1, 2]. Так, производные 1,3,4-тиадиазолов представляют интерес для применения в области медицинской, сельскохозяйственной химии, а также химии материалов [3–5]. В частности, описаны соединения этого класса с антибактериальной [6], противоэпилептической и обезболивающей активностями [7]. 2-Амино-1,3,4-тиадиазолы проявляют противомикробную [8], противоопухолевую [9], антипаразитарную [10] и другие виды активности. Таким образом, поиск эффективных синтетических подходов для получения новых производных 2-амино-1,3,4-тиадиазолов является весьма актуальной задачей.

Нами интенсивно развивается направление, посвященное поиску методов функционализации 1,2,4-триазиновых производных как перспективных фармакофорных фрагментов [11, 12], не требующих применения дорогостоящих/мало-

доступных реагентов/катализаторов и/или сложного оборудования. Однако, по данным базы данных *Reaxys*, к настоящему времени описано всего 123 соединения, включающих одновременно 1,2,4-триазиновый и 1,3,4-тиадиазольный циклы, причем значительная их часть представляет интерес с точки зрения возможного проявления биологической активности [13, 14]. Что касается 1,2,4-триазинов, имеющих остаток 2-амино-1,3,4-тиадиазола, то описано лишь два примера синтеза таких структур, причем данный фрагмент находится в положении С3. Так, с этой целью может быть использовано *inco*-замещение сульфоновой группы в составе 1,2,4-триазина [15] или Pd-катализируемое аминирование 2-бром-1,3,4-тиадиазола под действием 3-амино-1,2,4-триази-на [16].

В рамках данной работы предлагается метод синтеза гибридных соединений, одновременно включающих 1,2,4-триазиновый и 1,3,4-тиадиазольный циклы, основанный на использовании доступных исходных соединений и не требующий использования катализаторов, содержащих переходные металлы.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для получения целевых гибридных соединений нами была использована реакция *inco*-замещения цианогруппы в положении С5 1,2,4-триазинового цикла. Это превращение уже ранее рекомендовало себя как перспективный метод получения замещенных 1,2,4-триазинов, основанный на использовании легкодоступных со-

^a Работа представлена в тематический выпуск “Азотсодержащие гетероциклы: синтез, реакционная способность и применение”.

¹ Уральский федеральный университет, 620002 Екатеринбург, Россия

² Институт органического синтеза, Уральское отделение Российской академии наук, 620219 Екатеринбург, Россия

