

УДК 547.873, 547.793.4

## ЭФФЕКТИВНЫЙ СИНТЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К 1,2,4-ТРИАЗИНАМ, ИМЕЮЩИМ В ПОЛОЖЕНИИ С<sup>5</sup> ОСТАТКИ 2-(АМИНОФЕНИЛ)-1,3,4-ОКСАДИАЗОЛОВ

© 2021 г. А. П. Криночкин<sup>a, b</sup>, М. Р. Гуда<sup>a</sup>, Д. С. Копчук<sup>a, b</sup>, Н. В. Словеснова<sup>a, b, c</sup>,  
И. С. Ковалев<sup>a</sup>, М. И. Савчук<sup>a, b</sup>, Я. К. Штайц<sup>a</sup>, Е. С. Старновская<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»,  
Россия, 620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19

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

\*e-mail: gvzyryanov@gmail.com

<sup>c</sup> ФГБОУ ВО «Уральский медицинский университет» Минздрава России,  
Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3

Поступила в редакцию 23.05.2021 г.

После доработки 10.06.2021 г.

Принята к публикации 14.06.2021 г.

Показана возможность получения 1,2,4-триазинов, имеющих в положении С<sup>5</sup> остаток 2-(аминофенил)-1,3,4-оксадиазола, в результате нуклеофильного *inco*-замещения цианогруппы в условиях отсутствия растворителя. Показано, что реакция реализуется независимо от положения аминогруппы (*para*- или *meta*-) в составе ароматического заместителя 1,3,4-оксадиазола.

**Ключевые слова:** 2-(аминофенил)-1,3,4-оксадиазолы, 5-циано-1,2,4-триазины, *inco*-замещение, реакции без использования растворителей

DOI: 10.31857/S0514749221100177

Производные 1,3,4-оксадиазолов представляют практический интерес своей биологической активностью [1, 2]. В частности, в литературе описаны примеры соединений данного класса, обладающих противопаразитарной [3], противовирусной [4], антираковой [5], антидепрессантной [6] активностью. Также они интересны как субстраты в органическом синтезе [7].

Производные 2-(аминофенил)-1,3,4-оксадиазолов также представляют интерес. В ряде публикаций описаны модификации по аминогруппе таких соединений с целью получения биологически активных веществ, например, в работах [8–11].

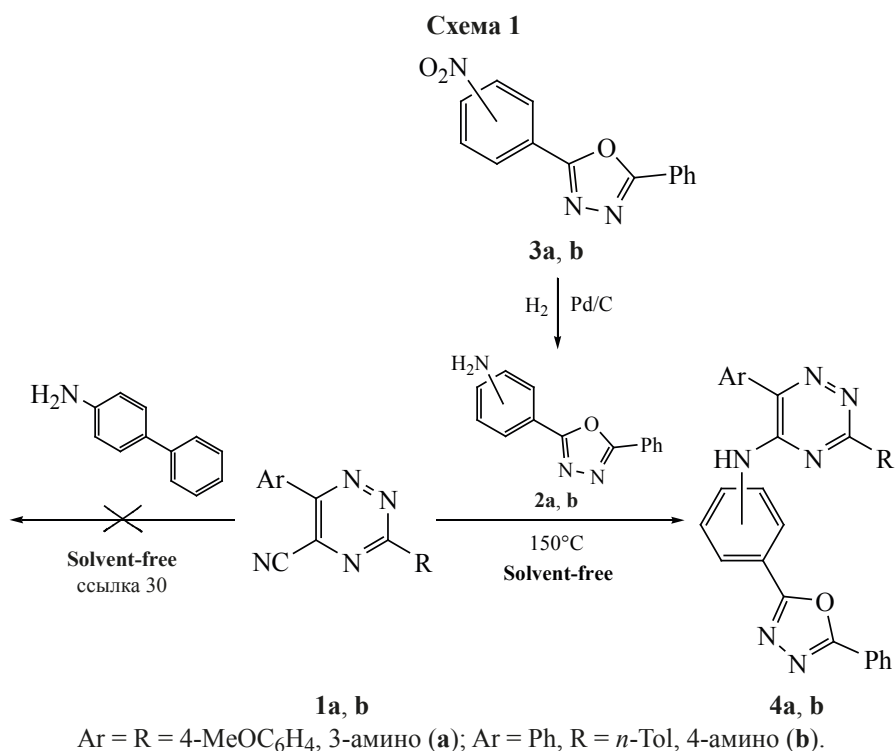
Нашей научной группой ранее активно разрабатывалось направление, связанное с функционализацией 1,2,4-триазинового ядра, которое также представляет интерес в качестве фармакофорного фрагмента [12–14], например, путем *inco*-замещения цианогруппы в положении С<sup>5</sup>. Такие реакции известны достаточно давно как удобный метод получения 1,2,4-триазиновых производных, имеющих в данном положении остатки таких нуклеофилов, как спирты [15, 16], амины [17], СН-активные соединения [18, 19] и т.д. Также следует отметить возможности введения остатков ароматических аминов как *N*-нуклеофилов, что может быть реализовано исключительно в условиях отсутствия рас-

