

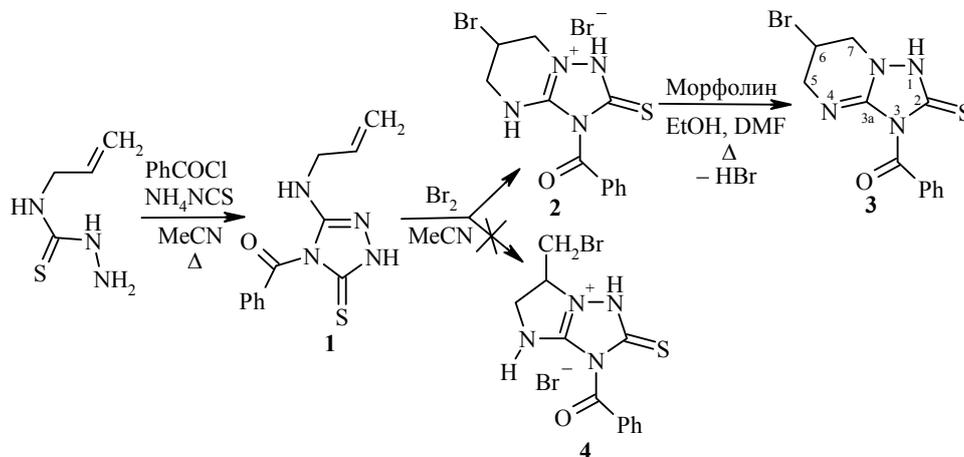
ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА 3,5,6,7-ТЕТРАГИДРО[1,2,4]ТРИАЗОЛО-  
[1,5-*a*]ПИРИМИДИН-2(1*H*)-ТИОНА

**Ключевые слова:** 5-(аллиламино)-4-бензоил-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тион, 3-бензоил-6-бром-3,5,6,7-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-2(1*H*)-тион, бромирование, электрофильная гетероциклизация, элиминирование.

Производные [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидина проявляют противоопухолевую [1], противовирусную [2], гербицидную [3] и фунгицидную [2] активность. В литературе описаны реакции получения [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов аннелированием пиримидинового фрагмента, суть которых сводится к взаимодействию 3-амино-1,2,4-триазолов с альдегидами и производными ацетоуксусной, пировиноградной кислот, сульфонилацетона или с 1,3-дикарбонильными соединениями [4–7]. В настоящей работе описан новый метод получения 3,5,6,7-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-2(1*H*)-тионов, изучение химических, физических и биологических свойств которых станет объектом дальнейших исследований.

Исходный аллиламинотриазол **1** получали взаимодействием бензоил-изотиоцианата с аллилтиосемикарбазидом. Реакцию триазола **1** с бромом проводили в ацетонитриле при 15 °С. Образующийся после добавления воды осадок идентифицирован нами как триазолопиримидин **2**. Анализ спектра ЯМР <sup>1</sup>Н триазолопиримидина **2** указывает на образование продукта бром-гетероциклизации в виде соли: смещение в слабое поле сигнала протона NH пиримидинового фрагмента (синглет при 10.55 м. д.) и сигнала протона NH триазольного цикла (уширенный синглет при 13.41 м. д.); отсутствие характерных для исходного триазола **1** сигналов протонов аллильного фрагмента; наличие сигналов спиновой системы A<sub>2</sub>BX<sub>2</sub>, которые подтверждают аннелирование пиримидинового цикла (мультиплет метинового протона при 5.22 м. д., четыре дублета при 3.90, 4.05, 4.51, 4.84 м. д., отвечающие диастереотопным метиленовым протонам пиримидинового цикла).



Следует отметить, что при иодировании триазола **1** циклизация с образованием соответствующего триазолопиримидина не происходит (выделен исходный триазол **1**), что, вероятно, можно объяснить более слабой электрофильностью иода и малой активностью аллиламинового фрагмента при триазольном цикле [8].

