

# УСЛОВИЯ ОБРАЗОВАНИЯ 4,5-ДИАРИЛ-3-ГИДРОКСИ-2,2'-БИПИРИДИН-6-КАРБОНИТРИЛОВ ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ 1,2,4-ТРИАЗИН-5-КАРБОНИТРИЛОВ И 2-АМИНООКСАЗОЛОВ<sup>1</sup>

© 2022 г. А. Раммохан<sup>a</sup>, А. П. Криночкин<sup>a, b</sup>, Д. С. Копчук<sup>a, b, \*</sup>, Я. К. Штайц<sup>a</sup>, И. С. Ковалев<sup>a</sup>, М. И. Савчук<sup>a, b</sup>, Г. В. Зырянов<sup>a, b, \*\*</sup>, В. Л. Русинов<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» (ИОС УрО РАН), Россия, 620219 Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22

\*e-mail: dkopchuk@mail.ru

\*\*e-mail: gvzyryanov@gmail.com

Поступила в редакцию 30.09.2021 г.

После доработки 13.10.2021 г.

Принята к публикации 16.10.2021 г.

Изучены различные условия проведения аза-реакции Дильса–Альдера с обратными электронными требованиями в ряду 5-арил-3-(2-пиридил)-1,2,4-триазин-5-карбонитрилов и 2-амино-4-арил-оксазолов для получения 4,5-диарил-3-гидрокси-2,2'-бипиридин-6-карбонитрилов. Наиболее эффективной оказалась реакция в 1,2-дихлорбензоле при нагревании или в условиях отсутствия растворителя.

**Ключевые слова:** 5-циано-1,2,4-триазины, 2-аминооксазолы, аза-реакция Дильса–Альдера, 1,2-дихлорбензол, 3-гидрокси-2,2'-бипиридины, 1,2,4-триазины

**DOI:** 10.31857/S0514749222020021

## ВВЕДЕНИЕ

«1,2,4-Триазиновая» методология является интересным и перспективным подходом к получению разнообразных соединений моно- и олигопиридинового ряда [1–4]. Дополнительный интерес представляет пре-функционализация различных положений триазинового цикла [5, 6], поскольку при этом открываются возможности синтеза соединений, ранее недоступных для получения традиционными методами [7–10]. В частности, нами развивается направление, связанное с при-

менением данной синтетической стратегии для синтеза мультизамещенных 1,2,4-триазинов и (би)пиридинов, имеющих в положениях C<sup>5</sup> и C<sup>6</sup> соответственно фрагменты (гетеро)ароматических аминов [11–14], введение которых производится методом *ipso*-замещения цианогруппы в положении C<sup>5</sup> 1,2,4-триазинового цикла под действием данных аминов как *N*-нуклеофилов при нагревании в отсутствие растворителя. Однако при попытке использовать в подобной реакции в тех же условиях 2-амино-4-арил-оксазолы мы обнаружили, что реакция приводит к образованию не ожидаемых продуктов *ipso*-аминирования, а исключительно 2,2'-бипиридин-3-олов [15]. Образование последних происходит в результате аза-реакции Дильса–Альдера с обратными электронными требованиями в ряду 1,2,4-триазин-5-карбонитрилов

<sup>1</sup> Статья публикуется по материалам доклада, представленного на V Международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (8–12 ноября 2021, г. Екатеринбург и г. Пермь)

как диенов и 2-амино-4-арилоксазолов в качестве диенофилов. Образующиеся при этом продукты, 2,2'-бипиридин-3-олы, представляют существенный практический интерес благодаря широкому спектру биологической активности, в частности, антибиотической [16], противоопухолевой [17], противомикробной и цитотоксической [18, 19], а также они используются в качестве ингибиторов ферментов [20, 21]. Кроме этого, фрагмент 3-гидроксипиридина присутствует в составе соединений, выделяемых актиномицетами, проявляющих антибиотические и противомикробные свойства [16, 18, 19].

Учитывая широкие возможности практического применения 2,2'-бипиридин-3-олов, в рамках данной работы мы изучили влияние различных условий аза-реакции Дильса–Альдера на выход целевых продуктов.

