

УДК 547.873, 547.732.7

МЕТОД СИНТЕЗА 1,2,4-ТРИАЗИНОВ, ИМЕЮЩИХ В ПОЛОЖЕНИИ С⁵ ОСТАТКИ 3-АМИНОТИОФЕНА

© 2021 А. П. Криночкин^{a, b}, М. Р. Гуда^a, Д. С. Копчук^{a, b}, Я. К. Штайц^a, Е. С. Старновская^{a, b}, М. И. Савчук^{a, b}, С. С. Рыбакова^a, Г. В. Зырянов^{a, b, *}, О. Н. Чупахин^{a, b}

^a ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»,

^b ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН» (ИОС УрО РАН), Россия, 620219 Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22

*e-mail: gvzyryanov@gmail.com

Поступила в редакцию 23.12.2020 г.

После доработки 29.12.2020 г.

Принята к публикации 31.12.2020 г.

Показана возможность получения 1,2,4-триазинов, имеющих в положении С⁵ остаток 3-амино-5-метокси-карбонилтиофена, в результате нуклеофильного *inco*-замещения цианогруппы в отсутствие растворителя.

Ключевые слова: 3-аминотиофен, 1,2,4-триазины, *inco*-замещение, цианогруппа, реакции без использования растворителей

DOI: 10.31857/S0514749221040170

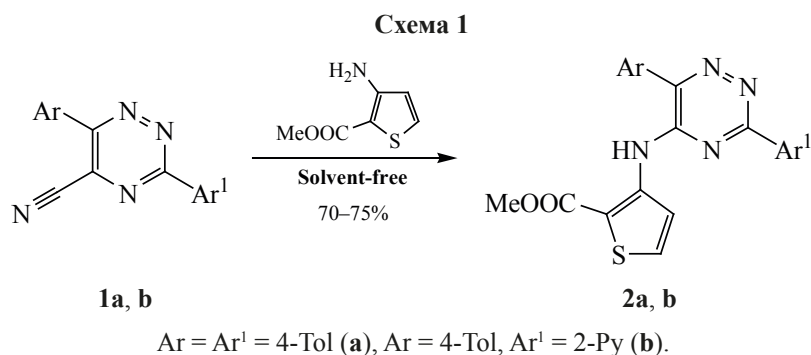
1,2,4-Триазины с остатками аминотиофенов в положении С⁵ представляют интерес благодаря своей биологической активности. Они – ингибиторы ферментов [1], а также проявляют противоопухолевые свойства [1].

В литературе к настоящему времени описано сравнительно небольшое количество подобных соединений. Их синтез был осуществлен в результате нуклеофильного *inco*-замещения атома хлора в соответствующем положении 1,2,4-триазина [1, 2], а также за счет использования Pd-катализируемого кросс-сочетания [2]. В данной статье предложен новый эффективный синтетический подход к таким структурам на основе более доступных субстратов, не предполагающий использования катализаторов.

В качестве исходных соединений были использованы описанные ранее 5-циано-1,2,4-триазины **1**, которые могут быть легко синтезированы нуклеофильным замещением водорода, исходя из

соответствующих 1,2,4-триазин-4-оксидов [3]. Замещение цианогруппы в данном положении триазина на остатки различных нуклеофилов – достаточно известный подход для получения соединений, имеющих в положении С⁵, в частности, остатки спиртов [4, 5], аминов [6], С–Н-активных соединений [7, 8], карборанов [9]. В более жестких условиях (нагревание в отсутствие растворителя) возможно замещение и на остатки анилинов [10, 11], в том числе 3-арилфункционализованных [12].