При действии на соли **2** морфолина реализуется элиминирование  $\text{HBr}$  с образованием соответствующего триазолопиримидина **3**. Отмечено, что даже при продолжительном кипячении в спиртовой среде соединения **3** с 5-кратным избытком морфолина элиминирование ещё одной молекулы  $\text{HBr}$ , которое наблюдается в 6-бромметил-5,6-дигидро[1,3]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазоле [8], не происходит. Подтверждением образования продукта элиминирования  $\text{HBr}$  могут служить данные элементного анализа и спектра ЯМР  $^1\text{H}$  (сдвиг на 0.11–0.21 м. д. в более сильное поле сигналов спиновой системы  $\text{A}_2\text{BX}_2$  алифатических протонов, а также отсутствие сигнала протона при атоме азота N-4 пиримидинового цикла). С целью надёжного подтверждения строения продуктов циклизации **2**, **3** для соединения **3** был записан спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , в котором при 39.2 м. д. найден сигнал углерода связанного с бромом, что однозначно указывает на аннелирование пиримидинового цикла, а не на образование имидазотриазола **4**.

Таким образом, нами разработан новый метод получения 3,5,6,7-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-2(1*H*)-тионов электрофильной гетероциклизацией 5-(аллиламино)-4-бензоил-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тиона при действии брома.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на спектрометре Varian VXR-300 (300 и 75 МГц соответственно) в  $\text{DMSO-d}_6$ , внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ выполнен в Микроаналитической лаборатории Института органической химии НАН Украины. Температуры плавления определены на блоке Кофлера.

**5-(Аллиламино)-4-бензоил-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тион (1)**. В 100 мл  $\text{MeCN}$  растворяют 8.0 г (0.105 моль) роданида аммония. К полученному раствору при перемешивании по каплям добавляют 12.0 мл (0.103 моль) бензоилхлорида. Смесь перемешивают в течение 30 мин и добавляют раствор 14.0 г (0.107 моль) 4-аллилтиосемикарбазида в 50 мл  $\text{MeCN}$ . Смесь перемешивают в течение 30 мин, а потом кипятят на водяной бане в течение 8 ч. Из полученной смеси удаляют 100 мл  $\text{MeCN}$ , охлаждают, добавляют 200 мл воды; конечный продукт, который выпадает в осадок, кристаллизуют из  $\text{EtOH}$ . Выход 24.1 г (90%). Белые кристаллы. Т. пл. 250–251 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.92 (2H, т,  $J = 5.1$ ,  $\text{CH}_2$ ); 5.15 (1H, д,  $J = 12.0$ ) и 5.27 (1H, д,  $J = 17.4$ ,  $=\text{CH}_2$ ); 5.88–6.03 (1H, м,  $=\text{CH}$ ); 7.51–7.62 (4H, м, *H-m, o* Ph); 8.03–8.08 (1H, м) и 8.08–8.12 (1H, м, *H-n* Ph, NH); 12.46 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: C 55.24; H 4.60; N 21.78; S 12.28.  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS}$ . Вычислено, %: C 55.37; H 4.65; N 21.52; S 12.32.

**Бромид 6-бром-3-бензоил-2-тиоксо-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1*H*-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-8-ия (2)**. В 80 мл  $\text{MeCN}$  растворяют 6.50 г (25 ммоль) триазола **1**. К полученному раствору при перемешивании при 15 °С по каплям добавляют 1.3 мл (25 ммоль) брома в 30 мл  $\text{MeCN}$ . Смесь перемешивают в течение 24 ч, добавляют 200 мл воды; конечный продукт, который выпадает в осадок, кристаллизуют из ДМФА. Выход 8.51 г (81%). Жёлтый порошок. Т. пл. 191–193 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.90 (1H, д,  $J = 11.7$ ) и 4.05 (1H, д,  $J = 11.7$ , 5- $\text{CH}_2$ ); 4.51 (1H, д,  $J = 11.7$ ) и 4.84 (1H, д,  $J = 11.7$ , 7- $\text{CH}_2$ ); 5.19–5.24 (1H, м, 6- $\text{CH}$ ); 7.61–7.66 (2H, м, *H-m* Ph); 7.73–7.77 (1H, м, *H-n* Ph); 8.10–8.14 (2H, м, *H-o* Ph); 10.55 (1H, уш. с, NH); 13.41 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: C 34.62; H 2.93; Br 37.84; N 13.52; S 7.80.  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{N}_4\text{OS}$ . Вычислено, %: C 34.31; H 2.88; Br 38.04; N 13.34; S 7.63.