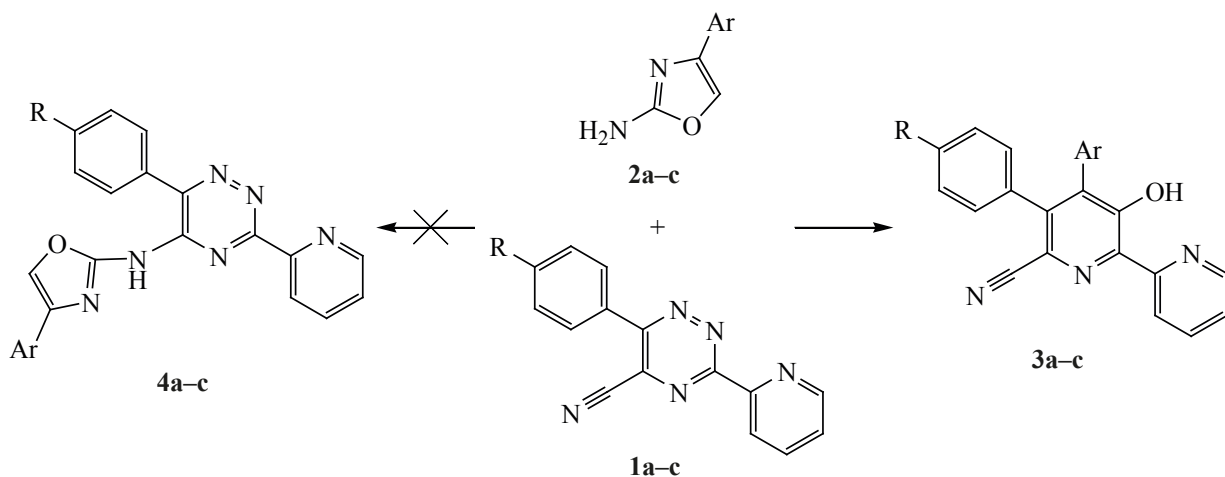
#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что эффективность проведения аза-реакции Дильса–Альдера существенным образом зависит от условий, таких как температура реакции, среда (растворители или их отсутствие), повышенное давление в условиях автоклава [22–25], использование сверхкритических флюидов [26–28], ультразвука [29, 30] и т.д. Мы изучили влияние различных условий синтеза на эффективность образования целевых 2,2'-бипиридин-3-олов, исходя из 5-циано-1,2,4-триазинов, так как данная реакция была описана нами [15] только в услови-

ях отсутствия растворителя. Это обусловлено тем фактом, что, в отличие от описанных нами примеров *inco*-замещения C<sup>5</sup>-цианогруппы в составе 1,2,4-триазинового цикла, случаи протекания аза-реакции Дильса–Альдера в отсутствие растворителя крайне редки, в основном данный процесс протекает в среде различных растворителей [1]. В связи с вышесказанным нами было исследовано взаимодействие 5-циано-1,2,4-триазинов **1** [7] и 2-аминооксазолов **2** [31] (схема 1) в таких типичных для реакций Дильса–Альдера растворителях, как толуол, *o*-ксилол, 1,2-дихлорбензол, а также менее типичных – дифениловом эфире и гексаметилфосфорамиде (НМРА). При этом следует отметить, что присутствие растворителя в реакционной массе может повлиять на направление реакции в сторону, например, образования продуктов *inco*-аминирования. Полученные результаты представлены в таблице. В ряде случаев также была исследована возможность проведения реакции в условиях повышенных давления и температуры, т.е. с использованием автоклава. Дополнительно была изучена возможность проведения реакции в условиях механической активации с использованием шаровой мельницы.

Проведенные эксперименты показали, что наименее эффективным является использование механохимического способа проведения реакции. В результате были выделены только исходные соединения, а продукт **3** не был зафиксирован. Кроме этого, в условиях длительного кипячения в таких

Схема 1



R = H (a), Me (b), F (c); Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (a), Ph (b), 2-naphthyl (c).

