

УДК 547.787.1, 547.873, 547.828.1

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 3-(2-ПИРИДИЛ)-1,2,4-ТРИАЗИН-5-КАРБОНИТРИЛОВ С 2-АМИНО-4-АРИЛОКСАЗОЛАМИ В БЕЗВОДНОЙ СРЕДЕ¹

© 2023 г. Алуру Раммохан^a, А. П. Криночкин^{a, b}, Д. С. Копчук^{a, b}, Я. К. Штайц^a,
Э. Р. Шарафиева^{a, c}, В. С. Гавико^{a, d}, Г. В. Зырянов^{a, b, *}, О. Н. Чупахин^{a, b}

^a ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»,
Россия, 620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19

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

^c ФГБОУ ВО «Уральский медицинский университет» Минздрава России,
Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3

^d ФГБУН «Институт физики металлов им. М.Н. Михеева Уральского отделения РАН» (ИФМ УрО РАН),
Россия, 620108 Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 18
*e-mail: gvzyryanov@gmail.com

Поступила в редакцию 25.07.2022 г.

После доработки 10.08.2022 г.

Принята к публикации 11.08.2022 г.

Ранее нами описано взаимодействие 5-арил-3-(2-пиридил)-1,2,4-триазин-5-карбонитрилов и 2-амино-4-арилоксазолов в отсутствие растворителя, приводящее к получению 4,5-диарил-3-гидрокси-2,2'-бипиридин-6-карбонитрилов. Оказалось, что при аналогичном взаимодействии в безводной среде имеет место образование 2 продуктов, а именно ранее описанных 4,5-диарил-3-гидрокси-2,2'-бипиридин-6-карбонитрилов (выходы до 44%) и 4,5-диарил-2,2'-бипиридин-6-карбонитрилов (выходы до 32%).

Ключевые слова: 5-циано-1,2,4-триазины, 2-аминоксазолы, реакция в отсутствие растворителя, абсолютные условия, аза-реакция Дильса–Альдера, 4,5-диарил-3-гидрокси-2,2'-бипиридины

DOI: 10.31857/S0514749223090148, **EDN:** XVBGVH

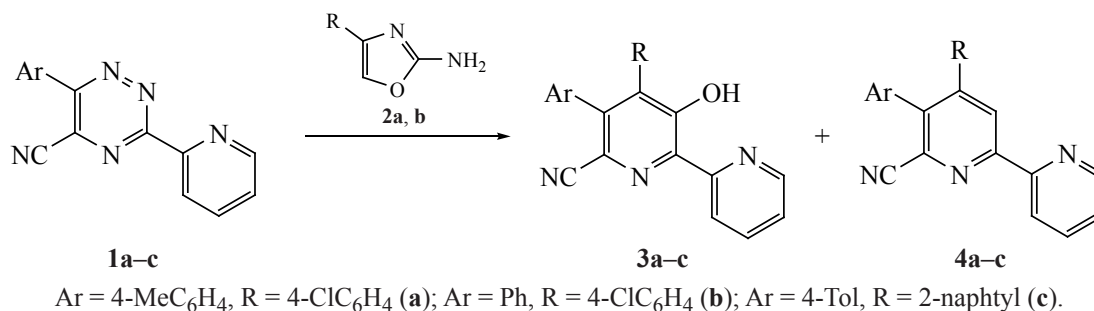
Превращения замещенных 1,2,4-триазинов в реакциях с различными диенофилами [1] являются перспективным методом синтеза соединений различных классов, в частности, пиридина [2, 3], циклоалкенопиридина [4], изохинолина [5], пиридо[1,2-*a*]индола [6] и др. Недавно нами показана возможность использования в данной реакции 2-амино-4-арилоксазолов в качестве диенофилов в разных условиях (без использования растворителя или в среде различных растворителей) [7, 8] с образованием 4,5-диарил-3-гидрокси-2,2'-бипи-

ридин-6-карбонитрилов. Соединения этого ряда представляют практический интерес, так как проявляют антибиотическую и противоопухолевую активность [9, 10], а также используются в качестве ингибиторов ферментов [11]. В данной работе это взаимодействие изучено в условиях отсутствия следов воды в реакционной массе.

