

## СИНТЕЗ 7-АМИНО-3-*трет*-БУТИЛ- 2-АЛКИЛТИОПИРРОЛО[1,2-*b*][1,2,4]ТРИАЗИН- 6-КАРБОКСИЛАТОВ

© 2021 г. С. М. Иванов\*, Е. И. Тужаров, Н. Г. Колотыркина

Институт органической химии имени Н. Д. Зелинского, Ленинский пр. 47, Москва, 119991, Россия

\*e-mail: sergey13iv1@mail.ru

Поступило в Редакцию 6 июля 2021 г.

После доработки 6 июля 2021 г.

Принято к печати 13 июля 2021 г.

Алкилирование *трет*-бутил-7-амино-3-*трет*-бутил-8- $R^1$ -2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*][1,2,4]-триазин-6-карбоксилатов галогенидами  $R^2Br$  ( $R^1 = CN, CO_2Et$ ;  $R^2 = n-Pr, CH_2Woc, CH_2CO_2Et$ ) приводит к получению к 2-алкоксипроизводных. Продолжительное нагревание последних с алкантиолами  $R^3SH$  ( $R^3 = n-Bu, n-Pr, i-Pr, Et$ ) в присутствии основания приводит к образованию 2-алкилтиопирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазинов в качестве продуктов нуклеофильного гетероароматического замещения. Обработкой *m*-хлорнадбензойной кислотой получены соответствующие сульфоксиды. Выделенные впервые серосодержащие пирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазины изучены с помощью спектральных методов и рентгеноструктурного анализа. Исследована антимикробная активность полученных соединений в отношении ряда грамотрицательных и грамположительных бактерий.

**Ключевые слова:** 1,2,4-триазин, пирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазин, сульфиды, сульфоксиды, алкилирование, замещение

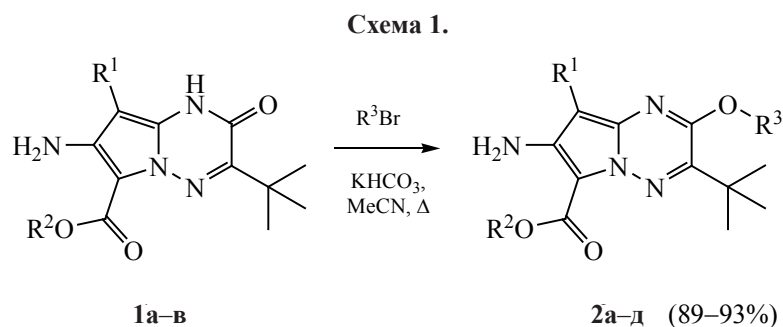
**DOI:** 10.31857/S0044460X21120143

Серосодержащие 1,2,4-триазины обладают широким спектром биологической активности и находят применение в качестве практически важных веществ [1]. Так, 3-тиоксо-1,2,4-триазины и их аналоги проявляют гербицидную [2], антимикробную, антигрибковую [3–5] и противораковую [6] активность. Аннелирование с азольным циклом успешно используется для конструирования новых типов фармакологически активных соединений. Так, 2-метилтио-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7(4*H*)-он испытан как ингибитор вирусов гриппа типа А и В человека [7]. Однако число доступных методов прямой функционализации азоло[1,2,4]триазинов халькогенами ограничено.

Ранее нами были синтезированы 4- и 8-алкилтио-, селанил- и телланил-3-*трет*-бутилпи-

разоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины сольволизом 1-трифторацетил-1,4-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазин-4-илтрифторацетатов [8], либо исходя из 8-литийпроизводных и элементных S, Se, Te [9, 10]. На сегодняшний день единственным описанным подходом к халькогенсодержащим пирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазином является конденсация diazometилкетон и тиопиранилиденмалононитрилов [11]. В настоящей работе впервые синтезированы 2-алкилтиопирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазины, рассмотрены их структура и биологическая активность.

*трет*-Бутил-7-амино-3-*трет*-бутил-8- $R^1$ -2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазин-6-карбоксилаты **1a–v** синтезированы обработкой *трет*-бутил-2-(7-бром-3-*трет*-бутил-8- $R^1$ -4-оксопиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-



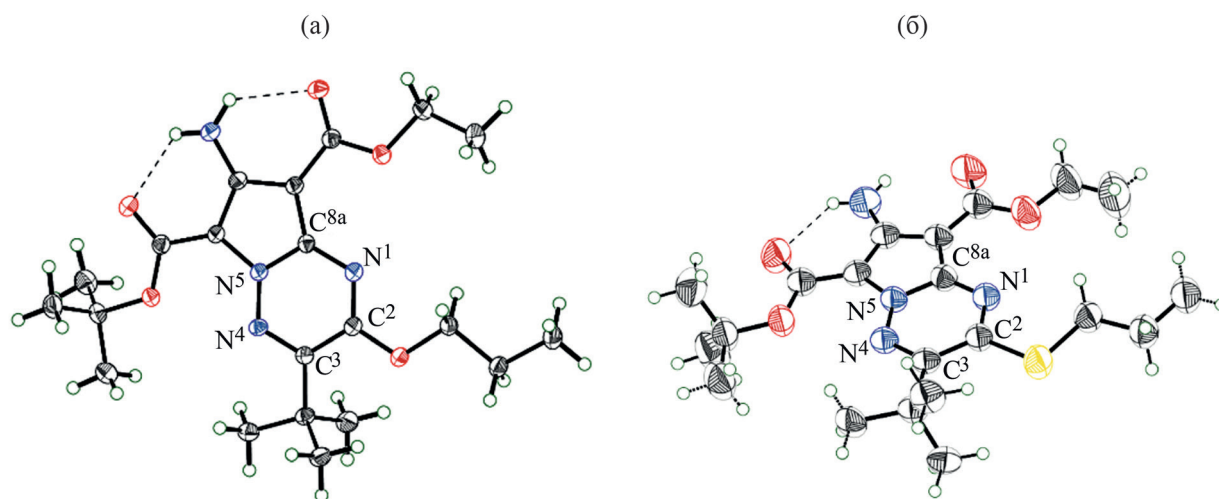
$R^1 = \text{CO}_2\text{Et}$  (**1а**, **2а**, **б**);  $\text{CN}$  (**1б**, **в**, **2в-д**);  $R^2 = t\text{-Bu}$  (**1а**, **б**, **2а-г**),  $\text{Et}$  (**1в**, **2д**);  $R^3 = n\text{-Pr}$  (**2а**);  $\text{CH}_2\text{Boc}$  (**2б**, **в**);  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$  (**2г**, **д**).