Зависимость выхода 2,2'-бипиридин-3-олов **3a–c** от условий аза-реакции Дильса–Альдера

Продукт	Растворитель	Температура, °С	Время реакции, ч	Выход, % <sup>a</sup>
<b>3a</b>	Шаровая мельница	20	3	0
<b>3a</b>	Толуол	115	8	0
<b>3a</b>	<i>o</i> -Ксилол	140	8	0
<b>3a</b>	1,2-Дихлорбензол	180	8	28
<b>3a</b>	1,2-Дихлорбензол	180	16	30
<b>3a</b>	1,2-Дихлорбензол	215 (автоклав)	8	28
<b>3a</b>	1,2-Дихлорбензол	215 (автоклав)	16	30
<b>3a</b>	Ph <sub>2</sub> O	215 (автоклав)	8	18
<b>3a</b>	НМРА	215 (автоклав)	8	12
<b>3b</b>	1,2-Дихлорбензол	180	8	18
<b>3b</b>	1,2-Дихлорбензол	180	16	18
<b>3b</b>	1,2-Дихлорбензол	215 (автоклав)	8	20
<b>3b</b>	1,2-Дихлорбензол	215 (автоклав)	16	26
<b>3c</b>	1,2-Дихлорбензол	180	8	30
<b>3c</b>	1,2-Дихлорбензол	180	16	14
<b>3c</b>	1,2-Дихлорбензол	215 (автоклав)	8	46

<sup>a</sup> После выделения целевого продукта

растворителях, как толуол (110°C) или *o*-ксилол (143°C), также не удалось получить соединения **3**. При кипячении в более высококипящем растворителе, 1,2-дихлорбензоле (180°C), в зависимости от условий проведения процесса были получены целевые продукты **3** с выходами от 14 до 46%. Там не менее наблюдаемые выходы оказались несколько ниже, чем ранее были нами отмечены при проведении реакции без растворителя (52–57%) [15]. Некоторая тенденция к увеличению выходов продуктов при этом была зафиксирована при увеличении времени реакции с 8 до 16 ч. Однако выходы продуктов **3a** и **3b** увеличились лишь незначительно, а именно от 28 до 30% и от 18–20% до 18–26%, соответственно. Таким образом, согласно полученным результатам проведение реакции при кипячении в 1,2-дихлорбензоле в течение 8 ч наиболее эффективно. Кроме того, для соединения **3c** нам удалось достичь значительного повышения выхода с 30 до 46% за счет использования автоклава, т.е. при повышении температуры и давления.

Для дальнейшего анализа влияния природы растворителя на ход реакции процесс был проведен в среде высококипящих растворителей, таких как дифениловый эфир и НМРА, при нагревании до 215°C. В обоих случаях наблюдалось снижение выходов продуктов с 18–28% до 16–18%, что можно объяснить возможными их потерями в условиях более сложной процедуры выделения, связанной с необходимостью отделения от высококипящего растворителя.

По итогам всех реализованных экспериментов следует отдельно отметить, что ни в одном случае мы не фиксировали образование продуктов *inco*-аминирования 1,2,4-триазинового цикла **4** (схема 1).

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>19</sup>F записаны на спектрометре Bruker Avance-400 (400 и 376.5 МГц соответственно), внутренний стандарт – SiMe<sub>4</sub> и CFCl<sub>3</sub> (для ядер <sup>1</sup>H и <sup>19</sup>F соответственно). 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. Механохимическая реакция была осуществлена на шаровой мельнице Retsch (PM100 GmbH, Наан, Германия) в агатовом реакторе (50 мл) при комнатной температуре при частоте вращения 500 об/мин с использованием 24 шаров (10 мм). Исходные 5-цианотриазины **1** получены по описанной методике [31]. Все остальные реагенты коммерчески доступны.

**2,2'-Бипиридин (3a)** (*общая методика*) (механоактивация). В камеру шаровой мельницы вносили 5-циано-1,2,4-триазин (**1a**) (130 мг, 0.5 ммоль) и амин **2a** (107 мг, 0.55 ммоль). Перемешивали в течение 3 ч. Полученную смесь растворяли в дихлорметане, растворитель отгоняли при пониженном давлении. Продукт **3** в составе реакционной массы обнаружен не был.

**2,2'-Бипиридины 2a–с** (*общая методика*) (нагрев в соответствующем растворителе). В 30 мл толуола/*o*-ксилола/1,2-дихлорбензола растворяли соответствующий 5-циано-1,2,4-триазин **1a–с** (0.27 ммоль) и соответствующий амин **2a–с** (0.30 ммоль). Полученный раствор кипятили в течение 8 или 16 ч в атмосфере аргона. Растворители отгоняли при пониженном давлении. Продукты очищали колоночной хроматографией (элюент – смесь хлористый метилен–этилацетат, 9:1). Аналитические образцы получали перекристаллизацией из этанола. Выходы продуктов приведены в таблице.