Обезвоживание реагирующих соединений было осуществлено азеотропной сушкой безводным толуолом. Дальнейшее взаимодействие обезвоженных таким образом субстратов **1** и **2** при нагревании в отсутствие растворителя привело к

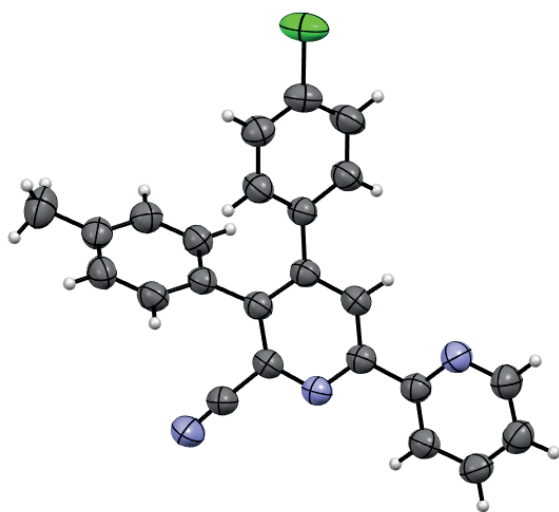
¹ Статья посвящается 125-летию академика И.Я. Постовского.

Схема 1



образованию 2 продуктов (схема 1), легко разделяемых колоночной хроматографией. Одними из продуктов, согласно данным спектроскопии ЯМР ¹H, масс-спектрометрии и элементного анализа, являются ранее описанные 4,5-диарил-3-гидрокси-2,2'-бипиридин-6-карбонитрилы **3a-c**, что подтверждено полным совпадением описанных нами ранее [7] и полученных в данной работе их аналитических характеристик. Другими продуктами являлись 4,5-диарил-2,2'-бипиридин-6-карбонитрилы **4a-c**, не содержащие гидроксигруппу в положении C³ пиридинового цикла. Так, в спектрах ЯМР ¹H соединений **4a-c** были отмечены сигналы протонов 2 ароматических заместителей, остатка 2-пиридила, а также синглет протона образовавшегося пиридинового кольца в области 8.70–8.83 м.д. Спектры ЯМР ¹H соединений **4a-c** не позволяли однозначно определить положение вновь введенного ароматического заместителя ввиду

значительного электроноакцепторного влияния цианогруппы, сопоставимого с таковым для пиридинового атома азота, в результате чего могут наблюдаться близкие величины химических сдвигов протонов в положениях C³ и C⁴. Для окончательного доказательства структуры соединений **4a-c**, как 4,5-диарил-2,2'-бипиридин-6-карбонитрилов, на примере продукта **4a** был осуществлен рентгеноструктурный анализ (РСА), который позволил однозначно установить структуру этого соединения (см. рисунок). Можно сделать вывод, что 2-амино-4-арилоксазолы выступают в качестве синтетического аналога арилацетиленов, но реакция протекает с образованием только одного региоизомера, тогда как при использовании ацетиленов обычно имеет место образование 2 изомеров [12, 13]. Аналогично образование 2 изомеров было ранее описано в литературе в результате реакции 1,2,4-триазинов с енолями [14] или енаминами [15], полученными из ацетофенонов *in situ*.



Молекулярная структура соединения **4a** в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 50%-ной вероятностью

[2,2'-Бипиридин]-6-карбонитрилы 3a-c и 4a-c (общая методика). Соответствующие 2-аминооксазол **2** (0.4 ммоль) и 1,2,4-триазин-5-карбонитрил **1** (0.37 ммоль) предварительно растворяли в сухом толуоле (20 мл), затем растворитель удаляли при пониженном давлении. После этого реагенты нагревали без растворителя при 155°C в атмосфере аргона при перемешивании на магнитной мешалке в течение 8 ч. Продукты разделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент – дихлорметан, *R_f* 0.7 (соединения **3a-c**), *R_f* 0.4 (соединения **4a-c**). Аналитические образцы получали перекристаллизацией из этанола.

3-Гидрокси-5-(*n*-толил)-4-(4-хлорфенил)-[2,2'-бипиридин]-6-карбонитрил (3a). Выход 64 мг (44%), т.пл. > 250°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 2.36 с (3H, CH₃), 7.07–7.09 м (2H,

C_6H_4Me), 7.10–7.12 м (2H, C_6H_4Cl), 7.12–7.14 м (2H, C_6H_4Me), 7.26–7.28 м (2H, C_6H_4Cl), 7.47–7.50 м (1H, H^5), 8.05 д.д.д (1H, H^4 , 3J 7.6, 7.6, 4J 1.6 Гц), 8.52 д (1H, H^6 , 3J 4.8 Гц), 8.75 д (1H, H^3 , 3J 8.0 Гц), 15.77 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 21.3, 117.6, 121.9, 123.5, 124.2, 128.3, 129.2, 129.9, 131.2, 131.6, 131.7, 133.9, 136.8, 137.2, 138.7, 138.7, 143.1, 144.9, 156.5, 156.9. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 398.11 (100) $[M + H]^+$. Найдено, %: C 72.32; H 4.18; N 10.79. $C_{24}H_{16}ClN_3O$. Вычислено, %: C 72.45; H 4.05; N 10.56. $M + H$ 398.11.

