

УДК 547.792.3, 547.873

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 1,2,4-ТРИАЗИН-5-КАРБОНИТРИЛОВ С 5-ГИДРОКСИЭТИЛСУЛЬФАНИЛ- И 5-ГИДРОКСИЭТОКСИЭТИЛСУЛЬФАНИЛ-3-АМИНО-1,2,4-ТРИАЗОЛАМИ<sup>1</sup>

© 2023 г. А. П. Криночкин<sup>a, b</sup>, Е. Д. Ладин<sup>a, b</sup>, Я. К. Штайц<sup>a</sup>, Е. А. Кудряшова<sup>a</sup>, Д. С. Копчук<sup>a, b</sup>, Е. Б. Горбунов<sup>a, b</sup>, Ю. М. Шафран<sup>a</sup>, Г. В. Зырянов<sup>a, b, \*</sup>, В. Л. Русинов<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» Россия, 620219 Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22

\*e-mail: gvzyryanov@gmail.com

Поступила в редакцию 02.08.2022 г.

После доработки 22.08.2022 г.

Принята к публикации 23.08.2022 г.

Изучено взаимодействие 1,2,4-триазин-5-карбонитрилов с впервые синтезированными 5-гидроксиэтилсульфанил- и 5-гидроксиэтоксипропилсульфанил-3-амино-1,2,4-триазиолами при нагревании в отсутствие растворителя. Показано, что в присутствии в положении С<sup>5</sup> 1,2,4-триазола гидрокси(этоксипропил)сульфанильных заместителей в качестве основных продуктов образуются 5-амино-1,2,4-триазины, тогда как продукты *inco*-замещения цианогруппы в положении С<sup>5</sup> триазина, содержащие остаток замещенного 1,2,4-триазола, выделены лишь в качестве побочных. При этом в случае применения 1,2,4-триазола, замещенного в положении С<sup>5</sup> фрагментом моноэтиленгликоля, образовывалась сложная смесь продуктов.

**Ключевые слова:** 3,6-диарил-1,2,4-триазин-5-карбонитрилы, 3-амино-5-гидроксиэтилсульфанил-1,2,4-триазол, 3-амино-5-гидроксиэтоксипропилсульфанил-1,2,4-триазол, реакции без использования растворителей, *inco*-замещение С<sup>5</sup>-цианогруппы, 5-амино-1,2,4-триазины

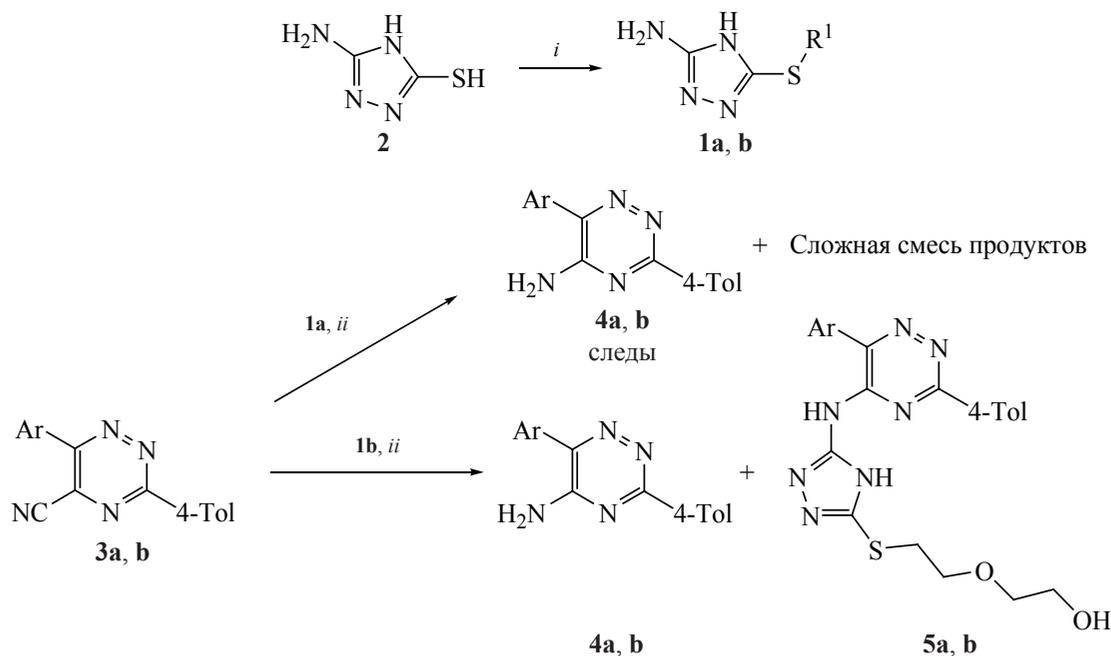
**DOI:** 10.31857/S0514749223100137, **EDN:** NDCUDF

