

ФОРМИЛИРОВАНИЕ 2-АЛКИЛ-5-МЕТИЛ-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИМИДИН-7(4*H*)-ОНОВ

К.О. Карелина*, И.С. Зотова, А.Ю. Потапов

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Поступила в редакцию 26. 02. 2025 г.

Аннотация. [1,2,4]Триазоло[1,5-*a*]пиримидины представляют собой важный класс гетероциклических соединений, обладающих широким спектром биологической активности, включая противовирусные, противоопухолевые и нейропротекторные свойства. Наиболее известными примерами являются природный антибиотик эсрамицин и традипил – препарат, обладающий вазодилатирующим и антиагрегантным действием. Помимо медицинской и фармацевтической химии, производные [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидина находят применение в агрохимии и активно изучаются в качестве антикоррозионных агентов.

Эффективным способом создания новых линейно связанных и конденсированных систем является конденсация карбонильных и метиленактивных соединений, что открывает широкие возможности для модификации структуры и свойств целевых соединений. Однако, несмотря на значительный прогресс в синтезе и изучении триазолопиримидинов, методы их формилирования остаются малоизученными. В частности, в литературе крайне ограничены данные о способах получения [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбальдегидов, что подчеркивает актуальность разработки новых подходов к их синтезу. Целью настоящего исследования являлась разработка препаративных способов формилирования 2-алкил-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-онов на основе методов Реймера-Тимана и Вильсмайера-Хаака.

В литературе представлен пример синтеза 7-гидрокси-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбальдегида. Для этого в раствор 5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она в среде безводного *N,N*-диметилформамида вносится избыток хлорокиси фосфора. Выделить целевое соединение в описанных авторами условиях, а также при проведении синтеза при более высокой температуре не удалось.

При распространении этой реакции на 2-алкил-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-оны удалось получить соответствующие 2-алкил-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбальдегиды с выходами 53-56%. Для увеличения выходов целевых продуктов исследованы реакции формилирования в других условиях. Установлено, что при замене хлорокиси фосфора на тионилхлорид реакционная смесь содержит менее 10% целевых 7-гидрокси-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбальдегидов.

В условиях реакции Реймера-Тимана взаимодействие 5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-онов с водным раствором щелочи в среде хлороформа приводит к образованию многокомпонентной трудноразделимой смеси.

Состав и структура синтезированных соединений подтверждены методами ВЭЖХ-МС и ЯМР ¹H-спектроскопии.

Полученные карбальдегиды представляют собой перспективные для дальнейшей модификации соединения благодаря наличию реакционноспособной альдегидной группы. Таким образом, способ формилирования основанный на реакции Вильсмайера-Хаака может быть использован для расширения библиотеки 7-гидрокси-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбальдегидов.

Ключевые слова: [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин, формилирование, реакция Реймера-Тимана, реакция Вильсмайера-Хаака

[1,2,4]Триазоло[1,5-*a*]пиримидины представляют собой важный класс гетероциклических соединений, обладающих широким спектром биоло-

гической активности [1-3]. Наиболее известными примерами являются природный антибиотик эсрамицин [4] и традипил – препарат, обладающий вазодилатирующим и антиагрегантным действием [5]. На основе [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидина синте-

зированы биологически активные вещества, проявляющие терапевтический потенциал в отношении широкого спектра вирусных заболеваний (грипп [6-8], герпес [9, 10], гепатит С [11], ВИЧ-1 [12, 13]), а также нейродегенеративных [14] и онкологических [15-18] патологий.

Помимо медицинской и фармацевтической химии, производные [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидина находят применение в других областях, например, агрохимии [2]. Кроме того, в последние годы активно изучаются их антикоррозионные свойства [19-22].

Эффективным способом построения новых линейно связанных и конденсированных систем является конденсация карбонильных и метиленактивных соединений различной природы, что открывает широкие возможности для модификации структуры и свойств целевых веществ. Однако, несмотря на значительный прогресс в синтезе и изучении триазолопиримидинов, их формилирование остается малоизученной областью. В литературе крайне ограничено освещены способы получения [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбальдегидов [23, 24], что подчеркивает актуальность разработки новых подходов к их синтезу.

