

# ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 3-АМИНО-5Н- И 3-АМИНО-5-МЕРКАПТО-1,2,4-ТРИАЗОЛОВ С 1,2,4-ТРИАЗИН-5-КАРБОНИТРИЛАМИ<sup>1</sup>

© 2022 г. А. П. Криночкин<sup>a, b</sup>, М. Р. Гуда<sup>a</sup>, Д. С. Копчук<sup>a, b, \*</sup>, Я. К. Штайц<sup>a</sup>,  
К. В. Саватеев<sup>a, b</sup>, Е. Н. Уломский<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 14.10.2021 г.

Принята к публикации 16.10.2021 г.

Показана возможность получения 1,2,4-триазинов, имеющих в положении С<sup>5</sup> остаток незамещенного (1,2,4-триазол-3-ил)амин, в результате реакции *inco*-аминирования в ряду 1,2,4-триазин-5-карбонитрилов и 3-амино-5Н- или 3-амино-5-меркапто-1,2,4-триазолов в отсутствие растворителя. В последнем случае в ходе превращения реализуется реакция десульфирования 1,2,4-триазолового фрагмента.

**Ключевые слова:** (1,2,4-триазол-3-ил)амины, 3,6-диарил-1,2,4-триазин-5-карбонитрилы, *inco*-аминирование, цианогруппа, реакции без использования растворителей, десульфирование

DOI: 10.31857/S0514749222020057

## ВВЕДЕНИЕ

Производные 1,2,4-триазолов представляют существенный интерес благодаря своей биологической активности [1–3]; в частности, фрагмент этого гетероцикла присутствует в структуре противовирусных препаратов риамиловира [4] и триазида [5]. Они также могут использоваться в качестве ингибиторов коррозии [6], фунгицидов [7], для получения пленок Ленгмюра–Блоджетт [8]. Развитие методов функционализации этого гетероцикла имеет непосредственное практическое значение. В данной работе нами предложен эффективный метод получения гибридных соединений на основе 1,2,4-триазина, включающих фраг-

менты (1,2,4-триазол-3-ил)амин в положении С<sup>5</sup>. Необходимо отметить, что 1,2,4-триазиновое ядро также представляет интерес с точки зрения фармакофорных свойств [9–11].

Синтез похожих структур ранее был представлен в литературе немногочисленными примерами. Так, при реализации *inco*-замещения метилтиогруппы в положении С<sup>3</sup> триазина параллельно имеет место нуклеофильное замещение водорода в положении С<sup>5</sup> [12]. При введении аналогичных остатков в положение С<sup>3</sup> триазина описано Cu- [13] или Pd-катализируемое [12] сочетание производных 3-амино-1,2,4-триазина и 3-бром-1,2,4-триазола, а также *inco*-замещение метилтиогруппы триазина [12].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для получения целевых соединений нами была использована методология функционализации

<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)

1,2,4-триазинового ядра за счет *ipso*-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 [14, 15], амины [16], С–Н-активные соединения [17, 18] и т.д. Ароматические амины также могут быть использованы в таких реакциях, но только в условиях отсутствия растворителя [19]. Наряду с ароматическими аминами, их гетероциклические аналоги также могут применяться как субстраты в этих реакциях, в частности, нами были описаны примеры введения остатков 3-аминопиридина [20], аминокантипирина [21], 3-аминотиофена [22]. Также следует упомянуть недавно обнаруженный нами конкурентный процесс, реализуемый вместо ожидаемого *ipso*-замещения 5-цианогруппы в 1,2,4-триазинах при взаимодействии с 2-амино-4-ариллоксазолами. В этом случае имело место образование продуктов аза-реакции Дильса–Альдера, а именно производных 4-арилпиридин-3-олов [23].