Производные 1,2,4-триазолов имеют важное практическое значение, так как проявляют биологическую активность [1, 2]. Например, на их основе созданы противовирусные лекарственные препараты риамилонир [3] и триазид [4]. Кроме этого, 1,2,4-триазолы нашли применение в качестве ингибиторов коррозии [5] и фунгицидов [6]. Производные 1,2,4-триазина также представляют интерес, в частности, своей биологической активностью [7, 8].

Целью данной работы является исследование новых возможностей синтеза гибридных соединений 1,2,4-триазинового ряда, содержащих остатки (1,2,4-триазол-3-ил)амина, методы синтеза которых весьма ограничены [9, 10]. В частности, нами был предложен [11, 12] удобный метод получения таких структур за счет нуклеофильного *inco*-замещения С<sup>5</sup>-цианогруппы в составе 1,2,4-триазинового цикла, что является перспективным подходом к синтезу С<sup>5</sup>-замещенных 1,2,4-триазинов, в частности, остатками спиртов [13], алифатических [14, 15] и (гетеро)ароматических аминов

<sup>1</sup> Статья посвящается 125-летию академика И.Я. Постовского.

Схема 1



**1**,  $R^1 = CH_2CH_2OH$  (**a**),  $CH_2CH_2OCH_2CH_2OH$  (**b**); **3–5**, Ar = 4-Tol (**a**), Ph (**b**).  
 Реагенты и условия: *i*,  $R^1-Cl$ , KOH, EtOH; *ii*, без растворителя, 150°C, 8 ч.

[16–18], гидразидов карбоновых кислот [19] и т.д. При этом в случае использования 3-амино-5-сульфанил-1,2,4-триазола параллельно происходил процесс десульфирования [11]. В продолжение этих исследований нами было изучено взаимодействие 5-циано-1,2,4-триазинов с аналогами 5-меркапто-1,2,4-триазола, *S*-алкилированными остатками моно- или диэтиленгликоля, с целью повышения гидрофильности полученных гибридных соединений. Гидрофильность соединений важна, в частности, с точки зрения их возможной биологической активности.

Сведений о синтезе исходных *S*-алкилированных остатками моно- или диэтиленгликоля 1,2,4-триазолов **1** в литературе нами не найдено. Поэтому в настоящей работе соединения **1** синтезированы на основе 3-амино-5-меркапто-1,2,4-триазола **2** действием соответствующих хлорпроизводных этиленгликолей в щелочных условиях (схема 1). Дальнейшее взаимодействие 1,2,4-триазолов **1** с 5-циано-1,2,4-триазидами **3** реализовано в тех же условиях, что ранее нами применялись для других 3-амино-1,2,4-триазолов [11], а именно нагревание при 150°C без растворителя в атмосфере аргона. В случае использования 1,2,4-триазола **1a**,