3-Гидрокси-5-фенил-4-(4-хлорфенил)-[2,2'-бипиридин]-6-карбонитрил (3b). Выход 58 мг (41%), т.пл. 235–237°C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 7.06–7.10 м (2H, C_6H_4Cl), 7.16–7.20 м (2H, Ph), 7.22–7.26 м (2H, C_6H_4Cl), 7.29–7.34 м (3H, Ph), 7.45–7.49 м (1H, H^5), 8.04 д.д.д (1H, H^4 , 3J 8.0, 8.0, 4J 1.8 Гц), 8.49–8.52 м (1H, H^6), 8.72–8.75 м (1H, H^3), 15.80 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 117.5, 121.7, 123.3, 124.4, 128.2, 128.4, 128.8, 130.0, 131.4, 131.8, 134.0, 134.3, 136.9, 137.4, 138.7, 143.0, 145.0. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 384.09 (100) $[M + H]^+$. Найдено, %: C 71.83; H 3.52; N 11.12. $C_{23}H_{14}ClN_3O$. Вычислено, %: C 71.97; H 3.68; N 10.95. $M + H$ 384.09.

3-Гидрокси-4-(2-нафтил)-5-(*n*-толил)-[2,2'-бипиридин]-6-карбонитрил (3c). Выход 58 мг (38%), т.пл. > 250°C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2.28 с (3H, CH_3), 7.06–7.09 м (2H, C_6H_4Me), 7.11–7.14 м (2H, C_6H_4Me), 7.18 д.д (1H, H^3_{naph} , 3J 8.0, 4J 1.2 Гц), 7.44–7.51 м (2H, $H^{6,7}_{naph}$), 7.65–7.68 м (1H, H^5), 7.70 с (1H, H^1_{naph}), 7.71–7.76 м (2H, $H^{5,8}_{naph}$), 7.82 д (1H, H^4_{naph} , 3J 8.0 Гц), 8.22 д.д.д (1H, H^4 , 3J 8.0, 8.0, 4J 1.6 Гц), 8.67 д (1H, H^6 , 3J 4.8 Гц), 8.70 д (1H, H^3 , 3J 8.0 Гц), 15.76 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 21.2, 117.6, 122.5, 124.0, 124.7, 126.1, 126.5, 127.6, 127.9, 128.2, 128.6, 128.8, 129.1, 129.9, 130.0, 130.1, 130.9, 131.2, 132.6, 132.8, 136.7, 138.4, 138.5, 140.2, 143.7, 144.3, 154.6, 156.5. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 414.16 (100) $[M + H]^+$. Найдено, %: C 81.47; H 4.51; N 10.31. $C_{28}H_{19}N_3O$. Вычислено, %: C 81.34; H 4.63; N 10.16. $M + H$ 414.16.

4-(4-Хлорфенил)-5-(*n*-толил)-[2,2'-бипиридин]-6-карбонитрил (4a). Выход 45 мг (32%). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2.39 с (1H, CH_3), 7.10–7.16 м (4H, $C_6H_4Cl + C_6H_4Me$), 7.17–7.22 м

(2H, C_6H_4Cl), 7.23–7.30 м (2H, C_6H_4Me), 7.38–7.43 м (1H, H^5), 7.90 д.д.д (1H, H^4 , 3J 7.6, 7.6, 4J 1.6 Гц), 8.55–8.59 м (1H, H^3), 8.69–8.73 м (2H, $H^3 + H^6$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 21.3, 117.2, 121.6, 124.6, 124.7, 128.6, 129.5, 130.0, 130.6, 133.9, 134.7, 135.9, 139.0, 140.3, 149.3, 149.7, 153.9, 156.3. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 382.12 (100) $[M + H]^+$. Найдено, %: C 75.51; H 4.21; N 10.97. $C_{24}H_{16}ClN_3$. Вычислено, %: C 75.49; H 4.22; N 11.00. $M + H$ 382.12.

