

СИНТЕЗ НОВЫХ S-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПЯТИЧЛЕННЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛОПИРИМИДИНОВ

© 2019 г. С. Н. Сиракян*, Э. К. Акопян, А. А. Овакимян

*Институт тонкой органической химии имени А.Л. Мнджояна научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения, 0014, Армения, Ереван, пр. Азатутян 26
e-mail: shnrr@mail.ru

Поступила в редакцию 12 сентября 2018 г.
После доработки 20 сентября 2018 г.
Принята к публикации 4 декабря 2018 г.

Предпринят синтез пятичленных гетероциклических соединений, содержащих в своей структуре 1,2,4-триазольное кольцо, на основе 8-гидразино-5-изобутил-1,2,3,4-тетрагидропиримидо[4',5':4,5]-тиено[2,3-с]-изохинолина. Изучение перегруппировки Димрота в синтезированных 1,2,4-триазоло[4,3-с]пиримидинов показало, что перегруппировка происходит как в кислой, так и в основной среде.

Ключевые слова: триазоло[4,3-с]пиримидин, триазоло[1,5-с]пиримидин, изомеризация, перегруппировка Димрота, S-алкилирование.

DOI: 10.1134/S0514749219030054

Синтез 1,2,4-триазолов и их производных является актуальной задачей современной медицинской химии в связи с разнообразной фармакологической активностью последних. Из литературы известно, что производные триазолов обладают противоопухолевым [1, 2], противовоспалительным [3], антибактериальным [4, 5], противогрибковым [6], анальгетическим [7] и гербицидным [8] действием.

В литературе имеются многочисленные работы, посвященные исследованию перегруппировки Димрота, согласно которой производные 1,2,4-триазоло[4,3-с]пиримидинов изомеризуются в термодинамически более стабильные производные 1,2,4-триазоло[1,5-с]пиримидинов [9–15].

Основываясь на вышеизложенном, исследования в области 1,2,4-триазолов представляются интересными как с теоретической, так и с практической точки зрения.

Целевые соединения получены на основе синтезированного нами ранее 8-гидразино-5-изобутил-1,2,3,4-тетрагидропиримидо[4',5':4,5]-тиено[2,3-с]-изохинолина (**1**) [16] согласно нижеприведенной схеме 1. Соединение **1** под действием триэтилового эфира ортомуравьиной кислоты превращено в 11-изобутил-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло-

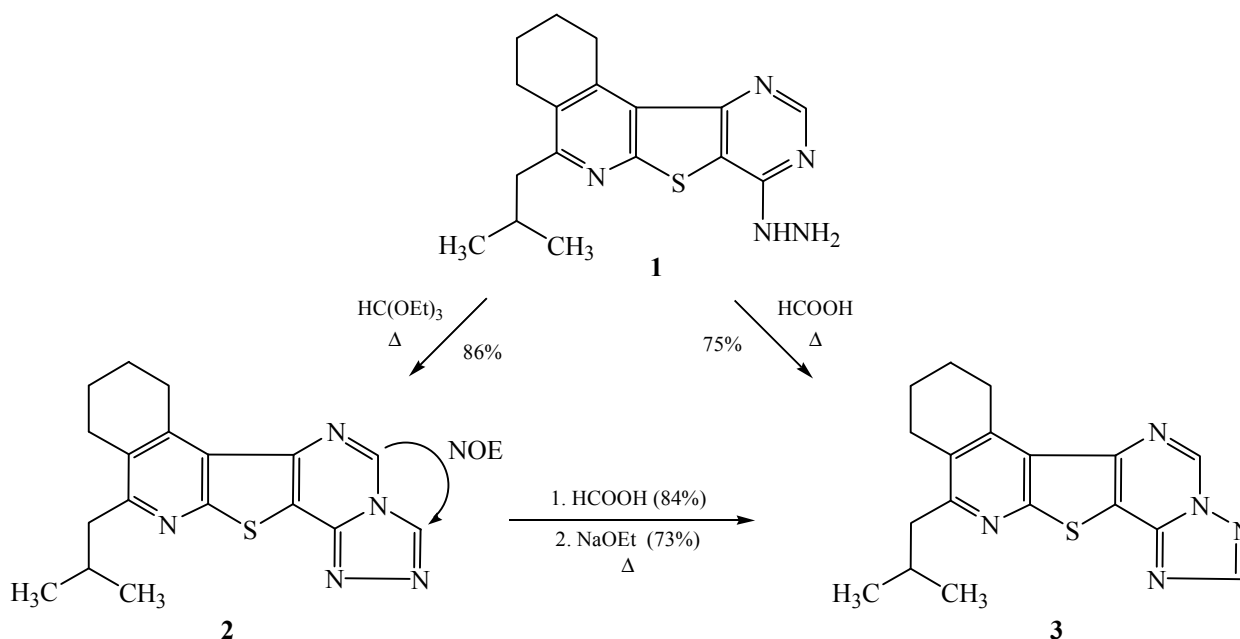
[4'',3''':1',6']пиримидо[4',5':4,5]-тиено[2,3-с]-изохинолин (**2**), а под действием муравьиной кислоты – в изомерный 11-изобутил-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]-триазоло[1'',5'':1',6']пиримидо[4',5':4,5]-тиено[2,3-с]-изохинолин (**3**) (схема 1).