*S*-алкилированного остатком моноэтиленгликоля, во всех случаях нами зафиксировано образование сложной смеси продуктов. При использовании 1,2,4-триазола **1b**, несущего фрагмент диэтиленгликоля, в реакционной массе были обнаружены два продукта реакции, которые разделили методом колоночной хроматографии. Основным продуктом **4** идентифицирован как 5-амино-1,2,4-триазин, что подтверждено данными спектроскопии ЯМР  $^1H$ , масс-спектрометрии и элементного анализа. Так, в спектрах ЯМР  $^1H$  соединений **4** можно отметить уширенный синглет протонов аминогруппы в области 5.31–5.34 м.д. Кроме этого, наблюдаются сигналы протонов ароматических заместителей 1,2,4-триазины при отсутствии сигналов в области резонанса алифатических протонов. Второе соединение, минорный продукт **5**, является результатом классического *inco*-замещения  $C^5$ -цианогруппы. Так, в спектрах ЯМР  $^1H$  соединений **5** могут быть отмечены ожидаемые сигналы протонов заместителей 1,2,4-триазины, а также протонов остатка диэтиленгликоля в области резонанса алифатических протонов. Данные масс-спектрометрии и элементного анализа также подтверждают приписываемое соединению **5** строение. При этом следует отметить, что анализ реакционной массы, полученной

ранее при взаимодействии 1,2,4-триазола **1a** с 5-циано-1,2,4-триазином также показал наличие следовых количеств 5-амино-1,2,4-триазина **4**.

Таким образом, в результате алкилирования остатками этиленгликолей атома серы 3-амино-5-сульфанил-1,2,4-триазола наблюдается изменение характера реакции с 5-циано-1,2,4-триазином: при этом в реакционной массе практически полностью отсутствуют продукты классического нуклеофильного замещения цианогруппы, которые образуются при использовании *S*-метилированного 1,2,4-триазола [12]; превращений алкоксисульфанильной группы также не происходит в отличие от случая использования *S*-незамещенного субстрата [11]. Образование 5-амино-1,2,4-триазинов, вероятно, протекает в результате раскрытия 1,2,4-триазольного цикла и последующей реакции отщепления. Так, в литературе имеется пример [20] получения 5-амино-1,2,4-триазинов с выходами 15–16% в результате нагревания 5-[(бутин-1)-4-ил]амино-1,2,4-триазинов в нитробензоле. Эта реакция также проводится при высокой температуре, что может способствовать образованию данных продуктов. Кроме этого, следует отметить осуществленный нами [21] синтез 5-амино-1,2,4-триазинов как побочных продуктов взаимодействия 5-циано-1,2,4-триазинов и 2-амино-1,3,4-тиадиазолов. Отличие результатов, полученных в настоящем исследовании, от описываемых ранее [21] заключается в том, что в текущей работе 5-амино-1,2,4-триазин является основным продуктом взаимодействия между 5-циано-1,2,4-триазином **3** и 1,2,4-триазолами **1**.

**Соединения 1a, b (общая методика).** К раствору гидроксида калия (560 мг, 9.98 ммоль) в 80 мл этанола прибавляли 3-амино-5-сульфанил-1,2,4-триазол (**2**) (1160 мг, 9.98 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем к реакционной массе прибавляли соответствующий алкилхлорид (9.98 ммоль), полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь отфильтровывали, растворитель отгоняли при пониженном давлении. Полученное масло обрабатывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, образовавшийся осадок отфильтровывали. Полученный сырой продукт очищали перекристаллизацией из воды и сушили в вакуум-эксикаторе.

**2-[(5-Амино-1,2,4-триазол-3-ил)сульфанил]-этанол (1a).** Выход 1300 мг (64%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.01 т (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $^3J$  6.4 Гц), 3.56–3.61 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.93 уш.с (1H, OH), 6.03 уш.с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 11.90 уш.с (1H,  $\text{NH}_{\text{триазол}}$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 160.05 (100) [ $M + \text{H}$ ] $^+$ .  $M + \text{H}$  160.05.

