

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ *N*-(5-(МЕТИЛСУЛЬФАНИЛ)-4*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛ)ПИРИДИН-2-АМИНА И ИХ 1,2,4-ТРИАЗИНОВЫХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ

Я.К. Штайц¹, Е.Д. Ладин¹, В.В. Шарутин², Д.С. Копчук^{1,3},
А.В. Рыбакова², Э.Р. Шарафиева^{1,4}, А.П. Кривоножкин^{1,3},
Г.В. Зырянов^{1,3}, Т.А. Поспелова¹, А.И. Матерн¹

¹ Уральский федеральный университет, г. Екатеринбург, Россия

² Южно-Уральский государственный университет, г. Челябинск, Россия

³ Институт органического синтеза имени И.Я. Постовского УрО РАН,
г. Екатеринбург, Россия

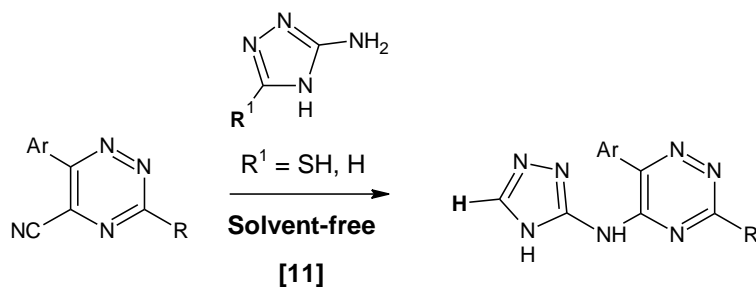
⁴ Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия

Изучено взаимодействие 5-циано-1,2,4-триазинов с 5-метилсульфанил-4*H*-1,2,4-триазол-3-амином в условиях отсутствия растворителя. В результате был получен продукт нуклеофильного *ipso*-замещения цианогруппы в составе триазина на остаток соответствующего гетероциклического амина. Строение продукта было установлено на основе данных спектров ЯМР ¹H и масс-спектрометрии (электроспрей). В спектре ЯМР ¹H следует отметить наличие характеристичного трехпротонного синглета в области 2,61 м. д., который может быть отнесен к сигналу протонов метилсульфанильной группы. Последующее взаимодействие полученного продукта с 2,5-норборнадиеном в условиях автоклава позволило превратить 1,2,4-триазиновый цикл в пиридиновый. Было установлено, что метилсульфанильная группа не претерпевает каких-либо трансформаций в ходе реализации обеих стадий синтеза, что было подтверждено в том числе данными РСА полученного функционализированного пиридина. По данным РСА соединение **4** кристаллизуется в виде двух кристаллографически независимых молекул в нецентросимметричной пространственной группе *P*-1 триклинной сингонии. Кристаллическая структура формируется за счёт образования множественных межмолекулярных контактов N...N типа между двумя кристаллографически независимыми молекулами триазолилпиридин-2-амина. В спектре ЯМР ¹H последнего наблюдаются два дублета протонов нового пиридинового кольца в области 7,37 и 7,61 м. д. Таким образом, поведение 5-метилсульфанил-4*H*-1,2,4-триазол-3-амина отличается от свойств его аналога, содержащего в положении С5 меркаптогруппу. А именно, нашей научной группой ранее было установлено, что в этом случае в ходе реализации *ipso*-замещения цианогруппы триазина на фрагмент последнего амина происходила параллельная реакция десульфирования.

Ключевые слова: 4*H*-1,2,4-триазол-3-амины, 5-циано-1,2,4-триазины, нуклеофильное *ipso*-замещение, реакция аза-Дильса-Альдера, рентгеноструктурный анализ

Введение

Производные 1,2,4-триазолов представляют интерес в области сельского хозяйства [1], в качестве ингибиторов коррозии [2], а также биологически активных соединений [3–5]. В частности, данный гетероцикл входит в состав противовирусных препаратов Риамилонир [6] и Триазид [7]. 1,2,4-Триазиновое ядро также представляет интерес с точки зрения фармакофорных свойств [8–10]. Ранее [11] нами была показана возможность введения остатков 4*H*-1,2,4-триазол-3-аминов в состав 1,2,4-триазинового ядра в результате нуклеофильного *ipso*-замещения цианогруппы в положении С5, при этом в случае наличия меркаптогруппы в положении С5 триазола параллельно реализовывалась реакция десульфирования, что было подтверждено в том числе встречным синтезом с участием 5-незамещенного 4*H*-1,2,4-триазол-3-амина:



В данной работе нами продолжено изучение возможностей функционализации триазинового цикла фрагментами 4*H*-1,2,4-триазол-3-аминов. А именно, было опробовано использование в аналогичном превращении 4*H*-1,2,4-триазол-3-амина, имеющего в положении С5 метилсульфанильную группу.

