

УДК 547.873

## ПОЛИЯДЕРНЫЕ АРОМАТИЧЕСКИЕ АМИНЫ КАК *N*-НУКЛЕОФИЛЫ В РЕАКЦИЯХ *ipso*-ЗАМЕЩЕНИЯ ЦИАНОГРУППЫ В 1,2,4-ТРИАЗИНАХ

© 2020 г. Е. С. Старновская<sup>a, b</sup>, М. И. Савчук<sup>a</sup>, Я. К. Штайц<sup>a</sup>, Д. С. Копчук<sup>a, b</sup>,  
И. С. Ковалев<sup>a</sup>, О. С. Тания<sup>a, b</sup>, Д. Е. Павлюк<sup>a</sup>, А. Ф. Хасанов<sup>a, b</sup>,  
Г. В. Зырянов<sup>a, b, \*</sup>, О. Н. Чупахин<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> ФГАОУ ВО «Уральский Федеральный Университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»,  
620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира 19  
\*e-mail: gvzyryanov@gmail.com

<sup>b</sup> ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН»,  
620219, Россия, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской 22/20

Поступила в редакцию 10 июля 2019 г.

После доработки 18 декабря 2019 г.

Принята к публикации 20 декабря 2019 г.

Изучены возможности применения полиядерных ароматических аминов как *N*-нуклеофилов в реакциях *ipso*-замещения  $S^5$ -цианогруппы в 1,2,4-триазилах. Показано влияние природы ароматического амина на результат реакции. В случае 3-аминобифенилов получены соответствующие 5-амино-*N*-(бифенил-3-ил)-1,2,4-триазины с выходами до 88%.

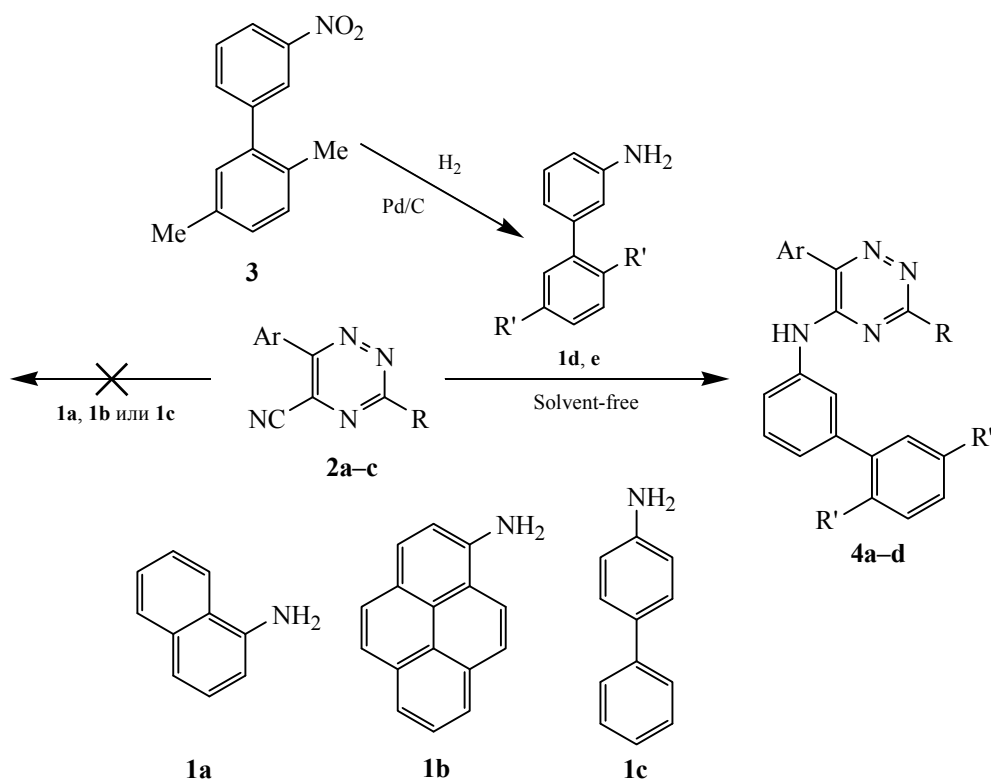
**Ключевые слова:** 1,2,4-триазины, нуклеофильное *ipso*-замещение, полиядерные ароматические амины, цианогруппа, реакционная способность.

