

УДК 547.792.7+542.951.1

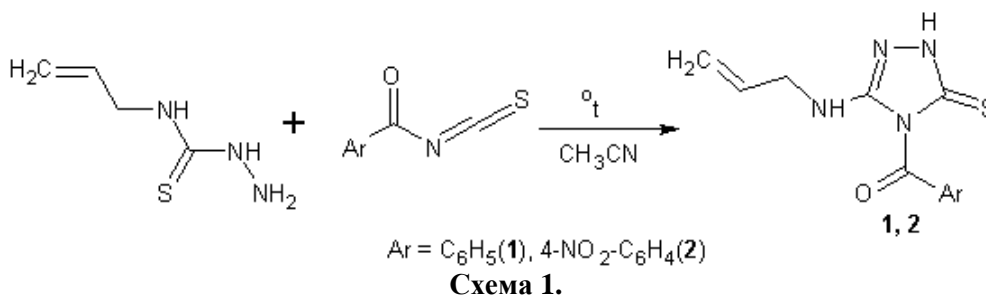
## ОСОБЛИВОСТІ ГАЛОГЕНУВАННЯ 5-АЛІЛАМІНО-4-АРИЛОЇЛ-1,2,4-ДИГІДРО-3Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ

Фізер М.М., Сливка М.В., Лендел В.Г.

Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет»,  
88000, м. Ужгород, вул. Фединця 53/1, [mmfizer@rambler.ru](mailto:mmfizer@rambler.ru)

Синтез функціональних похідних [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину є актуальною задачею, так як дані сполуки проявляють антибактеріальну[1,2], протипаразитичну[3] та антигрибкову [4] дію, а також мають широкий спектр застосування при різноманітних хворобах легень[5].

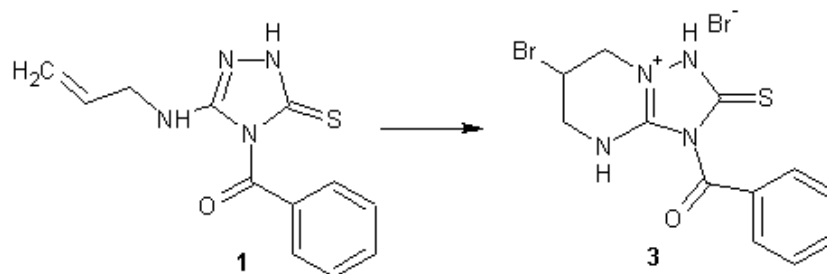
Було синтезовано два вихідних 5-аліламіно-4-арилоїл-1,2,4-триазол-3-тіона, за описаною методикою[6]. Алілтіосемікарбазид реагує з відповідним ароїлізотіоціаном в ацетонітрилі. При тривалому кип'ятінні реакційної суміші утворюється триазол, який містить алкенільний фрагмент (схема 1).



При проведенні галогенциклізації, було встановлено, що йод та бромід йоду не реагують з даними сполуками.

При проведенні бромовання 5-аліламіно-4-бензоїл-1,2,4-триазол-3-тіону в

середовищі оцтової кислоти відбувається циклізація аліламінового фрагменту з утворенням сполуки **3**, що містить піримідиновий цикл (схема 2).



Однак, аналогічний триазол **2** що містить нітро-групу в пара-положенні бензоїльного фрагменту, не дає продукту циклізації, а за умов проведення реакції

утворюється дисульфід **4**, в спектрі ПМР якого проявляється алільний фрагмент і відсутній сигнал тіоамідного протону (схема 3).

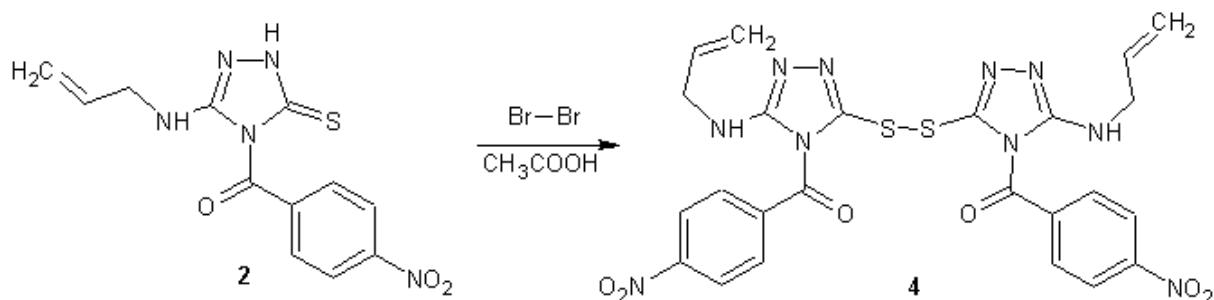


Схема 3.