1(4*H*)-ил)ацетатов бутиллитием при пониженной температуре [12]. Взаимодействие соединений **1а-в** с 1-бромпропаном либо бромуксусными эфирами приводит к образованию продуктов О-алкилирования **2а-д** (схема 1).

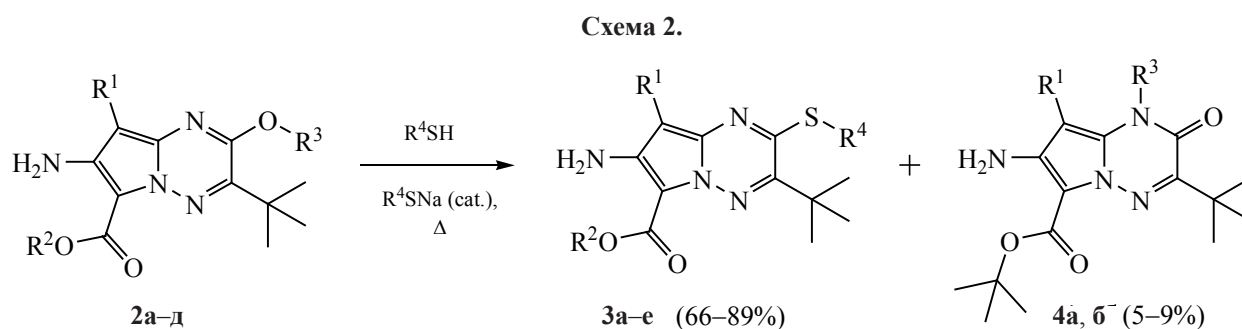
Региоселективность реакции подтверждена с помощью спектроскопии ЯМР, а также данными РСА монокристалла соединения **2а** (рис. 1). Так, в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  триазинов **2а-в** присутствуют сигналы протонов  $\text{C}^2\text{OCH}_2$  в области 4.48–4.98 м. д. Соответствующие атомы углерода в спектрах  $^{13}\text{C}$  ЯМР резонируют при 59.5–63.7 м. д. В масс-спектре соединения **2а** присутствует пик молекулярного иона с  $m/z$  421.2443 [ $M + \text{H}$ ] $^+$ .

В литературе описано нуклеофильное гетероароматическое замещение в ядре 1,2,4-триазина под действием N-, O-, S-, P-содержащих реагентов [13]. Замещение атомов хлора в 3,5,6-трихлор-1,2,4-триазине при обработке ариламинами протекало селективно по положению  $\text{C}^5$  цикла [14]. Динатриевая соль 3,3'-дигидрокси-5,5'-бис(1,2,4-триазина) выделена при щелочной обработке 3,3'-бис(метилсульфанил)-5,5'-бис(1,2,4-триазина) [15].

Нами установлено, что кипячение 2-алкокси-пирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазинов **2а-д** в среде безводных алкантиолов в присутствии каталитических количеств тиолята натрия (генерированного *in situ* прибавлением NaH) приводит к образова-



**Рис. 1.** Общий вид молекул соединений **2а** (а) и **3б** (б) в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний ( $p$  50%). Водородные связи показаны пунктиром.



$\text{R}^1 = \text{CO}_2\text{Et}$  (**3a**, **6**, **4a**);  $\text{CN}$  (**3a-e**, **4b**);  $\text{R}^2 = t\text{-Bu}$  (**3a-d**),  $\text{Et}$  (**3e**);  $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{Boc}$  (**4a**);  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$  (**4b**);  $\text{R}^4 = n\text{-Bu}$  (**3a**, **в**);  $n\text{-Pr}$  (**3б**, **г**);  $i\text{-Pr}$  (**3д**);  $\text{Et}$  (**3e**).

нию *трет*-бутил-7-амино-3-*трет*-бутил-8- $\text{R}^1$ -2- $\text{R}^3\text{S}$ -пирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазин-6-карбоксилатов **3a-e** в результате замещения атома кислорода по положению  $\text{C}^2$  цикла на остаток  $\text{R}^3\text{S}$  (схема 2).

Максимальные выходы (до 89%) гетероциклических сульфидов **3a-e** наблюдались для  $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{Boc}$ . В качестве побочных продуктов реакции выделены изомерные исходным  $\text{N}^1$ -алкилированные соединения **4a**, **б** (схема 2). Строение последних убедительно подтверждается спектральными данными. К примеру, в спектрах ЯМР соединения **4a** наблюдаются сигналы группировки  $\text{N}^1\text{CH}_2$  при 5.16 ( $^1\text{H}$ ) и 47.9 м. д. ( $^{13}\text{C}$ ). Масс-спектр соединения **4a** ( $m/z$  493.2648 [ $M + \text{H}$ ] $^+$ ) практически совпадает с масс-спектром *O*-алкилированного производного **2б** ( $m/z$  493.2649 [ $M + \text{H}$ ] $^+$ ). Термическая *O*/*N*-изомеризация в ряду алкоксизамещенных азинов ранее рассматривалась в работе [16].

Структура 2-пропилтиопирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазина **3б** подтверждена однозначно с помощью

рентгеноструктурного анализа (рис. 1). Изомерные кислород- и серосодержащие триазины **2a** и **3б** кристаллизуются в триклинной и моноклинной сингонии соответственно. Оба соединения имеют плоско-сопряженное строение бициклической системы; пиррольная аминогруппа образует водородные связи с соседними атомами кислорода карбоксилатных фрагментов. Наиболее значительные отличия между двумя структурами проявились в длинах связей  $\text{N}^1\text{-C}^2$  и  $\text{N}^1\text{-C}^{8a}$  (табл. 1). Кристаллографические данные и параметры рентгеноструктурных экспериментов для соединений **2a** и **3б** представлены в табл. 2.

