

УДК 547.828.1, 547.732.1

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ 2-АМИНО-(4-АРИЛ)-ЗАМЕЩЕННЫХ ТИА- И ОКСАЗОЛОВ С 5-ЦИАНО-1,2,4-ТРИАЗИНАМИ[§]

© 2023 г. А. П. Криночкин^{1,2}, А. Раммохан¹, Я. К. Штайц^{1,*}, Д. С. Копчук^{1,2}, Е. Д. Ладин¹,
Э. Р. Шарафиева^{1,3}, О. С. Тания^{1,2}, Г. В. Зырянов^{1,2}, А. И. Матерн¹, академик РАН О. Н. Чупахин^{1,2}

Поступило 09.06.2022 г.

После доработки 16.11.2022 г.

Принято к публикации 22.11.2022 г.

Изучено взаимодействие 2-амино-(4-арил)-содержащих тиазолов и оксазолов с 6-арил-1,2,4-триазин-5-карбонитрилами. Продемонстрировано различие реакционной способности данных аминогетероциклов в зависимости от наличия атома кислорода или серы в их составе. Так, в случае 2-амино-4-арил-оксазолов ранее были получены продукты реакции *аза*-Дильса–Альдера, а именно: 4-арил-3-гидрокси-2,2'-бипиридины. В данной статье нами продемонстрировано, что реакция 2-амино-(4-арил)тиазолов с 6-арил-1,2,4-триазин-5-карбонитрилами приводит к образованию продуктов *инсо*-замещения цианогруппы, дальнейшее взаимодействие которых с 2,5-норборнадиеном позволяет получить (2,2'-би)пиридины, имеющие остаток тиазол-2-амин в альфа-положении.

Ключевые слова: 2-аминотиазолы, 1,2,4-триазин-5-карбонитрилы, *инсо*-замещение цианогруппы, реакции в отсутствие растворителя, реакция *аза*-Дильса–Альдера, (2,2'-би)пиридины

DOI: 10.31857/S2686953522600295, EDN: EVQNUQ

ВВЕДЕНИЕ

(2,2'-Би)пиридины представляют значительный интерес как наиболее часто используемые лиганды в координационной и супрамолекулярной химии [1–4]. Одним из перспективных синтетических подходов к таким соединениям является их синтез через 1,2,4-триазиновые предшественники [5, 6], что обусловлено в том числе широкими возможностями их предварительной функционализации. Для этого, в частности, могут быть использованы реакции нуклеофильного замещения водорода или легкоуходящих групп [7, 8]. Так, достаточно часто используется замещение цианогруппы в положении С5, например, на остатки спиртов [9, 10], алифатических аминов [11, 12], С–Н-активных соединений [13] и так да-

лее. Также следует отметить возможности введения таким образом в триазиновый цикл фрагментов анилинов [14, 15] и гетероциклических аминов [16, 17] в отсутствие растворителя.

Недавно нами было показано [18, 19], что взаимодействие 5-циано-1,2,4-триазинов **1** с 2-амино-4-арил-оксазолами **2** неожиданно приводит не к продуктам *инсо*-замещения цианогруппы, а к образованию производных 4,5-диарил-3-гидрокси-2,2'-бипиридин-6-карбонитрилов **3** (схема 1). То есть 2-аминооксазол действует не как N-нуклеофил, а как диенофил. В данной работе, в развитие этого направления, нами было исследовано взаимодействие 2-аминотиазолов, как ближайших аналогов соответствующих оксазолов, с различными 5-цианотриазинами.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Взаимодействие 2-аминотиазолов **4** с 5-цианотриазинами **1** [20] было реализовано в тех же условиях, которые ранее [18] были использованы в случае аминооксазолов **2**, а именно, путем совместного нагрева при 150°C в отсутствие растворителя в атмосфере аргона (схема 1).

С помощью колоночной хроматографии из реакционной массы были выделены соединения **5**, которые, согласно данным масс-спектрометрии, соответствовали ожидаемым продуктам замеще-

[§] Работа представлена в тематический выпуск “Азотсодержащие гетероциклы: синтез, реакционная способность и применение”.