Экспериментальная часть

Исходный 5-цианотриазин (**1**) был получен по ранее предложенной методике [11, 12] для аналогичных соединений. Все остальные реагенты коммерчески доступны.

Синтез 6-(4-бромфенил)-3-(4-хлорфенил)-*N*-(5-(метилсульфанил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)-1,2,4-триазин-5-амина (**3**)

Смесь 5-цианотриазина **1** (120 мг, 0,32 ммоль) и метилсульфанил-триазола **2** (47 мг, 0,36 ммоль) перемешивают на магнитной мешалке при 155 °С в атмосфере аргона в отсутствие растворителя в течение 8 ч. Продукт выделяют колоночной хроматографией (хлороформ-этилацетат 9:1, R_f 0,3) Получают 100 мг (65 %). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , м. д., $J/\text{Гц}$): 8,35–8,32 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 7,73–7,68 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 7,63–7,60 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 7,58–7,54 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 2,61 (с, 3H, CH_3). MS EI: m/z (I , %): 474 (100), 475 (19,5) $[\text{M}]^+$, 476 (97,2), 477 (18,9) $[\text{M}+1]^+$, 478 (31,1), 479 (6,1), 480 (1,4) $[\text{M}+2]^+$.

Синтез 3-(4-бромфенил)-6-(4-хлорфенил)-*N*-(5-(метилсульфанил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-амина (**4**)

Реакция проводится в колбе-автоклаве в атмосфере аргона. Исходный 5-аминотриазин (100 мг, 0,21 ммоль) растворяют в 15 мл 1,2-дихлорбензола, после чего к нему добавляют 0,1 мл 2,5-норборнадиена (1,05 ммоль). Полученную смесь перемешивают в течение 24 ч при 215 °С. Затем растворитель отгоняют при пониженном давлении, продукт выделяют колоночной хроматографией (хлороформ-этилацетат 9:1, R_f 0,7). Получают 53 мг (53 %). Аналитический образец получен перекристаллизацией из этанола. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , м. д., $J/\text{Гц}$): 12,37 (уш. с, 1H, NH триазол); 7,83–7,80 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 7,70–7,66 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 7,65–7,63 (уш. с, 1H, NH); 7,61 (д, 1H, $^3J = 7,6$ Гц, H-3); 7,52–7,49 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 7,37 (д, 1H, $^3J = 7,6$ Гц, H-4); 7,33–7,30 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 2,57 (с, 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , м. д.): 159,37; 154,59; 151,89; 149,31; 139,59; 137,23; 135,72; 134,11; 133,08; 130,55; 129,46; 128,10; 123,50; 121,98; 114,52; 14,12. MS EI: m/z (I , %): 472 (100), 473 (21,6) $[\text{M}]^+$, 474 (97,3), 475 (21) $[\text{M}+1]^+$, 476 (31,1), 477 (6,7), 478 (1,4) $[\text{M}+2]^+$. Найдено, % : С 50,82; Н 3,18; N 14,80. Вычислено, % : С 50,81; Н 3,20; N 14,81.

Масс-спектры (тип ионизации – электронный удар) записаны на приборе Shimadzu GCMS-QP2010 Ultra.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker Avance-400 (400 МГц, внутренний стандарт – SiMe_4).

Элементный анализ выполнен на CHN анализаторе PE 2400 II фирмы Perkin Elmer.