Очевидно, зменшення основності триазольного циклу зумовлено електроноакцепторним впливом нітро-групи.

Для остаточного доказу будови продукту конденсації **3** було проведено елімінування гідрогенброміду під дією амінів. Встановлено, що під дією морфоліну проходить відщеплення однієї молекули бромоводню з утворенням 3-бензоїл-6-бромо-3,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-2(1*H*)-тіон **6**. В

разі застосування сильніших амінів, на зразок піперидину чи піролідину, при шестигодинному кип'ятінні сполуки **3** або **5** в спиртовому розчині аміну проходить елімінування молекули бромоводню з утворенням ненасиченої циклічної системи 3-бензоїл-3,7-дигідро[1,2,4]триазол[1,5-*a*]піримідин-2(1*H*)-тіону **6**, що підтверджується наявністю в спектрі ПМР сигналів двох етиленових продуктів (див. рис. 1)

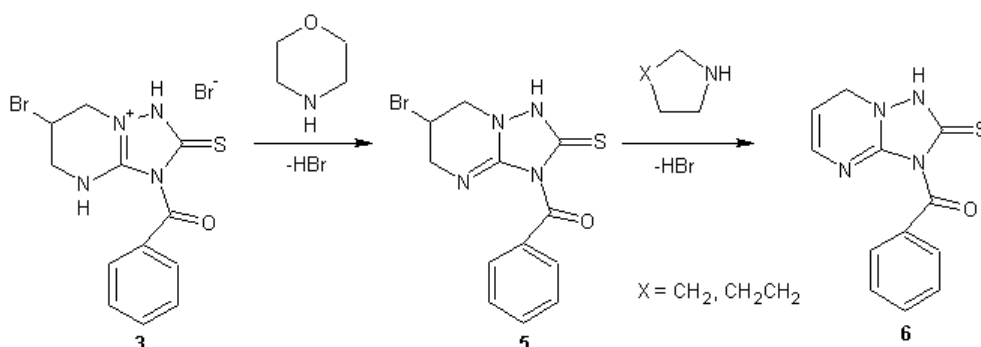


Схема 4.

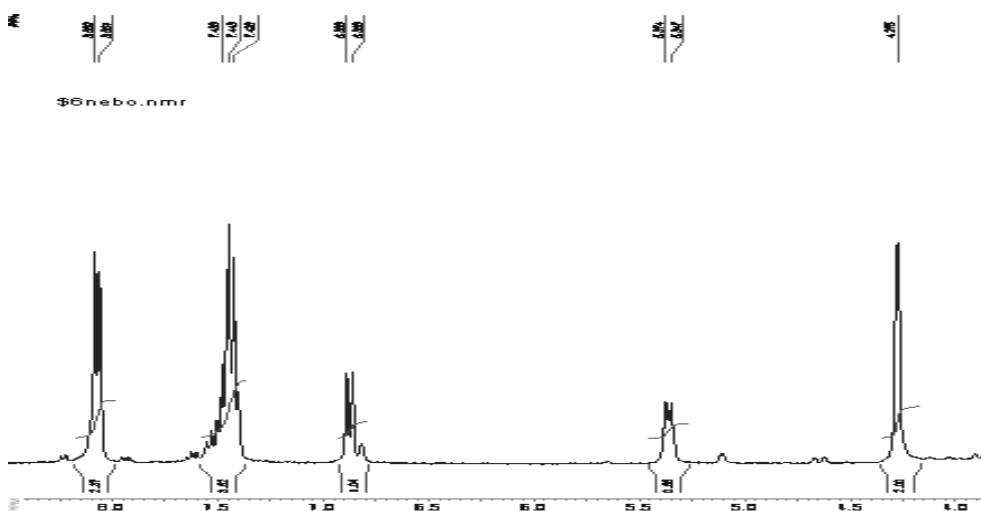


Рис. 1. ПМР спектр сполуки **6**.

Чистоту отриманих сполук контролювали хроматографічно. Будова доведена спектрами ПМР.

Таким чином, в результаті дослідження нами було показано можливість синтезу нових похідних [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2(1H)-тіону, які є перспективні в плані подальшого дослідження їх біологічних властивостей.

