

ПОСТРОЕНИЕ 1,2,4-ТРИАЗОЛОКОНДЕНСИРОВАННЫХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ 3,3'-(АЛКАНБИС(СУЛЬФОДИЛ))БИС(5-АМИНО-1Н-1,2,4-ТРИАЗОЛОВ)

К.О. Карелина*, И.С. Зотова

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Поступила в редакцию 13.01.2025 г.

Аннотация. 1,2,4-Триазоло[1,5-а]пиримидин представляет собой важный структурный фрагмент, широко представленный среди биологически активных соединений с разнообразным спектром действия, включая противовирусную, противогрибковую, противопаразитарную, противоопухолевую и противовоспалительную активность. Кроме того, производные данного гетероцикла проявляют свойства ингибиторов коррозии меди и стали.

Целью данного исследования являлась разработка препаративных способов построения 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидиновых систем на основе 3,3'-(алканбис(сульфодиил))бис(5-амино-1Н-1,2,4-триазолов).

В работе представлены способы синтеза новых 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидиновых систем на основе конденсации бис(5-амино-1Н-1,2,4-триазолов) с 1,3-дикарбонильными соединениями и их производными, такими как ацетоуксусный эфир, ацетилацетон, этил-2-(этоксиметилен)-3-оксобутаноат, малоновый эфир и диэтил-2-(этоксиметилен)малонат.

Показано, что взаимодействие исходных бисаминотриазолов с ацетоуксусным эфиром и ацетилацетоном при соотношении реагентов 1:1 приводит к образованию смеси продуктов моно- и бис-конденсации, не поддающихся разделению. Двукратное увеличение количества 1,3-дикарбонильных соединений приводит к получению индивидуальных продуктов бис-конденсации. Так, взаимодействием 3,3'-(алканбис(сульфодиил))бис(5-амино-1Н-1,2,4-триазола) с этиловым эфиром ацетоуксусной кислоты получен ряд новых 2,2'-(алкандиилбис(меркаптодиил))бис(5-метил-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-онов. При вовлечении в подобное взаимодействие ацетилацетона синтезированы ранее не изученные 1,3-бис((5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)тио)алканы.

Конденсация 3,3'-(метанбис(сульфодиил))бис(5-амино-1Н-1,2,4-триазола) и 3,3'-(пропанбис(сульфодиил))бис(5-амино-1Н-1,2,4-триазола) с этил-2-(этоксиметилен)-3-оксобутаноатом приводила к образованию смеси продуктов бис-конденсации. Мажорная часть продуктов этих смесей представлена бис-гетероциклами с симметричным строением – диэтил 2,2'-(алкиленбис(сульфонилдиил))бис(7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилатами. Минорная часть состоит из несимметричных изомеров – этил 2-((3-((6-(этоксикарбонил)-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)тио)алкил)дисульфодиил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилатов. В случае взаимодействия 3'-(этанбис(сульфодиил))бис(5-амино-1Н-1,2,4-триазола) с этил-2-(этоксиметилен)-3-оксобутаноатом был получен индивидуальный продукт конденсации симметричного строения, что, возможно, обусловлено более высокой степенью кристалличности диэтил 2,2'-(этан-1,2-диилбис(сульфандиил))бис(7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилата. Реакция бисаминотриазолов с малоновым эфиром в присутствии метилата натрия приводила к образованию продуктов моноконденсации - 2-(((5-амино-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)алкил)тио)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-5,7-диолов, что обусловлено образованием в данных условиях труднорастворимых натриевых солей.

При введении в реакцию бисаминотриазолов с эквимольным количеством диэтил-2-(этоксиметилен)малоната был получен ряд этил 2-((3-((5-амино-1Н-1,2,4-триазолил)тио)алкил)тио)-7-оксо-6,7-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилатов, являющихся продуктами конденсации по одному из триазольных фрагментов.

Состав и структура новых полученных соединений подтверждены данными ВЭЖХ МС анализа и ЯМР ¹Н спектроскопией.

Ключевые слова: 3,3'-(алканбис(сульфодиил))бис(5-амино-1Н-1,2,4-триазолы), 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидины, 1,3-дикарбонильные соединения

На основе 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидина были разработаны биологически активные вещества для борьбы с широким спектром заболеваний: вирус гепатита С [1], вирус иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1) [2, 3], грипп [4-7], герпес [8, 9], болезнь Альцгеймера [10], онкология [11-14] и т.д.

