

УДК 547.859/54-139

СИНТЕЗ 5-МЕТИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИМИДИН-7(4*H*)-ОНА В СВЕРХКРИТИЧЕСКОМ ДИОКСИДЕ УГЛЕРОДА

© 2019 г. А. В. Баклыков^a, Г. Л. Русинов^{a,b}, В. Л. Русинов^{a,b}, В. Н. Чарушин^{a,b},
Д. С. Копчук^{a,b}, Г. В. Зырянов^{a,b,*}, Г. А. Артемьев^a

^a Институт органического синтеза имени И. Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук,
ул. С. Ковалевской 22, Екатеринбург, 620990 Россия

*e-mail: gvzyryanov@gmail.com

^b Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия

Поступило в Редакцию 2 августа 2018 г.

После доработки 2 августа 2018 г.

Принято к печати 10 августа 2018 г..

5-Метил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-он – полупродукт в синтезе противовирусного препарата Триазид® – был впервые получен в сверхкритическом CO₂ (200 бар) в отсутствие растворителей путем циклоконденсации 5-амино-3-*H*-1,2,4-триазола с ацетоуксусным эфиром в присутствии каталитических количеств ZnCl₂ с конверсией 90% в зависимости от температуры и времени реакции.

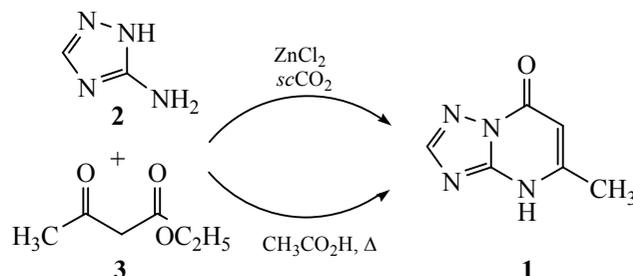
Ключевые слова: 5-метил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-он, сверхкритический CO₂, синтез в отсутствие растворителя

DOI: 10.1134/S0044460X19010220

Развитие фармацевтической промышленности тесно связано с проблемой утилизации больших объемов промышленных отходов [1]. Внедрение принципов «зеленой» химии позволяет создавать благоприятные решения для этих проблемных, с экологической точки зрения, производств. Например, высокую экологическую опасность создает использование в промышленных производствах больших количеств органических растворителей [2], поэтому более экологичным решением может стать замена растворителей сверхкритическими флюидами, например CO₂, отличающимися негорючестью, малой токсичностью и высокой химической инертностью [3].

В данной работе нами впервые осуществлен синтез 5-метил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она **1** – полупродукта в синтезе препарата Триазид® [4], интересного своими противовирусными свойствами, – в среде сверхкритического CO₂. Ранее был описан синтез соединения **1** путем циклоконденсации 5-амино-3-*H*-1,2,4-триазола **2** с ацетоуксусным эфиром **3** в растворе

кипящей уксусной кислоты с выходом до 83% [5, 6]. Логичным решением, по нашему мнению, является замена уксусной кислоты кислотой Льюиса, например ZnCl₂, и использование среды сверхкритического CO₂ (200 бар) для растворения всех реагентов, варьируя температуру и время реакции для оптимизации условий процесса. Результаты исследования представлены в таблице.



Очевидно, что повышение температуры реакции или увеличение времени процесса приводит к повышению выхода целевого продукта. Однако в отличие от традиционного метода синтеза продукт **1** получен нами с более высоким выходом, что

Условия синтеза 5-метил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она **1** в сверхкритическом CO₂ в присутствии ZnCl₂

Время реакции, мин	Выход, % ^a		
	110°C	150°C	190°C
60	44	60	75 (69)
180	–	90 (85)	–

^a Значение было определено с помощью ВЭЖХ по описанной ранее методике [7]; в скобках указаны выходы, полученные в случае выделения соединения **1**.

свидетельствует о преимуществе проведения реакции в сверхкритическом CO₂.