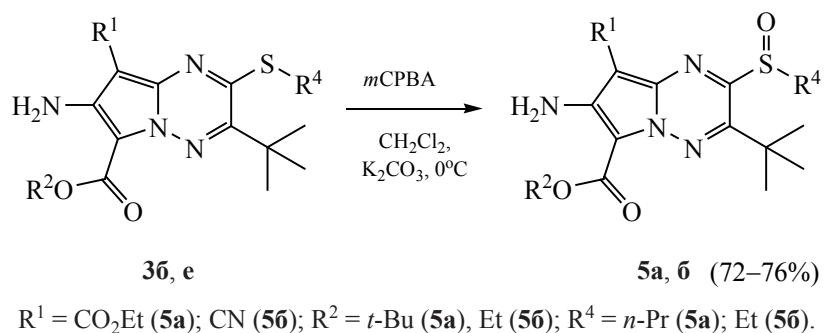
Обработкой соединений **3б**, **е** *мета*-хлорнадбензойной кислотой (*m*CPBA) при пониженной температуре получены соответствующие сульфоксиды **5a**, **б** с умеренными выходами (схема 3). Проведение реакции при комнатной температуре приводило к осмолению. В аналогичных условиях 6-метокси-2,3-дифенилпирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазин при действии *m*CPBA ранее был переведен в моноциклические 1,2,4-триазины в результате окислительной деструкции пиррольного цикла [17].

ИК спектры сульфоксидов **5a**, **б** содержат характеристические полосы поглощения связи  $\text{S-O}$  при 1154–1041 (**5a**) либо 1178–1012  $\text{cm}^{-1}$  (**5б**). В спектрах ЯМР присутствуют мультиплеты диастереотопных группировок  $\text{S(O)CH}_2$  в области 3.16–3.47 м. д. ( $^1\text{H}$ ), соответствующие сигналы атомов углерода расположены при 46.7–54.2 м. д. Масс-спектры также подтверждают строение:  $m/z$  453.2159 [ $M + \text{H}$ ] $^+$  (**5a**).

**Таблица 1.** Избранные длины связей (Å) в соединениях **2a** и **3б**

Связь	<b>2a</b>	<b>3б</b>
$\text{N}^1\text{-C}^2$	1.3047(18)	1.319
$\text{C}^2\text{-C}^3$	1.4479(19)	1.444
$\text{C}^3\text{-N}^4$	1.3145(16)	1.318
$\text{N}^4\text{-N}^5$	1.3467(15)	1.340
$\text{N}^5\text{-C}^{8a}$	1.3828(17)	1.381
$\text{C}^{8a}\text{-N}^1$	1.3470(16)	1.332
$\text{C}^2\text{-O,S}$	1.3404(16)	1.750

Схема 3.



Соединения **2a**, **3b**, **в**, **д** были протестированы на способность угнетать рост устойчивых, условно патогенных штаммов грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* C600, *Pseudomonas fluorescens* P218, а также грамположительных бак-

терий *Staphylococcus aureus* ATCC-25923, *Bacillus subtilis* ВКМ В3142Д. Результаты экспериментов приведены в табл. 3.

Умеренную бактериостатическую активность проявили соединения **3b** и **3в**. Минимальная инги-

Таблица 2. Кристаллографические данные и параметры рентгеноструктурных экспериментов для соединений **2a** и **3b**

Соединение	<b>2a</b>	<b>3b</b>
Брутто-формула	C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S
<i>M</i>	420.50	436.56
<i>T</i> , К	100(2)	296
Сингония	Триклинная	Моноклинная
Пространственная группа	<i>P</i> -1	<i>P</i> <sub>2</sub> <sub>1</sub> / <i>m</i>
<i>a</i> , Å	9.6266(4)	11.0909(6)
<i>b</i> , Å	9.9913(5)	7.4060(5)
<i>c</i> , Å	12.8922(6)	14.1935(7)
$\alpha$ , град	88.239(2)	90
$\beta$ , град	74.833(2)	96.047(2)
$\gamma$ , град	68.704(2)	90
<i>V</i> , Å <sup>3</sup>	1112.23(9)	1159.36(12)
<i>Z</i>	2	2
<i>d</i> <sub>выч</sub> , г/см <sup>3</sup>	1.256	1.251
$\mu$ , мм <sup>-1</sup>	0.090	0.173
Количество измеренных отражений	48238	7302
Количество независимых отражений	8475	2926
Количество отражений с $I \geq 2\sigma(I)$	5664	1496
Число уточняемых параметров	287	179
<i>R</i> <sub>1</sub> [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]	0.0635	0.0563
<i>wR</i> <sub>2</sub> (по всем отражениям)	0.1872	0.1521
GOOF по <i>F</i> <sup>2</sup>	1.026	1.013
CCDC	2077339	2077340

**Таблица 3.** Значения минимальной ингибирующей концентрации (МИС) для соединений **2а**, **3б**, **в**, **д**

№	Растворитель	МИС, мкг/мл			
		<i>E. coli</i> C600	<i>Ps. fluorescens</i> P 218	<i>St. aureus</i> ATCC-25923	<i>B. subtilis</i> ВКМ В3142 Д
<b>2а</b>	0.5% ДМСО–Н <sub>2</sub> О (40°С)	>256	>256	>256	>256
<b>3б</b>	0.5% ДМСО–Н <sub>2</sub> О (40°С)	32	64	128	128
<b>3в</b>	0.5% ДМСО–Н <sub>2</sub> О (40°С)	16	8	32	8
<b>3д</b>	0.5% ДМСО–Н <sub>2</sub> О (40°С)	>256	>256	>256	>256
Пефлоксацин	–	< 8	< 8	< 8	< 8

бирующая концентрация для пирролотриазина **3в** на штаммах *Ps. fluorescens* P218 и *B. subtilis* ВКМ В3142 Д составила 8 мкг/мл. Данные соединения могут быть рекомендованы для дальнейшего изучения на расширенной панели штаммов патогенных микроорганизмов и медицинско-химической модификации с целью увеличения растворимости в воде. В то же время, изопропильный аналог **3д** и не содержащее серы производное **2а** не обладают заметными антибактериальными свойствами в отношении исследованных штаммов в диапазоне концентраций 2–256 мкг/мл.

Таким образом, нуклеофильное гетероароматическое замещение алкоксигруппы в 6-*трет*-бутил-7-амино-3-*трет*-бутил-2-алкоксипирроло-[1,2-*b*][1,2,4]триазин-6-карбоксилатах под действием алкантиолов ведет к образованию ранее неизвестных 2-алкилтиопирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазинов. Окислением последних *мета*-хлорнадбензойной кислотой получены соответствующие сульфоксиды. Некоторые из полученных соединений проявили умеренную бактериостатическую активность.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на ИК Фурье-спектрометре Agilent Cary 660 FTIR в тонком слое либо в таблетках КВг. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C (АРТ) регистрировали на приборе Bruker AM-300, Bruker AV-400, Bruker DRX-500 или Bruker AV-600 на рабочих частотах 300, 400, 500, 600 МГц (<sup>1</sup>H), 75, 126 или 151 МГц (<sup>13</sup>C). Внутренний стандарт – ДМСО-*d*<sub>6</sub> или СНСl<sub>3</sub>. Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе Bruker micrOTOF II методом электроспрей-ионизации в режиме ре-

гистрации положительных ионов, растворитель – ацетонитрил либо метанол. Температуры плавления определены на приборе Melting point SMP30 STUART. Для хроматографии использовали силикагель Merck 60–200 мкм.