Кроме того, производные 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидина известны как эффективные ингибиторы коррозии металлов и сплавов [15-19]. 3,3'-(Алканбис(сульфодиил))бис(5-амино-1Н-1,2,4-триазолы), описанные в работе [20], проявили высокую антикоррозионную активность в прямых и электрохимических испытаниях, что дает возможность рассматривать 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидиновые системы, построенные на основе 3,3'-(алканбис(сульфодиил))бис(5-амино-1Н-1,2,4-триазолов), в качестве потенциальных ингибиторов коррозии.

В связи с этим, целью данной работы являлась разработка способов построения 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидиновых систем на основе 3,3'-(алканбис(сульфодиил))бис(5-амино-1Н-1,2,4-триазолов).

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Контроль индивидуальности реагентов и полученных соединений, а также анализ реакционных масс осуществлялся методом ТСХ на пластинках «Silufol UV-254» (Merck). В качестве элюента использовались смеси метанола с хлороформом в различных соотношениях. Проявление хроматограмм осуществлялось в УФ-свете, парах йода и при прокаливании. Спектры ЯМР ^1H регистрировались на спектрометре Bruker AV 400 (400 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – остаточные сигналы протонов ДМСО- d_6 (2.50 м.д.). Хроматографический анализ выполнен на приборе Agilent Infinity 1260 с времяпролетным детектором масс Agilent 6230 TOF LC/MS, ионизация электрораспылением. Температуры плавления определены с помощью прибора Stuart SMP30.

Исходные 3,3'-(алканбис(сульфодиил))бис(5-амино-1Н-1,2,4-триазолы) были получены по методике, описанной в работе [20].

Общая методика синтеза 2,2'-(алкандиилбис(меркаптодиил))бис(5-метил-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-онов) (4а-с)

Смесь 0,003 моль **1а-с** и 0,0075 моль ацетоуксунного эфира **2** в ледяной уксусной кислоте кипятили 7-8 часов. После охлаждения смеси отфильтровывали выпавший осадок, промывали

изопропиловым спиртом и дистиллированной водой. Перекристаллизовывали из изопропилового спирта с добавлением ДМФА.

2,2'-(Метандиилбис(меркаптодиил))бис(5-метил-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он) 4а. Выход 42%, т. пл. 271-273 °С. Белый порошок. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д., (J, Гц): 2.75 (с, 6Н, 2С- CH_3), 4.60 (с, 2Н, CH_2), 5.56 (с, 2Н, 2 $\text{CH}_{\text{пирим}}$), 9.80 (с, 2Н, 2NH). Найдено: m/z 377,0597 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено: M+H 377,0598.

2,2'-(Этан-1,2-диилбис(меркаптодиил))бис(5-метил-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он) 4б. Выход 83%, т. пл. 278-281 °С. Белый порошок. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д., (J, Гц): 2.69 (с, 6Н, 2С- CH_3), 3.74 (м, 4Н, 2 CH_2), 5.55 (с, 2Н, 2 $\text{CH}_{\text{пирим}}$), 9.78 (с, 2Н, 2NH). Найдено: m/z 391,0750 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено: M+H 391,0750.

2,2'-(Пропан-1,3-диилбис(меркаптодиил))бис(5-метил-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он) 4с. Выход 40%, т. пл. 264-266 °С. Белый порошок. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д., (J, Гц): 2.39 (м, 2Н, J=7.0, CH_2), 2.71 (с, 6Н, 2С- CH_3), 3.48 (т, 4Н, J=7.0, 2 SCH_2), 5.55 (с, 2Н, 2 $\text{CH}_{\text{пирим}}$), 9.75 (с, 2Н, 2NH). Найдено: m/z 405,0918 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено: M+H 405,0911.

Общая методика синтеза бис((5,7-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)тио)алканов (5а-с)

Смесь 0,003 моль **1а-с** и 0,0075 моль ацетилацетона **3** в ледяной уксусной кислоте кипятили 5-6 часов. После охлаждения смеси отфильтровывали выпавший осадок, промывали изопропиловым спиртом и дистиллированной водой, перекристаллизовывали из изопропилового спирта с добавлением ДМФА.

Бис((5,7-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)тио)метан 5а. Выход 56%, т. пл. 208-210 °С. Белый порошок. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д., (J, Гц): 2.49 (с, 6Н, 2С- CH_3), 2.65 (с, 6Н, 2С- CH_3), 4.32 (с, 2Н, CH_2), 6.98 (с, 2Н, 2 $\text{CH}_{\text{пирим}}$). Найдено: m/z 373,1012 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{S}_2$. Вычислено: M+H 373,1013.