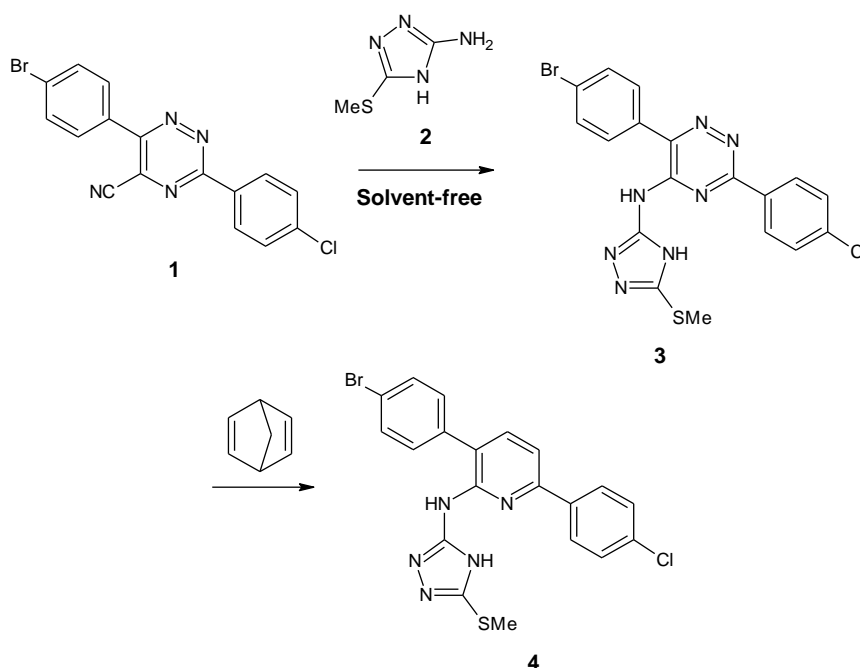
Рентгеноструктурный анализ (РСА) кристалла **4** проведен на автоматическом четырехкружном дифрактометре D8 QUEST фирмы Bruker (Mo K_α -излучение, $\lambda = 0,71073$ Å, графитовый монохроматор). Все расчеты по определению и уточнению структур выполнены с помощью программ Olex2 [13], ShelXS-1997 [14] и ShelXL [15]. Структуры определены прямым методом и уточнены методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов. Положение атомов водорода уточняли по модели наездника ($U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1,2U_{\text{экр}}(\text{C})$). Кристаллографические данные и результаты уточнения структур приведены в таблице. Полные таблицы координат атомов, длин связей и валентных углов депонированы в Кембриджском банке структурных данных (№ 2150484; deposit@ccdc.cam.ac.uk; <http://www.ccdc.cam.ac.uk>).

Кристаллографические данные, параметры эксперимента и уточнение структуры 4

Параметр	4
Формула	C ₄₀ H ₃₀ N ₁₀ S ₂ Cl ₂ Br ₂
<i>M</i>	945,58
Сингония	Триклинная
Пр. группа	<i>P</i> -1
<i>a</i> , Å	11,82(4)
<i>b</i> , Å	13,82(5)
<i>c</i> , Å	15,68(6)
α , °	112,1(2)
β , °	108,61(12)
γ , °	93,97(13)
<i>V</i> , Å ³	2196(14)
<i>Z</i>	2
ρ (выч.), г/см ³	1,430
μ , мм ⁻¹	2,103
<i>F</i> (000)	952,0
Размер кристалла, мм	0,5 × 0,39 × 0,3
Область сбора данных по 2 θ , град.	5,46–58,68
Интервалы индексов отражений	-15 ≤ <i>h</i> ≤ 15, -18 ≤ <i>k</i> ≤ 18, -20 ≤ <i>l</i> ≤ 20
Измерено отражений	52968
Независимых отражений	10206
<i>R</i> _{int}	0,1437
Переменных уточнения	507
GOOF	1,355
<i>R</i> -факторы по $F^2 > 2\sigma(F^2)$	<i>R</i> ₁ = 0,1239, <i>wR</i> ₂ = 0,3833
<i>R</i> -факторы по всем отражениям	<i>R</i> ₁ = 0,2097, <i>wR</i> ₂ = 0,4239
Остаточная электронная плотность (max/min), е/Å ³	1,77/-0,80

Обсуждение результатов

В качестве исходного соединения в данной работе был использован 5-цианотриазин (1). Его взаимодействие с 5-метилсульфанилтриазол-3-амином (2) в условиях, использованных нами ранее для введения фрагментов других (гетеро)циклических аминов в состав триазинового ядра [16, 17], привело к получению 6-(4-бромфенил)-3-(4-хлорфенил)-*N*-[5-(метилсульфанил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил]-1,2,4-триазин-5-амин (3):



В отличие от ранее [11] описанного нами случая метилирование атома серы в составе триазола привело к изменению характера взаимодействия. А именно, метилсульфанильная группа не претерпела каких-либо изменений в ходе реализации этой стадии. Структура продукта **3** была подтверждена данными спектров ЯМР ^1H и масс-спектрометрии (электроспрей). Так, в спектре ЯМР ^1H может быть отмечено наличие характеристичного трехпротонного синглета в области 2,61 м. д., соответствующего метилсульфанильной группе.