Монокристаллические образцы получены кристаллизацией из этилацетата при комнатной температуре. Рентгеноструктурный анализ проводили на дифрактометре Bruker Quest D8 [ $\lambda(\text{MoK}_\alpha)$  0.71073 Å], оснащенном детектором Photon-III (графитовый монохроматор,  $\varphi$ - и  $\omega$ -сканирование). Данные по интенсивностям отражений были получены с помощью программы SAINT [18] и скорректированы с учетом поглощения излучения кристаллом полуэмпирически по эквивалентным отражениям с использованием программы SADABS [19]. Структуры расшифрованы прямыми методами с использованием программ SHELXS/SHELXT [20] и Olex2 [21] и уточнены методом наименьших квадратов в анизотропном (для атомов водорода – изотропном) полноматричном приближении по  $F^2$  с использованием программы SHELXL-2018 [22]. Положения атомов водорода группы NH<sub>2</sub> для соединений **2а** и **3б** были найдены из разностной карты электронной плотности. Положения других атомов водорода рассчитывали геометрически и уточняли по модели жесткого тела.

Биологические испытания проводили на базе Ярославского государственного педагогического университета им. К.Д. Ушинского методом двойных серийных разведений с использованием турбидиметрического контроля роста микроорганизмов в трехкратной повторности в соответствии с требованиями методических указаний МУК 4.2.1890-04 (Определение чувствительности ми-

кроорганизмов к антибактериальным препаратам и международного стандарта CLSI-M07-A9-2012. Из-за низкой растворимости в воде (концентрация ДМСО – 0.5%) образцы исследовали в виде суспензий в диапазоне концентраций 256–2 мкг/мл.

Соединения **1а–в** получали по описанным методикам [12].

**Общая методика синтеза соединений 2а–г.** К суспензии соединения **1а–в** (5 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли  $\text{KHCO}_3$  (10 г, 0.1 моль) и соответствующий алкилгалогенид (7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 5 ч при 50°C, затем фильтровали горячую смесь, и фильтрат упаривали при атмосферном давлении. Полученные соединения **2г** (выход 1.7 г, 81%) и **2д** (выход 1.52 г, 78%) использовали далее без дополнительной очистки. Для выделения соединений **2а–в** в аналитически чистом виде остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (элюент –  $\text{EtOAc}$ -гексан, 1:30–1:20).

**6-трет-Бутил-8-этил-7-амино-3-трет-бутил-2-пропоксипирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазин-6,8-дикарбоксилат (2а).** Выход 1.95 г (93%), светло-желтый порошок, т. пл. 122–123°C. ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3482, 3363 ( $\text{NH}_2$ ), 2978, 2933, 2876 (CH), 1681 (CO), 1639, 1602, 1582, 1549, 1508, 1478, 1408, 1393, 1362, 1326, 1297, 1245, 1198, 1212, 1162, 1126, 1110, 1056, 1025, 979, 945, 915, 885, 852, 814, 791, 762, 740, 708, 674, 572, 516, 478, 432. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.06 т [3H,  $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.4 Гц], 1.39 т (3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.2 Гц), 1.43 с (9H, *t*-Bu), 1.61 с (9H, *t*-Bu), 1.77–1.98 м (2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.34 к (2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.1 Гц), 4.48 т (2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  6.5 Гц), 6.54 с (2H,  $\text{NH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, АРТ,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 10.84 [ $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ], 14.47 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 21.93 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 28.08 и 28.95 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 37.22 [ $\text{C}^3\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 59.46 и 68.76 ( $\text{OCH}_2$ ), 80.56 [ $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ], 87.07, 100.41, 137.66, 146.58, 149.20, 154.19 ( $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^3$ ,  $\text{C}^6$ ,  $\text{C}^7$ ,  $\text{C}^8$ ,  $\text{C}^{8a}$ ), 161.29, 165.03 ( $\text{CO}_2\text{Et}$  и  $\text{CO}_2t\text{-Bu}$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : 421.2443 [ $M + \text{H}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5$ : 421.2445).

**6-трет-Бутил-8-этил-7-амино-2-(2-трет-бутоксид-2-оксоэтокси)-3-трет-бутилпирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазин-6,8-дикарбоксилат (2б).** Выход 2.2 г (89%), светло-желтый порошок, т. пл. 89–90°C. ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3478, 3360, 3271

( $\text{NH}_2$ ), 2979, 2932, 2873 (CH), 1737, 1681 (CO), 1640, 1602, 1551, 1509, 1481, 1457, 1428, 1390, 1366, 1343, 1325, 1299, 1281, 1237, 1209, 1164, 1131, 1108, 1059, 1028, 947, 920, 873, 846, 822, 791, 763, 737, 707, 677, 613, 588, 501, 435. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.42 м (12H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$  + *t*-Bu), 1.48 с (9H, *t*-Bu), 1.63 с (9H, *t*-Bu), 4.34 к (2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.1 Гц), 4.98 с (2H,  $\text{CH}_2\text{Ooc}$ ), 6.58 с (2H,  $\text{NH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, АРТ,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.53 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 28.10, 28.14 и 29.00 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 37.22 [ $\text{C}^3\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 59.57 и 63.20 ( $\text{CH}_2\text{Ooc}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 80.79 и 82.51 [ $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ], 87.32, 100.83, 136.87, 146.36, 149.47, 152.93 ( $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^3$ ,  $\text{C}^6$ ,  $\text{C}^7$ ,  $\text{C}^8$ ,  $\text{C}^{8a}$ ), 161.32, 165.15, 166.54 ( $\text{CO}_2\text{Et}$  и  $\text{CO}_2t\text{-Bu}$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : 493.2649 [ $M + \text{H}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_7$ : 493.2657).