1,2-Бис((5,7-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)тио)этан 5б. Выход 75%, т. пл. 210-212 °С. Белый порошок. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д., (J, Гц): 2.47 (с, 6Н, 2С- CH_3), 2.64 (с, 6Н, 2С- CH_3), 3.87 (т, 4Н, J=7.0, 2 SCH_2), 6.94 (с, 2Н, 2 $\text{CH}_{\text{пирим}}$). Найдено: m/z 387,1169 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{S}_2$. Вычислено: M+H 387,1169.

1,3-Бис((5,7-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)тио)пропан 5с. Выход 41%, т. пл. 132-134 °С. Белый порошок. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д., (J, Гц): 2.19-2.26 (м, 2Н, СН₂), 2.44 (с, 6Н, 2С-СН₃), 2.62 (с, 6Н, 2С-СН₃), 3.32 (т, 4Н, J=7.0, 2SCH₂), 6.90 (с, 2Н, 2СН_{пирим}). Найдено: m/z 401,1333 [M+H]⁺. C₁₇H₂₀N₈S₂. Вычислено: M+H 401,1326.

Общая методика синтеза диэтил 2,2'-(алкандирилбис(меркаптодирил)бис(7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилатов (7а-с) и этил 2-(((6-(этоксикарбонил)-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)тиоалкил)тио)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилатов (8а,с)

К смеси метанола с ДМФА в соотношении 1:1 добавляли 0,003 моль **1а-с** и 0,0075 моль этил-2-(этоксиметилен)-3-оксобутаноата **6** и кипятили при перемешивании 5-6 часов. После охлаждения смеси отфильтровывали выпавший осадок, промывали изопропиловым спиртом и дистиллированной водой, перекристаллизовывали из изопропилового спирта с добавлением ДМФА.

Диэтил 2,2'-(метиленбис(сульфандирил)бис(7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилат 7а и этил 2-(((6-(этоксикарбонил)-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)тио)метил)тио)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилат 8а. Выход 41% (для смеси изомеров), доля **8а** 0.30-0.35, т. пл. 215-227 °С. Желтый порошок. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д., (J, Гц): 1.38-1.42 (м, 12Н, 4ОСН₂СН₃), 2.70* (с, 3.8Н, С(5)-СН₃), 3.00 (с, 8.2Н, 3С(7)-СН₃), 4.34-4.38 (м, 8Н, 4ОСН₂СН₃), 4.47 (с, 4Н, 2СН₂), 9.08 (с, 3Н, 3С(5)Н_{пирим}), 9.49* (с, 1Н, С(7)Н_{пирим}) * – обозначены сигналы принадлежащие минорному соединению **10а**. Найдено: m/z 489,1119 [M+H]⁺ и 498,1120 [M+H]⁺. C₁₉H₂₀N₈O₄S₂. Вычислено: M+H 489,1123.

Диэтил 2,2'-(этан-1,2-диилбис(сульфандирил)бис(7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилат 7б. Выход 26% (для смеси изомеров), 0.03, т. пл. 210-214 °С. Желтый порошок. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д., (J, Гц): 1.37(т, 6Н, J=7.1, 2ОСН₂СН₃), 2.99 (с, 6Н, 2С(7)-СН₃), 3.71-3.74 (м, 4Н, 2СН₂S), 4.36 (к, 4Н, J=7.1, 2ОСН₂СН₃), 9.05 (с, 1Н, С(5)Н_{пирим}). Найдено: m/z 503,1275 [M+H]⁺. C₂₀H₂₂N₈O₄S₂. Вычислено: M+H 503,1279.

Диэтил 2,2'-(пропан-1,3-диилбис(сульфандирил)бис(7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилат 7с и этил

2-(((3-((6-(этоксикарбонил)-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)тио)пропил)тио)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилат 8с. Выход 67% (для смеси изомеров), доля **10с** 0.45-0.50, т. пл. 100-110 °С. Желтый порошок. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д., (J, Гц): 1.31-1.36 (м, 12Н, 4ОСН₂СН₃), 2.24-2.28 (м, 4Н, 2СН₂), 2.76* (с, 4.2Н, С(5)-СН₃), 2.98 (с, 7.8Н, 3С(7)-СН₃), 3.37-3.41 (м, 8Н, 4СН₂S), 4.30-4.38 (м, 8Н, 4ОСН₂СН₃), 9.02 (с, 3.2Н, 3С(5)Н_{пирим}), 9.52* (с, 0.8Н, С(7)Н_{пирим}) * – обозначены сигналы принадлежащие минорному соединению **8с**. Найдено: m/z 517,1435 [M+H]⁺ и 517,1438 [M+H]⁺. C₂₁H₂₄N₈O₄S₂. Вычислено: M+H 517,1436.