творителя [20, 21]. Наряду с ароматическими аминами, их гетероциклические аналоги также могут быть использованы как субстраты в этих реакциях, в частности, 3-аминопиридин [22], аминоантипирин [23], 3-аминотиофен [24]. В данной статье мы сообщаем о возможности получения гибридных соединений, включающих 1,2,4-триазиновое и 1,3,4-оксадиазольное ядро, в результате *inco*-замещения цианогруппы в положении C<sup>5</sup> 1,2,4-триазинов на остатки аминофенил-1,3,4-оксадиазолов. Следует отдельно отметить, что согласно базе данных Reaxus к настоящему времени описано лишь 12 соединений, включающих одновременно эти два гетероцикла, причем все они представляют интерес своей биологической активностью, в частности, в качестве ингибиторов ферментов-киназ [25] или антимитотических агентов [26].

Исходные 5-циано-1,2,4-триазины **1** были получены по описанным методикам [16, 27]. 2-(Аминофенил)-1,3,4-оксадиазолы **2** были получены в результате восстановления соответствующих нитропроизводных **3** [28, 29] в атмосфере водорода, что, к нашему удивлению, ранее не было описано в литературе (схема 1). Эксперименты по замещению цианогруппы в положении C<sup>5</sup> триазинов **1** на остатки 2-(аминофенил)-1,3,4-оксадиазолов пока-

зали, что продукты **4** – гибридные соединения с двумя гетероциклами – могут быть легко получены при использовании тех же условий, что ранее были применены для введения остатков анилинов, т.е. путем реакции в отсутствие растворителя при 150°C. Следует отметить, что положение аминогруппы (*para*- или *meta*-) в составе ароматического заместителя 1,3,4-оксадиазола не оказывает влияния на результат реакции. Это отличает данные субстраты от ранее опробованных производных аминобифенила [30], когда *inco*-замещение могло быть успешно реализовано только при наличии аминогруппы в *meta*-положении (к ароматическому заместителю), тогда как при ее *para*-расположении из реакционной массы выделялись лишь исходные соединения, что нами объяснялось возможным снижением нуклеофильности данной группы вследствие частичного сопряжения с обоими ароматическими кольцами. Таким образом, замена бензольного кольца на 1,3,4-оксадиазольное выгодно меняет реакционную способность вышеупомянутых 2-(аминофенил)-1,3,4-оксадиазолов по сравнению с аминобифенилами.

Структура продуктов **4** доказана на основании данных спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H, масс-спектрометрии и элементного анализа. Так, в спектрах ЯМР



$^1\text{H}$  могут быть отмечены сигналы протонов NH-группы в области 8.14–8.53 м.д., ароматических заместителей триазинового цикла и фенильного остатка 1,3,4-оксадиазола.

**Общая методика получения 1,2,4-триазинов (4).** Смесь соответствующего 5-циано-1,2,4-триазина **1** [88 мг (**1a**) или 75 мг (**1b**), 0.27 ммоль] и соответствующего 2-(аминофенил)-1,3,4-оксадиазола **3** (72 мг, 0.3 ммоль) перемешивали при 150°C в течение 8 ч в атмосфере аргона. Продукты очищали колоночной хроматографией (элюент – этилацетат–хлористый метилен 1:9),  $R_f$  0.4. Аналитические образцы получали перекристаллизацией из этанола.

**3,6-Бис(4-метоксифенил)-*N*-[3-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил]-1,2,4-триазин-5-амин (4a).** Выход 74 мг (0.14 ммоль, 51%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.58 с (6H, OMe), 6.70–6.77 м (2H, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.77–6.84 м (2H, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.20–7.37 м (5H, Ph, CH<sub>аром</sub>), 7.43–7.51 м (2H, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.54–7.60 м (1H<sub>аром</sub>), 7.66–7.71 м (1H<sub>аром</sub>), 7.83–7.90 м (2H, Ph), 8.24–8.31 м (2H, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.53 уш.с (1H, NH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 529.19 (100) [ $M + \text{H}$ ]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 70.44; H 4.58; N 15.90. C<sub>31</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 70.39, H 4.51, N 15.87.