*E-mail: dkopchuk@mail.ru

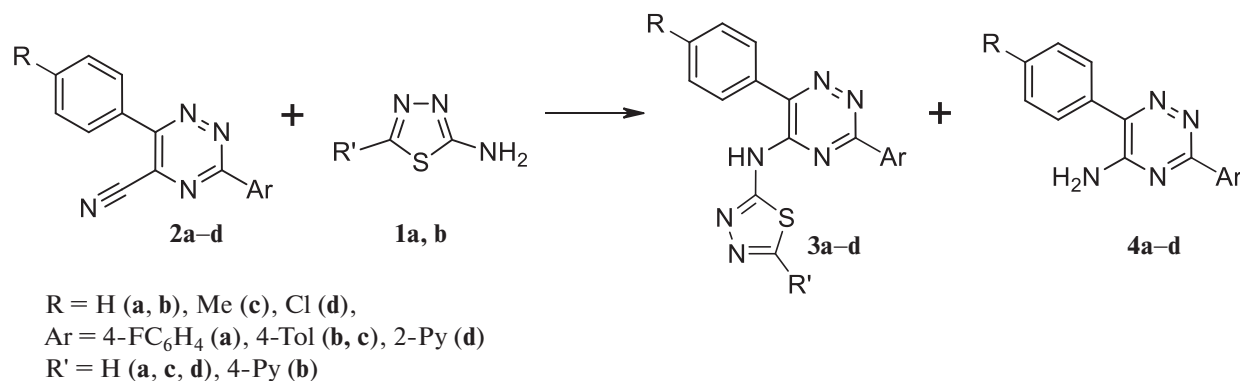


Схема 1. Взаимодействие 5-цианотриазинов с 2-амино-1,3,4-тиадиазолами

единений. В частности, таким образом были получены триазины с остатками таких нуклеофилов, как спирты [17, 18], амины [19], C–H-активные соединения [20, 21] и т.д. Ароматические амины также могут быть использованы в таких реакциях, но только при условии отсутствия растворителя [22, 23]. Наряду с ароматическими аминами, их гетероциклические аналоги также могут применяться как субстраты в этих реакциях; в частности, были описаны примеры введения остатков 3-аминотиофена [24], 3-аминопиридина [25] и 3-амино-1,2,4-триазола [26]. Также следует упомянуть недавно обнаруженный конкурентный процесс, реализуемый вместо ожидаемого *unco*-замещения 5-цианогруппы в 1,2,4-триазилах при взаимодействии с 2-амино-4-арил-ксазолами, когда происходило образование продуктов *aza*-реакции Дильса–Альдера – производных 4-арилпиридин-3-олов [27].

В данной статье нами были изучены возможности функционализации положения C5 триазинового ядра с использованием производных 2-амино-1,3,4-тиадиазолов **1**. Их взаимодействие с 1,2,4-триазин-5-карбонитрилами **2** [18] было реализовано в условиях, описанных в источниках [22–26] для введения в положение C5 1,2,4-триазина фрагментов других (гетеро)ароматических аминов, а именно: совместное нагревание реагентов при 150°C в отсутствие растворителя (схема 1). В результате в качестве основных были получены ожидаемые продукты этой реакции **3a–d** с выходом 60–66%. Структура продуктов **3a–d** была подтверждена данными ¹H ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. Так, в спектрах ¹H ЯМР сигналы протонов N–H фрагмента зарегистрированы в области 9.70–9.76 м. д. и видны в случае соединений **3a, b** (на спектрах **3c, d** они не проявляются из-за обменных процессов с молекулами воды). Кроме этого, в случае соединений **3a, c, d** можно отметить синглет протона 1,3,4-тиадиазольного цикла в обла-

сти 8.94–9.09 м. д., а для **3b** – сигналы протонов остатка 4-пиридила.

Кроме этого, в составе реакционной массы неожиданно были обнаружены еще и минорные продукты, а именно, 5-амино-1,2,4-триазины **4**, их содержание в реакционной смеси достигало 3%. В большинстве случаев эти продукты были идентифицированы по данным масс-спектрометрии (электроспрей). Ввиду малых количеств в составе реакционной массы их выделение в чистом виде затруднено. Однако в одном случае такой продукт нам выделить удалось. Его структура была подтверждена данными ¹H ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. Так, в спектре ¹H ЯМР зарегистрирован уширенный синглет протонов аминогруппы в области 5.36 м. д.

Вероятно, образование 5-амино-1,2,4-триазинов происходит вследствие раскрытия 1,3,4-тиадиазольного цикла ввиду возможного присутствия следов воды в реакционной массе с последующим разрывом связи N–C под влиянием высокой температуры. В частности, анализ литературных данных показал, что 5-амино-1,2,4-триазины образуются с выходами 15–16% в результате кипячения 5-[(бутин-1)-4-ил]амино-1,2,4-триазинов в нитробензоле [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами предложен удобный синтетический подход к получению 3,6-ди(гет)арил-1,2,4-триазинов, имеющих в положении C5 остаток 2-амино-1,3,4-тиадиазолов, в результате нуклеофильного *unco*-замещения цианогруппы в составе 1,2,4-триазина. Также в ходе взаимодействия зафиксировано образование побочных продуктов – соответствующих 5-амино-1,2,4-триазинов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ^1H ЯМР записаны на спектрометре Bruker Avance-400 (400 МГц), внутренний стандарт – SiMe_4 . Масс-спектры (тип ионизации – электро-спрей) записаны на приборе MicrOTOF-Q II фирмы “Bruker Daltonics” (Бремен, Германия). Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе PE 2400 II фирмы Perkin Elmer (Уолтем, США). Исходные 5-цианотриазины **2a, b, d** были получены по методике [18], ранее предложенной для аналогичных соединений; соединение **2c** было описано ранее [26]. Все остальные реагенты коммерчески доступны.