**2-{2-[(5-Амино-1,2,4-триазол-3-ил)сульфанил]этокси}этанол (1b).** Выход 1500 мг (74%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.11 т (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $^3J$  6.4 Гц), 3.40–3.43 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.46–3.50 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.60 т (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $^3J$  6.4 Гц), 4.59 уш.с (1H, OH), 6.05 уш.с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 11.91 уш.с (1H,  $\text{NH}_{\text{триазол}}$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 188.08 (100) [ $M + \text{H}$ ] $^+$ .  $M + \text{H}$  188.08.

**Соединения 4a, b и 5a, b (общая методика).** Смесь соответствующего 5-циано-1,2,4-триазина **3** (0.36 ммоль) и соответствующего 3-амино-4*H*-1,2,4-триазола **1** (0.39 ммоль) перемешивали при 150°C в автоклаве в течение 8 ч в атмосфере аргона. Продукты разделяли колоночной хроматографией на силикагеле, элюент – сначала смесь хлороформа и этилацетата (9:1),  $R_f$  0.6 (соединение **4**), затем этилацетат,  $R_f$  0.3 (соединение **5**). Аналитические образцы получали перекристаллизацией из этанола.

**5-Амино-3,6-бис-*n*-толил-1,2,4-триазин (4a).** Выход 40 мг (40%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.40–2.46 м (6H,  $\text{CH}_3$ ), 5.32 уш.с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.28–7.32 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$ ), 7.33–7.38 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$ ), 7.64–7.70 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$ ), 8.34–8.39 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 277.13 (100) [ $M + \text{H}$ ] $^+$ . Найдено, %: C 73.88; H 5.86; N 20.25.  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4$ . Вычислено, %: C 73.89; H 5.84; N 20.27.  $M + \text{H}$  277.13.

**5-Амино-3-*n*-толил-6-фенил-1,2,4-триазин (4b).** Выход 37 мг (38%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.44 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.30 уш.с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.39–7.33 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$ ), 7.51–7.58 м (3H, Ph), 7.77–7.80 (2H, Ph), 8.36–8.39 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 263.14 (100) [ $M + \text{H}$ ] $^+$ . Найдено, %: C 73.28; H 5.36; N 21.35.  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4$ . Вычислено, %: C 73.26; H 5.38; N 21.36.  $M + \text{H}$  263.14.

**2-{2-[5-(3,6-Ди-*n*-толил-1,2,4-триазин-5-ил-амино)-1*H*-1,2,4-триазол-3-илсульфанил]этокси}этанол (5a).** Выход 32 мг (19%). Спектр ЯМР

$^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.38 и 2.46 оба с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.28 т (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $^3J$  6.4 Гц), 3.55–3.61 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.67–3.72 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.79 т (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $^3J$  6.4 Гц), 7.24–7.37 м (4H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$ ), 7.56–7.63 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$ ), 8.18–8.24 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 464.19 (100) [ $M + \text{H}$ ] $^+$ . Найдено, %: С 59.57; Н 5.46; N 21.14.  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 59.59; Н 5.44; N 21.15.  $M + \text{H}$  464.19.