В связи с этим, целью данной работы являлась разработка препаративных способов формилирования 2-алкил-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-онов на основе методов Реймера-Тимана и Вильсмайера-Хаака.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Контроль индивидуальности реагентов и полученных соединений, а также анализ реакционных масс осуществляли методом ТСХ на пластинках «Silufol UV-254» (Merck). В качестве элюента использовали смеси метанола с хлороформом в различных соотношениях. Проявление хроматограмм осуществляли в УФ-свете, парах йода и при прокаливании. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометрах Bruker AV400 (400 МГц) в $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт – остаточные сигналы протонов $\text{DMSO}-d_6$ (2.50 м.д.), Bruker DRX500 (500 МГц) в $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт – ТМС. Хроматографический анализ выполняли на приборе Agilent Infinity 1260 с времяпролетным детектором масс Agilent 6230 TOF LC/MS, ионизация электрораспылением. Температуры плавления определяли с помощью прибора Stuart SMP30.

Общая методика синтеза 2-алкил-7-гидрокси-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбальдегидов 2b,c

К раствору соответствующего 2-алкил-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она **1b,c** (0.023 моль) в безводном *N,N*-диметилформамиде (10 мл) при 0 °С и перемешивании по каплям прибавляли 0.037 моль (3.46 мл) хлорокиси фосфора. Смесь нагревали до 65 °С до завершения реакции (около 2-х часов, контроль методом ТСХ). После охлаждения реакционную массу выливали на 100 г измельченного льда, нейтрализовали раствором гидрокарбоната натрия до pH 7 и оставляли на ночь. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из *N,N*-диметилформамида. Выход 53-56%.

7-гидрокси-2,5-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбальдегид 2b. Выход 56%, т. пл. 235-237 °С. Светло-желтый порошок. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ , м.д., (J, Гц): 2.49-2.52 (м., 3H, 5- CH_3 + $\text{DMSO}-d_6$), 2.82 (с., 3H, 2- CH_3), 9.53 (с., 1H, CHO), 13.65 (уш.с., 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ , м.д.: 14.8, 25.5, 114.2, 139.1, 154.9, 165.0, 167.1, 193.1. Найдено: m/z 193.0720 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено: $\text{M}+\text{H}$ 193.0720.

7-гидрокси-5-метил-2-этил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбальдегид 2c. Выход 53%, т. пл. 212-215 °С. Светло-желтый порошок. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ , м.д., (J, Гц): 1.20 (т., 3H, J=7.6, CH_2CH_3), 2.44-2.48 (м., 3H, 5- CH_3 + $\text{DMSO}-d_6$), 2.60 (к., 2H, J=7.7, CH_2CH_3), 10.12 (с, 1H, CHO), 13.77 (уш.с., 1H, OH). Найдено: m/z 207.0877 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено: $\text{M}+\text{H}$ 207.0877.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Стоит отметить, что в ходе анализа литературных данных нами была обнаружена только одна работа [23], посвященная получению 7-гидрокси-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбальдегида **2a** (схема 1). Введение альдегидной группы проводилось по методу Вильсмайера-Хаака. Для этого в раствор 5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она **1a** в среде безводного *N,N*-диметилформамида вносится избыток хлорокиси фосфора. Авторы утверждают, что после внесения POCl_3 для завершения реакции формилирования достаточно нагрева полученной смеси до 70-90 °С.

Однако, нами установлено, что для значимой конверсии исходного триазолопиримидина **1a**, реакционную массу необходимо нагревать до 130 °С в течение 2 часов. Однако, в опробованных условиях выделить 7-гидрокси-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбальдегид **2a** нам так и не удалось.



Схема 1

При распространении указанной реакции на 2-алкил-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-оны **1b,c** удалось получить 2-алкил-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбальдегиды **2b,c** с выходами 53-56% (Схема 2). Взаимодействие триазолопиримидинов **1b,c** с избытком POCl_3 проводили в безводном *N,N*-диметилформамиде. Стоит отметить, что после обработки триазолопиримидинов **1b,c** избытком POCl_3 для полной конверсии исходных 2-алкил-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-оны **1b,c** достаточно нагрева реакционной смеси до 65 °С в течение 2 часов.

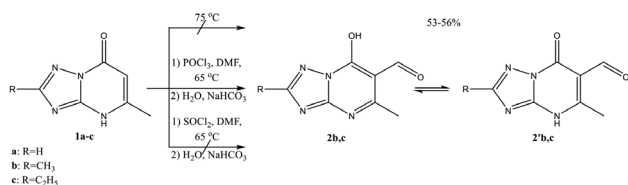


Схема 2

Для увеличения выхода целевых продуктов, нами также были опробованы методики формилирования 5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-онов **1a-c** на основе реакций Реймера-Тимана и Вильсмайера-Хаака с использованием тионилхлорида.