Кристаллографические данные PCA соединения **4a** зарегистрированы в Кембриджской базе структурных данных под номером CCDC 2190817 и доступны по адресу: <http://www.ccdc.cam.ac.uk>. Молекулярная масса 381.85. Сингония триклинная. Пространственная группа P-1. T 293(2) К. Длина волны облучения 0.71073 Å. a 9.2854(4) Å, b 10.2006(3) Å, c 11.6576(3) Å, α 72.799(2)°, β 74.884(2)°, γ 71.024(3)°, V 980.48(5) Å³, Z 2, d_c 1.293 г·см⁻³, $F(000)$ 396.0, μ 0.209 мм⁻¹, $3.702 \geq 2\theta \leq 49.482$. Количество измеренных отражений 84277. Количество независимых отражений (R_{int}) 5217 (0.0560). Количество отражений с $I > 2\sigma(I)$ 3103. Количество уточняемых параметров 254. R_1 [$I > 2\sigma(I)$] 0.0482. wR_2 (all data) 0.1636. GOF on F^2 1.006. Пики максимума и минимума остаточной электронной плотности 0.23/–0.31.

5-Фенил-4-(4-хлорфенил)-[2,2'-бипиридин]-6-карбонитрил (4b). Выход 41 мг (30%). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 7.08–7.13 м (2H, C_6H_4Cl), 7.20–7.28 м (4H, Ph + C_6H_4Cl), 7.36–7.43 м (4H, Ph + H^5), 7.89 д.д.д (1H, H^4 , 3J 7.6, 7.6, 4J 1.6 Гц), 8.53–8.58 м (1H, H^3), 8.67–8.72 м (2H, $H^3 + H^6$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 117.0, 121.7, 124.7, 124.8, 128.6, 128.7, 129.0, 130.1, 130.6, 133.8, 134.0, 134.8, 135.8, 137.3, 140.2, 149.3, 149.8, 153.9, 156.2. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 368.10 (100) $[M + H]^+$. Найдено, %: C 75.11; H 3.86; N 11.45. $C_{23}H_{14}ClN_3$. Вычислено, %: C 75.10; H 3.84; N 11.42. $M + H$ 368.10.

4-(Нафталин-2-ил)-5-(*n*-толил)-[2,2'-бипиридин]-6-карбонитрил (4c). Выход 40 мг (0.10 ммоль, 27%). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2.33 с (1H, CH_3), 7.09–7.13 м (3H, $C_6H_4Me + H^3_{naph}$), 7.16–7.19 м (2H, C_6H_4Me), 7.37–7.40 м (1H, H^5), 7.47–7.52 м (2H, $H^{6,7}_{naph}$), 7.64 д (1H, H^4_{naph} , 3J 8.5 Гц), 7.77–7.80 м (2H, $H^{5,8}_{naph}$), 7.83–7.85

м (1H, H¹_{naph}), 7.89 д.д.д (1H, H⁴, ³J 7.6, 7.6, ⁴J 1.6 Гц), 8.56–8.59 м (1H, H³), 8.69–8.71 м (1H, H⁶), 8.81 с (1H, H³). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 21.4, 117.4, 121.7, 124.7, 125.2, 126.5, 126.6, 127.7, 127.8, 128.3, 128.9, 130.1, 131.2, 132.8, 133.1, 133.9, 135.2, 137.3, 138.8, 140.6, 149.3, 150.9, 154.2, 156.2. Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 398.15 (100) [M + H]⁺. Найдено, %: С 84.63; Н 4.81; N 10.56. С₂₈H₁₉N₃. Вычислено, %: С 84.61; Н 4.82; N 10.57. M + H 398.15

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометрах Bruker Avance-400 и Bruker Avance-600 [400 (600) и 100 (150) МГц соответственно], 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. Рентгеноструктурные исследования проводились в Отделе рентгеноструктурного анализа центра коллективного пользования «Испытательный центр нанотехнологий и перспективных материалов» Института физики металлов УрО РАН. Исходные 5-цианотриазины **1** [16] и 2-аминооксазолы **2** [17] получены по описанным методикам. Все остальные реагенты коммерчески доступны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследовано взаимодействие 5-арил-3-(2-пиридил)-1,2,4-триазин-5-карбонитрилов и 2-амино-4-арил-оксазолов в безводной среде. Показано, что в результате реакции образуются 2 продукта: ранее описанные 4,5-диарил-3-гидрокси-2,2'-бипиридин-6-карбонитрилы, а также 4,5-диарил-2,2'-бипиридин-6-карбонитрилы, не содержащие гидроксигруппу в положении С³ пиридинового цикла, что подтверждено данными РСА.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

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

Шарафиева Эльвира Рашидовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1650-4863>

Гавико Василий Семёнович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9841-9293>