**2-{2-[5-(3-*n*-Толил-6-фенил-1,2,4-триазин-5-иламино)-1H-1,2,4-триазол-3-илсульфанил]-этокси}-этанол (5b)**. Выход 27 мг (16%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.45 м (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.25–3.32 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.57–3.61 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.68–3.72 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.77–3.83 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.32–7.38 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$ ), 7.53–7.60 м (3H, Ph), 7.70–7.76 (2H, Ph), 8.22–8.28 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 450.18 (100) [ $M + \text{H}$ ] $^+$ . Найдено, %: С 58.77; Н 5.18; N 21.80.  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 58.78; Н 5.16; N 21.81.  $M + \text{H}$  450.18.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записаны на спектрометре Bruker Avance-400 (400 МГц), внутренний стандарт –  $\text{SiMe}_4$ . 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 5-цианотриазины **3a** [11] и **3b** [22] были получены по описанным методикам. Все остальные реагенты коммерчески доступны.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучено взаимодействие 1,2,4-триазин-5-карбонитрилов с 3-амино-5-сульфанил-1,2,4-триазолами, *S*-алкилированными остатками моно- или диэтиленгликоля. Обнаружено, что при наличии в составе 1,2,4-триазола остатка диэтиленгликоля при  $\text{C}^5$ -сульфанильной группе основными продуктами реакции являлись соответствующие 5-амино-1,2,4-триазины, а продукты *inco*-замещения  $\text{C}^5$ -цианогруппы на остаток замещенного 1,2,4-триазола были лишь побочными. При наличии фрагмента моноэтиленгликоля при  $\text{C}^5$ -сульфанильной группе в результате реакции имеет место образование сложной неразделяемой смеси соединений со следовыми количествами продуктов, в частности, 5-амино-1,2,4-триазина.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений».

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 20-13-00142-П, <https://rscf.ru/project/20-13-00142/>, синтез конечных продуктов) и Совета по грантам при Президенте Российской Федерации (грант № МД-167.2021.1.3, синтез исходных аминотриазолов).

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Ладин Евгений Дмитриевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8918-4261>

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

Кудряшова Екатерина Алексеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7031-5230>

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

Горбунов Евгений Борисович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0740-3358>

Шафран Евгений Маркович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5745-7624>

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

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

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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
2. Strzelecka M., Swiatek P. *Pharmaceuticals.* **2021**, *14*, 224. doi 10.3390/ph14030224
3. 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.

4. 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.
5. 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
6. Cao K., Yang X. *Spec. Petrochem.* **2007**, 24, 82–86.
7. Hay M.P., Pruijn F.B., Gamage S.A., Sarath Liyanage H.D., Kovacs M.S., Patterson A.V., Wilson W.R., Martin Brown J., Denny W.A. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 475–488. doi 10.1021/jm030399c
8. Hashem H.E. *Mini Rev. Org. Chem.* **2021**, 18, 1127–1133. doi 10.2174/1570193X18666210122154419
9. Garnier E., Audoux J., Pasquinet E., Suzenet F., Poullain D., Leuret B., Guillaumet G. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7809–7815. doi 10.1021/jo0490898
10. Neidhart W., Bucher D. Междунар. Пат. 083957 (A1) (2020). С.А. 2020, 172, 504943.
11. Криночкин А.П., Гуда М.Р., Копчук Д.С., Штайц Я.К., Саватеев К.В., Уломский Е.Н., Зырянов Г.В., Русинов В.Л., Чупахин О.Н. *ЖОрХ.* **2022**, 58, 144–148. [Krinochkin A.P., Guda M.R., Korchuk D.S., Shtaitz Ya.K., Savateev K.V., Ulomskiy E.N., Zyryanov G.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, 58, 188–191.] doi 10.1134/S1070428022020051
12. Штайц Я.К., Ладин Е.Д., Шарутин В.В., Копчук Д.С., Рыбакова А.В., Шарафиева Э.Р., Криночкин А.П., Зырянов Г.В., Поспелова Т.А., Матерн А.И. *Вестн. Южн.-Ур. Гос. Универ. Сер. Хим.* **2018**, 10, 59–65.
13. Huang J.J. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2293–2298. doi 10.1021/jo00213a019
14. Rykowski A., Branowska D., Makosza M., Van Ly P. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 1567–1571. doi 10.1002/jhet.5570330603
15. 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
16. Korchuk D.S., Cherpugov 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
17. Rammohan A., Reddy G.M., Krinochkin A.P., Korchuk 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
18. 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., Korchuk 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 10.31857/S0514749221040170
19. Копчук Д.С., Криночкин А.П., Старновская Е.С., Штайц Я.К., Ковалев И.С., Зырянов Г.В., Русинов В.Л., Чупахин О.Н. *ЖОрХ.* **2018**, 54, 502–504. [Korchuk D.S., Krinochkin A.P., Starnovskaya E.S., Shtaitz Ya.K., Kovalev I.S., Zyryanov G.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 509–511.] doi 10.1134/S1070428018030223
20. Taylor E.C., Pont J.L. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4287–4292. doi 10.1021/jo00228a024
21. Криночкин А.П., Штайц Я.К., Кудряшова Е.А., Ладин Е.Д., Копчук Д.С., Зырянов Г.В., Шафран Ю.М., Носова Э.В., Чупахин О.Н. *Докл. РАН. Химия, науки о материалах.* **2022**, 504, 19–23. [Krinochkin A.P., Shtaitz Ya.K., Kudryashova E.A., Ladin E.D., Korchuk D.S., Zyryanov G.V., Shafran Yu.M., Nosova E.V., Chupakhin O.N. *Dokl. Chem.* **2022**, 504, 79–82.] doi 10.1134/S0012500822600146
22. Криночкин А.П., Гуда М.Р., Копчук Д.С., Словеснова Н.В., Ковалёв И.С., Савчук М.И., Штайц Я.К., Старновская Е.С., Зырянов Г.В., Чупахин О.Н. *ЖОрХ.* **2021**, 57, 1496–1500. [Krinochkin A.P., Guda M.R., Korchuk 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**, 57, 1753–1756.] doi 10.1134/S1070428021100262