¹Уральский федеральный университет, 620002 Екатеринбург, Россия

²Институт органического синтеза, Уральское отделение Российской академии наук, 620219 Екатеринбург, Россия

³Уральский медицинский университет Минздрава России, 620028 Екатеринбург, Россия

*E-mail: iaroslav.shtaits@urfu.ru

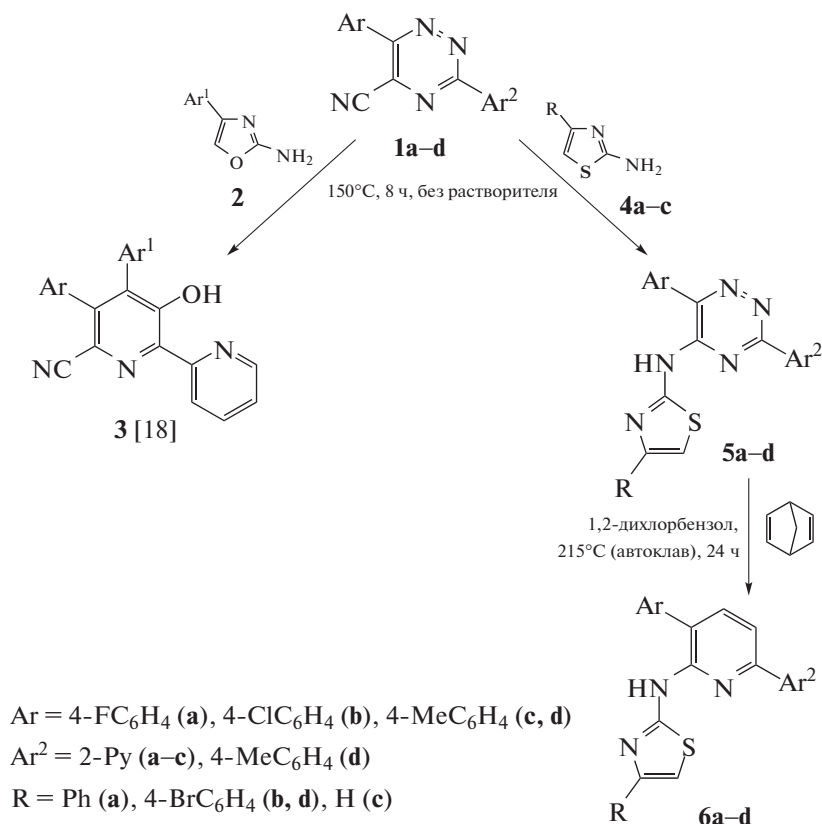


Схема 1

ния цианогруппы на фрагмент аминотиазола. Выделение продуктов **5** в индивидуальном виде в данном случае было весьма затруднено, и они были направлены без дополнительной очистки на последующую реакцию *aza*-Дильса–Альдера с 2,5-норборнадиеном. Процесс проводили при 215°C в среде 1,2-дихлорбензола с использованием автоклава, что ранее успешно было применено для схожих триазинов [21, 22], в частности, с остатком 4-аминопиразола [23]. При помощи колоночной хроматографии (би)пиридины **6** были выделены в чистом виде. Их структура была подтверждена данными спектроскопии ¹H ЯМР, масс-спектрометрии и элементного анализа. Так, в спектрах ¹H ЯМР зарегистрированы сигналы протонов 2-пиридинильного заместителя (для соединений **6a–c**), нового пиридинового кольца в виде двух дублетов, а также ароматических заместителей в (би)пиридиновом и тиазольном фрагментах. Отдельно следует отметить для соединений **6a,b,d** наличие синглета протона тиазольного цикла (7.02–7.08 м. д.), а в случае соединения **6c** – дублета одного из протонов тиазола (6.87 м. д.). То есть, 2-аминотиазолы могут быть успешно использованы в стратегии получения замещенных (би)пиридинов в результате последовательных

реакций S_N^H/S_N^{ipso} в ряду 1,2,4-триазинов и *aza*-Дильса–Альдера [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе настоящей работы установлено, что взаимодействие 2-аминотиазолов с 5-циано-1,2,4-триазинами приводит к классическим продуктам замещения цианогруппы, в отличие от реакции с 2-амино-4-арилоксазолами, в результате которой образуются производные 4-арил-3-гидрокси-2,2'-бипиридинов. В первом случае дальнейшая реакция *aza*-Дильса–Альдера с 2,5-норборнадиеном позволяет получить (2,2'-би)пиридины с остатком аминотиазола в альфа-положении. Тем самым использование 2-амино-содержащих оксазола или тиазола в реакциях с 1,2,4-триазин-5-карбонитрилами позволяет получать (2,2'-би)пиридины различного строения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ¹H и ¹⁹F ЯМР записаны на спектрометре Bruker Avance-400 (соответственно 400 и 376 МГц; внутренние стандарты – SiMe₄ и CFC₃). Масс-спектры (тип ионизации – электроспрей) записаны на приборе Agilent Infinity II фирмы

“Agilent Technologies” (Санта Клара, США). Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе PE 2400 II фирмы Perkin Elmer. Исходные 5-цианотриазины **1** получены по описанной методике [20, 25, 26]. Все остальные реагенты коммерчески доступны.