Последние значительно отличаются температурами плавления и сигналами СН-протонов триазоловых циклов в ЯМР ¹Н спектрах. Так, если сигнал триазольного протона в спектре соединения **2** проявляется в области 9.41 м.д., то в случае изомерного триазола **3** он перемещается в более сильное поле – 8.49 м.д. Остальные спектральные параметры очень близки.

В продолжение наших предыдущих исследований в области конденсированных 1,2,4-триазолов [13–15] в настоящей работе осуществлен синтез новых S-алкилированных производных пятичленные триазолопиримидо[4',5':4,5]-тиено[2,3-с]-изохинолинов.

С этой целью 8-гидразино-5-изобутил-1,2,3,4-тетрагидропиримидо[4',5':4,5]-тиено[2,3-с]-изохинолин **1** был введен во взаимодействие с сероуглеродом в пиридине с образованием 11-изобутил-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4'',3''':1',6']пиримидо[4',5':4,5]-тиено[2,3-с]-изохинолин-3(2H)-тиона (**4**). Последний далее проалкирован

Схема 1.

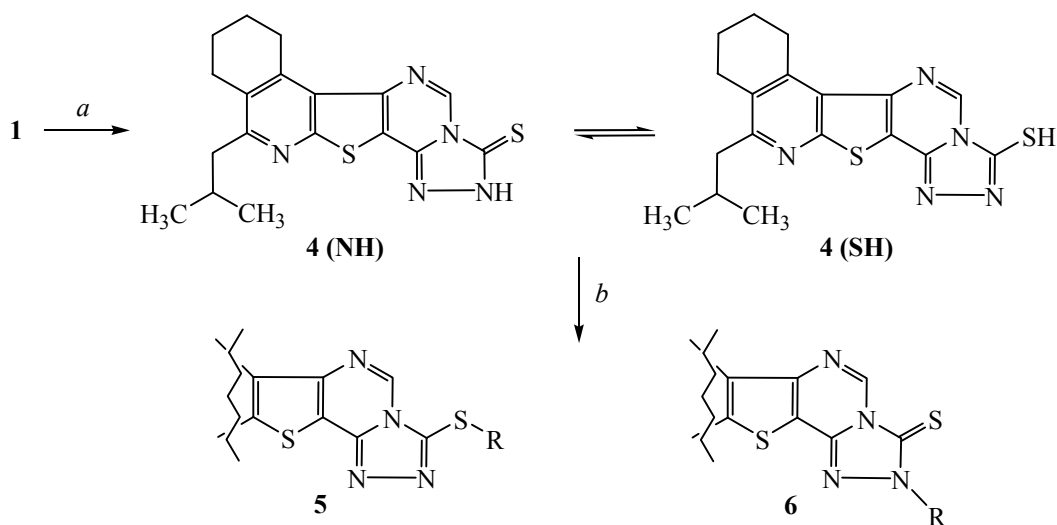


различными алкилгалогенидами в основной среде. Несмотря на то, что в полученном соединении **4** существует тиолактам-тиолактимная **4** (NH/SH) таутомерия, в ходе реакции алкилирования выделены лишь целевые S-алкилированные производные **5a–t** с высокими выходами (схема 2). N-алкилированные продукты **6** нам обнаружить не удалось.