**3-(*p*-Толлил)-6-фенил-*N*-[4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил]-1,2,4-триазин-5-амин (4b).** Выход 78 мг (0.16 ммоль, 59%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.42 с (3H, Me), 7.30–7.34 м (2H<sub>аром</sub>), 7.46–7.52 м (5H, Ph, CH<sub>аром</sub>), 7.51–7.59 м (3H, Ph), 7.75–7.78 м (2H, Ph), 7.86–7.89 м (2H<sub>аром</sub>), 8.07–8.12 м (3H, NH, CH<sub>аром</sub>), 8.36–8.39 м (2H<sub>аром</sub>). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 483.19 (100) [ $M + \text{H}$ ]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 74.67; H 4.60; N 17.42. C<sub>30</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O. Вычислено, %: C 74.61, H 4.55, N 17.37.

Исходные 5-цианотриазины **1** получены по описанной ранее методике для схожих соединений [16].

**3,6-Бис(4-метоксифенил)-1,2,4-триазин-5-карбонитрил (1a).** Выход 60%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.92 с (6H, OMe), 7.05–7.10 м (2H, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.10–7.15 м (2H, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.10–8.14 м (2H, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.50–8.55 м (2H, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 319.12 (100) [ $M + \text{H}$ ]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 67.91; H 4.43; N

17.60. C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 67.86, H 4.37, N 17.52.

**3-(*p*-Толлил)-6-фенил-1,2,4-триазин-5-карбонитрил (1b).** Выход 64%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.46 с (3H, Me), 7.47–7.52 м (2H, Tol), 7.67–7.73 м (3H, Ph), 8.04–8.11 м (2H, Ph), 8.38–8.43 м (2H, Tol). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 273.11 (100) [ $M + \text{H}$ ]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 74.98; H 4.44; N 20.58. C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 74.92, H 4.39, N 20.51.  $M + \text{H}$  417.14.

**Общая методика получения анилинов 2.** К раствору соответствующего (5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)нитрофенила **3** (320 мг, 1.2 ммоль) в смеси метанол–ТГФ (9:1) был добавлен Pd/C (32 мг), и полученная смесь перемешивалась в атмосфере водорода при температуре 50–55°C и давлении 58 бар в течение 5 ч. Затем катализатор был отфильтрован, а растворитель был упарен при пониженном давлении. Продукт использовался на следующей стадии без дополнительной очистки.

**3-(5-Фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)анилин (2a).** Выход 261 мг (1.10 ммоль, 92%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 5.53 уш.с (2H, NH<sub>2</sub>), 6.81–6.83 м (1H, H<sup>6</sup>), 7.23–7.27 м (2H, H<sup>4,5</sup>), 7.34 д.д (1H, H<sup>2</sup>, <sup>3</sup> $J$  1.1, 1.1 Гц), 7.61–7.68 м (3H, Ph), 8.07–8.12 м (2H, Ph). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 238.10 (100) [ $M + \text{H}$ ]<sup>+</sup>. C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O.

**4-(5-Фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)анилин (2b).** Выход 250 мг (1.05 ммоль, 88%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 5.97 уш.с (2H, NH<sub>2</sub>), 6.68–6.73 м (2H, H<sup>3,5</sup>), 7.60–7.63 м (3H, Ph), 7.76–7.80 м (2H, H<sup>2,6</sup>), 8.05–8.10 м (2H, Ph). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 238.10 (100) [ $M + \text{H}$ ]<sup>+</sup>. C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записаны на спектрометре Bruker Avance-400 (400 МГц), внутренний стандарт – SiMe<sub>4</sub>. 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. Все остальные реагенты коммерчески доступны.

## ВЫВОДЫ

Нами был предложен удобный синтетический подход к производным 1,2,4-триазинов, включающим фрагмент 1,3,4-оксадиазола, присоединён-

ный через аминифенильный линкер, как перспективным биологически активным кандидатам.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Совета по грантам при Президенте Российской Федерации (грант № МД-167.2021.1.3).