**трет-Бутил-7-амино-2-(2-трет-бутоксид-2-оксоэтокси)-3-трет-бутил-8-цианопирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазин-6-карбоксилат (2в).** Выход 2.05 г (92%), светло-желтый порошок, т. пл. 185–186°C. ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3439, 3365, 3333 (NH), 2981, 2932, 2872 (CH), 2222 (CN), 1746, 1653, 1614 (2 CO), 1554, 1515, 1492, 1477, 1456, 1433, 1394, 1368, 1316, 1274, 1253, 1236, 1202, 1154, 1135, 1048, 1027, 946, 847, 825, 781, 767, 747, 679, 587, 508, 445, 430. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.50 с (9H, *t*-Bu), 1.51 с (9H, *t*-Bu), 1.63 с (9H, *t*-Bu), 4.94 с (2H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2t\text{-Bu}$ ), 5.61 с (2H,  $\text{NH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, АРТ,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 28.01, 28.04 и 28.81 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 37.40 [ $\text{C}^3\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 63.68 ( $\text{CH}_2\text{CO}_2t\text{-Bu}$ ), 81.45 и 83.00 [ $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ], 113.36 (CN), 69.31, 101.11, 138.29, 147.84, 148.04, 153.35 ( $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^3$ ,  $\text{C}^6$ ,  $\text{C}^7$ ,  $\text{C}^8$ ,  $\text{C}^{8a}$ ), 160.80 и 166.12 ( $\text{CO}_2t\text{-Bu}$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : 446.2391 [ $M + \text{H}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_5$ : 446.2398).

**Общая методика синтеза соединений 3а–е и 4а, б.** Азолотриазин **2б–д** (1 ммоль) растворяли в 15 мл соответствующего алкантиола. К полученному раствору прибавляли NaH (60%-ная дисперсия в минеральном масле, 5 мг, 0.13 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь кипятили в атмосфере аргона в течение 10 ( $\text{EtSH}$ ), 7 сут (*i*-PrSH), 8 (*n*-PrSH) либо 3 ч (*n*-BuSH). После охлаждения растворитель упаривали при комнатной температуре. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (элюент –  $\text{EtOAc}$ -гексан, 1:200–1:15).

**6-трет-Бутил-8-этил-7-амино-3-трет-бутил-2-бутилтиопирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазин-6,8-дикарбоксилат (3а).** Выход 0.39 г (87%), светло-желтый порошок, т. пл. 108–109°C. ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3481, 3361 ( $\text{NH}_2$ ), 2976, 2932, 2872 (CH), 1727, 1680 (CO), 1641, 1591, 1509, 1485, 1438, 1392, 1365, 1339, 1316, 1290, 1236, 1169, 1154, 1133, 1095, 1070, 1021, 872, 850, 818, 791, 763, 696, 680, 652, 548, 488, 468, 425. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.97 т [3H,  $\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.4 Гц], 1.42 т (3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.2 Гц), 1.55 с (9H, *t*-Bu), 1.64 с (9H, *t*-Bu), 1.70–1.85 м (2H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.39 т (2H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.2 Гц), 4.38 к (2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.2 Гц), 6.69 с (2H,  $\text{NH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, АРТ,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 13.77, 14.61 [ $\text{OCH}_2\text{CH}_3$  и  $\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ], 22.17 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 28.51 и 28.92 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 30.40 и 30.73 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 38.10 [ $\text{C}^3\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 59.56 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 81.00 [ $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ], 86.80, 100.65, 136.09, 149.89, 151.66, 153.44 ( $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^3$ ,  $\text{C}^6$ ,  $\text{C}^7$ ,  $\text{C}^8$ ,  $\text{C}^{8a}$ ), 161.35 и 165.33 ( $\text{CO}_2\text{Et}$  и  $\text{CO}_2t\text{-Bu}$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : 451.2361 [ $M + \text{H}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ : 451.2374).

**6-трет-Бутил-8-этил-7-амино-3-трет-бутил-2-пропилтиопирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазин-6,8-дикарбоксилат (3б).** Выход 0.35 г (80%), светло-желтый порошок, т. пл. 166–167°C (разл.). ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3478, 3357 ( $\text{NH}_2$ ), 2977, 2930, 2869 (CH), 1682 (CO), 1640, 1594, 1576, 1511, 1485, 1462, 1441, 1392, 1364, 1340, 1317, 1292, 1238, 1155, 1133, 1100, 1072, 1045, 1026, 967, 937, 902, 874, 854, 818, 789, 762, 697, 681, 652, 547, 489, 465, 423. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.09 т [3H,  $\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.4 Гц], 1.43 т (3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.2 Гц), 1.56 с (9H, *t*-Bu), 1.64 с (9H, *t*-Bu), 1.72–1.89 м (2H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.37 т (2H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.2 Гц), 4.39 к (2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.2 Гц), 6.70 с (2H,  $\text{NH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, АРТ,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 13.58 и 14.62 [ $\text{OCH}_2\text{CH}_3$  и  $\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ], 21.80 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 28.51 и 28.92 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 32.85 ( $\text{SCH}_2$ ), 38.10 [ $\text{C}^3\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 59.56 ( $\text{OCH}_2$ ), 80.99 [ $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ], 86.79, 100.65, 136.07, 149.89, 151.67, 153.37 ( $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^3$ ,  $\text{C}^6$ ,  $\text{C}^7$ ,  $\text{C}^8$ ,  $\text{C}^{8a}$ ), 161.34 и 165.32 ( $\text{CO}_2\text{Et}$  и  $\text{CO}_2t\text{-Bu}$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : 437.2209 [ $M + \text{H}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ : 437.2217).

**трет-Бутил-7-амино-3-трет-бутил-2-бутилтио-8-цианопирроло[1,2-*b*][1,2,4]три-**

**азин-6-карбоксилат (3в).** Выход 0.36 г (89%), светло-желтый порошок, т. пл. 151–155°C (разл.). ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3434, 3324 ( $\text{NH}_2$ ), 2967, 2932, 2873 (CH), 2221 (CN), 1652 (CO), 1616, 1591, 1516, 1496, 1486, 1457, 1441, 1395, 1378, 1367, 1321, 1278, 1252, 1201, 1153, 1117, 1073, 1040, 1021, 925, 853, 825, 767, 684, 648, 593, 544, 519, 485, 426. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.00 т [3H,  $\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ,  $J$  7.4 Гц], 1.42–1.59 м (2H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.55 с (9H, *t*-Bu), 1.63 с (9H, *t*-Bu), 1.68–1.84 м (2H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.33 т (2H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.3 Гц), 5.69 с (2H,  $\text{NH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, АРТ,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 13.75 [ $\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ], 22.23 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 28.62 и 28.93 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 30.49 и 30.93 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 38.46 [ $\text{C}^3\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 81.76 [ $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ], 69.12, 101.13, 137.87, 148.61, 153.05, 154.99 ( $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^3$ ,  $\text{C}^6$ ,  $\text{C}^7$ ,  $\text{C}^8$ ,  $\text{C}^{8a}$ ), 113.64 (CN), 160.98 ( $\text{CO}_2t\text{-Bu}$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : 404.2104 [ $M + \text{H}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ : 404.2115).