Структуры полученных соединений **5a–t** подтверждены данными ^1H , ^{13}C ЯМР и ИК спектров.

Попытки осуществления перегруппировки Димрота S-алкилированных продуктов как в кислой, так и в основной среде, не увенчались успехом.

Схема 2.



(a): CS_2 , Py, 15 ч; (b): DMF/ K_2CO_3 , RHal, 35–40°C, 2 ч

5: R = Me (**a**), R = *n*-Bu (**b**), R = *i*-Bu (**c**), R = $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (**d**), R = $\text{CH}_2\text{C}(\text{Me})\text{CH}_2$ (**e**), R = Bn (**f**), R = $\text{CH}_2\text{C}_5\text{H}_3\text{-}m,n\text{-Cl}_2$ (**g**), R = CH_2COOEt (**h**), R = CH_2COPh (**i**), R = $\text{CH}_2\text{COC}_5\text{H}_4\text{-}n\text{-Br}$ (**k**), R = CH_2CONH_2 (**l**), R = CH_2CONHPh (**m**), R = $\text{CH}_2\text{CONHC}_5\text{H}_4\text{-}o\text{-Me}$ (**n**), R = $\text{CH}_2\text{CONHC}_5\text{H}_4\text{-}m\text{-Me}$ (**o**), R = $\text{CH}_2\text{CONHC}_5\text{H}_4\text{-}n\text{-Me}$ (**p**), R = $\text{CH}_2\text{CONHC}_5\text{H}_4\text{-}n\text{-Cl}$ (**q**), R = $\text{CH}_2\text{CONHC}_5\text{H}_4\text{-}m\text{-OMe}$ (**r**), R = $\text{CH}_2\text{CONHC}_5\text{H}_4\text{-}n\text{-OMe}$ (**s**), R = $\text{CH}_2\text{CONHC}_5\text{H}_4\text{-}n\text{-COMe}$ (**t**).

Таким образом, в ходе проведенных исследований синтезированы новые пятичленные конденсированные [1,2,4]триазоло[4'',3''':1',6']пиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-*c*]изохинолины. Исследования показали, что перегруппировка Димрота триазоло[4,3-*c*]пиримидина **2** в изомерный триазоло[1,5-*c*]пиримидин **3** протекает как в кислой, так и в основной среде.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборе Varian Mercury 300VX с частотой 300 и 75 МГц, соответственно, внутренний стандарт – ТМС. ИК спектры записаны на спектрометре Nicolet Avatar 330-FT-IR в вазелиновом масле. Элементный анализ выполнен на приборе Коршуна–Климовой (С и Н) и методом Дюма–Прегля (N). Температуру плавления определяли на микронагревательном столике Voëtius.

11-Изобутил-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4'',3''':1',6']пиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-*c*]изохинолин (2). Смесь 1.64 г (0.005 моль) 8-гидразинопиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-*c*]изохинолина **1** и 25 мл ортоэфира муравьиной кислоты кипятят в течение 1 ч. Излишек ортоэфира отгоняют досуха, к остатку добавляют 50 мл воды, выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из раствора этанол–дихлорметан (1:3). Выход 86%, т.пл. 245–247°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.01 д [6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J 6.6 Гц], 1.88–1.95 м (4H, 8,9- CH_2), 2.23–2.38 м [1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.72 д (2H, CH_2CH , J 7.0 Гц), 2.78–2.86 м (2H, 10- CH_2), 3.58–3.67 м (2H, 7- CH_2), 9.41 с (1H, 3-CH), 9.45 с (1H, 5-CH). Найдено, %: С 64.38; Н 5.85; N 20.98. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 64.07; Н 5.68; N 20.75.

11-Изобутил-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1'',5''':1',6']пиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-*c*]изохинолин (3). *a.* Смесь 1.64 г (0.005 моль) 8-гидразинопиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-*c*]изохинолина **1** и 25 мл муравьиной кислоты кипятят в течение 25 ч. Излишек растворителя отгоняют, к остатку добавляют 50 мл воды, выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из смеси дихлорметан–этанол, 1:3.