Общая методика синтеза 2-(((5-амино-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)алкил)тио)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-5,7-диола (11а-с)

В 10 мл метанола растворяли 0,009 моль натрия, к полученному раствору добавляли 0,003 моль **1а-с**, 0,007 моль малонового эфира **9** и кипятили при перемешивании 3-4 часа. К остывшей реакционной массе приливали 0,55 мл уксусной кислоты. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной водой и метанолом.

2-(((5-Амино-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)метил)тио)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-5,7-диол 11а. Выход 67%, т. пл. 271-273 °С. Белый порошок. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д., (J, Гц): 4.32 (с, 2Н, СН₂), 4.71 (уш.с, 2Н, NH₂), 6.12 (уш.с, 3Н, 2ОН + СН_{пирим}), 11.50 (с, 1Н, NH_{триазол}). Найдено: m/z 313,0285 [M+H]⁺. C₈H₈N₈O₂S₂. Вычислено: M+H 313,0285.

2-(((2-((5-Амино-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)этил)тио)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-5,7-диол 11б. Выход 56%, т. пл. 284-287 °С. Белый порошок. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д., (J, Гц): 3.42-3.49 (м, 2Н, СН₂S), 3.59-3.66 (м, 2Н, СН₂S), 4.68 (уш.с, 2Н, NH₂), 6.09 (уш.с, 3Н, 2ОН + СН_{пирим}), 11.82 (с, 1Н, NH_{триазол}). Найдено: m/z 327,0447 [M+H]⁺. C₉H₁₀N₈O₂S₂. Вычислено: M+H 327,0441.

2-(((3-((5-Амино-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)пропил)тио)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-5,7-диола 11с. Выход 54%, т. пл. 268-270 °С. Белый порошок. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д., (J, Гц): 1.92-2.11(м, 2Н, СН₂), 2.97-3.05 (м, 2Н, СН₂S), 3.14-3.22 (м, 2Н, СН₂S), 4.63 (уш.с, 2Н, NH₂), 6.05 (уш.с, 3Н, 2ОН + СН_{пирим}), 11.55 (с, 1Н, NH_{триазол}). Найдено: m/z 341,0597 [M+H]⁺. C₁₀H₁₂N₈O₂S₂. Вычислено: M+H 341,0598.

Общая методика синтеза этил 2-(((5-амино-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)алкил)тио)-7-оксо-

6,7-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилатов (13а-с)

Раствор 0,003 моль **1а-с**, 0,0036 моль диэтил-2-(этоксиметилен)малоната **12** в ледяной уксусной кислоте кипятили 5-6 часов. Осадок, выпавший после охлаждения смеси, отфильтровывали, промывали дистиллированной водой и метанолом.

Этил 2-(((5-амино-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)метил)тио)-7-оксо-6,7-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилат 13а. Выход 47%, т. пл. 250-252 °С. Белый порошок. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д., (J, Гц): 1.29 (т, 3Н, J=7.2, OCH₂CH₃), 4.16-4.28 (м, 4Н, OCH₂CH₃ + NH₂), 4.57 (с, 2Н, CH₂S), 6.21 (с, 1Н, CH_{пирим}), 8.53 (уш.с, 1Н, NH_{пирим}), 11.62 (с, 1Н, NH_{триазол}). Найдено: m/z 369,0547 [M+H]⁺. C₁₁H₁₂N₈O₃S₂. Вычислено: M+H 369,0547.

Этил 2-((2-((5-амино-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)этил)тио)-7-оксо-6,7-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилат 13б. Выход 63%, т. пл. 256-258 °С. Белый порошок. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д., (J, Гц): 1.27 (т, 3Н, J=7.2, OCH₂CH₃), 3.45-3.52 (м, 2Н, CH₂S), 3.59-3.66 (м, 2Н, CH₂S), 4.15-4.27 (м, 4Н, OCH₂CH₃ + NH₂), 6.22 (с, 1Н, CH_{пирим}), 8.51 (уш.с, 1Н, NH_{пирим}), 11.49 (с, 1Н, NH_{триазол}). Найдено: m/z 383,0708 [M+H]⁺. C₁₂H₁₄N₈O₃S₂. Вычислено: M+H 383,0704.