6-Фенил-3-(4-фторфенил)-1,2,4-триазин-5-карбонитрил 2a. Кристаллы желтого цвета, выход 67%. $T_{\text{пл.}} = 214\text{--}216^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м. д.): 7.36–7.44 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.63–7.71 (м, 3H, Ph), 8.05–8.13 (м, 2H, Ph), 8.56–8.63 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 277.09 [$M + \text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: C, 69.71; H, 3.39; N, 20.40. Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{FN}_4$, %: C, 69.56; H, 3.28; N, 20.28.

3-п-Толлил-6-фенил-1,2,4-триазин-5-карбонитрил 2b. Кристаллы желтого цвета, выход 64%. $T_{\text{пл.}} = 197\text{--}199^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 2.49 (с, 3H, CH_3), 7.41–7.46 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.64–7.69 (м, 3H, Ph), 8.04–8.09 (м, 2H, Ph), 8.39–8.44 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 273.11 [$M + \text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: C 74.81; H, 4.31; N, 20.40. Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4$, %: C, 74.98; H, 4.44; N, 20.58.

3-(2-Пиридил)-6-(4-хлорфенил)-1,2,4-триазин-5-карбонитрил 2d. Кристаллы желтого цвета, выход 62%. $T_{\text{пл.}} = 126\text{--}128^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 7.57–7.62 (м, 1H, H-5(Py)), 7.65–7.69 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 8.03 (ддд, 1H, 3J 7.6, 7.6 Гц, 4J 1.6 Гц, H-4(Py)), 8.15–8.19 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 8.72–8.76 (м, 1H, H-3(Py)), 8.97–9.00 (м, 1H, H-6(Py)). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 294.05 [$M + \text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: C, 61.49; H, 2.87; N, 23.71. Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{ClN}_5$, %: C, 61.34; H, 2.75; N, 23.84.

Общая методика получения 1,2,4-триазинов 3 и 4. Смесь соответствующего 5-циано-1,2,4-триазина **2** (0.55 ммоль) и соответствующего 3-амино-1,2,4-тиадиазола **1** (0.61 ммоль) перемешивали при 150°C в течение 8 ч в атмосфере аргона. Продукты очищали колоночной хроматографией (элюент – смесь этилацетат–хлористый метилен (1 : 1 (об.)), этот же элюент использовался для ТСХ). Аналитические образцы получали перекристаллизацией из этанола.

N-[6-Фенил-3-(4-фторфенил)-1,2,4-триазин-5-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-амин 3a. Кристаллы желтого цвета, выход 115 мг (0.33 ммоль, 60%). $T_{\text{пл.}} = 210\text{--}212^\circ\text{C}$. $R_f = 0.30$. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 7.27–7.32 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.50–7.56 (м, 3H, Ph),

7.73–7.80 (м, 2H, Ph), 8.60–8.67 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 8.95 (с, 1H, тиадиазол), 9.73 (уш. с, 1H, NH). ^{19}F ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): -107.76 (с, 1F). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 116.1 (д, J 21.5 Гц), 128.5, 130.0, 130.8 (д, J 3.3 Гц), 130.8, 130.9, 131.0, 131.7, 148.6, 157.7, 159.9, 165.4 (д, J 154.2 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 351.08 [$M + \text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: C, 58.20; H, 3.27; N, 24.10. Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{FN}_6\text{S}$, %: C, 58.28; H, 3.16; N, 23.99.