**трет-Бутил-7-амино-3-трет-бутил-2-пропилтио-8-цианопирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазин-6-карбоксилат (3г).** Выход 0.33 г (85%), светло-желтый порошок, т. пл. 175–178°C (разл.). ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3431, 3319 ( $\text{NH}_2$ ), 2967, 2981, 2931 (CH), 2223 (CN), 1728 (CO), 1651, 1615, 1591, 1516, 1486, 1458, 1443, 1397, 1367, 1323, 1280, 1250, 1218, 1154, 1120, 1073, 1038, 1023, 926, 898, 853, 825, 796, 767, 738, 712, 684, 649, 593, 544, 517, 482, 425. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.10 т [3H,  $\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.4 Гц], 1.55 с (9H, *t*-Bu), 1.63 с (9H, *t*-Bu), 1.73–1.91 м (2H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.30 т (2H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.1 Гц), 5.70 с (2H,  $\text{NH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, АРТ,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 13.56 [ $\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ], 21.76 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 28.49 и 28.82 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 33.01 ( $\text{SCH}_2$ ), 38.35 [ $\text{C}^3\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 81.65 [ $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ], 68.95, 100.98, 137.77, 148.50, 152.93, 154.86 ( $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^3$ ,  $\text{C}^6$ ,  $\text{C}^7$ ,  $\text{C}^8$ ,  $\text{C}^{8a}$ ), 113.61 (CN), 160.88 ( $\text{CO}_2t\text{-Bu}$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : 390.1954 [ $M + \text{H}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ : 390.1958).

**трет-Бутил-7-амино-3-трет-бутил-2-изопропилтио-8-цианопирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазин-6-карбоксилат (3д).** Выход 0.28 г (72%), светло-желтый порошок, т. пл. 184–188°C (разл.). ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3442, 3339 ( $\text{NH}_2$ ), 2969, 2982, 2930, 2869 (CH), 2217 (CN), 1661 (CO), 1617, 1586, 1513, 1495, 1459, 1439, 1396, 1382, 1368,

1313, 1280, 1253, 1220, 1158, 1118, 1103, 1072, 1043, 1019, 931, 909, 854, 825, 796, 766, 707, 683, 649, 588, 542, 518, 489, 468, 424. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.48 д [6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ,  $J$  6.9 Гц], 1.53 с (9H, *t*-Bu), 1.63 с (9H, *t*-Bu), 4.25 септет [1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ,  $J$  6.9 Гц], 5.70 с (2H,  $\text{NH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, АРТ,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 22.46 [ $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 28.52 и 28.82 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 36.67 ( $\text{SCHMe}_2$ ), 38.36 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 81.64 [ $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ], 68.89, 101.01, 137.76, 148.52, 152.91, 154.89 ( $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^3$ ,  $\text{C}^6$ ,  $\text{C}^7$ ,  $\text{C}^8$ ,  $\text{C}^{8a}$ ), 113.63 (CN), 160.89 ( $\text{CO}_2t$ -Bu). Масс-спектр,  $m/z$ : 390.1951 [ $M + \text{H}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ : 390.1958).

**Этил-7-амино-3-*трет*-бутил-8-циано-2-этилтиопирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазин-6-карбоксилат (3е).** Выход 0.23 г (66%), светло-желтый порошок, т. пл. 210–215°C (разл.). ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3418, 3328 ( $\text{NH}_2$ ), 2969, 2931, 2872 (CH), 2214 (CN), 1666 (CO), 1621, 1583, 1524, 1487, 1442, 1383, 1398, 1366, 1303, 1258, 1221, 1204, 1171, 1140, 1113, 1072, 1023, 977, 871, 827, 765, 728, 686, 654, 542, 490, 422. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.42 т (3H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.2 Гц), 1.45 т (3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.4 Гц), 1.54 с (9H, *t*-Bu), 3.34 к (2H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.3 Гц), 4.40 к (2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.2 Гц), 5.69 с (2H,  $\text{NH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (151 МГц, АРТ,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 13.37 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ), 14.51 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 25.71 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ), 28.27 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 38.44 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 60.23 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 68.97, 99.94, 138.10, 148.56, 152.99, 155.40 ( $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^3$ ,  $\text{C}^6$ ,  $\text{C}^7$ ,  $\text{C}^8$ ,  $\text{C}^{8a}$ ), 113.59 (CN), 161.29 ( $\text{CO}_2\text{Et}$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : 348.1490 [ $M + \text{H}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ : 348.1489).

**6-*трет*-Бутил-8-этил-7-амино-1-(2-*трет*-бутокси-2-оксоэтил)-3-*трет*-бутил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазин-6,8-дикарбоксилат (4а).** Выход 45 мг (9%), светло-желтый порошок, т. пл. 139–140°C (разл.). ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3478, 3350 ( $\text{NH}_2$ ), 3050, 2979, 2936, 2959, 2907, 2870 (CH), 1750, 1675 (CO), 1641, 1604, 1541, 1506, 1480, 1460, 1438, 1391, 1365, 1321, 1289, 1271, 1232, 1196, 1176, 1151, 1127, 1112, 1022, 980, 936, 915, 878, 851, 823, 810, 785, 751, 727, 701, 656, 627, 575, 558, 523, 508, 477, 435. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.39 т (3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.1 Гц), 1.44 с (9H, *t*-Bu), 1.46 с (9H, *t*-Bu), 1.60 с (9H, *t*-Bu), 4.34 к (2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.2 Гц), 5.16 с (2H,  $\text{CH}_2\text{N}^1$ ), 6.33 с (2H,  $\text{NH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$

(126 МГц, АРТ,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.39 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 27.87, 27.96 и 28.93 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 38.10 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 47.86 ( $\text{CH}_2\text{N}^1$ ), 60.78 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 80.74 и 82.44 [ $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ], 86.54, 100.02, 133.89, 146.38, 150.45, 152.90 ( $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^3$ ,  $\text{C}^6$ ,  $\text{C}^7$ ,  $\text{C}^8$ ,  $\text{C}^{8a}$ ), 161.12, 163.12 и 166.06 ( $\text{CO}_2t$ -Bu). Масс-спектр,  $m/z$ : 493.2648 [ $M + \text{H}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_7$ : 493.2657).