### Експериментальна частина

**4-Бензоїл-5-аліламіно-2,4-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-тіон (1).** Розчинили 8.0 г (0.1053 моль) роданіду амонію в 100 мл ацетонітрилу. При перемішуванні до цього розчину прикапували 12 мл (0.1025 моль) бензоїлхлориду. Зразу спостерігається утворення осаду хлориду амонію. Суміш перемішують 30 хв. Потім приливають розчин 14.0 г (0.106 моль) 4-алілтїосемікарбазиду в 50 мл ацетонітрилу. Кип'ячать на водяній бані близько 8 год. до негативної реакції на сірководень. Відганяють близько 100 мл ацетонітрилу і колбу охолоджують. До утвореної твердої суміші долили 200 мл води, перемішували і фільтрували. Вихід неочищеного продукту 24.0 г 90%. Перекристалізували із етилового спирту, 22.2 г (83.3%). Тпл = 249-251°C. Спектр ЯМР 1H в ДМСО-D6 ( $\delta$ , м.ч.):

3.91-3.92 м. (2H,  $-\text{CH}_2\text{N}$ ); 5.13-5.30 м. (2H,  $\text{CH}_2=\text{C}$ ); 5.88-6.01 м (H,  $=\text{CH}-$ ); 7.51-7.63, 8.06-8.08 м (5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ; H, NH ендо-цикл), 12.47 с. (H, NH екзо-цикл)

**4(4-Нітробензоїл)-5-аліламіно-2,4-дигідро-3H-1,2,4-триазолтіон(2).** Розчинили 8.0 г (0.1053 моль) роданіду амонію в 100 мл ацетонітрилу. При перемішуванні, цей розчин прикапували до суміші 18.6 г (0.1003 моль) 4-нітробензоїлхлориду в 50 мл ацетонітрилу. Зразу спостерігається утворення осаду. Суміш перемішували 30 хв. Прилили розчин 13.5 г (0.1031 моль) 4-алілтїосемікарбазиду в 50 мл ацетонітрилу. Далі суміш кип'ятили із зворотнім холодильником на водяній бані протягом 4 год. до негативної реакції на сірководень. Потім відігнали близько 100 мл ацетонітрилу і колбу охолодили. До утвореної твердої суміші доливали 200 мл води, перемішували і фільтрували. Вихід неочищеного продукту 24,4 г (80%). Перекристалізували із

етилового спирту, маса 21,4 г (70%). Тпл = 323-325°C (розкладається). Спектр ЯМР 1H в ДМСО-D6 ( $\delta$ , м.ч.):

3.90-3.93 м. (2H,  $-\text{CH}_2\text{N}$ ); 5.14-5.30 м. (2H,  $\text{CH}_2=\text{C}$ ); 5.88-6.00 м (H,  $=\text{CH}-$ ); 7.66-7.70 м. (2H, 2NH), 8.27-8.37 м (4H, 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_5$ );

**3-Бензоїл-6-бромо-2-тіоксо-2,3,4,5,6,7-гексагідро-1H-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-8-ій бромід (3).** Сполуку **1** масою 1.50 г (0.0058 моль) розчиняють в 30 мл оцтової кислоти і ставлять на льодяну баню. При постійному перемішуванні до утвореного розчину прикапують 0.3 мл бромю в 10 мл оцтової кислоти. Після прикапування перемішують ще 3 год. Продукт випадає в осад у вигляді білого порошку. Вихід 60% (1.46 г). Тпл = 230-233°C.

Спектр ЯМР 1H в ДМСО-D6 ( $\delta$ , м.ч.):

3.81-3.88, 3.98-4.03 м (2H,  $\text{CH}_2\text{N}^+$ ); 4.43-4.49, 4.77-4.82 м (2H,  $\text{CH}_2-\text{N}_-$ ); 5.16-5.18 м (H,  $\text{CHBr}$ ) 7.56-7.72, 8.07-8.10 м (5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ; H,  $\text{NH}_{\text{триазол}}$ ); 9.52 с (H,  $\text{NH}_{\text{піримідин}}$ ).

**5,5'-Дисульфанділбіс[N-аліл-4-бензоїл-4H-1,2,4-триазол-3-амін] (4).** Сполуку **2** масою 1.50 г (0.0492 моль) суспендують в 30 мл оцтової кислоти і ставлять на льодяну баню. При постійному перемішуванні до утвореного розчину прикапують 0.25 мл бромю в 10 мл оцтової кислоти. Після прикапування перемішують ще 3 год. Продукт випадає в осад у вигляді жовтуватого порошку. Вихід 82% (1.23 г). Тпл = 248-250°C (розклад).

**3-Бензоїл-6-бромо-3,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2(1H)-тіон (5)** 0.5 г (0.0012 моль) солі **3** розчиняють в 20 мл етанолу і 5мл ДМФА, додають 2 мл морфоліну. Суміш кип'ячать протягом 30 хв. Продукт випадає при охолодженні Тпл = 210-211°C.