Этил 2-((3-((5-амино-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)пропил)тио)-7-оксо-6,7-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилат 13с. Выход 65%, т. пл. 243-245 °С. Белый порошок. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д., (J, Гц): 1.26 (т, 3Н, J=7.2, OCH₂CH₃), 2.05-2.17 (м, 2Н, CH₂), 3.02-3.09 (м, 2Н, CH₂S), 3.22-3.29 (м, 2Н, CH₂S), 4.14-4.26 (м, 4Н, OCH₂CH₃ + NH₂), 6.20 (с, 1Н, CH_{пирим}), 8.49 (уш.с, 1Н, NH_{пирим}), 11.45 (с, 1Н, NH_{триазол}). Найдено: m/z 397,0857 [M+H]⁺. C₁₃H₁₆N₈O₃S₂. Вычислено: M+H 397,0860.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящей работе описаны препаративные методы синтеза 1,2,4-триазолоконденсированных систем на основе конденсации 3,3'-(алканбис(сульфодиил))бис(5-амино-1Н-1,2,4-триазолов) с 1,3-дикарбонильными соединениями и их производными.

По данным ВЭЖХ МС анализа было установлено, что в результате взаимодействия бисаминотриазолов **1а-с** с 1,3-дикарбонильными соединениями **2, 3** в уксусной кислоте при соотношении реагентов 1:1 образуется смесь исходно-

го бисаминотриазола **1а-с** и продуктов конденсации по одному и двум триазольным фрагментам исходной молекулы **1а-с**, индивидуализировать которые не удалось. Двукратное увеличение количества реагентов **2, 3** приводило к образованию 2,2'-(алкандиилбис(меркаптодиил))бис(5-метил-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-онов **4а-с** и 1,3-бис((5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)тио)алканов **5а-с** (Схема 1). Выход продуктов реакции составил 40-83%.

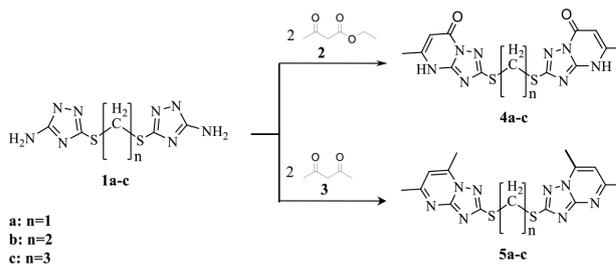


Схема 1

В ЯМР ¹Н спектрах соединений **4а-с** присутствуют сигналы CH₃- и 2СН-групп пиримидинового фрагмента в виде синглетов при 2,69-2,75 м.д. и 5,55-5,56 м.д. соответственно. ¹Н ЯМР спектры для **5а-с** характеризуются наличием сигналов метильных групп при 2,44-2,49 м.д. и 2,62-2,65 м.д., а также СН-групп при 6,90-6,98 м.д.

Введение в реакцию с **1а,с** этил-2-(этоксиметилен)-3-оксобутаноата **6** в соотношении 1:2, соответственно, в смеси метанола-ДМФА (1:1) приводило к образованию диэтил 2,2'-(алкиленбис(сульфонилдиил))бис(7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилатов **7а,с** и их изомеров **8а,с** (Схема 2), наличие которых подтверждено с помощью ВЭЖХ МС и ¹Н ЯМР анализа. Так, в спектрах ¹Н ЯМР, снятых для этих образцов наряду с сигналами протонов, принадлежащих изомерам **7а,с**, присутствуют дублирующие сигналы, принадлежащие соединениям **8а,с**, а именно: сигналы протонов метильной группы при С5 при 3,80-4,20 м.д. и сигнал протонов СН при С7 триазолопиримидинового ядра при 9,02-9,49 м.д. На основании ВЭЖХ МС и ¹Н ЯМР были рассчитаны доли изомеров **7а,с** и **8а,с**. В случае конденсации бистриазола **1б** с этил-2-(этоксиметилен)-3-оксобутаноатом **6** был выделен индивидуальный изомер **7б**.

Нами установлено, что конденсация триазолов **1а-с** с малоновым эфиром **9** в метиловом спирте при добавлении метилата натрия, приводит к образованию продуктов конденсации по одному аминотриазольному фрагменту (Схема 3).