**DOI:** 10.31857/S0514749220020202

1,2,4-Триазины, имеющие в положении  $S^5$  остаток ароматического амина, представляют интерес благодаря своей биологической активности, в частности, в качестве ингибиторов ферментов тирозинкиназы [1], ВИЧ [2], а также некоторых онкогенов [3]. Кроме того, 5-ариламино-1,2,4-триазины являются удобными прекурсорами для получения 6-ариламино-2,2'-бипиридиновых пуш-пульных флуорофоров [4]. Наиболее распространенным подходом к получению 5-ариламино-1,2,4-триазинов на текущий момент является нуклеофильное *ipso*-замещение атома хлора в присутствии оснований [5–7]. Реже используется *ipso*-замещение метилтио- [8] или трихлорметильной групп [9], а также атома фтора [10]. Также описан способ построения 5-анилинзамещенного 1,2,4-триазинового цикла непосредственной гетероциклизацией с использованием синтонов, заранее модифицированных фрагментами ароматических аминов [11].

Отдельно необходимо отметить недавно предложенный нами эффективный метод получения 5-ариламино-1,2,4-триазинов посредством *ipso*-замещения  $S^5$ -цианогруппы в отсутствие растворителя [4, 12]. При этом было показано, что данная реакция может быть реализована при наличии в составе анилинов достаточно широкого круга заместителей, как электроноакцепторных, так и электронодонорных, в том числе феноксигрупп [13]. В данной статье мы приводим результаты, полученные нами при использовании в качестве *N*-нуклеофилов некоторых полиядерных конденсированных и сопряженных ароматических аминов, таких как 1-аминонафталин (**1a**) и 1-аминопирен (**1b**), а также производных 3- и 4-аминобифенила **1c–e**. Реакция проводилась в условиях, аналогичных описанным нами ранее для введения остатков анилинов в состав 1,2,4-триазинов [12].

Схема 1.



**1**, R' = H (**d**), Me (**e**); **2**, Ar = Ph, R = 2-Py (**a**), Ar = Tol, R = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**), Ar = Ph, R = Me (**c**); **4**, Ar = Ph, R = 2-Py (**a**, **b**), Ar = Tol, R = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**), Ar = Ph, R = Me (**d**), R' = H (**a**, **c**, **d**), Me (**b**).

На начальном этапе нами предпринята попытка введения в 1,2,4-триазинный цикл фрагментов аннелированных ароматических аминов **1a**, **b** при различных условиях, начиная от описанных ранее (перемешивание реагентов при температуре 150°C в течение 10–12 ч) до более жестких (нагревание до 200°C в течение 24 ч). Однако образования соответствующих продуктов *inco*-замещения C<sup>5</sup>-цианогруппы не наблюдалось, а из реакционной массы были выделены лишь исходные реагенты **1a**, **b** и **2** (схема 1). Аналогичным образом 4-аминобифенил **1c** также не вступал во взаимодействие с 1,2,4-триазидами **2**. Возможной причиной низкой реакционной способности данных аминов является их способность к делокализации электронной пары азота в результате резонанса с расширенной полиароматической системой.

В подтверждение этого при введении в реакцию с 1,2,4-триазидами других изомерных аминобифенилов, а именно 3-аминобифенила **1d**, а также его диметильного производного **1e**, синтезированного из описанного ранее [14] нитро-прекурсора **3**, соответствующие *N*-фенил-1,2,4-триазин-5-амины **4** были получены с высокими выходами. Реакция про-

текает независимо от природы заместителя в положении C<sup>3</sup> 1,2,4-триазина (гетероциклический, ароматический или алифатический). Таким образом, на возможность реализации данного превращения оказывает влияние сопряжение ароматической аминогруппы с полиядерной ароматической системой, в результате чего заметно снижается ее *N*-нуклеофильность. Очевидно, что при *meta*-расположенной аминогруппе ее сопряжение с ароматической системой бифенила менее эффективно, и поэтому 3-аминобифенилы проявляют достаточно хорошую *N*-нуклеофильность в реакциях *inco*-замещения C<sup>5</sup>-цианогруппы в составе 1,2,4-триазинов **2**.