6-Фенил-3-(4-фторфенил)-1,2,4-триазин-5-амин 4a. Кристаллы желтого цвета, выход 5 мг (0.02 ммоль, 3%). $T_{\text{пл.}} = 222\text{--}224^\circ\text{C}$. $R_f = 0.50$. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 5.36 (с, 2H, NH_2), 7.13–7.20 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.49–7.60 (м, 3H, Ph), 7.73–7.79 (м, 2H, Ph), 8.44–8.52 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$). ^{19}F ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): -109.64 (с, 1F). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 267.10 [$M + \text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: C, 67.78; H, 4.28; N, 21.18. Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{FN}_4$, %: C, 67.66; H, 4.16; N, 21.04.

N-(3-п-Толлил-6-фенил-1,2,4-триазин-5-ил)-5-(пиридин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин 3b. Кристаллы желтого цвета, выход 148 мг (0.35 ммоль, 63%). $T_{\text{пл.}} = 203\text{--}205^\circ\text{C}$. $R_f = 0.30$. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 2.49 (с, 3H, CH_3), 7.39–7.43 (м, 2H, Tol), 7.47–7.52 (м, 3H, Ph), 7.71–7.74 (м, 2H, 4-Py), 7.75–7.79 (м, 2H, Ph), 8.50–8.54 (м, 2H, Tol), 8.71–8.74 (м, 2H, 4-Py), 9.73 (уш. с, 1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 424.13 [$M + \text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: C, 65.11; H, 4.17; N, 23.29. Вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{S}$, %: C, 65.23; H, 4.05; N, 23.15.

3-п-Толлил-6-фенил-1,2,4-триазин-5-амин 4b. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 263.13 [$M + \text{H}$] $^+$ (100).

N-(3,6-Ди-п-толил-1,2,4-триазин-5-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин 3c. Кристаллы желтого цвета, выход 127 мг (0.35 ммоль, 64%). $T_{\text{пл.}} = 221\text{--}223^\circ\text{C}$. $R_f = 0.30$. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 2.37 (с, 3H, CH_3), 2.49 (с, 3H, CH_3), 7.26–7.29 (м, 2H, Tol), 7.39–7.43 (м, 2H, Tol), 7.61–7.66 (м, 2H, Tol), 8.49–8.54 (м, 2H, Tol), 8.94 (с, 1H, тиадиазол). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 361.12 [$M + \text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: C, 63.23; H, 4.34; N, 23.19. Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{S}$, %: C, 63.31; H, 4.47; N, 23.32.

3,6-Ди-п-толил-1,2,4-триазин-5-амин 4c. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 277.15 [$M + \text{H}$] $^+$ (100).

N-[3-(Пиридин-2-ил)-6-(4-хлорфенил)-1,2,4-триазин-5-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-амин 3d. Кристаллы желтого цвета, выход 133 мг (0.36 ммоль, 66%). $T_{\text{пл.}} = 195\text{--}197^\circ\text{C}$. $R_f = 0.30$. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 7.43–7.51 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 7.59–7.68 (м, 1H, H-5(Py)), 8.01–8.11 (м, 1H, H-4(Py)), 8.27–8.40 (м, 1H, H-3(Py)), 8.62–8.68 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 8.74–8.82 (м, 1H, H-6(Py)), 9.07–9.12 (уш. с, 1H, тиадиазол). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 368.05 [$M + \text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: C, 52.13; H, 2.88; N, 26.79. Вы-

числено для $C_{16}H_{10}ClN_7S$, %: C, 52.25; H, 2.74; N, 26.66.

3-(Пиридин-2-ил)-6-(4-хлорфенил)-1,2,4-триазин-5-амин **4d**. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 284.07 [$M + H$]⁺ (100).