Таким образом, нами впервые продемонстрирована возможность получения 5-метил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она в сверхкритическом CO₂ в присутствии ZnCl₂. Показано влияние температуры и времени реакции на выход целевого продукта. Преимущество метода заключается в отсутствии необходимости использования растворителей в ходе синтеза при сопоставимом выходе продукта.

Для осуществления синтеза в условиях микро-волнового излучения была использована сверхкритическая флюидная лабораторная реакционная установка Waters TI-ReacSyS-250-200, рабочее давление – 200 бар.

5-Метил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-он (1). Смесь аминотриазола **2** (42 мг, 0.5 ммоль), ацетоуксусного эфира **3** (73 мг, 0.56 ммоль) и ZnCl₂ (7 мг, 0.05 ммоль) выдерживали в сверхкритическом CO₂ в течение заданного времени и температуры (см. таблицу). Реакционную массу анализировали с помощью ВЭЖХ по описанной ранее методике [7]. В случае выделения продукта смесь охлаждали до комнатной температуры, образующийся осадок отфильтровывали, промывали 40%-ным водным

этанолом и сушили. Все физико-химические характеристики соединения **1** соответствуют литературным данным [5, 6].

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа была выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки России (грант № 4.6351.2017/8.9).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Larsson D.G.J. // *Phil. Trans. Royal Soc. (B)*. 2014. Vol. 369. P. 20130571. doi 10.1098/rstb.2013.0571
2. Grodowska K., Parczewski A. // *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*. 2010. Vol. 67. P. 3.
3. Budisa N., Schulze-Makuch D. // *Life*. 2014. Vol. 4. P. 331. doi 10.3390/life4030331
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. РФ 2529487.
5. Gujjar R., Mazouni F.E., White K.L., White J., Creason S., Shackleford D.M., Deng X., Charman W.N., Bathurst I., Burrows J., Floyd D.M., Matthews D., Buckner F.S., Charman S.A., Phillips M.A., Rathod P.K. // *J. Med. Chem.* 2011. Vol. 54. P. 3935. doi 10.1021/jm200265b
6. Саватеев К.В., Уломский Е.Н., Федотов В.В., Русинов В.Л., Сивак К.В., Любихин М.М., Кузьмич Н.Н., Александров А.Г. // *Биоорг. хим.* 2017. Т. 43. С. 402; Savateev K.V., Ulomsky E.N., Fedotov V.V., Rusinov V.L., Sivak K.V., Lyubishin M.M., Kuzmich N.N., Aleksandrov A.G. // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2017. Vol. 43. P. 421. doi 10.1134/S1068162017040094
7. Баклыков А.В., Тумашов А.А., Котовская С.К., Уломский Е.Н., Русинов Г.Л., Русинов В.Л., Чупахин О.Н., Чарушин В.Н. // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017. № 2 (19). С. 44.

Synthesis of 5-Methyl-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine-7(4*H*)-one in Supercritical Carbon Dioxide

A. V. Baklykov^a, G. L. Rusinov^{a,b}, V. L. Rusinov^{a,b}, V. N. Charushin^{a,b},
D. S. Kopchuk^{a,b}, G. V. Zyryanov^{a,b*}, and G. A. Artemyev^a

^a *I. Ya. Postovskii Institute of Organic Synthesis of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,
ul. S. Kovalevskoi 22, Yekaterinburg, 620990 Russia*

**e-mail: gvzyryanov@gmail.com*

^b *Ural Federal University, Yekaterinburg, Russia*

Received August 2, 2018

Revised August 2, 2018

Accepted August 10, 2018

A solvent-free synthesis of 5-methyl-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine-7(4*H*), an intermediate in the synthesis of antiviral Triazide® drug, in supercritical CO₂ (200 bar) was first performed through cyclocondensation of 5-amino-3*H*-1,2,4-triazole with acetoacetic ester in the presence of catalytic amounts of ZnCl₂. Conversion was 90% depending on the temperature and reaction time.

Keywords: 5-methyl-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine-7(4*H*)-one, supercritical CO₂, solvent-free synthesis