Структура полученных продуктов **4** была доказана на основании данных ЯМР <sup>1</sup>H, масс-спектрометрии и элементного анализа. В частности, в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H имеется характеристичный уширенный сигнал атома водорода группы N–H, сигналы протонов фрагмента бифенила, а также заместителей 1,2,4-триазина по положениям C<sup>3</sup> и C<sup>6</sup>.

Таким образом, нами изучены синтетические возможности использования полиядерных конденсированных и сопряженных ароматических аминов

как *N*-нуклеофилов в реакциях *ipso*-замещения  $C^5$ -цианогруппы в 1,2,4-триазилах. При этом была показана перспективность использования в данном аспекте 3-аминобифенилов, тогда как 1-аминонафталин, 1-аминопирен и 4-аминобифенил в данных превращениях демонстрировали химическую инертность.

**2',5'-Диметилбифенил-3-амин (1e).** 2',5'-Диметил-3-нитробифенил (**3**) (0.68 г, 3 ммоль) суспендируют в метаноле (200 мл), добавляют палладий на активированном угле (10%, 70 мг) и перемешивают полученную смесь в атмосфере водорода (*P* 3 атм) в течение 8 ч при комнатной температуре. Катализатор отделяют фильтрацией, растворитель из фильтрата отгоняют при пониженном давлении. Продукт используют на последующей стадии без дополнительной очистки. Выход 0.59 г (2.85 ммоль, 95%). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.27 с (3H, Me), 2.37 с (3H, Me), 3.68 уш.с (2H,  $NH_2$ ), 6.63–6.70 м (2H), 6.74 м (1H), 7.09 м (2H), 7.14–7.24 м (2H). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %): 198.13 (100) [ $M + H$ ] $^+$ . Найдено, %: C 84.99; H 7.88; N 7.05.  $C_{14}H_{15}N$ . Вычислено, %: C 85.24; H 7.66; N 7.10.  $M + H$  198.13.

**Соединения 4a–d (общая методика).** Смесь 0.5 ммоль соответствующего 5-циано-1,2,4-триазина **2** и 0.5 ммоль соответствующего 3-аминобифенила **1d**, **e** перемешивали при 150°C в течение 10 ч в атмосфере аргона. Аналитические образцы были получены с помощью флэш-хроматографии (хлороформ в качестве элюента).

***N*-(Бифенил-3-ил)-3-(пиридин-2-ил)-6-фенил-1,2,4-триазин-5-амин (4a).** Выход 175 мг (0.44 ммоль, 88%). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $DMCO-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 7.30–7.42 м (3 $H_{аром}$ ), 7.42–7.48 м (2 $H_{аром}$ ), 7.49–7.53 м (1H,  $H_{ру}^5$ ), 7.55–7.63 м (3 $H_{аром}$ ), 7.70–7.75 м (1 $H_{аром}$ ), 7.76–7.81 м (2 $H_{аром}$ ), 7.85–7.90 м (2 $H_{аром}$ ), 7.93 д.д.д (1H,  $H_{ру}^4$ ,  $J$  7.6, 7.6, 1.6 Гц), 8.46 д (1H,  $H_{ру}^3$ ,  $J$  8.0 Гц), 8.60 м (1H,  $H_{бифенил}^2$ ), 8.83 д (1H,  $H_{ру}^6$ ,  $J$  4.8 Гц), 9.10 уш.с (1H, NH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %): 402.17 [ $M + H$ ] $^+$ . Найдено, %: C 77.93; H 4.65; N 17.50.  $C_{26}H_{19}N_5$ . Вычислено, %: C 77.79; H 4.77; N 17.44.  $M + H$  198.13.