Общая методика синтеза 2,2'-бипиридинов 6. Смесь исходного 5-циано-1,2,4-триазина **1** (0.70 ммоль) и соответствующего 2-аминотиазола **4** (0.77 ммоль) перемешивали при 150°C в течение 8 ч в атмосфере аргона. Продукты очищали колоночной хроматографией (элюент – смесь этилацетат : хлористый метилен (1 : 1), $R_f = 0.4$). Полученные промежуточные триазины **5** без дополнительной очистки суспендировали в 1,2-дихлорбензоле (25 мл), к суспензии добавляли 2,5-норборнадиен (2.80 мл, 3.50 ммоль), и полученную смесь перемешивали в автоклаве при 215°C в атмосфере аргона в течение 24 ч. Растворитель удалили при пониженном давлении, остаток был очищен колоночной хроматографией (элюент – смесь дихлорметан : этилацетат (9 : 1), $R_f = 0.6$). Аналитические образцы были получены перекристаллизацией из ацетонитрила.

4-Фенил-N-(5-(4-фторфенил)-2,2'-бипиридин-6-ил)тиазол-2-амин 6a. Выход 90 мг (0.21 ммоль, 30%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 7.08 (с, 1H, тиазол), 7.23–7.33 (м, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, Ph), 7.35–7.43 (м, 3H, H-5'(bipy), Ph), 7.46–7.52 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.66 (д, 1H, 3J 7.6 Гц, H-3(bipy)), 7.80–8.85 (м, 2H, Ph), 7.94 (д д д, 1H, 3J 7.6, 7.6 Гц, 4J 1.6 Гц, H-4'(bipy)), 8.17 (д, 1H, 3J 7.6 Гц, H-4(bipy)), 8.34–8.56 (уш. с, 1H, NH), 8.70–8.76 (м, 2H, H-3',6'(bipy)). ^{19}F ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): –112.27 (с, 1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 425.12 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: C, 70.86; H, 4.13; N, 13.03. Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{S}$, %: C, 70.74; H, 4.04; N, 13.20.

4-(4-Бромфенил)-N-(5-(4-хлорфенил)-2,2'-бипиридин-6-ил)тиазол-2-амин 6b. Выход 120 мг (0.23 ммоль, 33%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 7.08 (с, 1H, тиазол), 7.36–7.41 (м, 1H, H-5'(bipy)), 7.44–7.49 (м, 2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.49–7.54 (м, 2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.54–7.60 (м, 2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.66–7.74 (м, 3H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$, H-3(bipy)), 7.95 (д д д, 1H, 3J 7.6, 7.6 Гц, 4J 1.6 Гц, H-4'(bipy)), 8.21 (д, 1H, 3J 7.6 Гц, H-4(bipy)), 8.67–8.76 (м, 2H, H-3',6'(bipy)). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 519.00 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: C, 57.84; H, 3.01; N, 10.93. Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{BrClN}_4\text{S}$, %: C, 57.76; H, 3.10; N, 10.78.

N-(5-п-Толлил-2,2'-бипиридин-6-ил)тиазол-2-амин 6c. Выход 72 мг (0.21 ммоль, 31%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 2.42 (с, 3H, Me), 6.87 (д, 1H, 3J 3.6 Гц, тиазол), 7.27–7.40 (м, 6H, H-5'(bipy), MeC_6H_4 , тиазол), 7.65 и 8.14 (оба д, 1H, 3J 7.6 Гц, H-3 и H-4(bipy)), 7.90 (д д д, 1H, 3J 7.6, 7.6 Гц, 4J 1.6 Гц, H-4'(bipy)), 8.67–8.74 (м, 2H, H-3',6'(bipy)).

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 21.3, 111.1, 114.4, 121.8, 123.7, 124.4, 128.9, 130.4, 132.9, 137.0, 137.1, 138.7, 139.1, 147.9, 149.2, 153.2, 155.7, 159.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 345.12 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: C, 69.88; H, 4.54; N, 16.44. Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{S}$, %: C, 69.74; H, 4.68; N, 16.27.