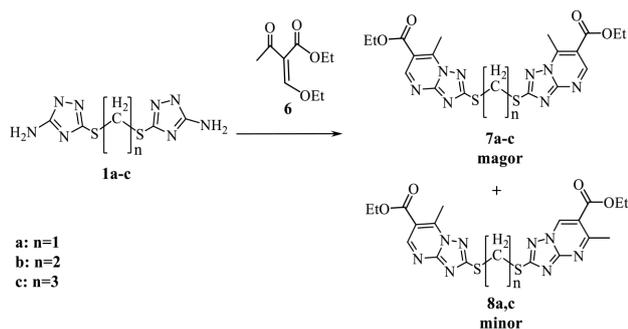


Схема 2

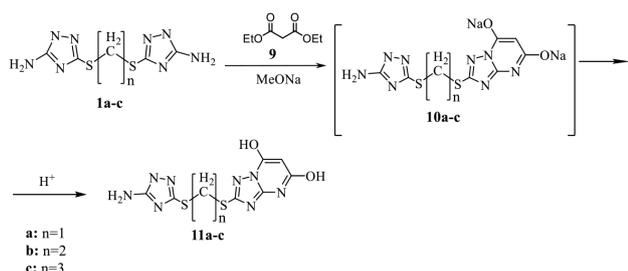


Схема 3

В результате этого взаимодействия были выделены 2-(((5-амино-1H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)алкилтио)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-5,7-диола **11a-c**, что объясняется образованием труднорастворимых натриевых солей **10a-c**, которые далее не подвергались атаке второй электрофильной частицей. Состав и строение полученных соединений **11a-c** доказаны ВЭЖХ МС и ^1H ЯМР анализами. Так, на спектрах ^1H ЯМР **11a-c** наблюдаются сигналы СН- и ОН-групп при 6,05-6,12 м.д., аминогрупп при 4,63-4,71 м.д.

Установлено, что кипячение бистриазолов **1a-c** с эквимольным количеством диэтил-2-(этоксиметил)малоната **12** в уксусной кислоте приводит к образованию исключительно этил 2-(((5-амино-1H-1,2,4-триазолил)тио)алкилтио)-7-оксо-6,7-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксилатов **13a-c** (Схема 4).

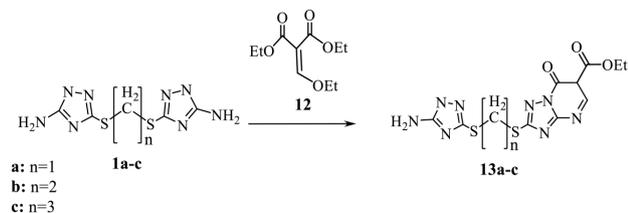


Схема 4

Структура и состав полученных соединений доказана ВЭЖХ МС и ^1H ЯМР экспериментами. На спектрах ^1H ЯМР соединений **13a-c** присутствуют сигналы сложноэфирных групп в виде триплетов

протонов метильных групп при 1,26-1,29 м.д и мультиплетов протонов метиленовых групп с наложенными на них сигналами протонов аминогрупп при 4,14-4,28 м.д. Сигналы протонов СН-групп пиримидинового цикла наблюдаются в области 6,20-6,22 м.д.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложены препаративные способы конденсации (алканбис(сульфодиил)бис(5-амино-1H-1,2,4-триазолов) с 1,3-дикарбонильными соединениями и их производными с получением алканбис(сульфодиил)бис([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидинов) **4a-c**, **5a-c**, **7a-c**, **8a-c** и 2-(((5-амино-1H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)алкилтио)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидинов **11a-c**, **13a-c**.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Allosteric inhibitors of hepatitis c polymerase: discovery of potent and orally bioavailable carbon-linked dihydropyrones / H. Li, A. Linton, J. Tatlock [et. al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2007. – Vol. 50, № 17. – P. 3969-3972.
2. Fused heterocycles bearing bridgehead nitrogen as potent HIV-1 NNRTIs. Part 3: Optimization of [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine core via structure-based and physicochemical property-driven approaches / B. Huang, C. Li, W. Chen [et. al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2015. – Vol. 6, № 92. – P. 754-765.
3. 1,2,4-Triazolo[1,5-a]pyrimidines as a novel class of inhibitors of the HIV-1 reverse transcriptase-associated ribonuclease H activity / J. Desantis, S. Massari, A. Corona [et. al.] // Molecules. – 2020. Vol. 25, № 5. – 1183.
4. Optimization of small-molecule inhibitors of influenza virus polymerase: from thiophene-3-carboxamide to polyamido scaffolds / S. Lepri, G. Nannetti, G. Muratore [et. al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2014. – Vol. 57, № 10. – P. 4337-4350.
5. A broad anti-influenza hybrid small molecule that potently disrupts the interaction of polymerase acidic protein–basic protein 1 (PA-PB1) subunits / S. Massari, G. Nannetti, J. Desantis [et. al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2015. – Vol. 58, № 9. – P. 3830-3842.
6. 1,2,4-Triazolo[1,5-a]pyrimidines: Efficient one-step synthesis and functionalization as influenza polymerase PA-PB1 interaction disruptors / M. Ch. Pismataro, T. Felicetti, C. Bertagnin [et. al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2021. – Vol. 221. – 113494.