Реализация взаимодействия в условиях отсутствия растворителя (известный эффективный синтетический прием [13–15]) позволяет и в этом случае осуществить формирование новых N–С-связей и получить соединения **2**, имеющие в положении С⁵ остатки 3-амино-2-метоксикарбонилтиофена с выходами до 75% (схема 1). Соединение **2b** при этом – аналог 2,2'-бипиридинового лиганда. Структура продуктов была подтверждена на основании данных ЯМР ¹H спектроскопии, масс-спек-



трометрии и элементного анализа. Так, в спектрах ЯМР ¹H соединений **2** могут быть отмечены сигналы протонов сложноэфирной группы в составе тиофена, ароматических заместителей триазина, тиофена в виде 2 дублетов, а также N–H-фрагмента в области 10.32–10.50 м.д. Для соединения **2b** наблюдаются характеристичные сигналы фрагмента 2-пиридила.

Спектры ЯМР ¹H записаны на спектрометре Bruker Avance-400 (400 МГц), внутренний стандарт – SiMe₄. 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 5-цианотриазины **1** [3] получены по описанной методике. Все остальные реагенты коммерчески доступны.

5-Тиениламино-1,2,4-триазины 2a, b (общая методика). Смесь соответствующего 5-циано-1,2,4-триазина **1** (77 мг (**1a**) или 74 мг (**1b**), 0.27 ммоль) и метил 3-аминотиофен-2-карбоксилата (48 мг, 0.30 ммоль) перемешивали при 150°C в течение 8 ч в атмосфере аргона. Продукты очищали колоночной хроматографией (элюент – хлороформ). Аналитические образцы получали перекристаллизацией из этанола.

Метил 3-[(3,6-ди-*n*-толил-1,2,4-триазин-5-ил)амино]тиофен-2-карбоксилат (2a). Выход 79 мг (0.19 ммоль, 70 %). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 2.48 и 2.53 с (6H, C₆H₄Me), 3.79 с (3H, OMe), 7.36–7.40 м (2H, CH_{аром}), 7.43–7.48 м (2H, CH_{аром}), 7.69–7.74 м (2H, CH_{аром}), 7.93 д (1H, H-5 тиофен, ³J 5.6 Гц), 8.30–8.35 м (2H, CH_{аром}), 8.54 д (1H, H-4 тиофен, ³J 5.6 Гц), 10.32 уш.с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 417.14 [*M* + H]⁺ (100). Найдено, %: С 66.21; Н 4.70; N 13.22.

C₂₃H₂₀N₄O₂S. Вычислено, %: С 66.33, Н 4.84, N 13.45. *M* + Н 417.14.

Метил 3-[[3-(пиридин-2-ил)-6-(*n*-толил)-1,2,4-триазин-5-ил]амино]тиофен-2-карбоксилат (2b). Выход 80 мг (0.20 ммоль, 75%). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м.д.: 2.54 с (3H, C₆H₄Me), 3.80 с (3H, OMe), 7.46–7.49 м (2H, CH_{аром}), 7.56–7.59 м (1H, H-5 Py), 7.75–7.78 м (2H, CH_{аром}), 7.93 д (1H, H-5 тиофен, ³J 5.6 Гц), 8.02 д.д.д (1H, H-4 Py, ³J 7.6, ³J 7.6, ⁴J 1.6 Гц), 8.53 д (1H, H-3 Py, ³J 7.8 Гц), 8.86 д (1H, H-6 Py, ³J 4.0 Гц), 8.92 д (1H, H-4 тиофен, ³J 5.6 Гц), 10.50 уш.с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 404.12 [*M* + H]⁺ (100). Найдено, %: С 62.39; Н 4.42; N 17.49. C₂₁H₁₇N₅O₂S. Вычислено, %: С 62.52, Н 4.25, N 17.36. *M* + Н 404.12.

ВЫВОДЫ

Предложен эффективный метод синтеза 1,2,4-триазин, имеющих в положении С⁵ остаток 3-амино-2-метоксикарбонилтиофена, в результате нуклеофильного *in situ*-замещения цианогруппы в условиях отсутствия растворителя.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-73-10144) и Совета по грантам Президента Российской Федерации (грант № МД-167.2021.1.3).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sakamoto T., Mita T., Shabata K., Ogino Y., Komatani H. Пат. WO201347813A1 (2013). С.А. 2013, 158, 534990.