Известно, что 1,2,4-триазины являются синтетическими предшественниками соответствующих пиридинов [18, 19]. Причем такой подход зачастую обеспечивает получение соединений, крайне труднодоступных с применением других методов. В соответствие с этим, мы провели взаимодействие триазина **3** с 2,5-норборнадиеном в условиях, которые были ранее использованы нами для получения пиридинов, имеющих в альфа-положении остатки другого гетероциклического амина, в частности, пирозол-4-амина [20], т. е. в автоклаве в среде 1,2-дихлорбензола при 215 °С. Применение данных условий обусловлено тем фактом, что в традиционных условиях (кипячение в высококипящих органических растворителя, таких как *o*-ксилол или 1,2-дихлорбензол) подобное превращение не реализуется. В результате этого целевой 3-(4-бромфенил)-6-(4-хлорфенил)-*N*-(5-(метилсульфанил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-амин (**4**) был успешно получен с выходом 53 %. В ходе этой стадии также не наблюдалось каких-либо трансформаций метилсульфанильной группы. Структура продукта **4** была подтверждена данными спектров ЯМР ^1H , ^{13}C , масс-спектрометрии и элементного анализа. В частности, в спектре ЯМР ^1H могут быть отмечены два дублета протонов нового пиридинового кольца в области 7,37 и 7,61 м. д. Кроме этого, нам удалось получить кристаллы соединения **4**, пригодные для РСА, и изучить его строение этим методом. Структура представлена на рис. 1.

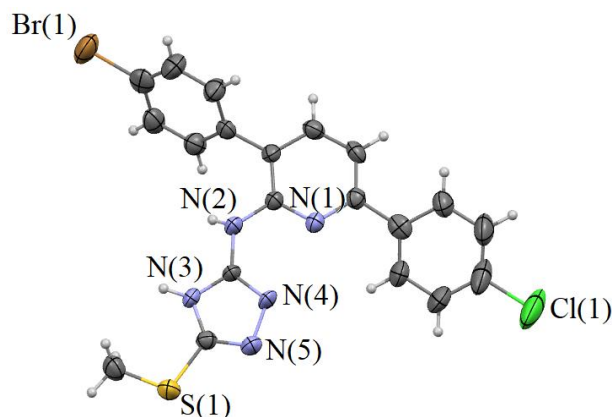


Рис. 1. Строение соединения **4** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50%-ной вероятностью (показана одна из двух кристаллографически независимых молекул)

По данным РСА две кристаллографически независимые молекулы соединения **4** кристаллизуются в нецентросимметричной пространственной группе *P*-1 триклинной сингонии. Формирование кристаллической структуры характеризуется множественными межмолекулярными контактами $\text{N}\cdots\text{N}$ типа между двумя кристаллографически независимыми молекулами триазолилпиридин-2-амина **4**. При этом расстояния между атомами азота и водорода меньше, чем сумма ван-дер-ваальсовых радиусов соответствующих атомов (2,65 Å [21]) (рис. 2).

Упаковка молекул соединения **4** характеризуется образованием длинных цепей за счёт межмолекулярных коротких контактов типа $\text{N}\cdots\text{Br}$ с расстоянием между указанными атомами для разных кристаллографически независимых молекул 3,163 Å и 3,088 Å (рис. 3), тогда как сумма ван-дер-ваальсовых радиусов атомов составляет 3,38 Å. Ранее в литературе уже была проанализирована природа межмолекулярных взаимодействий между связанными с углеродом галогенами (C-X, где X = F, Cl, Br или I) и электроотрицательными атомами (N, O и S). Поиск в Кембриджской структурной базе данных показал, что электроотрицательные атомы в различных состояниях гибридизации явно предпочитают образовывать контакты с Cl, Br и I (но не F) в направлении расширенной оси связи C-X на межатомных расстояниях, меньших суммы ван-дер-ваальсовых