Спектр ЯМР 1H в ДМСО-D6 ( $\delta$ , м.ч.):

3.63-3.69, 3.70-3.91 м. (2H,  $\text{CH}_2\text{N}<$ ); 4.24-4.30, 4.61-4.67 м (2H,  $\text{CH}_2-\text{N}_-$ ); 5.09-5.10 м (H,  $\text{CHBr}$ ) 7.39-7.48, 8.08-8.10 м (5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ; H, NH).

**3-Бензоїл-3,7-дигідро[1,2,4]триазоло [1,5-а]піримідин-2(1H)-тіон (6).** Сполуку **3** або **5** масою 2 г розчиняють в 30 мл етилового спирту, додають піперидин і кип'ячать протягом 2 год. При охолодженні продукт випадає в осад. Вихід близько 60% (0.74 г для **3**, 0.88 г для **5**). Тпл = 228-230°C.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  в ДМСО- $\text{D}_6$  ( $\delta$ , м.ч.):  
4.27-4.29 м ( $2\text{H}$ ,  $\text{CH}_2$ ); 5.34-5.39 м ( $\text{H}$ ,  $\text{C}=\text{CH}=\text{C}$ ); 6.82-6.89 м ( $\text{H}$ ,  $\text{C}=\text{CH}-\text{N}$ ); 7.40-7.51, 8.06-8.08 м ( $5\text{H}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ;  $\text{H}$ ,  $\text{NH}_{\text{триазол}}$ ).

### Література

1. Rao R.J.R., Rao A.K.S.B., Swapna K., Rani B.B., Murthy Y.L. Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel 7-(Heteroaryl)-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine Derivatives // ASIAN JOURNAL OF CHEMISTRY. – 2012. – V. 24, № 4. – P. 1837-1843.
2. Girasolo M.A., Canfora L., Sabatino P., Schillaci D., Foresti E., Rubino S., Ruisi G., Stocco G., Synthesis, characterization, crystal structures and in vitro antistaphylococcal activity of organotin(IV) derivatives with 5,7-disubstituted-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine // JOURNAL OF INORGANIC BIOCHEMISTRY. – 2012. – V. 106, № 1. – P. 156-163.
3. Caballero A.B., Marin C., Rodriguez-Dieguez A., Ramirez-Macias I., Barea E., Sanchez-Moreno M., Salas J.M. In vitro and in vivo antiparasital activity against Trypanosoma cruzi of

three novel 5-methyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7(4H)-one-based complexes // JOURNAL OF INORGANIC BIOCHEMISTRY. – 2011. – V. 105, № 6. – P. 770-776.

4. Chen W., Xiang F., Fu J., Zeng Q.F., Zhu H.L. Synthesis and Antifungal Evaluation of 1,2,4-Triazolo[1,5-a]pyrimidine Bearing 1,2,4-Triazole Heterocycle Derivatives // ASIAN JOURNAL OF CHEMISTRY. – 2011. – V. 23, № 2. – P. 602-608.

5 Jeon D.J., No Z., Song J.H., Lee G., Kim I., Park C.M., Cheon H.G., Cho Y.S., Song J.S., Bae M.A., Yoo S. 7-(3',4'-Dialkoxyphenyl)[1,2,4]-triazolo[1,5-A]pyrimidine compounds, process for preparing thereof, and pharmaceutical composition for treating or preventing asthma, chronic obstructive pulmonary disease, arthritis, atopic dermatitis, tumor and degenerative brain diseases comprising the same. USA Patent US 08,143,262 MAR 27 2012.

6 Tolpygin I.E., Shepelenko E.N., Borodkin G.S., Dubonosov A.D., Bren V.A., Minkin V.I. 5-Amino-3,4-dihydro-2h-1,2,4-triazole-3-thiones synthesis and chemosensor properties. // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2010, – V. 46, № 5. – P. 542-546.

## THE SPECIAL FEATURE OF THE HALOGENATION OF 5-ALLYLAMINO-4-AROYL-2,4-DIHYDRO-3H-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIONES

**Fizer M.M., Slivka M.V., Lendel V.G.**

The synthesis of new derivatives of [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine-2(1H)-thione has large role, since this system can be used in medicine as drugs. We developed method of obtaining the functional substituted triazolo-pyrimidine-tion on the basis of the previously synthesized triazole with alkenyl group. We made cyclization of alkenyl group with bromine that leads to the pyrimidine ring system, and further the elimination of halogen with secondary amine.