***трет*-Бутил-7-амино-3-*трет*-бутил-8-циано-1-(2-этокси-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазин-6-карбоксилат (4б).** Выход 20 мг (5%), светло-желтый порошок, т. пл. 170–176°C (разл.). ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3436, 3335 ( $\text{NH}_2$ ), 2974, 2934, 2873 (CH), 2217 (CN), 1759, 1691 (CO), 1653, 1619, 1529, 1551, 1483, 1453, 1412, 1386, 1369, 1319, 1254, 1212, 1132, 1094, 1020, 969, 932, 851, 819, 786, 765, 737, 716, 637, 570, 506, 463, 429. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.35 т (3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.2 Гц), 1.44 с (9H, *t*-Bu), 1.60 с (9H, *t*-Bu), 4.33 к (2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.1 Гц), 5.00 с (2H,  $\text{CH}_2\text{N}^1$ ), 5.43 с (2H,  $\text{NH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, АРТ,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 13.56 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 27.30 и 28.32 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 37.97 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 43.44 ( $\text{CH}_2\text{N}^1$ ), 62.27 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 81.03 [ $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ], 75.56, 100.21, 133.51, 145.18, 148.43, 153.79 ( $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^3$ ,  $\text{C}^6$ ,  $\text{C}^7$ ,  $\text{C}^8$ ,  $\text{C}^{8a}$ ), 112.51 (CN), 159.89 и 165.26 ( $\text{CO}_2t$ -Bu). Масс-спектр,  $m/z$ : 418.2078 [ $M + \text{H}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_5$ : 418.2085).

**Общая методика синтеза соединений 5а, б.** К раствору сульфида **3б** либо **3е** (0.4 ммоль) в хлористом метиле (10 мл) в одну порцию добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1 г, 7.2 ммоль). Полученную смесь охлаждали до 0°C и при перемешивании небольшими порциями в течение 10 мин прибавляли *мета*-хлорнадбензойную кислоту (~70%, 0.11 г, 0.45 ммоль). По окончании реакцию смесь перемешивали еще 20 мин, затем упаривали растворитель при атмосферном давлении и добавляли воду (20 мл) и  $\text{EtOAc}$  (40 мл). Интенсивно перемешивали 15 мин, отделяли органическую фазу, которую затем промывали водой (50 мл) и сушили безводным  $\text{MgSO}_4$ . Фильтрат упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (элюент –  $\text{EtOAc}$ –гексан, 1:3–1:1).

**6-*трет*-Бутил-8-этил-7-амино-3-*трет*-бутил-2-пропилсульфинилпирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазин-6,8-дикарбоксилат (5а).** Выход 0.13 г (72%), желтая жидкость. ИК спектр (KBr),



$\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3437 уш ( $\text{NH}_2$ ), 3119, 3081, 3045, 3014, 2962, 2930, 2873 ( $\text{CH}$ ), 1729, 1689 ( $\text{CO}$ ), 1648, 1604, 1544, 1502, 1461, 1393, 1368, 1288, 1232, 1154, 1091 ( $\text{SO}$ ), 1041, 1008, 851, 821, 789, 772, 743, 681, 582, 482, 421. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.11 т [3H,  $\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.3 Гц], 1.45 т (3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.1 Гц), 1.58 с (9H,  $t$ -Bu), 1.65 с (9H,  $t$ -Bu), 1.66–1.73 и 1.79–1.89 м [2H,  $\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ], 3.16–3.25 и 3.36–3.46 м [2H,  $\text{S}(\text{O})\text{CH}_2$ ], 4.29–4.49 м (2H,  $\text{OCH}_2$ ), 6.94 с (2H,  $\text{NH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.01 т [3H,  $\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.4 Гц], 1.34 т (3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.1 Гц), 1.51 с (9H,  $t$ -Bu), 1.59 с (9H,  $t$ -Bu), 1.55–1.63 и 1.66–1.74 м [2H,  $\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ], 3.16–3.21 и 3.26–3.30 м [2H,  $\text{S}(\text{O})\text{CH}_2$ ], 4.25–4.30 и 4.32–4.37 м (2H,  $\text{OCH}_2$ ). Сигнал группы  $\text{NH}_2$  не наблюдается из-за уширения. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, АРТ,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 13.79 и 14.60 [ $\text{OCH}_2\text{CH}_3$  и  $\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ], 16.50 [ $\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ], 28.86 и 30.66 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 38.13 [ $\text{C}^3\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 54.15 [ $\text{S}(\text{O})\text{CH}_2$ ], 60.23 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 82.53 [ $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ], 90.27, 103.92, 124.08, 151.59, 152.81. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, АРТ,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 13.87 и 14.74 [ $\text{OCH}_2\text{CH}_3$  и  $\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ], 16.14 [ $\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ], 28.76 и 30.43 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 37.96 [ $\text{C}^3\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 53.66 [ $\text{S}(\text{O})\text{CH}_2$ ], 60.00 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 82.11 [ $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ], 101.17, 136.03, 143.24, 164.14. Сигналы некоторых атомов углерода не наблюдаются из-за низкой интенсивности. Масс-спектр,  $m/z$ : 453.2159 [ $M + \text{H}$ ]<sup>+</sup> (вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ : 453.2166).

**Этил-7-амино-3-трет-бутил-8-циано-2-этилсульфинилпирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазин-6-карбоксилат (56)**. Выход 0.11 г (76%), светло-желтый порошок, т. пл. 210–220°C (разл.). ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3420, 3328 ( $\text{NH}_2$ ), 3276, 3222, 3137, 2970, 2986, 2932, 2873 ( $\text{CH}$ ), 2217 ( $\text{CN}$ ), 1666 ( $\text{CO}$ ), 1622, 1585, 1522, 1496, 1468, 1447, 1366, 1388, 1311, 1284, 1178, 1105, 1075, 1058, 1012 ( $\text{SO}$ ), 968, 870, 826, 783, 769, 708, 682, 644, 592, 545, 511, 484, 435, 415. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.35 т [3H,  $\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.5 Гц], 1.45 т (3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.1 Гц), 1.59 с (9H,  $t$ -Bu), 3.18–3.47 м [2H,  $\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ ], 4.46 к (2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.2 Гц), 5.99 с (2H,  $\text{NH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц, АРТ,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 7.68 [ $\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ ], 14.47 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 30.32 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 38.39 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 46.67 [ $\text{S}(\text{O})\text{CH}_2$ ], 61.18 ( $\text{OCH}_2$ ), 112.14

(CN), 150.56, 153.02, 154.19. Сигналы некоторых атомов углерода не наблюдаются из-за низкой интенсивности. Масс-спектр,  $m/z$ : 364.1431 [ $M + \text{H}$ ]<sup>+</sup> (вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ : 364.1438).