В продолжение исследований, связанных с функционализацией положения С<sup>5</sup> триазинового ядра, в качестве новых объектов в реакциях *ipso*-замещения цианогруппы нами были исследованы 3-амино-1,2,4-триазолы. Реакция протекала в тех же условиях, что ранее были нами использованы для введения в положение С<sup>5</sup> 1,2,4-триазина фрагментов других (гетеро)циклических аминов, а именно совместное нагревание при 150°C в отсутствие растворителя. Так, взаимодействием 5-циано-1,2,4-триазинов **1a, b** с 5-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолом **2a** нами были получены 1,2,4-триазины **3a, b**. Причем данные продукты содержали

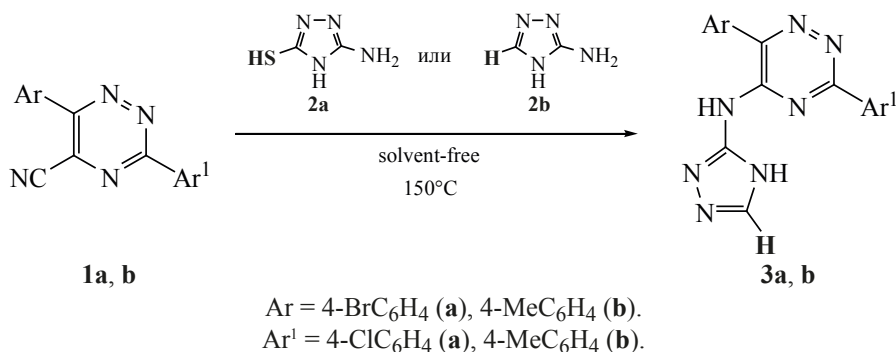
остатки исключительно незамещенного (десульфированного) 4*H*-1,2,4-триазол-3-амин (схема 1). Это было подтверждено данными спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H, масс-спектрометрии и элементного анализа. В частности, в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H продуктов **3a, b** наблюдается появление характерного синглета протона 1,2,4-триазольного цикла в области 7.78 м.д. Для дополнительного подтверждения структуры продуктов нами был реализован встречный синтез соединений **3a, b** при использовании 5-незамещенного 3-амино-1,2,4-триазола **2b**. Спектральные данные полученных соединений при этом полностью совпадали.

Анализ литературы по примерам реакций десульфирования в 1,2,4-триазольном ядре показал, что наиболее часто для данного превращения используются окислительные условия. В частности, достаточно часто реакция десульфирования протекает в присутствии перекиси водорода [24, 25], периодата натрия [26], азотной кислоты [27], бензофенона [28] и т.д. Реже используется никель Ренея [29]. Вероятнее всего, в описанном нами случае существенную роль играет присутствие цианид-аниона, являющегося уходящей группой в ходе основной реакции (механизм процесса был рассмотрен нами ранее [19]), что приводит к образованию роданид-аниона [30].

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>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. Исходные

Схема 1



5-цианотриазины **1a**, **b** были получены по ранее предложенной методике [15] для аналогичных соединений. Все остальные реагенты коммерчески доступны.

**6-(4-Бромфенил)-3-(4-хлорфенил)-1,2,4-триазин-5-карбонитрил (1a)**. Выход 230 мг (0.62 ммоль, 62%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 7.58–7.63 и 8.54–8.60 оба м (2H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 7.79–7.85 и 8.01–8.08 оба м (2H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 370.97 (100) [ $M + \text{H}$ ] $^+$ . Найдено, %: C 51.59; H 2.13; N 15.23.  $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{BrClN}_4$ . Вычислено, %: C 51.71; H 2.17; N 15.08.

**3,6-Бис(*n*-толил)-1,2,4-триазин-5-карбонитрил (1b)**. Выход 172 мг (0.60 ммоль, 60%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.50 с (6H, Me), 7.39–7.44 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$ ), 7.39–7.51 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$ ), 7.93–8.00 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$ ), 8.36–8.44 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 287.13 (100) [ $M + \text{H}$ ] $^+$ . Найдено, %: C 75.65; H 5.06; N 19.42.  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4$ . Вычислено, %: C 75.50; H 4.93; N 19.57.