4-(4-Бромфенил)-N-(3,6-ди-п-толилпиридин-2-ил)тиазол-2-амин 6d. Выход 128 мг (0.25 ммоль, 36%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): (2.46 с, 6H, Me), 7.02 (с, тиазол), 7.33–7.39 (м, 6H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.41 и 7.56 (оба д, 1H, 3J 7.6 Гц, H-3 и H-4(bipy)), 7.47–7.61 (м, 2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.67–7.71 (м, 2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 8.09–8.14 (м, 2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 8.51 (уш. с., 1H, NH). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 21.3, 21.4, 106.4, 113.2, 121.5, 122.1, 127.2, 127.6, 128.9, 129.5, 130.4, 131.7, 133.1, 133.9, 136.0, 138.6, 138.9, 139.2, 148.0, 148.4, 154.7, 159.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 512.08 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: C, 65.78; H, 4.29; N, 8.32. Вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{S}$, %: C, 65.62; H, 4.33; N, 8.20.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Atwood J.L., Davies J.E.D., MacNicol D.D., Vögtle F., Lehn J.-M. Comprehensive Supramolecular Chemistry. Oxford: Pergamon, 1996.
2. Kaes C., Katz A., Hosseini M.W. // Chem. Rev. 2000. V. 100. P. 3553–3590. <https://doi.org/10.1021/cr990376z>
3. Hancock R.D. // Chem. Soc. Rev. 2013. V. 42. P. 1500–1524. <https://doi.org/10.1039/C2CS35224A>
4. Constable E.C., Housecroft C.E. // Molecules. 2019. V. 24. P. 3951. <https://doi.org/10.3390/molecules24213951>
5. Prokhorov A.M., Kozhevnikov D.N. // Chem. Heterocycl. Compd. 2012. V. 48. P. 1153–1176. <https://doi.org/10.1007/s10593-012-1117-9>
6. Anderson E.D., Boger D.L. // J. Am. Chem. Soc. 2011. V. 133. P. 12285–12292. <https://doi.org/10.1021/ja204856a>
7. Charushin V.N., Chupakhin O.N. Metal Free C–H Functionalization of Aromatics, Nucleophilic Displacement of Hydrogen, in Topics in Heterocyclic Chemistry. Maes B.U.W., Cossy J., Polanc S. (Eds.). Springer, 2014. V. 37. P. 1–50.
8. Kozhevnikov D.N., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. // Adv. Heterocycl. Chem. 2002. V. 82. P. 261–305. [https://doi.org/10.1016/S0065-2725\(02\)82029-3](https://doi.org/10.1016/S0065-2725(02)82029-3)
9. Huang J.J. // J. Org. Chem. 1985. V. 50. P. 2293–2298. <https://doi.org/10.1021/jo00213a019>
10. Kozhevnikov D.N., Kozhevnikov V.N., Kovalev I.S., Rusinov V.L., Chupakhin O.N., Aleksandrov G.G. // Russ. J. Org. Chem. 2002. V. 38. P. 744–750. <https://doi.org/10.1023/A:1019631610505>