**2,2'-Бипиридины 2a–с** (*общая методика*) (с использованием автоклава). В 30 мл 1,2-дихлорбензола/Ph<sub>2</sub>O/НМРА растворяли соответствующий 5-циано-1,2,4-триазин **1a–с** (0.27 ммоль) и соответствующий амин **2a–с** (0.30 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 215°C в автоклаве в течение 8 или 16 ч в атмосфере аргона. Растворитель отгоняли при пониженном давлении (в случае 1,2-дихлорбензола). Продукты очищали колоночной хроматографией (элюент – смесь ДХМ–этилацетат, 9:1). В случае Ph<sub>2</sub>O и НМРА реакционную смесь очищали колоночной хроматографией без предварительной отгонки растворителя (элюент – сначала ДХМ, затем – смесь ДХМ–этилацетат,

9:1). Аналитические образцы получали перекристаллизацией из этанола. Выходы продуктов приведены в таблице.

**3-Гидрокси-5-фенил-4-(4-хлорфенил)-2,2'-бипиридин-6-карбонитрил (3a)**. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 7.06–7.10 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl), 7.16–7.20 м (2H, Ph), 7.22–7.26 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl), 7.29–7.34 м (3H, Ph), 7.45–7.49 м (1H, H-5'), 8.04 д.д.д (1H, H-4', <sup>3</sup>J 8.0, 8.0, <sup>4</sup>J 1.8 Гц), 8.49–8.52 м (1H, H-6'), 8.72–8.75 м (1H, H-3'), 15.80 с (1H, OH). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 384.09 (100) [*M* + H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 71.83; H 3.52; N 11.12. C<sub>23</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O. Вычислено, %: C 71.97; H 3.68; N 10.95. *M* + H 384.09.

**3-Гидрокси-5-(*n*-толил)-4-фенил-2,2'-бипиридин-6-карбонитрил (3b)**. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 2.31 с (3H, Me), 7.04–7.10 м (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me), 7.12–7.17 м (2H, Ph), 7.23–7.30 м (3H, Ph), 7.42–7.47 м (1H, H-5'), 8.02 д.д.д (1H, H-4', <sup>3</sup>J 7.6, 7.6, <sup>4</sup>J 1.6 Гц), 8.46–8.50 м (1H, H-6'), 8.71–8.76 м (1H, H-3'). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 364.14 (100) [*M* + H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 79.21; H 4.84; N 11.69. C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено, %: C 79.32; H 4.72; N 11.56. *M* + H 364.14.

**3-Гидрокси-4-(2-нафтил)-5-(4-фторфенил)-2,2'-бипиридин-6-карбонитрил (3c)**. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 6.91–6.95 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 7.18–7.23 м [3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F, H-3 (нафт.)], 7.43–7.50 м [3H, H-5', H-6,7 (нафт.)], 7.66 с [1H, H-1 (нафт.)], 7.71–7.72 и 7.78–7.81 оба м [1H, H-5,8 (нафт.)], 7.74 д [1H, H-4 (нафт.), <sup>3</sup>J 8.4 Гц], 8.04 д.д.д (1H, H-4', <sup>3</sup>J 8.0, 8.0, <sup>4</sup>J 1.6 Гц), 8.49–8.51 м (1H, H-6'), 8.74–8.77 м (1H, H-3'). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: –112.31 с (1F, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 418.14 (100) [*M* + H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 77.54; H 3.71; N 10.18. C<sub>27</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O. Вычислено, %: C 77.69; H 3.86; N 10.07. *M* + H 418.14.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследована реакция Дильса–Альдера с обратными электронными требованиями в ряду 5-арил-3-(2-пиридил)-1,2,4-триазин-5-карбонитрилов и 2-амино-4-арилкоксазолов для получения 4,5-диарил-3-гидрокси-2,2'-бипиридин-6-карбонитрилов в различных условиях (кипячение в растворителях, нагревание в автоклаве, механоактивация). Было найдено, что присутствие растворителя не влияет на направление реакции (продук-

ты *inco*-аминирования цианогруппы 1,2,4-триазина не получены ни в одном случае). Наиболее эффективным оказалось проведение реакции в 1,2-дихлорбензоле в автоклаве, что позволило получить целевые продукты с изолированными выходами до 46%. Также стоит отметить, что проведение данной реакции в отсутствие растворителя является наиболее экономичным процессом, так как для выделения продуктов в этом случае не требуется упаривание высококипящего растворителя.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Совета по грантам при Президенте Российской Федерации (грант № МК-320.2021.1.3).