**Соединения 3a, b (общая методика)**. Смесь соответствующего 5-циано-1,2,4-триазина **1** (0.3 ммоль) и соответствующего 3-амино-1,2,4-триазола **2** (0.33 ммоль) перемешивали при 150°C в течение 8 ч в атмосфере аргона. Аналитические образцы были получены флеш-хроматографией [элюент – смесь хлороформа и этилацетата (9:1),  $R_f$  0.3] и последующей перекристаллизацией из этанола.

**6-(4-Бромфенил)-N-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(4-хлорфенил)-1,2,4-триазин-5-амин (3a)**. Выход 73 мг (0.17 ммоль, 57%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 7.58–7.63 м (2H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 7.65–7.70 м (2H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 7.71–7.76 м (2H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 7.78 с (1H, триазол), 8.37–8.42 м (2H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 428.00 (100) [ $M + \text{H}$ ] $^+$ . Найдено, %: C 47.50; H 2.48; N 22.64.  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{BrClN}_7$ . Вычислено, %: C 47.63; H 2.59; N 22.87.

**3,6-Ди-*n*-толил-N-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1,2,4-триазин-5-амин (3b)**. Выход 56 мг (0.16 ммоль, 54%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.47 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.49 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.37–7.44 м (4H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$ ), 7.64–7.69 м (3H, триазол,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$ ), 8.29–8.33 м ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 344.16 (100) [ $M + \text{H}$ ] $^+$ . Найдено, %: C 66.59; H

4.86; N 28.69.  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_7$ . Вычислено, %: C 66.46; H 4.99; N 28.55.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продемонстрирована возможность получения гибридных соединений на основе 1,2,4-триазинового ядра, включающих фрагмент (1,2,4-триазол-3-ил)амина, в результате *inco*-замещения цианогруппы в положении  $\text{C}^5$  1,2,4-триазинов. Также показано параллельное протекание десульфирования при использовании в качестве субстрата 5-амино-4H-1,2,4-триазол-3-тиола, что подтверждено встречным синтезом с применением его 3-незамещенного аналога.

## ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

РаботавыполненаприподдержкеСоветапогрантам при Президенте Российской Федерации (грант № МД-167.2021.1.3), а также в рамках темы государственного задания (АААА-А19-119011790134-1, АААА-А19-119011790132-7).

## 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>

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

Саватеев Константин Валерьевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6040-5155>

Уломский Евгений Нарциссович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2957-1208>