7. Synthesis and characterization of 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine-2-carboxamide-based compounds targeting the PA-PB1 interface of influenza A virus polymerase / S. Massari, Ch. Bertagnin, M.Ch. Pismataro [et. al] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2020. – Vol. 209. – 112944.

8. Synthesis of acyclic nucleoside analogues based on 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine-7-ones by one-step Vorbrüggen glycosylation / I. A. Khalymbadza, S. L. Deev, T. S. Shestakova [et. al] // *Chimica Techno Acta*. – 2015. – Vol.2, № 2. – P. 158-163.

9. 1,2,4-Triazoloazine derivatives as a new type of herpes simplex virus inhibitors / S.L. Deev, M.V. Yasko, I.L. Karpenko [et. al] // *Bioorganic chemistry*. – 201. Vol. 38, № 6. – P. 265-270.

10. Microtubule stabilizing agents as potential treatment for Alzheimer's disease and related neurodegenerative tauopathies / C. Ballatore, K. R. Brunden, D. M. Hurn [et. al] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2012. – Vol. 55, № 21. – P. 8979-8996.

11. Development of highly potent, selective, and cellular active triazolo[1,5- a]pyrimidine-based inhibitors targeting the DCN1-UBC12 protein-protein interaction / S. Wang, L. Zhao, X.J. Shi [et. al] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2019. – Vol. 62, № 5. – P. 2772-2797.

12. Discovery of new [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives that kill gastric cancer cells via the mitochondria pathway / Sh. Wang, X.B. Ma, X.H. Yuan [et. al] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2020. – Vol. 203. – 112630.

13. Discovery of [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidines derivatives as potential anticancer agents / J.L. Huo, S. Wang, X.H. Yuan [et. al] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2021. – Vol. 211. – 113108.

14. Design, Synthesis and Biological Evaluation of [1,2,4]Triazolo[1,5-a]pyrimidine Indole

Derivatives against Gastric Cancer Cells MGC-803 via the Suppression of ERK Signaling Pathway / G.X. Yu, Y. Hu, W.X. Zhang [et. al] // *Molecules*. – 2022. – Vol. 27, № 15. – 4996.

15. Corrosion inhibition of mild steel in acidic solutions using 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine / I. R. Saad, A. M. Abdel-Gaber, G. O. Younes, B. Nsouli // *Russian Journal of Applied Chemistry*. – 2018. – Vol. 91, № 2. – P. 245-252.

16. New copper corrosion inhibitors in chloride environments based on [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine-6-carboxylates / A. A. Kruzhilin, V. A. Polikarchyuk, O. A. Kozaderov [et. al] // *The International Journal of Corrosion and Scale Inhibition*. – 2021. – Vol. 10, № 2. – P. 732-748.

17. Novel inhibitory compositions based on 4,5,6,7-tetrahydro- [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-ol derivatives for steel acid corrosion protection / A. A. Kruzhilin, D. S. Shevtsov, A. Yu. Potapov [et. al] // *The International Journal of Corrosion and Scale Inhibition*. – 2022. – Vol. 11, № 2. – P. 774-795.

18. Newly synthesized triazolopyrimidine derivative as an inhibitor for mild steel corrosion in HCl medium: an experimental and in silico study / L. Guo, Y. El Bakri, R. Yu [et.al.] // *Journal of Materials Research and Technology* – 2020. – Vol. 9, № 3. – P. 6568-6578.

19. New [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine-7-one corrosion inhibitors for copper in chloride environments / A. A. Kruzhilin, D. V. Lyapun, D. S. Shevtsov [et. al] // *International Journal of Corrosion and Scale Inhibition* – 2021. – Vol. 10, № 4. – P. 1474-1492.

20. Bis-[(5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-yl)mercapto] alkanes – novel twin compounds as copper corrosion inhibitors in high chloride containing media / A. A. Kruzhilin, D. S. Shevtsov, D. V. Lyapun [et. al] // *International Journal of Corrosion and Scale Inhibition*. – 2023. – Vol. 10. – № 1. – P. 244-257.