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Раммохан Алуру, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8624-6209>

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

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

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

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

Савчук Мария Игоревна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5965-1527>

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

Русинов Владимир Леонидович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1705-4078>

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

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Prokhorov A.M., Kozhevnikov D.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 1153–1176. doi 10.1007/s10593-012-1117-9
- Pabst G.R., Pfüller O.C., Sauer J. *Tetrahedron.* **1999**, *55*, 8045–8064. doi 10.1016/S0040-4020(99)00422-6
- Rykowski A., Branowska D., Kielak J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3657–3659. doi 10.1016/S0040-4039(00)00436-6
- Shi B., Lewis W., Campbell I.B., Moody Ch.J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3686–3688. doi 10.1021/ol901502u
- Kozhevnikov D.N., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2002**, *82*, 261–305. doi 10.1016/S0065-2725(02)82029-3
- Kozhevnikov D.N., Chupakhin O.N. *Russ. Chem. Rev.* **1998**, *67*, 633–648. doi 10.1070/RC1998v067n08ABEH000437
- Kozhevnikov V.N., Kozhevnikov D.N., Nikitina T.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N., Zabel M., König B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2882–2888. doi 10.1021/jo0267955
- Kozhevnikov D.N., Kozhevnikov V.N., Prokhorov A.M., Ustinova M.M., Rusinov V.L., Chupakhin O.N., Aleksandrov G.G., König B. *Tetrahedron.* **2006**, *47*, 869–872. doi 10.1016/j.tetlet.2005.12.006
- Savchuk M.I., Krinochkin A.P., Rammohan A., Khasanov A.F., Kopchuk D.S., Egorov I.N., Santra S., Zyryanov G.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. *Mendeleev Commun.* **2020**, *30*, 610–611. doi 10.1016/j.mencom.2020.09.019
- Savchuk M.I., Kopchuk D.S., Taniya O.S., Nikonov I.L., Egorov I.N., Santra S., Zyryanov G.V., Chupakhin O.N., Charushin V.N. *J. Fluoresc.* **2021**, *31*, 1099–1111. doi 10.1007/s10895-021-02714-3
- 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
- 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. *ChemistrySelect.* **2018**, *3*, 4141–4146. doi 10.1002/slct.201800220
- 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**, *57*, 675–677. doi 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**, *2280*, 040025-1-040025-3. doi 10.1063/5.0018683
- Krinochkin A.P., Reddy G.M., Kopchuk D.S., Slepukhin P.A., Shtaitz Y.K., Khalymbadzha I.A., Kovalev I.S., Kim G.A., Ganebnykh I.N., Zyryanov G.V.,