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Иванов Сергей Максимович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1233-4430>

Тужаров Егор Игорьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6871-7890>

Колотыркина Наталья Георгиевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0887-686X>

#### БЛАГОДАРНОСТЬ

Рентгеноструктурный анализ выполнен в Отделе структурных исследований Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ivanov S.M.* // Chem. Mol. Sci. Chem. Eng. 2021. P. 1. doi 10.1016/B978-0-12-818655-8.00062-7
2. *Heri W., Beth C., Parshley T., Nabors J. B.* The Triazine Herbicides. Oxford: Elsevier Science, 2008. P. 39. doi 10.1016/B978-0-444-51167-6.X5001-6
3. *El-Barbary A.A., El-Shehawy, A.A., Abdo, N.I.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2014. Vol. 189. N 3. P. 400. doi 10.1080/10426507.2012.755972
4. *Abdel-Rahman R.M., Bawazir W.A.* // Int. J. Org. Chem. 2018. Vol. 8. N 2. P. 191. doi 10.4236/ijoc.2018.82014
5. *Kaplancikli Z.A., Turan-Zitouni G., Ozdemir A., Altintop M.D., Tunali Y.* // Asian J. Chem. 2010. Vol. 22. N 9. P. 6701.
6. *Branowska D., Lawecka J., Sobiczewski M., Karczmarzyk Z., Wysocki W., Wolinska E., Olender E., Mirosław B., Perzyna A., Bielawska A., Bielawski K.* // Monatsh. Chem. 2018. Vol. 149. N 8. P. 1409. doi 10.1007/s00706-018-2206-y
7. *Karpenko I., Deev S., Kiselev O., Charushin V., Rusinov V., Ulomsky E., Deeva E., Yanvarev D., Ivanov A., Smirnova O., Kochetkov S., Chupakhin O., Kukhanova M.* // Antimicrob. Agents Chemother. 2010. Vol. 54. N 5. P. 2017. doi 10.1128/AAC.01186-09
8. *Иванов С.М., Лысенко К.А., Травень В.Ф.* // Изв. АН Сер. хим. 2020. Т. 69. № 4. С. 731; *Ivanov S.M.,*

- Lyssenko K.A., Traven V.F. // Russ. Chem. Bull. 2020. Vol. 69. N 4. P. 731. doi 10.1007/s11172-020-2825-4
9. Ivanov S.M., Traven V.F., Minyaev M.E. // Struct. Chem. 2020. Vol. 31. N 4. P. 1457. doi 10.1007/s11224-020-01533-9
  10. Ivanov S.M., Mironovich L.M., Minyaev M.E. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2020. Vol. 195. N 8. P. 666. doi 10.1080/10426507.2020.1712395
  11. Пароникян Е.Г., Норавян А.С., Джагатспанян И.Н., Назарян И.М., Пароникян Р.Г. // Хим.-фарм. ж. 2001. Т. 35. № 2. С. 7; Paronikyan E.G., Noravyan A.S., Dzhasatspanyan I.A., Nazaryan I.M., Paronikyan R.G. // Pharm. Chem. J. 2001. Vol. 35. N 2. P. 63. doi 10.1023/A:1010460518816
  12. Ivanov S.M. // Tetrahedron Lett. 2020. Vol. 61. N 42. P. 152404. doi 10.1016/j.tetlet.2020.152404
  13. Bodzioch A., Pomiklo D., Celeda M., Pietrzak A., Kaszynski P. // J. Org. Chem. 2019. Vol. 84. N. 10. P. 6377. doi 10.1021/acs.joc.9b00716
  14. Dao P., Lietha D., Etheve-Quellejeu M., Garbay C., Chen H. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2017. Vol. 27. N 8. P. 1727. doi 10.1016/j.bmcl.2017.02.072
  15. Wolinska E. // Heterocycles. 2009. Vol. 78. N 3. P. 623. doi 10.3987/COM-08-11535
  16. Newkome G.R., Nayak A., Otemaa J., Van D.A., Benton W.H. // J. Org. Chem. 1978. Vol. 43. N 17. P. 3362. doi 10.1021/jo00411a021
  17. Frenzen G., Rischke M., Seitz G. // Chem. Ber. 1993. Vol. 126. N 10. P. 2317. doi 10.1002/cber.19931261021
  18. Bruker APEX-III. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2018.
  19. Krause L., Herbst-Irmer R., Sheldrick G.M., Stalke D. // J. Appl. Cryst. 2015. Vol. 48. P. 3. doi 10.1107/S1600576714022985
  20. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (A). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053273314026370
  21. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann, H. // J. Appl. Cryst. 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726
  22. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218

## Synthesis of 7-Amino-3-*tert*-butyl-2-alkylthiopyrrolo[1,2-*b*]-[1,2,4]triazine-6-carboxylates

S. M. Ivanov\*, E. I. Tuzharov, and N. G. Kolotyorkina

*N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia*

*\*e-mail: sergey13iv1@mail.ru*

Received July 6, 2021; revised July 6, 2021; accepted July 13, 2021

Alkylation of *tert*-butyl 7-amino-3-*tert*-butyl-8-*R*<sup>1</sup>-2-oxo-1,2-dihydropyrrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-carboxylates with alkyl halides *R*<sup>2</sup>Br (*R*<sup>1</sup> = CN, CO<sub>2</sub>Et; *R*<sup>2</sup> = *n*-Pr, CH<sub>2</sub>Boc, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et) gave 2-alkoxy derivatives. The prolonged heating of the latter with alkanethiols *R*<sup>3</sup>SH (*R*<sup>3</sup> = *n*-Bu, *n*-Pr, *i*-Pr, Et) in the presence of a base catalyst led to 2-alkylthiopyrrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazines as the products of nucleophilic heteroaromatic substitution reaction. Treatment with *m*CPBA furnished the corresponding sulfoxides. The sulfur-containing pyrrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazines have been isolated for the first time and studied by means of spectral methods and X-ray single crystal diffraction. The compounds were also tested for antimicrobial activities.

**Keywords:** 1,2,4-triazine, pyrrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazine, sulfides, sulfoxides, alkylation, substitution