**6-Бром-3-бензил-3,5,6,7-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-2(1*H*)-тион (3).** В смеси 50 мл EtOH и 10 мл ДМФА растворяют 4.2 г (10 ммоль) соли **2**, к полученному раствору добавляют 2.0 мл (23 ммоль) морфолина. Смесь кипятят в течение 2 ч, добавляют 200 мл воды; конечный продукт, который выпадает в осадок, кристаллизуют из EtOH. Выход 2.1 г (62%). Белый порошок. Т. пл. 228–229 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.70 (1H, д, *J* = 12.0) и 3.91 (1H, д, *J* = 12.0, 5-CH<sub>2</sub>); 4.30 (1H, д, *J* = 12.0) и 4.68 (1H, д, *J* = 12.0, 7-CH<sub>2</sub>); 5.08–5.11 (1H, м, 6-CH); 7.38–7.48 (3H, м, H Ph); 8.08–8.11 (2H, м, H Ph); 9.72 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 39.2 (C-6); 47.0 (C-7); 54.7 (C-5); 128.3, 128.6, 130.9, 138.1 (C Ph); 157.3, 158.4 (C-3а, C=O); 172.4 (C=S). Найдено, %: C 42.28; H 3.33; Br 23.72; N 16.40; S 9.41. C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>4</sub>OS. Вычислено, %: C 42.49; H 3.27; Br 23.56; N 16.52; S 9.45.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. N. Zhang, S. Ayrar-Kaloustian, T. Nguyen, J. Afragola, R. Hernandez, J. Lucas, J. Gibbons, C. Beyer, *J. Med. Chem.*, **50**, 319 (2007).
2. X. Qizhong, L. Xuanfu, L. Junhu, B. Liang, B. Xiaoping, *Chin. J. Org. Chem.*, **32**, 1255 (2012).
3. W. A. Kleschick, M. J. Costales, J. E. Dunbar, R. W. Meikle, W. T. Monte, N. R. Pearson, S. W. Snider, A. P. Vinogradoff, *Pestic. Sci.*, **29**, 341 (1990).
4. G. Fischer, *Z. Chem.*, **30**, 305 (1990).
5. В. В. Липсон, С. М. Десенко, М. Г. Ширококова, В. В. Бородин, *ХТС*, 1383 (2003). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **39**, 1213 (2003).]
6. V. A. Chebanov, Y. I. Sakhno, S. M. Desenko, S. V. Shishkina, V. I. Musatov, O. V. Shishkin, I. V. Knyazeva, *Synthesis*, 2597 (2005).
7. E. S. Gladkov, V. A. Chebanov, S. M. Desenko, O. V. Shishkin, S. V. Shishkina, D. Dallinger, C. O. Карпе, *Heterocycles*, **73**, 469 (2007).
8. С. М. Хрипак, М. В. Сливка, Р. В. Вилков, Р. Н. Усенко, В. Г. Лендел, *ХТС*, 922 (2007). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **43**, 781 (2007).]

**М. М. Физер<sup>1</sup>, М. В. Сливка<sup>1\*</sup>, В. Г. Лендел<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Ужгородский национальный университет,  
ул. О. Федина, 53/1, Ужгород 88000, Украина  
e-mail: mvslivka@email.ua,  
depchem@univ.uzhgorod.ua

Поступило 12.06.2012  
После доработки 16.11.2012