***N*-(2',5'-Диметилбифенил-3-ил)-3-(пиридин-2-ил)-6-фенил-1,2,4-триазин-5-амин (4b).** Выход 180 мг (0.425 ммоль, 85%). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $DMCO-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.26 и 2.32 оба с (3H,  $CH_3$ ), 6.97–7.07 м (3 $H_{аром}$ ), 7.07–7.13 м (1 $H_{аром}$ ), 7.36 д.д (1H,  $H_{бифенил}^5$ ,  $J$  7.6, 7.6 Гц), 7.44–7.50 м (1H,  $H_{ру}^5$ ), 7.51–7.60 м (3 $H_{аром}$ ), 7.75–7.95 м (5 $H_{аром}$ ,  $H_{ру}^4$ ), 8.35

д (1H,  $H_{ру}^3$ ,  $J$  8.0 Гц), 8.73 д (1H,  $H_{ру}^6$ ,  $J$  4.8 Гц), 9.07 уш.с (1H, NH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %): 430.20 [ $M + H$ ] $^+$ . Найдено, %: C 78.14; H 5.49; N 16.43.  $C_{28}H_{23}N_5$ . Вычислено, %: C 78.30; H 5.40; N 16.30.  $M + H$  420.20.

***N*-(Бифенил-3-ил)-6-*n*-толил-3-(4-фторфенил)-1,2,4-триазин-5-амин (4c).** Выход 180 мг (0.425 ммоль, 85%). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $DMCO-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.47 с (3H,  $CH_3$ ), 7.23 м (2H, 4- $FC_6H_4$ ), 7.30–7.49 м (7 $H_{аром}$ ), 7.63 м (2 $H_{аром}$ ), 7.73 м (2 $H_{аром}$ ), 7.78 м (1H,  $H_{бифенил}$ ), 8.09 м (1H,  $H_{бифенил}$ ), 8.42 м (2H, 4- $FC_6H_4$ ), 9.05 уш.с (1H, NH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %): 433.18 [ $M + H$ ] $^+$ . Найдено, %: C 77.96; H 4.76; N 12.67.  $C_{28}H_{21}FN_4$ . Вычислено, %: C 77.76; H 4.89; N 12.95.  $M + H$  433.18.

***N*-(Бифенил-3-ил)-3-метил-6-фенил-1,2,4-триазин-5-амин (4d).** Выход 180 мг (0.425 ммоль, 85%). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $DMCO-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.55 с (3H,  $CH_3$ ), 7.31–7.47 м (5 $H_{аром}$ ), 7.49–7.62 м (5 $H_{аром}$ ), 7.70–7.79 м (3 $H_{аром}$ ), 7.90 м (1H,  $H_{бифенил}$ ), 8.89 уш.с (1H, NH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %): 339.16 [ $M + H$ ] $^+$ . Найдено, %: C 77.97; H 5.21; N 16.80.  $C_{22}H_{18}N_4$ . Вычислено, %: C 78.08; H 5.36; N 16.56.  $M + H$  339.16.

Спектры ЯМР  $^1H$  записаны на спектрометре Bruker Avance-400 (400 МГц), внутренний стандарт –  $SiMe_4$ . Масс-спектры (тип ионизации – электроспрей) записаны на приборе MicroTOF-Q II фирмы «Bruker Daltonics» (Бремен, Германия). Элементный анализ выполнен на CHN анализаторе PE 2400 II фирмы Perkin Elmer. Исходные соединения: 1-аминопирен **1b** [15], 5-циано-1,2,4-триазины **2** [16, 17] и 2',5'-диметил-3-нитробифенил **3** [14], получены по описанным методикам.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда (грант № 19-73-10144).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Jia Z.J., Chen W., Thomas W.D. Амер. заявка US 2015/158865 A1. **2015**. С.А. **2015**, 163, 81186.
- Hoornaert G.J.C., Kilonda A., Heeres J., Lewi P.J., De Jonge M.R., Daeyaert F.F.D., Vinkers H.M.,