# Interaction of 1,2,4-Triazine-5-carbonitriles with 5-Hydroxyethylsulfanyl- and 5-Hydroxyethoxyethylsulfanyl-3-amino-1,2,4-triazoles

A. P. Krinochkin<sup>a, b</sup>, E. D. Ladin<sup>a, b</sup>, Ya. K. Shtaitz<sup>a</sup>, E. A. Kudryashova<sup>a</sup>,  
D. S. Korchuk<sup>a, b</sup>, E. B. Gorbunov<sup>a, b</sup>, Yu. M. Shafran<sup>a</sup>, G. V. Zyryanov<sup>a, b, \*</sup>, and V. L. Rusinov<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> The Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, ul. Mira, 19,  
Yekaterinburg, 620002 Russia

<sup>b</sup> Postovsky Institute of Organic Synthesis, UB, RAS,  
ul. S. Kovalevskoy/Academicheskaya, 22/20, Yekaterinburg, 620990 Russia

\*e-mail: gvzyryanov@gmail.com

Received August 2, 2022; revised August 22, 2022; accepted August 23, 2022

The solvent-free interaction of 1,2,4-triazine-5-carbonitriles with first synthesized 5-hydroxyethylsulfanyl- and 5-hydroxyethoxyethylsulfanyl-3-amino-1,2,4-triazoles at heating has been studied. It was shown that the presence of these substituents at the C<sup>5</sup> position of 1,2,4-triazole changes the direction of the reaction, and 5-amino-1,2,4-triazines are formed as the main products, while the products of the *ipso*-substitution of the C<sup>5</sup>-cyano group containing the moiety of the substituted 1,2,4-triazole were isolated only as by-products. In the case of using 1,2,4-triazole with a fragment of monoethylene glycol at C<sup>5</sup> position of triazine, the formation of a complex mixture of products occurred.

**Keywords:** 3,6-diaryl-1,2,4-triazine-5-carbonitriles, 5-hydroxyethylsulfanyl-3-amino-1,2,4-triazole, 5-hydroxyethoxyethylsulfanyl-3-amino-1,2,4-triazole, solvent-free reactions, *ipso*-substitution of the C<sup>5</sup>-cyano group, 5-amino-1,2,4-triazines