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

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Prokhorov A.M., Kozhevnikov D.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 1153–1176. doi 10.1007/s10593-012-1117-9
2. Pabst G.R., Pfüller O.C., Sauer J. *Tetrahedron*. **1999**, *55*, 8045–8064. doi 10.1016/S0040-4020(99)00422-6
3. Shi B., Lewis W., Campbell I.B., Moody Ch.J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3686–3688. doi 10.1021/ol901502u
4. Rykowski A., Branowska D., Kielak J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3657–3659. doi 10.1016/S0040-4039(00)00436-6
5. Gonsalves A.M.d'A.R., Pinho e Melo T.M.V.D., Gilchrist T.L. *Tetrahedron*. **1992**, *48*, 6821–6826. doi 10.1016/S0040-4020(01)89873-2
6. Kopchuk D.S., Nikonov I.L., Khasanov A.F., Giri K., Santra S., Kovalev I.S., Nosova E.V., Gundala S., Venkatapuram P., Zyryanov G.V., Majee A., Chupakhin O.N. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 5119–5135. doi 10.1039/c8ob00847g
7. 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
8. Раммохан А., Криночкин А.П., Копчук Д.С., Штайц Я.К., Ковалев И.С., Савчук М.И., Зырянов Г.В., Русинов В.Л., Чупахин О.Н. *ЖОрХ.* **2022**, *58*, 127–133. [Rammohan A., Krinochkin A.P., Kopchuk D.S., Shtaitz Ya.K., Kovalev I.S., Savchuk M.I., Zyryanov G.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N.]

- khin O.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, 58, 175–179. doi 10.1134/S1070428022020026
9. Mongin F., Trécourt F., Gervais B., Mongin O., Quéguiner G. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3272–3276. doi 10.1021/jo010913r
10. Zhu W., Mei X., Fu P., Wang Y., Liu P. Пат. US 20190322638A1 (**2019**); *C.A.*, **2018**, 169, 16904.
11. 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**); *C.A.*, **2002**, 137, 20298.
12. Diring S., Retailleau P., Ziessel R. *Synlett.* **2007**, 3027–3031. doi 10.1055/s-2007-990965
13. Diring S., Retailleau P., Ziessel R. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 10181–10193. doi 10.1021/jo7019866
14. Sandleben A., Vogt N., Hörner G., Klein A. *Organometallics* **2018**, 37, 3332–3341. doi 10.1021/acs.organomet.8b00559.
15. Sainz Y.F., Raw S.A., Taylor R.J.K. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10086–10095. doi 10.1021/jo0518304.
16. 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
17. Turner W.W., Arnold L.D., Maag H., Zlotnick A. Пат. WO2015138895A1 (**2015**); *C.A.*, **2015**, 163, 442905.

Interaction of 3-(2-Pyridyl)-1,2,4-triazine-5-carbonitriles with 2-Amino-4-aryloxazoles in the Absence of Water

Aluru Rammohan^a, A.P. Krinochkin^{a, b}, D.S. Kopchuk^{a, b}, Ya.K. Shtaitz^a,
E.R. Sharafieva^{a, c}, V.S. Gaviko^{a, d}, G.V. Zyryanov^{a, b, *,} and O.N. Chupakhin^{a, b}

^a Ural Federal University, Yekaterinburg, 620002 Russia

^b I.Ya. Postovsky Institute of Organic Synthesis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, 620219 Russia

^c Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, 620028 Russia

^d M.N. Mikheev Institute of Metal Physics of Ural Branch of Russian Academy of Science, Yekaterinburg, 620137, Russia

*e-mail: gvzyryanov@gmail.com

Received July 25, 2022; revised August 10, 2022; accepted August 11, 2022

Recently we described the solvent-free interaction of 5-aryl-3-(2-pyridyl)-1,2,4-triazine-5-carbonitriles and 2-amino-4-aryloxazoles to form 4,5-diaryl-3-hydroxy-2,2'-bipyridine-6-carbonitriles. It turned out that under absolute (anhydrous) conditions this reaction resulted in the formation of two products, namely, the previously described 4,5-diaryl-3-hydroxy-2,2'-bipyridine-6-carbonitriles (yields up to 44%) and 4,5-diaryl-2,2'-bipyridine-6-carbonitriles (yields up to 32%).

Keywords: 5-cyano-1,2,4-triazines, 2-aminooxazoles, solvent-free reactions, absolute conditions, *aza*-reaction of Diels–Alder, 4,5-diaryl-3-hydroxy-2,2'-bipyridines