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке Совета по грантам при Президенте Российской Федерации (грант № МД-167.2021.1.3), а также в рамках тем государственного задания АААА-А19-119011790134-1 и АААА-А19-119011790132-7.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Oshchepkov M.S., Kalistratova A.V., Saveliyeva E.M., Romanov G.A., Bystrova N.A., Kochetkov K.A. // Russ. Chem. Rev. 2020. V. 89. P. 787–810. <https://doi.org/10.1070/RCR4921>
- Guk D.A., Krasnovskaya O.O., Beloglazkina E.K. // Russ. Chem. Rev. 2021. V. 90. P. 1566–1623. <https://doi.org/10.1070/RCR5016>
- Hu Y., Li C.-Y., Wang X.-M., Yang Y.-H., Zhu H.-L. // Chem. Rev. 2014. V. 114. № 10. P. 5572–5610. <https://doi.org/10.1021/cr400131u>
- Anthwal T., Nain S. // Front. Chem. 2022. V. 9. Art. 671212. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.671212>
- Janowska S., Paneth A., Wujec M. // Molecules. 2020. V. 25. Art. 4309. <https://doi.org/10.3390/molecules25184309>
- Кошевенко А.С., Юсковец В.Н., Ананьева Е.П., Яковлев И.П., Семакова Т.Л. // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018. Т. 2. С. 96–98.
- Скачилова С.Я., Малыгин А.С., Попов Н.С., Демидова М.А., Садчикова Н.П., Желтухин Н.К., Коротконожкин А.В. N-(5-Этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-пропилпентанамид, обладающий противоэпилептической и обезболивающей активностями. Патент РФ № 2672887 С1. 2018.
- Serban G., Stanasel O., Serban E., Bota S. // Drug. Des. Devel. Ther. 2018. V. 12. P. 1545–1566. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S155958>
- Farooqi S.I., Arshad N., Channar P.A., Perveen F., Saeed A., Larik F.A., Javeed A. // J. Photochem. Photobiol., B Biol. 2018. V. 189. P. 104–118. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2018.10.006>
- Serban G. // Molecules. 2019. V. 24. P. 1557. <https://doi.org/10.3390/molecules24081557>
- Rao D.S., Kumar G.V.P., Pooja B., Harika G., Kumar Y.A., Rao G.S. // Der Chemica Sinica. 2016. V. 7. № 2. P. 101–130.
- Shchegol'kov E.V., Khudina O.G., Ivanova A.E., Burgent Ya.V., Sadchikova E.V., Kravchenko M.A., Saloutin V.I. // Pharm. Chem. J. 2014. V. 48. P. 383–386 [Хим.-фарм. журн. 2014. Т. 48. С. 29–32]. <https://doi.org/10.1007/s11094-014-1115-6>
- Nissink J.W.M., Verschoyle Finlay M.R., Charles M.D. 1,3,4-Thiadiazole Compounds and Their Use in Treating Cancer. Patent US № 0152255 A1. 2017.
- Schiedel M., Rumpf T., Karaman B., Lehotzky A., Oldh J., Gerhardt S., Ovádi J., Sippl W., Einsle O., Jung M. // J. Med. Chem. 2016. V. 59. № 4. P. 1599–1612. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01517>
- Azev Yu.A., Vereshchagina N.N., Postovskii I.Ya., Pidemskii E.L., Goleneva A.F. // Pharm. Chem. J. 1981. V. 15. № 11. P. 789–791.
- Neidhart W., Bucher D. Functionalized aminotriazines. Patent WO № 083957. 2020.
- Huang J.J. // J. Org. Chem. 1985. V. 50. P. 2293–2298. <https://doi.org/10.1021/jo00213a019>
- Kozhevnikov D.N., Kozhevnikov V.N., Kovalev I.S., Rusinov V.L., Chupakhin O.N., Aleksandrov G.G. // Russ. J. Org. Chem. 2002. V. 38. P. 744–750. <https://doi.org/10.1023/A:1019631610505>
- Rykowski A., Branowska D., Makosza M., Van Ly P. // J. Heterocycl. Chem. 1996. V. 33. P. 1567–1571. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570330603>
- Ohba S., Konno S., Yamanaka H. // Chem. Pharm. Bull. 1991. V. 39. P. 486–488. <https://doi.org/10.1248/cpb.39.486>
- Kozhevnikov D.N., Kovalev I.S., Prokhorov A.M., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. // Russ. Chem. Bull. 2003. V. 52. P. 1588–1594. <https://doi.org/10.1023/A:1025601311393>
- Kopchuk D.S., Chepchugov N.V., Kovalev I.S., Santra S., Rahman M., Giri K., Zyryanov G.V., Majee A., Charushin V.N., Chupakhin O.N. // RSC Adv. 2017. V. 7. № 16. P. 9610–9619. <https://doi.org/10.1039/c6ra26305d>
- Kopchuk D.S., Starnovskaya E.S., Shtaitz Ya.K., Khasanov A.F., Kim G.A., Nosova E.V., Krinochkin A.P., Zyryanov G.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. // Res. Chem. Intermed. 2020. V. 46. P. 3929–3944. <https://doi.org/10.1007/s11164-020-04182-z>
- Krinochkin A.P., Guda M.R., Kopchuk D.S., Shtaitz Ya.K., Starnovskaya E.S., Savchuk M.I., Rybakova S.S., Zyryanov G.V., Chupakhin O.N. // Russ. J. Org. Chem. 2021. V. 57. № 4. P. 675–677. <https://doi.org/10.1134/S1070428021040278>
- Kopchuk D.S., Shtaitz Ya.K., Savchuk M.I., Starnovskaya E.S., Nosova E.V., Taniya O.S., Zyryanov G.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. // AIP Conf. Proc. 2020. V. 2280. P. 040025-1–040025-3. <https://doi.org/10.1063/5.0018683>
- Krinochkin A.P., Guda M.R., Kopchuk D.S., Shtaitz Ya.K., Savateev K.V., Ulomsky E.N., Zyryanov G.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. // Russ. J. Org. Chem. 2022. V. 58. № 2. P. 188–191. <https://doi.org/10.1134/S1070428022020051>
- Krinochkin A.P., Guda M.R., Kopchuk D.S., Slepukhin P.A., Shtaitz Ya.K., Khalymbadza I.A., Kovalev I.S., Kim G.A., Ganebnykh I.N., Zyryanov G.V., Chupakhin O.N., Charushin V.L. // Mendeleev Commun. 2021. V. 31. № 4. P. 542–544. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2021.07.035>
- Taylor E.C., Pont J.L. // J. Org. Chem. 1987. V. 52. № 19. P. 4287–4292. <https://doi.org/10.1021/jo00228a024>