*Воронежский государственный университет
Карелина Кристина Олеговна, магистрант
кафедры органической химии
E-mail: kristina@ne-karenina.ru*

*Зотова Ирина Сергеевна, магистрант кафе-
дры органической химии, Воронеж
E-mail: zotova@chem.vsu.ru*

*Voronezh State University
Karelina Kristina O., master's student,
Department of the Organic Chemistry
E-mail: kristina@ne-karenina.ru*

*Zotova Irina S., master's student, Department
of the Organic Chemistry
E-mail: zotova@chem.vsu.ru*

CONSTRUCTION OF 1,2,4-TRIAZOLO-FUSED SYSTEMS BASED ON 3,3'-(ALKANEBIS(SULFANEDIYL))BIS(5-AMINO-1H- 1,2,4-TRIAZOLES)

K.O. Karelina, I.S. Zotova

Voronezh State University

Abstract. 1,2,4-Triazolo[1,5-a]pyrimidine represents an important structural fragment widely found among biologically active compounds with a diverse range of activities, including antiviral, antifungal, antiparasitic, antitumor, and anti-inflammatory effects. Additionally, derivatives of this heterocycle exhibit corrosion inhibitor properties for copper and steel.

The aim of this study was to develop preparative methods for constructing 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine systems based on 3,3'-(alkylenbis(sulfoethyl))bis(5-amino-1H-1,2,4-triazoles).

This work presents methods for synthesizing new 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine systems through the condensation of bis(5-amino-1H-1,2,4-triazoles) with 1,3-dicarbonyl compounds and their derivatives, such as diethyl malonate, acetylacetone, ethyl-2-(ethoxymethylene)-3-oxo-butanoate, methyl malonate ester, and diethyl-2-(ethoxymethylene)malonate.

It was shown that the reaction of the initial bis-amino triazoles with diethyl malonate and acetylacetone in a 1:1 stoichiometric ratio leads to the formation of a mixture of mono- and bis-condensation products, which are inseparable. Doubling the amount of 1,3-dicarbonyl compounds results in the formation of individual bis-condensation products. For instance, the reaction of 3,3'-(alkylenbis(sulfoethyl))bis(5-amino-1H-1,2,4-triazole) with the ethyl ester of acetoacetic acid yielded a series of new 2,2'-(alkanediylbis(mercaptoethyl))bis(5-methyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine-7(4H)-ones. When acetylacetone was involved in a similar reaction, previously unstudied 1,3-bis((5,7-dimethyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)thiol)alkanes were synthesized.

The condensation of 3,3'-(methylenebis(sulfoethyl))bis(5-amino-1H-1,2,4-triazole) and 3,3'-(propanebis(sulfoethyl))bis(5-amino-1H-1,2,4-triazole) with ethyl-2-(ethoxymethylene)-3-oxo-butanoate resulted in the formation of a mixture of bis-condensation products. The major portion of these mixtures consisted of symmetric bis-heterocycles—diethyl 2,2'-(alkylenebis(sulfonylethyl))bis(7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine-6-carboxylates. The minor portion comprised asymmetric isomers—ethyl 2-(((3-((6-ethoxycarbonyl-5-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)thiol)alkyl)disulfonyl)-7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine-6-carboxylates. In the case of reacting 3'-(ethylenebis(sulfoethyl))bis(5-amino-1H-1,2,4-triazole) with ethyl-2-(ethoxymethylene)-3-oxo-butanoate, an individual symmetric condensation product was obtained, likely due to the higher crystallinity of diethyl 2,2'-(ethan-1,2-diylbis(sulfanediy))bis(7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine-6-carboxylate).

The reaction of bis-amino triazoles with methyl malonate in the presence of sodium methylate led to the formation of monocondensation products—2-(((5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)alkyl)thio-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine-5,7-diol, which is attributed to the formation of poorly soluble sodium salts under these conditions.

Upon introducing equimolar amounts of diethyl-2-(ethoxymethylene)malonate into the reaction of bis-amino triazoles, a series of ethyl 2-((3-((5-amino-1H-1,2,4-triazolyl)thio)alkyl)thio)-7-oxo-6,7-dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine-6-carboxylates were obtained, which are condensation products involving one of the triazole fragments.

The composition and structure of the newly synthesized compounds were confirmed by HPLC-MS analysis and ¹H NMR spectroscopy.

Keywords: 3,3'-(alkanebis(sulfanediy))bis(5-amino-1H-1,2,4-triazoles), 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidines, 1,3-dicarbonyl compounds