По данным ВЭЖХ-МС анализа было установлено, что в результате обработки тионилхлоридом триазолопиримидинов **1a-c** в среде безводного *N,N*-диметилформамида (схема 2), реакционная смесь содержит менее 10% целевых 7-гидрокси-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбальдегидов **2a-c**.

Найдено, что при нагревании соответствующих триазолопиримидинов **1a-c** с избытком щелочи в среде хлороформа (схема 2), образуются многокомпонентные трудноразделимые смеси. Выделить 7-гидрокси-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбальдегиды **2a-c** не удалось.

Таким образом, оптимальным способом формилирования [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-онов **1b,c** является реакция Вильсмайера-Хаака с применением хлорокиси фосфора.

Состав и строение полученных соединений **2b,c** доказаны методом ВЭЖХ-МС и ЯМР ¹H-спектроскопии. Так, в спектрах ЯМР ¹H на-

блюдаются характеристические сигналы протонов формильных групп в виде синглетов при 9.53-10.12 м.д. Кроме того, в спектрах присутствуют сигналы протонов в области 13.65-13.77 м.д. в виде уширенных синглетов, что свидетельствует в пользу образования гидроксилсодержащей таутомерной формы гетарилкарбальдегидов **2b,c**.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках настоящего исследования были изучены способы формилирования 5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-онов **1a-c** на основе реакций Реймера-Тимана и Вильсмайера-Хаака.

Установлено, что в результате обработки триазолопиримидинов **1a-c** водным раствором щелочи в среде хлороформа по Реймеру-Тиману, образуется многокомпонентная трудноразделимая смесь.

Показано, что в случае использования тионилхлорида для формилирования триазолопиримидинов **1a-c** в безводном *N,N*-диметилформамиде содержание в реакционной массе 7-гидрокси-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбальдегидов **2a-c** не превышает 10%.

Наиболее эффективным способом введения альдегидной группы в 5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-оны **1b,c** оказалось формилирование по Вильсмайеру-Хааку с применением хлорокиси фосфора.

Полученные 2-алкил-7-гидрокси-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбальдегиды **2b,c** являются перспективными в синтетическом плане соединениями, так как содержат реакционно-способные альдегидные группы, которые могут быть использованы для дальнейшей модификации структуры. Это открывает широкие возможности для создания новых производных [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинов с потенциальной биологической активностью.

Таким образом, разработанный способ формилирования 5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-онов по Вильсмайеру-Хааку представляет собой эффективный подход к синтезу 7-гидрокси-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбальдегидов и может быть использован для расширения библиотеки данных соединений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- 1,2,4-Triazolo[1,5-a]pyrimidines in drug design / K. Oukoloff, B. Lucero, K.R. Francisco [et. al] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2019. – Vol. 165. – P. 332-346.

2. Mohamed A.M. Recent trends in the chemistry of [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidines / A.M. Mohamed, W.A. El-Sayed, A.A. Ibrahim // *Organic Preparations and Procedures International*. – 2021. – Vol. 53, №3. – P. 211-239.
3. Biological activities of [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidines and analogs / S. Pinheiro, E.M.C. Pinheiro, E.M.F. Muri [et. al] // *Medicinal Chemistry Research*. – 2020. – Vol. 29. – P. 1751-1776.
4. Essramycin: a first triazolopyrimidine antibiotic isolated from nature / M.M. El-Gendy, M. Shaaban, K.A. Shaaban [et. al] // *The Journal of Antibiotics*. – 2008. – Vol. 61, №3. – P. 149-157.
5. Trepidil (triazolopyrimidine), a platelet-derived growth factor antagonist, reduces restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Results of the randomized, double-blind STARC study. Studio Trepidil versus Aspirin nella Restenosi Coronarica / A. Maresta, M. Balducelli, L. Cantini [et. al] // *Circulation*. – 1994. – Vol. 90, №6. – P. 2710-2715.
6. 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.
7. 1,2,4-Triazolo[1,5-a]pyrimidines: Efficient one-step synthesis and functionalization as influenza polymerase PA-PB1 interaction disruptors / M. C. Pismataro, T. Felicetti, C. Bertagnin [et. al] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2021. – Vol. 221. – 113494.
8. 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, C. Bertagnin, M.C. Pismataro [et. al] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2020. – Vol. 209. – 112944.
9. 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.
10. 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*. – 2010. – Vol. 38, № 6. – P. 265-270.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Microtubule stabilizing agents as potential treatment for Alzheimer's disease and related neurodegenerative tauopathies / C. Ballatore, K.R. Brunden, D.M. Huryn [et. al] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2012. – Vol. 55, № 21. – P. 8979-8996.
15. 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.
16. Discovery of new [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives that kill gastric cancer cells via the mitochondria pathway / S. Wang, X.B. Ma, X.H. Yuan [et. al] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2020. – Vol. 203. – 112630.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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] // *International Journal of Corrosion and Scale Inhibition*. – 2021. – Vol. 10, № 2. – P. 732-748.
21. 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]// International Journal of Corrosion and Scale Inhibition. – 2022. – Vol. 11, № 2. – P. 774-795.