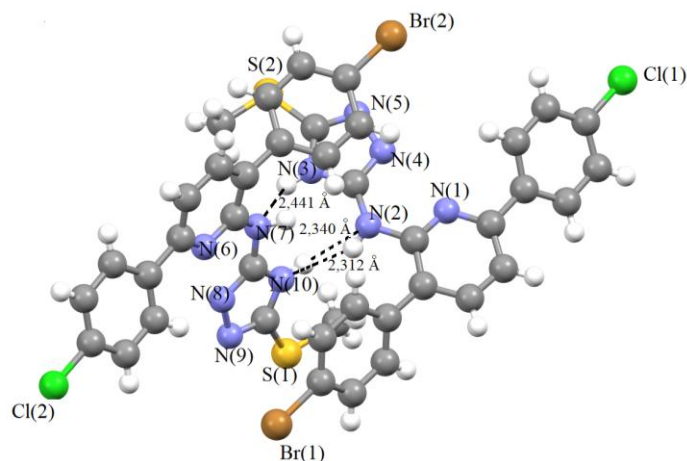


Рис. 2. Межмолекулярные контакты N...N типа между двумя кристаллографически независимыми молекулами соединения 4

радиусов [22]. Недавно на основании данных квантово-химических расчетов, в частности, на основании топологического анализа распределения электронной плотности, были подтверждены выявленные по данным РСА контакты I...N на примере солей $(Ph_2I)_2[M(CN)_4]$ (где M = Ni, Pd), а также сделано отнесение их к галогенным связям. При этом атом галогена является электрофильным центром, атом азота – нуклеофильным. Установлено, что образование подобной галогенной связи происходит с участием неподелённой пары атома азота [23].

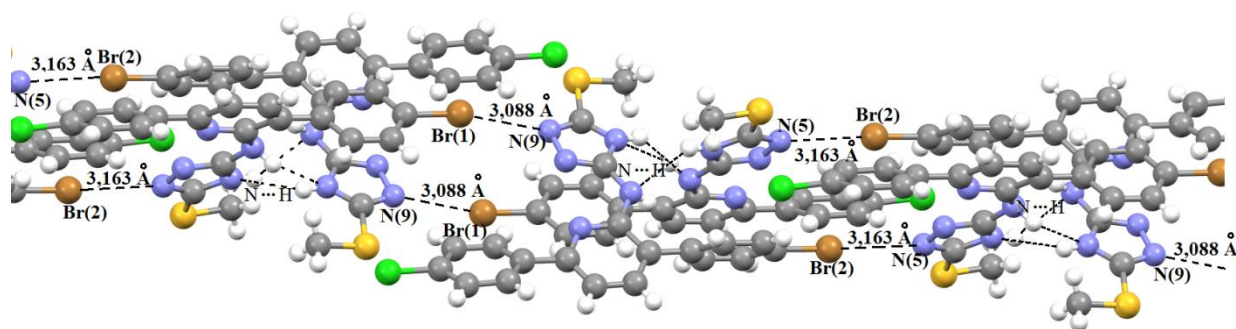


Рис. 3. Межмолекулярные контакты N...Br типа в кристалле соединения 4

Необходимо отметить, что пиридины, имеющие в альфа-положении остаток 4*H*-1,2,4-триазол-3-амин, представляют непосредственный практический интерес, в частности, с точки зрения биологической активности. Так, среди этих соединений имеются ингибиторы ферментов [24, 25].

Выводы

Таким образом, нами показана возможность функционализации 1,2,4-триазинов фрагментом 5-метилсульфанил-4*H*-1,2,4-триазол-3-амин в результате нуклеофильного *ipso*-замещения цианогруппы в положении C5 триазина, а также последующего превращения триазинового цикла в пиридиновый в результате реакции с 2,5-норборнадиеном. При этом ранее нашей научной группой было установлено, что при наличии меркаптогруппы в положении C5 триазола имеет место десульфирование в ходе *ipso*-замещения цианогруппы триазина. Однако, её замена на метилсульфанильную группу меняет характер взаимодействия, и в ходе реализации обеих стадий синтеза отсутствуют какие-либо её трансформации, что подтверждено в том числе данными РСА полученного замещенного пиридина.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (грант № 075-15-2022-1118 от 29 июня 2022 г.).