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Криночкин Алексей Петрович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6712-1136>

Гуда Маликарджуна Редди, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6275-3484>

Копчук Дмитрий Сергеевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0397-4033>

Словеснова Наталья Валерьевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2814-1724>

Ковалев Игорь Сергеевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0537-3274>

Савчук Мария Игоревна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5965-1527>

Штайц Ярослав Константинович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4786-5568>

Старновская Екатерина Сергеевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9679-8269>

Зырянов Григорий Васильевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9692-2346>

Чупахин Олег Николаевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1672-2476>

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Baijika P., Akash M., Midhula C.C., Shadiha S.K. *Int. J. Adv. Res.* **2018**, *6*, 1114–1122. doi 10.21474/IJAR01/6328
2. Nayak S.G., Poojary B. *Chemistry Africa.* **2019**, *2*, 551–571. doi 10.1007/s42250-019-00084-9
3. Pitasse-Santos P., Sueth-Santiago V., Lima M.E.F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2018**, *29*, 435–456. doi 10.21577/0103-5053.20170208
4. Misra U., Hitkari A., Sexena A.K., Gurtur S., Shenker K. *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, *31*, 629–634. doi 10.1016/0223-5234(96)89559-6
5. Kumar D., Sundaree S., Johnson E.O., Shah K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4492–4494. doi 10.1016/j.bmcl.2009.03.172
6. Ergun Y., Orhan O.F., Ozer U.G., Gisi G. *Eur. J. Pharmacol.* **2010**, *630*, 74–78. doi 10.1016/j.ejphar.2009.12.021
7. Kumar K.A., Jayaroopa P., Kumar G.V. *Int. J. ChemTech. Res.* **2012**, *4*, 1782–1791.
8. Liao B.-R., He H.-B., Yang L.-L., Gao L.-X., Chang L., Tang J., Li J.-Y., Li J., Yang F. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *83*, 15–25. doi 10.1016/j.ejmech.2014.06.011
9. Kwak, Y.-S., Coppola G.M. Пат. WO200940410A1 (2009). *C.A.* **2009**, *150*, 374536
10. Abdula Y., Gao L., He H., He Y., Li J., Li J., Tang J., Yang F., Yang L. Пат. CN104098526A (2014). *C.A.* **2014**, *161*, 647230.
11. Sindhe M.A., Bodke Y.D., Kenchappa R., Telkar S., Chandrashekar A. *J. Chem. Biol.* **2016**, *9*, 79–90. doi 10.1007/s12154-016-0153-9
12. Arshad M., Khan T.A., Khan M.A. *Int. J. Pharm. Sci. and Res.* **2014**, *5*, 149–162.
13. Srinivasa Rao D., Pavan Kumar G.V., Pooja B., Harika G., Anil Kumar Y., Sadasiva Rao G. *Der Chem. Sinica.* **2016**, *7*, 101–130.
14. Shchegol'kov E.V., Khudina O.G., Ivanova A.E., Burgart Ya.V., Sadchikova E.V., Kravchenko M.A., Saloutin V.I. *Pharm. Chem. J.* **2014**, *48*, 383–386. doi 10.1007/s11094-014-1115-6
15. Huang, J.J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2293–2298. doi 10.1021/jo00213a019
16. Кожевников Д.Н., Кожевников В.Н., Ковалев И.С., Русинов В.Л., Чупахин О.Н., Александров Г.Г. *ЖОрХ.* **2002**, *38*, 780–786. [Kozhevnikov D.N., Kozhevnikov V.N., Kovalev I.S., Rusinov V.L., Chupakhin O.N., Aleksandrov G.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 744–750.] doi 10.1023/A:1019631610505
17. Rykowski A., Branowska D., Makosza M., Van Ly P. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1567–1571. doi 10.1002/jhet.5570330603
18. Ohba S., Konno S., Yamanaka H. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 486–488. doi 10.1248/cpb.39.486
19. Кожевников Д.Н., Ковалев И.С., Прохоров А.М., Русинов В.Л., Чупахин О.Н. *Изв. АН, Сер. Хим.* **2003**, 1504–1510. [Kozhevnikov D.N., Kovalev I.S., Prokhorov A.M., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. *Russ. Chem. Bull.* **2003**, *52*, 1588–1594.] doi 10.1023/A:1025601311393
20. Копчук D.S., Чепчугов N.V., Ковалев I.S., Сантара S., Рахман M., Гирн K., Зырянов G.V., Маджее A.,