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

- Maddila S., Pagadala R., Jonnalagadda S.B. *Lett. Org. Chem.* **2013**, *10*, 693–714. doi 10.2174/157017861010131126115448
- Kumari M., Tahlan S., Narasimhan B., Ramasamy K., Lim S.M., Ali Shah S.A., Mani V., Kakkar S. *BMC Chem.* **2021**, *15*, 5. doi 10.1186/s13065-020-00717-y
- Strzelecka M., Swiatek P. *Pharmaceuticals.* **2021**, *14*, 224. doi 10.3390/ph14030224
- Чупахин О.Н., Русинов В.Л., Уломский Е.Н., Чарушин В.Н., Петров А.Ю., Киселев О.И. Пат. 2294936 (2007). РФ. *С.А.* **2007**, *146*, 316949.
- Чупахин О.Н., Чарушин В.Н., Русинов В.Л., Уломский Е.Н., Котовская С.К., Киселев О.И., Деева Э.Г., Саватеев К.В., Борисов С.С. Пат. 2529487 (2014). РФ. *С.А.* **2014**, *161*, 505376.
- Dermaj A., Hajjaji N., Joiret S., Rahmouni K., Srhiri A., Takenouti H., Viver V. *Electrochim. Acta.* **2007**, *52*, 4654–4662. doi 10.1016/j.electacta.2007.01.068
- Sao K., Yang X. *Speciality Petrochemicals.* **2007**, *24*, 82–86.
- Roubeau O., Natividad E., Agricole B., Ravaine S. *Langmuir.* **2007**, *23*, 3110–3117. doi 10.1021/la062207x
- Arshad M., Khan T.A., Khan M.A. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **2014**, *5*, 149–162. doi 1002/chin.201504278
- Srinivasa Rao D., Pavan Kumar G.V., Pooja B., Harika G., Anil Kumar Y., Sadasiva Rao G. *Der Chem. Sin.* **2016**, *7*, 101–130.
- 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
- Garnier E., Audoux J., Pasquinet E., Suzenet F., Poullain D., Lebret B., Guillaumet G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7809–7815. doi 10.1021/jo0490898
- Neidhart W., Bucher D. Пат. WO 2020083957 (A1) (2020). *С.А.* **2020**, *172*, 504943.
- Huang, J.J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2293–2298. doi 10.1021/jo00213a019
- 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
- Rykowski A., Branowska D., Makosza M., Van Ly P. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1567–1571. doi 10.1002/jhet.5570330603
- Ohba S., Konno S., Yamanaka H. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 486–488. doi 10.1248/cpb.39.486
- 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
- Kopchuk 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
- Kopchuk D.S., Shtaitz Ya.K., Savchuk M.I., Starovskaya E.S., Nosova E.V., Taniya O.S., Zyryanov G.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. *AIP Conf. Proc.* **2020**, *2280*, 040025-1. doi 10.1063/5.0018683
- Rammohan A., Reddy G.M., Krinochkin A.P., Kopchuk 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
- 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 Г.В. *ЖОрХ.* **2021**, *57*, 597–600. [Krinochkin A.P., Guda M.R., Kopchuk D.S., Shtaitz Y.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
- Krinochkin A.P., Guda M.R., 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.L. *Mendeleev Commun.* **2021**, *31*, 542–544. doi 10.1016/j.mencom.2021.07.035
- Wang K., Xu W., Liu Y., Zhang W., Wang W., Shen J., Wang Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 1187–1192. doi 10.1016/j.bmcl.2013.01.029
- Ivanova N.V., Sviridov S.I., Shorshnev S.V., Stepanov A.E. *Synthesis.* **2006**, *1*, 156–160. doi 10.1055/s-2005-921754
- Iwata H., Kohara Y., Cao S.X., Guntupalli P., Gwaltney S.L., Hosfield D.J., Liu Y., Stafford J.A., Throop B. Пат. 2010069431 (A1) (2010). США. *С.А.* **2007**, *146*, 316915.
- Xia R., Sun L., Qu G. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2017**, *192*, 88–91. doi 10.1080/10426507.2016.1225057
- Senthilvelan A., Ramakrishnan V.T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5119–5121. doi 10.1016/S0040-4039(02)00984-X
- Foks H., Czarnocka-Janowicz A., Rudnicka W., Trzecia H. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2000**, *164*, 67–81. doi 10.1080/10426500008045234
- Kurashova I., Kamyshny A. *Aquat. Geochem.* **2019**, *25*, 219–236. doi 10.1007/s10498-019-09361-y

## Interaction of 3-Amino-5*H*- and 3-Amino-5-mercapto-1,2,4-triazoles with 1,2,4-Triazine-5-carbonitriles

A. P. Krinochkin<sup>a, b</sup>, M. R. Guda<sup>a</sup>, D. S. Kopchuk<sup>a, b, \*</sup>, Ya. K. Shtaitz<sup>a</sup>, K. V. Savateev<sup>a, b</sup>, E. N. Ulomsky<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 14, 2021; accepted October 16, 2021

The possibility of obtaining 1,2,4-triazines with residue of unsubstituted (1,2,4-triazol-3-yl)amine at position C<sup>5</sup> as a result of the solvent-free *ipso*-amination reaction between 1,2,4-triazine-5-carbonitriles and 3-amino-5*H*- or 3-amino-5-mercapto-1,2,4-triazoles has been shown. In the latter case, during the transformation, the reaction of desulfurization of the 1,2,4-triazole fragment occurs.

**Keywords:** (1,2,4-triazol-3-yl)amines, 3,6-diaryl-1,2,4-triazine-5-carbonitriles, *ipso*-amination, cyano group, solvent-free reactions, desulfurization