22. 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.

23. DD 264439 A1. Verfahren zur herstellung von 2,5,7-substituierten s-triazolo(1,5-a)pyrimidin-6-carbaldehyden : пат. 264439; Германия (DD); МПК

C07D487/04 / E. Lippmann, P. Strauch, E. Tenor, E. Thomas; № DD264439; заявл. 14.09.1987; опубл. 01.02.1989. – 3 с.

Еще раз приношу извинения за свою невнимательность и беспокойство...24. Formylation of 4,7-dihydro-1,2,4-triazolo-[1,5-a]pyrimidines using Vilsmeier–Haack conditions / V.V. Lipson, N.V. Svetlichnaya, V.V. Borodina [et. al] // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2012. – Vol. 49, №5. – P. 1019-1025.

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

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

Зотова Ирина Сергеевна, магистрант кафедры органической химии
E-mail: zotova@chem.vsu.ru

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

Потапов Андрей Юрьевич, доктор химических наук, доцент кафедры органической химии
E-mail: pistonov@mail.ru

Potapov Andrey Yu., PhD., DSci., Associate Professor of the Department of Organic Chemistry
E-mail: pistonov@mail.ru

FORMYLATION OF 2-ALKYL-5-METHYL-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-A]PYRIMIDINE-7(4H)-ONES

K.O. Karelina*, I.S. Zotova, A.Yu. Potapov

Voronezh State University

Abstract. [1,2,4]Triazolo[1,5-a]pyrimidines represent an important class of heterocyclic compounds exhibiting a broad spectrum of biological activities, including antiviral, antitumor, and neuroprotective properties. Prominent examples include the natural antibiotic essramycin and tradipil – a drug with vasodilatory and antiplatelet activity. Beyond medicinal and pharmaceutical chemistry, derivatives of [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine find applications in agrochemistry and are actively investigated as corrosion inhibitors.

An effective strategy for constructing novel linearly linked and fused systems is the condensation of carbonyl and methylene-active compounds, offering extensive opportunities for modifying the structure and properties of target compounds. However, despite significant progress in the synthesis and study of triazolopyrimidines, methods for their formylation remain relatively unexplored. Specifically, the literature contains limited data on the preparation of [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine-6-carbaldehydes, highlighting the relevance of developing new synthetic approaches. The aim of the present research was to develop preparative methods for the formylation of 2-alkyl-5-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7(4H)-ones based on the Reimer-Tiemann and Vilsmeier-Haack reactions.

A synthesis of 7-hydroxy-5-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine-6-carbaldehyde has been reported in the literature. This involves the addition of an excess of phosphorus oxychloride to a solution of 5-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7(4H)-one in anhydrous N,N-dimethylformamide. Isolation of the target compound under the reported conditions, as well as when conducting the synthesis at a higher

temperature, was unsuccessful.

Applying this reaction to 2-alkyl-5-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7(4*H*)-ones allowed for the preparation of the corresponding 2-alkyl-5-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine-6-carbaldehydes in yields of 53-56%. To improve the yields of the target products, formylation reactions were investigated under alternative conditions. It was found that replacing phosphorus oxychloride with thionyl chloride resulted in the reaction mixture containing less than 10% of the desired 7-hydroxy-5-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine-6-carbaldehydes.

Under Reimer-Tiemann reaction conditions, the interaction of 5-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7(4*H*)-ones with an aqueous solution of alkali in chloroform leads to the formation of a complex, difficult-to-separate mixture.

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

The obtained carbaldehydes represent promising compounds for further modification due to the presence of a reactive aldehyde functional group. Thus, the formylation method based on the Vilsmeier-Haack reaction can be used to expand the library of 7-hydroxy-5-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine-6-carbaldehydes.

Keywords: [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine, formylation, Reimer-Tiemann reaction, Vilsmeier-Haack reaction