- Charushin V.N., Chupakhin O.N. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 9610–9619. doi 10.1039/c6ra26305d
21. Копчук Д.С., Старновская Е.С., Штайц Я.К., Хасанов А.Ф., Ким Г.А., Носова Е.В., Криночкин А.П., Зырянов Г.В., Русinov В.Л., Чупахин О.Н. *Res. Chem. Intermed.* **2020**, *46*, 3929–3944. doi 10.1007/s11164-020-04182-z
  22. Копчук Д.С., Штайц Я.К., Савчук М.И., Старновская Е.С., Носова Е.В., Таниа О.С., Зырянов Г.В., Русinov В.Л., Чупахин О.Н. *AIP Conf. Proc.* **2020**, *2280*, 040025-1-040025-3. doi 10.1063/5.0018683
  23. Rammohan A., Reddy G.M., Krinochkin A.P., Kопчук D.S., Savchuk M.I., Shtaitz Ya.K., Zyryanov G.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. *Synth. Commun.* **2021**, *51*, 256–262. doi 10.1080/00397911.2020.1823993
  24. Криночкин А.П., Гуда М.Р., Копчук Д.С., Штайц Я.К., Старновская Е.С., Савчук М.И., Рыбакова С.С., Зырянов Г.В., Чупахин О.Н. *ЖОрХ.* **2021**, *57*, 597–600. [Krinochkin A.P., Guda M.R., Kопчук D.S., Shtaitz Ya.K., Starovskaya E.S., Savchuk M.I., Rybakova S.S., Zyryanov G.V., Chupakhin O.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 675–677.] doi 10.31857/S0514749221040170
  25. Bebbington D., Binch H., Charrier J.-D., Everitt S., Golec J., Kay D., Knegtel R., Miller A., Pierard F. Пат. US20049981A1 (**2004**). *С.А.* **2003**, *139*, 255408.
  26. Davis R.L., Herbert M.R., Hoffman T.Z., Kahraman M., Pinkerton A.B., Thayer A.M. Пат. WO200711721A1 (**2007**). *С.А.* **2007**, *146*, 184500.
  27. Chupakhin O.N., Rusinov V.L., Ulomsky E.N., Kоjevnikov D.N., Neunhoeffler H. *Mend. Commun.* **1997**, *7*, 66–67. doi 10.1070/MC1997v007n02ABEH000700
  28. Blackhall A., Brydon D.L., Saga A.J.G., Smith D.M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* **1980**, 773–777. doi 10.1039/P29800000773
  29. Rezaee E., Hedayati M., Rad Laleh Hoghooghi, Kiani A., Shahhosseini S., Faizi M., Tabatabai S.A. *Lett. Drug Des. Discov.* **2014**, *11*, 721–730. doi 10.2174/1570180811666140220005530
  30. Старновская Е.С., Савчук М.И., Штайц Я.К., Копчук Д.С., Ковалев И.С., Таниа О.С., Павлюк Д.Е., Хасанов А.Ф., Зырянов Г.В., Чупахин О.Н. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 299–302. [Starovskaya E.S., Savchuk M.I., Shtaitz Ya.K., Kопчук D.S., Kovalev I.S., Taniya O.S., Pavlyuk D.E., Khasanov A.F., Zyryanov G.V., Chupakhin O.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 335–338.] doi 10.1134/S1070428020010268

## The Effective Synthetic Route to the 1,2,4-Triazines with 2-(Aminophenyl)-1,3,4-oxadiazole Moieties at C<sup>5</sup> Position

A. P. Krinochkin<sup>a, b</sup>, M. R. Guda<sup>a</sup>, D. S. Kопчук<sup>a, b</sup>, N. V. Slovesnova<sup>a, b, c</sup>,  
I. S. Kovalev<sup>a</sup>, M. I. Savchuk<sup>a, b</sup>, Ya. K. Shtaitz<sup>a</sup>, E. S. Starovskaya<sup>a, b</sup>,  
G. V. Zyryanov<sup>a, b, \*</sup>, and O. N. Chupakhin<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin,  
ul. Mira, 19, Yekaterinburg, 620002 Russia

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

\*e-mail: gvzyryanov@gmail.com

<sup>c</sup> Ural State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,  
ul. Repina, 3, Yekaterinburg, 620028 Russia

Received May 23, 2021; revised June 10, 2021; accepted June 14, 2021

The possibility of the synthesis of the 1,2,4-triazines with 2-(aminophenyl)-1,3,4-oxadiazole moieties at C<sup>5</sup> position by nucleophilic *ipso*-substitution of cyanogroup under solvent-free conditions has been demonstrated. It has been shown that the reaction occurs regardless of the position of the amino group (*para*- or *meta*-) in the aromatic substituent of 1,3,4-oxadiazole.

**Keywords:** 2-(aminophenyl)-1,3,4-oxadiazoles, 5-cyano-1,2,4-triazines, *ipso*-substitution, solvent-free reactions