Список источников

1. The Significance of 1,2,4-Triazoles in Agriculture Science: A Review / S. Sahoo, K.N. Sindhu, K. Sreeveena // *Research J. Pharm. and Tech.* 2019; No. 12. P. 5091–5097. DOI: 10.5958/0974-360X.2019.00882.5.
2. Ингибитор коррозии меди и медьсодержащих сплавов в нейтральных растворах хлоридов (варианты): патент РФ № 2679022 С2, 05.02.2019.
3. 1,2,4-Triazoles: A Review of Synthetic Approaches and the Biological Activity / S. Maddila, R. Pagadala, S.B. Jonnalagadda // *Lett. Org. Chem.* 2013. No. 10. P. 693–714. DOI: 10.2174/157017861010131126115448.
4. Synthesis and biological evaluation of heterocyclic 1,2,4-triazole scaffolds as promising pharmacological agents / M. Kumari, S. Tahlan, B. Narasimhan et al. // *BMC Chemistry* 2021. No. 15. P. 5. DOI: 10.1186/s13065-020-00717-y.
5. 1,2,4-Triazoles as Important Antibacterial Agents / M. Strzelecka, P. Swiatek // *Pharmaceuticals* 2021. No. 14. P. 224. DOI: 10.3390/ph14030224.
6. Натриевая соль 2-метилтио-6-нитро-7-оксо-[5,1-с]-1,2,4-триазин-7-(4H)-она, дигидрат, обладающая противовирусной активностью: патент РФ № 2294936, 10.03.2007 г.
7. 5-Метил-6-нитро-7-оксо-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинид L-аргининия моногидрат: патент РФ № 2529487, 27.09.2014.
8. 1,2,4-triazine derivatives: Synthesis and biological applications / M. Arshad, T.A. Khan, M.A. Khan // *Int. J. Pharm. Sci.* 2014. No. 5. P. 149–162. DOI: 10.1002/chin.201504278.
9. An extensive review on 1,2,3 and 1,2,4-triazines scaffold-valuable lead molecules with potent and diverse pharmacological activities / D.S. Rao, G.V.P. Kumar, B. Pooja et al. // *Der Chemica Sinica* 2016. No. 7. P. 101–130.
10. Synthesis and Tuberculostatic Activity of Some 1,2,4-Triazines / E.V. Shchegol'kov, O.G. Khudina, A.E. Ivanova et al. // *Pharm. Chem. J.* 2014. No. 48. P. 383–386. DOI: 10.1007/s11094-014-1115-6.
11. Reaction of 3-Amino-5H- and 3-Amino-5-sulfanyl-1,2,4-triazoles with 1,2,4-Triazine-5-carbonitriles / A.P. Krinochkin, M.R. Guda, D.S. Kopchuk et al. // *Russ. J. Org. Chem.* 2022. No. 58. P. 188–191. DOI: 10.1134/S1070428022020051.
12. Transformations of 1,2,4-Triazines in Reactions with Nucleophiles: V. SNH and ipso-Substitution in the Synthesis and Transformations of 5-Cyano-1,2,4-triazines / D.N. Kozhevnikov, V.N. Kozhevnikov, I.S. Kovalev et al. // *Russ. J. Org. Chem.* 2002. No. 38. P. 744–750. DOI: 10.1023/A:1019631610505.
13. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program / O.V. Dolomanov, L.J. Bourhis, R.J. Gilde et al. // *J. Appl. Cryst.* 2009. No. 42. P. 339–341. DOI: 10.1107/S0021889808042726.
14. A short history of SHELX / G.M. Sheldrick // *Acta Cryst.* 2008. No. A64. P. 112–122. DOI: 10.1107/S0108767307043930.
15. Crystal structure refinement with SHELXL / G.M. Sheldrick // *Acta Cryst.* 2015. No. C71. P. 3–8. DOI: 10.1107/S2053229614024218.
16. Solvent-free synthesis of 5-(aryl/alkyl)amino-1,2,4-triazines and α -arylamino-2,2'-bipyridines with greener prospects / D.S. Kopchuk, N.V. Chepchugo, I.S. Kovalev et al. // *RSC Adv.* 2017. No. 7. P. 9610–9619. DOI: 10.1039/c6ra26305d.
17. Synthesis of 5-[(Thiophen-3-yl)amino]-1,2,4-triazines / A.P. Krinochkin, M.R. Guda, D.S. Kopchuk et al. // *Russ. J. Org. Chem.* 2021. No. 57. P. 675–677. DOI: 10.1134/S1070428021040278.
18. Reactions of triazines and tetrazines with dienophiles (Review) / A.M. Prokhorov, D.N. Kozhevnikov // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2012. No. 48. P. 1153–1176. DOI: 10.1007/s10593-012-1117-9.
19. Tandem inverse-electron-demand hetero-/retro-Diels–Alder reactions for aromatic nitrogen heterocycle synthesis / A.A.R. Foster, M.C. Willis // *Chem. Soc. Rev.* 2013. No. 42. P. 63. DOI: 10.1039/C2CS35316D.
20. 1H-Pyrazole-Appended Pyridines and Their 1,2,4-Triazine Precursors: A Rational Synthesis and *in silico* and *in vitro* Evaluation of Anti-Cancer Activity / A.P. Krinochkin, Y.K. Shtaitz, A. Ram-mohan et al. // *Eur. J. Org. Chem.* 2022. No. 22. P. e202200227. DOI: 10.1002/ejoc.202200227.
21. Consistent van der Waals Radii for the Whole Main Group / M. Mantina, A.C. Chamberlin, R. Valero et al. // *J. Phys. Chem. A.* 2009. No. 113. P. 5806–5812. DOI: 10.1021/jp8111556.