**INTERACTION OF 2-AMINO-1,3,4-THIADIAZOLES
WITH 1,2,4-TRIAZINE-5-CARBONITRILES**

**A. P. Krinochkin^{a,b}, Ya. K. Shtaitz^a, E. A. Kudryashova^a, E. D. Ladin^a, D. S. Kopchuk^{a,b,#},
G. V. Zyryanov^{a,b}, Yu. M. Shafran^a, E. V. Nosova^{a,b}, and Academician of the RAS O. N. Chupakhin^{a,b}**

^a Ural Federal University, 620002 Yekaterinburg, Russian Federation

^b I. Ya. Postovsky Institute of Organic Synthesis of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,
620219 Yekaterinburg, Russian Federation

*E-mail: dkopchuk@mail.ru

1,2,4-Triazine derivatives with 2-amino-1,3,4-thiadiazole moieties at C5 position were synthesized by solvent-free nucleophilic *ipso*-substitution of the cyano group in 3,6-di(hetero)aryl-1,2,4-triazine-5-carbonitriles. 5-Amino-1,2,4-triazines were obtained as minor products of the reaction.

Keywords: 2-amino-1,3,4-thiadiazoles, 3,6-di(hetero)aryl-1,2,4-triazine-carbonitriles, *ipso*-amination, cyano group, solvent-free reactions, 5-amino-1,2,4-triazines