- Chupakhin O.N., Charushin V.N. *Mendeleev Commun.* **2021**, *31*, 542–544. doi 10.1016/j.mencom.2021.07.035
16. Mongin F., Trécourt F., Gervais B., Mongin O., Quéguiner G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3272–3276. doi 10.1021/jo010913r
17. Zhu W., Mei X., Fu P., Wang Y., Liu P. Пат. US 20190322638A1 (**2019**). США. *Chem. Abstr.*, **2018**, *169*, 16904.
18. Izuta S., Kosaka S., Kawai M., Miyano R., Matsuo H., Matsumoto A., Nonaka K., Takahashi Y., Omura S., Nakashima T. *J. Antibiot.* **2018**, *71*, 535–537. doi 10.1038/s41429-018-0028-0
19. Ding T., Yang L.J., Zhang W.D., Shen Y.H. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 21964–21988. doi 10.1039/c9ra03579f
20. Murata T., Sakakibara S., Yoshino T., Ikegami Y., Masuda T., Shimada M., Shintani T., Shimazaki M., Lowinger T.B., Ziegelbauer K.B., Fuchikami K., Umeda M., Komura H., Yoshida N. Пат. WO2002044153A1 (**2002**); *Chem. Abstr.*, **2002**, *137*, 20298.
21. Weber O., Ziegelbauer K., Seiler P., Krahn T., Diedrichs N., Riedl B. Пат. WO 2007014671A3 (**2007**); *Chem. Abstr.*, **2007**, *146*, 198672.
22. Краюшкин М.М., Седишев И.П., Яровенко В.Н., Заварзин И.В., Котовская С.К., Кожевников Д.Н., Чарушин В.Н. *ЖОрХ.* **2008**, *44*, 411–417. [Krayushkin M.M., Sedishev I.P., Yarovenko V.N., Zavarzin I.V., Kotovskaya S.K., Kozhevnikov D.N., Charushin V.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 407–411.] doi 10.1134/S1070428008030160
23. Shafikov M.Z., Kozhevnikov D.N., Bodensteiner M., Brandl F., Czerwieciec R. *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 7457–7466. doi 10.1021/acs.inorgchem.6b00704
24. Savchuk M.I., Starnovskaya E.S., Shtaitz Y.K., Kopchuk D.S., Nosova E.V., Zyryanov G.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. *Russ. J. Gen. Chem.* **2018**, *88*, 2213–2215. doi 10.1134/S1070363218100316
25. Savchuk M.I., Kovalev I.S., Rusinov V.L., Kopchuk D.S., Krinochkin A.P., Zyryanov G.V., Chupakhin O.N., Charushin V.N. *Mendeleev Commun.* **2020**, *30*, 712–713. doi 10.1016/j.mencom.2020.11.007
26. Ikushima Y., Ito S., Asano T., Yokoyama T., Saito N., Hatakeda K., Goto T. *J. Chem. Eng. Japan.* **1990**, *23*, 96–98. doi 10.1252/jcej.23.96
27. Qian J., Timko M.T., Allen A.J., Russell C.J., Winnik B., Buckley B., Steinfeld J.I., Tester J.W. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5465–5474. doi 10.1021/ja030620a
28. Isaacs N.S., Keating N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 876–877. doi 10.1039/C39920000876
29. Caulier T.P., Reisse J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2547–2548. doi 10.1021/jo9520203
30. Alfaro R., McClusky J.V. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2513–2522. doi 10.1081/SCC-100105131
31. Turner W.W., Arnold L.D., Maag H., Zlotnick A. Пат. WO2015138895A1 (**2015**); *Chem. Abstr.*, **2015**, *163*, 442905.

## Conditions for the Synthesis of 4,5-Diaryl-3-hydroxy-2,2'-bipyridine-6-carbonitriles by Interaction of 1,2,4-Triazine-5-carbonitriles and 2-Aminooxazoles

A. Rammohan<sup>a</sup>, A. P. Krinochkin<sup>a, b</sup>, D. S. Kopchuk<sup>a, b, \*</sup>, Ya. K. Shtaitz<sup>a</sup>, I. S. Kovalev<sup>a</sup>, M. I. Savchuk<sup>a, b</sup>, G. V. Zyryanov<sup>a, b, \*</sup>, V. L. Rusinov<sup>a, b</sup>, and O. N. Chupakhin<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> *Yeltsin Ural Federal University, ul. Mira, 19, Yekaterinburg, 620002 Russia*

<sup>b</sup> *Postovskii Institute of Organic Synthesis, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, ul. S. Kovalevskoi, 22, Yekaterinburg, 620219 Russia*

*\*e-mail: dkopchuk@mail.ru*

*\*\*e-mail: gvzyryanov@gmail.com*

Received September 30, 2021; revised October 13, 2021; accepted October 16, 2021

Various conditions for the inverse electron-demand aza-Diels–Alder reaction in the series of 5-aryl-3-(2-pyridyl)-1,2,4-triazine-5-carbonitriles and 2-amino-4-aryloxazoles to obtain 4,5-diaryl-3-hydroxy-2,2'-bipyridine-6-carbonitriles were studied. Heating in 1,2-dichlorobenzene and solvent-free conditions were found to be the most effective.

**Keywords:** 5-cyano-1,2,4-triazines, 2-aminooxazoles, aza-Diels–Alder reaction, 1,2-dichlorobenzene, 3-hydroxy-2,2'-bipyridines, 1,2,4-triazines