- Jia Z.J., Kane B., Rose J., Bauer S.M., Song Y., Xu Q., Pandey A. Пат. WO192049A2 (2013). *С.А.* **2013**, 160, 133102.
- Кожевников Д.Н., Кожевников В.Н., Ковалёв 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
- Huang J.J. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2293–2298. doi 10.1021/jo00213a019
- Савчук М.И., Хасанов А.Ф., Копчук Д.С., Криночкин А.П., Никонов И.Л., Старновская Е.С., Штайц Я.К., Ковалев И.С., Зырянов Г.В., Чупахин О.Н. *ХГС.* **2019**, 55, 554–559. [Savchuk M.I., Khasanov A.F., Korchuk D.S., Krinochkin A.P., Nikonov I.L., Starnovskaya E.S., Shtaitz Y.K., Kovalev I.S., Zyryanov G.V., Chupakhin O.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55, 554–559.] doi 10.1007/s10593-019-02495-5
- Rykowski A., Branowska D., Makosza M., Van Ly P. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 1567–1571. doi 10.1002/jhet.5570330603
- Кожевников В.Н., Кожевников Д.Н., Шабунина О.В., Катаева Н.Н., Ющук С.А., Русинов В.Л., Чупахин О.Н. *Изв АН, сер. хим.* **2005**, 2122–2131. [Kozhevnikov V.N., Kozhevnikov D.N., Shabunina O.V., Kataeva N.N., Yushchuk S.A., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. *Russ. Chem. Bull.* **2005**, 54, 2187–2196.] doi 10.1007/s11172-006-0095-4
- Ohba S., Konno S., Yamanaka H. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39, 486–488. doi 10.1248/cpb.39.486
- Prokhorov A.M., Kozhevnikov D.N., Rusinov V.L., Chupakhin O.N., Glukhov I.V., Antipin M.Y., Kazheva O.N., Chekhlov A.N., Dyachenko O.A. *Organometallics.* **2006**, 25, 2972–2977. doi 10.1021/om051058v
- Korchuk D.S., Chepchugov N.V., Kovalev I.S., Santara 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
- Korchuk 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**, 46, 3929–3944. doi 10.1007/s11164-020-04182-z
- Старновская Е.С., Савчук М.И., Штайц Я.К., Копчук Д.С., Ковалев И.С., Тания О.С., Павлюк Д.Е., Хасанов А.Ф., Зырянов Г.В., Чупахин О.Н. *ЖОрХ.* **2020**, 56, 299–302. [Starnovskaya E.S., Savchuk M.I., Shtaitz Ya.K., Korchuk 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
- Pujari V.K., Vinnakota S., Kakarla R.K., Maroju S., Ganesh A. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 1772–1776. doi 10.1134/S1070428019110204
- Arabpourian K., Behbahani F.K. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 682–685. doi 10.1134/S1070428019050166
- Singh M.S., Chowdhury S. *RSC Adv.* **2012**, 2, 4547–4592. doi 10.1039/C2RA01056A

The Method for the Synthesis of 1,2,4-Triazines with 3-Aminothiophene Moiety at C⁵ Position

A. P. Krinochkin^{a, b}, M. R. Guda^a, D. S. Копчук^{a, b}, Ya. K. Shtaitz^a, E. S. Starnovskaya^{a, b}, M. I. Savchuk^{a, b}, S. S. Rybakova^a, G. V. Zyryanov^{a, b, *}, and O. N. Chupakhin^{a, b}

^a The Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin,
ul. Mira, 19, Yekaterinburg, 620002 Russia

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

*e-mail: gvzyryanov@gmail.com

Received December 23, 2020; revised December 29, 2020; accepted December 31, 2020

The possibility of the synthesis of the 1,2,4-triazines with 3-amino-2-methoxycarbonylthiophene moiety at C⁵ position by nucleophilic *ipso*-substitution of cyanogroup under solvent-free conditions has been demonstrated.

Keywords: 3-aminothiophene, 1,2,4-triazines, *ipso*-substitution, cyanogroup, solvent-free reactions