11. Rykowski A., Branowska D., Makosza M., Van Ly P. // J. Heterocycl. Chem. 1996. V. 33. P. 1567–1571. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570330603>
12. 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. V. 88. P. 2213–2215. <https://doi.org/10.1134/S1070363218100316>
13. Ohba S., Konno S., Yamanaka H. // Chem. Pharm. Bull. 1991. V. 39. P. 486–488. <https://doi.org/10.1248/cpb.39.486>
14. 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. V. 7. P. 9610–9619. <https://doi.org/10.1039/c6ra26305d>
15. 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. V. 3. P. 4141–4146. <https://doi.org/10.1002/slct.201800220>
16. Krinochkin A.P., Guda M.R., Kopchuk D.S., Slovesnova N.V., Kovalev I.S., Savchuk M.I., Shtaitz Ya.K., Starnovskaya E.S., Zyryanov G.V., Chupakhin O.N. // Russ. J. Org. Chem. 2021. V. 57. P. 1753–1756. <https://doi.org/10.1134/S1070428021100262>
17. Krinochkin A.P., Guda M.R., Kopchuk D.S., Shtaitz Ya.K., Savateev K.V., Ulomsky E.N., Zyryanov G.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. // Russ. J. Org. Chem. 2022. V. 58. P. 188–191. <https://doi.org/10.1134/S1070428022020051>
18. Krinochkin A.P., Reddy G.M., Kopchuk D.S., Slepukhin P.A., Shtaitz Ya.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. V. 31. P. 542–544. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2021.07.035>
19. Rammohan A., Krinochkin A.P., Kopchuk D.S., Shtaitz Ya.K., Savchuk M.I., Starnovskaya E.S., Zyryanov G.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. // Russ. J. Org. Chem. 2022. V. 58. P. 180–183. <https://doi.org/10.1134/S1070428022020038>
20. Kozhevnikov V.N., Kozhevnikov D.N., Nikitina T.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N., Zabel M., König B. // J. Org. Chem. 2003. V. 68. P. 2882–2888. <https://doi.org/10.1021/jo0267955>
21. 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. V. 44. P. 407–411. <https://doi.org/10.1134/S1070428008030160>
22. Shafikov M.Z., Kozhevnikov D.N., Bodensteiner M., Brandl F., Czerwieniec R. // Inorg. Chem. 2016. V. 55. P. 7457–7466. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.6b00704>
23. Krinochkin A.P., Shtaitz Y.K., Rammohan A., Butorin I.I., Savchuk M.I., Khalymbadzha I.A., Kopchuk D.S., Slepukhin P.A., Melekhin V.V., Shcheglova A.V., Zyryanov G.V., Chupakhin O.N. // Eur. J. Org. Chem. 2022. e202200227. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202200227>
24. Kozhevnikov D.N., Kozhevnikov V.N., Prokhorov A.M., Ustinova M.M., Rusinov V.L., Chupakhin O.N., Aleksandrov G.G., König B. // Tetrahedron Lett. 2006. V. 47. P. 869–872. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.12.006>
25. Krinochkin A.P., Kopchuk D.S., Kozhevnikov D.N. // Polyhedron. 2015. V. 102. P. 556–561. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2015.09.055>
26. Kopchuk D.S., Krinochkin A.P., Khasanov A.F., Kovalev I.S., Slepukhin P.A., Starnovskaya E.S., Mukherjee A., Rahman M., Zyryanov G.V., Majee A., Rusinov V.L., Chupakhin O.N., Santra S. // Synlett. 2018. V. 29. P. 483–488. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1590961>

INTERACTION OF 2-AMINO-(4-ARYL)-SUBSTITUTED THIA- AND OXAZOLES WITH 5-CYANO-1,2,4-TRIAZINES

A. P. Krinochkin^{a,b}, A. Rammohan^a, Ya. K. Shtaitz^{a,#}, D. S. Kopchuk^{a,b}, E. D. Ladin^a, E. R. Sharafieva^{a,c}, O. S. Taniya^{a,b}, G. V. Zyryanov^{a,b}, A. I. Matern^a, and Academician of the RAS O. N. Chupakhin^{a,b}

^aUral Federal University, 620002 Yekaterinburg, Russian Federation

^bI. Ya. Postovsky Institute of Organic Synthesis of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 620219 Yekaterinburg, Russian Federation

^cUral State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 620028 Yekaterinburg, Russian Federation

[#]E-mail: iaroslav.shtaits@urfu.ru

An interaction of 6-aryl-1,2,4-triazine-5-carbonitriles with 2-amino-substituted thiazoles and oxazoles has been studied. The difference in the reactivity of these aminoheterocycles depending on the presence of an oxygen or sulfur atom in their composition has been demonstrated. Previously, the 4-aryl-3-hydroxy-2,2'-bipyridines were obtained as products of *aza*-Diels–Alder reaction between 6-aryl-3-(2-pyridyl)-1,2,4-triazine-5-carbonitriles and 2-amino-4-aryloxazoles. In the present work we have shown that the reaction of 6-aryl-1,2,4-triazine-5-carbonitriles with 2-aminothiazoles led to the products of *ipso*-substitution of cyano-group. The *aza*-Diels–Alder reaction of these compounds with 2,5-norbornadiene allowed to obtain (2,2'-bi)pyridines with the thiazol-2-amine moiety at alpha-position.

Keywords: 2-aminothiazoles, 6-aryl-1,2,4-triazine-5-carbonitriles, *ipso*-substitution of cyano-group, solvent-free reactions, *aza*-Diels–Alder reaction, (2,2'-bi)pyridines