22. The Nature and Geometry of Intermolecular Interactions between Halogens and Oxygen or Nitrogen / J.P.M. Lommerse, A.J. Stone, R. Taylor et al. // J. Am. Chem. Soc. 1996. No. 118. P. 3108–3116. DOI: 10.1021/ja953281x.

23. Суслонов В.В. Межмолекулярные взаимодействия с участием анионных комплексов платины(II): дис. ... канд. хим. наук. СПб., 2022. 197 с.

24. DNA-PK inhibitors: patent EP № 2841428 A1, 04.03.2015.

25. Aminotriazole compounds useful as inhibitors of protein kinases: patent US №261268 A1, 24.11.2005.

Штайц Ярослав Константинович – младший научный сотрудник Лаборатории перспективных материалов, зеленых методов и биотехнологий; аспирант кафедры органической и биомолекулярной химии ХТИ, Уральский федеральный университет (Екатеринбург). E-mail: iaroslav.shtaits@urfu.ru

Ладин Евгений Дмитриевич – лаборант-исследователь Лаборатории перспективных материалов, зеленых методов и биотехнологий; магистрант кафедры аналитической химии ХТИ, Уральский федеральный университет (Екатеринбург). E-mail: ladinevgenka99@gmail.com

Шарутин Владимир Викторович – доктор химических наук, главный научный сотрудник управления научной и инновационной деятельности, Южно-Уральский государственный университет (Челябинск). E-mail: sharutin50@mail.ru

Копчук Дмитрий Сергеевич – доктор химических наук, старший научный сотрудник Лаборатории координационных соединений, Институт органического синтеза имени И.Я. Постовского УрО РАН (Екатеринбург); ведущий научный сотрудник Лаборатории перспективных материалов, зеленых методов и биотехнологий, Уральский федеральный университет (Екатеринбург). E-mail: dkorchuk@mail.ru

Рыбакова Анастасия Владимировна – кандидат химических наук, доцент кафедры теоретической и прикладной химии, Южно-Уральский государственный университет (Челябинск). E-mail: rybakovaav@susu.ru.

Шарафиева Эльвира Рашидовна – лаборант-исследователь Лаборатории перспективных материалов, зеленых методов и биотехнологий, Уральский федеральный университет (Екатеринбург); студент фармацевтического факультета, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург). E-mail: elvira408@yandex.ru

Криночкин Алексей Петрович – кандидат химических наук, научный сотрудник Лаборатории перспективных материалов, зеленых методов и биотехнологий, Уральский федеральный университет (Екатеринбург); младший научный сотрудник Лаборатории органических материалов, Институт органического синтеза имени И.Я. Постовского УрО РАН (Екатеринбург). E-mail: a.p.krinochkin@urfu.ru

Зырянов Григорий Васильевич – доктор химических наук, профессор РАН, ведущий научный сотрудник Лаборатории координационных соединений, Институт органического синтеза имени И.Я. Постовского УрО РАН (Екатеринбург); профессор кафедры органической и биомолекулярной химии ХТИ, Уральский федеральный университет (Екатеринбург). E-mail: gvzyryanov@gmail.com

Поспелова Татьяна Александровна – кандидат химических наук, ведущий специалист кафедры технологии органического синтеза ХТИ, Уральский федеральный университет (Екатеринбург). E-mail: t.a.pospelova@urfu.ru

Матерн Анатолий Иванович – доктор химических наук, профессор кафедры аналитической химии ХТИ, Уральский федеральный университет (Екатеринбург). E-mail: a.i.matern@urfu.ru

Поступила в редакцию 25 января 2023 г.