- Koymans L.M.H. Междунар. заявка WO 2006/015985A1. **2006. C.A. 2015**, 166, 274727.
3. Koyama H., Baiazitov R., Du W., Lee C.-S., Moon Y.-C., Paget S.D., Ren H., Sydorenko N. Междунар. заявка WO 2015/076801 A1. **2015. C.A. 2015**, 163, 7663.
  4. Kopchuk D.S., Krinochkin A.P., Starnovskaya E.S., Shtaitz Y.K., Khasanov A.F., Taniya O.S., Santra S., Zyryanov G.V., Majee A., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. *Chem. Select.* **2018**, 3, 4141–4146. doi 10.1002/slct.201800220
  5. Thoma G., Smith A.B., Van Eis M.J., Vangrevelinghe E., Blanz J., Aichholz R., Littlewood- Evans A., Lee C.C., Liu H., Zerwes H.-G. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 1950–1963. doi 10.1021/jm5018863
  6. Atallah G.B., Chen W., Jia Z.J., Pozzan A., Raveglia L.F., Zanaletti R. Междунар. заявка WO 2016/196776 A2. **2016. C.A. 2016**, 166, 74289.
  7. Dao P., Lietha D., Etheve-Quellejeu M., Garbay C., Chen H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27, 1727–1730. doi 10.1016/j.bmcl.2017.02.072
  8. Eid M.M., El-Zanaty A.M.K., Ibrahim Y.A. *Indian J. Chem., Sect. B.* **1990**, 29, 435–439.
  9. Konno S., Sagi M., Yokoyama M., Yamanaka H. *Heterocycles.* **1990**, 31, 1933–1935. doi 10.3987/COM-90-5585
  10. Barlow M.G., Haszeldine R.N., Simon C., Simpkin D.J., Ziervogel G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1982**, 1251–1254. doi 10.1039/P19820001251
  11. Lu Z.E., Sun D.Q., Xu T.L., Wan J., Xu L.C., Chen K.Q. *Org. Prep. Proced. Int.* **1992**, 24, 358–362. doi 10.1080/00304949209355903
  12. 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**, 7, 9610–9619. doi 10.1039/C6RA26305D
  13. Starnovskaya E.S., Shtaitz Ya.K., Krinochkin A.P., Khasanov A.F., Kopchuk D.S., Zyryanov G.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. *AIP Conf. Proc.* **2019**, 2063, 040056. doi 10.1063/1.5087388
  14. Storr T.E., Greaney M.F. *Org. Lett.* **2013**, 15, 1410–1413. doi 10.1021/ol400412z
  15. Kamal A., Ramesh G., Srinivas O., Ramulu P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 471–474. doi 10.1016/j.bmcl.2003.10.050
  16. Kozhevnikov V.N., Kozhevnikov D.N., Nikitina T.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N., Zabel M., Köenig B. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2882–2888. doi 10.1021/jo0267955
  17. Chupakhin O.N., Rusinov V.L., Ulomsky E.N., Kozhevnikov D.N., Neunhoeffler H. *Mendeleev Commun.* **1997**, 7, 66–67. doi 10.1070/MC1997v007n02ABEH000700

## Polynuclear Aromatic Amines as *N*-Nucleophiles in Reactions of *ipso*-Substitution of Cyanogroup in 1,2,4-Triazines

E. S. Starnovskaya<sup>a, b</sup>, M. I. Savchuk<sup>a</sup>, Ya. K. Shtaitz<sup>a</sup>, D. S. Kopchuk<sup>a, b</sup>, I. S. Kovalev<sup>a</sup>, O. S. Taniya<sup>a, b</sup>, D. E. Pavlyuk<sup>a</sup>, A. F. Khasanov<sup>a, b</sup>, G. V. Zyryanov<sup>a, b, \*</sup>, and O. N. Chupakhin<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> The Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, 620002, Russia, Yekaterinburg, ul. Mira 19  
\*e-mail: gvzyryanov@gmail.com

<sup>b</sup> Postovsky Institute of Organic Synthesis, UB, RAS, 620990, Russia, Yekaterinburg, ul. S. Kovalevskoi/Academicheskaya 22/20

Received July 10, 2019; revised December 18, 2019; accepted December 20, 2019

The possibilities of using polynuclear aromatic amines as *N*-nucleophiles in the reaction of *ipso*-substitution of C<sup>5</sup>-cyanogroup of 1,2,4-triazines have been studied. The influence of the structure of the aromatic amine on the result of the reaction has been shown. In case of using 3-aminobiphenyls the corresponding 5-amino-*N*-(biphenyl-3-yl)-1,2,4-triazines have been obtained with yields up to 88%.

**Keywords:** 1,2,4-triazines, nucleophilic *ipso*-substitution, polynuclear aromatic amines, cyanogroup, reactivity