SYNTHESIS OF DERIVATIVES OF N-(5-(METHYLSULFANYL)-4H-1,2,4-TRIAZOL-3-YL)PYRIDINE-2-AMINES AND THEIR 1,2,4-TRIAZINE PRECURSORS

Ya.K. Shtaitz¹, iaroslav.shtaits@urfu.ru

E.D. Ladin¹, ladinevgenka99@gmail.com

V.V. Sharutin², sharutin50@mail.ru

D.S. Kopchuk^{1,3}, dkopchuk@mail.ru

A.V. Rybakova², rybakovaav@susu.ru

E.R. Sharafieva^{1,4}, elvira408@yandex.ru

A.P. Krinochkin^{1,3}, a.p.krinochkin@urfu.ru

G.V. Zyryanov^{1,3}, gvzyryanov@gmail.com

T.A. Pospelova¹, t.a.pospelova@urfu.ru

A.I. Matern¹, a.i.matern@urfu.ru

¹ Ural Federal University, Ekaterinburg, Russian Federation

² South Ural State University, Chelyabinsk, Russian Federation

³ I.Ya. Postovsky Institute of Organic Synthesis, Ural Branch of Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation

⁴ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

A solvent-free interaction between 5-cyano-1,2,4-triazines and 5-methylsulfanyl-4H-1,2,4-triazol-3-amines has been studied. The structure of the product of *ipso*-substitution of cyano-group with the corresponding heterocyclic amine residue has been proven by ¹H NMR and ESI-MS data. Thus, in the ¹H NMR spectra a three-proton singlet at 2.61 ppm is present, which can be interpreted as the signal of the methylsulfanyl group protons. Subsequent transformation of 1,2,4-triazine scaffold of the resulting product into a pyridine one has been successfully performed under autoclave conditions. It has been found that methylsulfanyl group undergoes no transformations in both stages of synthesis. This fact is also proven by X-Ray crystallography data of the obtained functionalised bipyridines. According to the X-Ray crystallography data, compound **4** crystallizes as two crystallographically independent molecules in non-centrosymmetric space group P-1 with triclinic system. The crystal structure is formed by numerous intermolecular N...H contacts between two crystallographically independent molecules of triazolylpyridine-2-amine. The ¹H NMR spectra of compound **4** contain two doublets of the new pyridine cycle at 7.37 and 7.61 ppm. Thus, properties of 5-methylsulfanyl-4H-1,2,4-triazol-3-amine are different from these of its analogue with mercaptogroup at C5 position. Namely, in accordance to our previous results *ipso*-substitution of C5-cyanogroup of 1,2,4-triazine with moiety of the latter amine is accompanied by desulfurization reaction.

Keywords: 4H-1,2,4-triazol-3-amines, 5-cyano-1,2,4-triazines, nucleophilic *ipso*-substitution, *aza*-Diels-Alder reaction, X-ray crystallography

Received 25 January 2023

ОБРАЗЕЦ ЦИТИРОВАНИЯ

Синтез производных N-(5-(метилсульфанил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-амина и их 1,2,4-триазиновых предшественников / Я.К. Штайц, Е.Д. Ладин, В.В. Шарутин и др. // Вестник ЮУрГУ. Серия «Химия». 2023. Т. 15, № 2. С. 82–89. DOI: 10.14529/chem230207

FOR CITATION

Shtaitz Ya.K., Ladin E.D., Sharutin V.V., Kopchuk D.S., Rybakova A.V., Sharafieva E.R., Krinochkin A.P., Zyryanov G.V., Pospelova T.A., Matern A.I. Synthesis of derivatives of N-(5-(methylsulfanyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridine-2-amines and their 1,2,4-triazine precursors // *Bulletin of the South Ural State University. Ser. Chemistry*. 2023;15(2): 82–89. (In Russ.). DOI: 10.14529/chem230207