б. Смесь 1.01 г (0.003 моль) триазоло[4,3-*c*]пиримидина **2** и 15 мл муравьиной кислоты кипятят в течение 5 ч. Продукт выделяют аналогично методу *a.*

в. К раствору этилата натрия, полученного из 0.115 г (0.005 моль) натрия и 25 мл абсолютного этанола, прибавляют 1.69 г (0.005 моль) триазоло[4,3-*c*]пиримидина **2**. Смесь кипятят в течение 5 ч. Продукт выделяют аналогично методу *a.*

Выход 75, 84 и 73% по методикам *a*, *б* и *в* соответственно, т.пл. 211–212°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.01 д [6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J 6.6 Гц], 2.23–2.38 м [1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.23–2.38 м (2H, 8- CH_2), 2.76 д (2H, CHCH_2 , J 7.1 Гц), 3.07 т (2H, 9- CH_2 , J 7.5 Гц), 3.64 т (2H, 7- CH_2 , J 7.5 Гц), 8.49 с (1H, 2-CH), 9.62 с (1H, 5-CH). Найдено, %: С 64.41; Н 5.89; N 21.01. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 64.07; Н 5.68; N 20.75.

11-Изобутил-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4'',3''':1',6']пиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-*c*]изохинолин-3(2H)-тион (4). Смесь 1.64 г (0.005 моль) 8-гидразинопиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-*c*]изохинолина **1**, 21 мл сероуглерода и 29 мл пиридина кипятят с обратным холодильником в течение 15 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают и растворяют в 25 мл 10% водно-спиртовом растворе гидроксида калия. Затем раствор отфильтровывают от грязи и подкисляют соляной кислотой. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 81%, т.пл. 308–310°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3082 (NH), 1286 (C=S). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.00 д [6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J 6.6 Гц], 1.85–1.96 м (4H, 8,9- CH_2), 2.22–2.37 м [1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.71 д (2H, CH_2CH , J 7.0 Гц), 2.79–2.86 м (2H, 10- CH_2), 3.56–3.63 м (2H, 7- CH_2), 9.00 с (1H, 5-CH), 14.76 с (1H, NH). Найдено, %: С 58.83; Н 5.38; N 19.17. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{S}_2$. Вычислено, %: С 58.51; Н 5.18; N 18.95.

3-Тиозамещенные-11-изобутил-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4'',3''':1',6']пиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-*c*]изохинолины (5a–t) (общая методика). К смеси 1.11 г (0.003 моль) триазоло[4'',3''':1',6']пиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-*c*]изохинолин-3-тиона **4** и 0.52 г (0.0033 моль) K_2CO_3 в 15 мл сухого ДМФА добавляют 0.0033 моль соответствующего галогенпроизводного. Температуру реакционной смеси поддерживают при 35–40°C в течение 2 ч. После выпадения кристаллов добавляют 25 мл воды, отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из этанола.

11-Изобутил-3-(метилтио)-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4'',3''':1',6']пиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-*c*]изохинолин (5a). Выход 83%, т.пл.

209–211°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.02 д [6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J 6.6 Гц], 1.90–1.98 м (4H, 8,9- CH_2), 2.26–2.40 м [1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.74 д (2H, CH_2CH , J 7.0 Гц), 2.75 с (3H, SCH_3), 2.83–2.88 м (2H, 10- CH_2), 3.63–3.71 м (2H, 7- CH_2), 9.44 с (1H, 5-CH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 13.38, 21.11, 21.93, 22.36, 25.60, 26.91, 27.20, 43.10, 116.53, 122.48, 127.80, 135.86, 144.19, 145.28, 148.46, 157.69, 160.77, 167.59. Найдено, %: С 59.83; Н 5.73; N 18.46. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{S}_2$. Вычислено, %: С 59.50; Н 5.52; N 18.26.

3-(Бутилтио)-11-изобутил-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4'',3''':1',6']пиримидо[4',5':4,5]-тиено[2,3-с]изохинолин (5b). Выход 76%, т.пл. 143–145°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.01 д [6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J 6.6 Гц], 1.01 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.3 Гц), 1.48–1.62 м (2H, CH_2CH_3), 1.77–1.88 м (2H, $\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5$), 1.90–1.97 м (4H, 8,9- CH_2), 2.24–2.39 м [1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.73 д (2H, CH_2CH , J 7.0 Гц), 2.79–2.88 м (2H, 10- CH_2), 3.30 т (2H, SCH_2 , J 7.3 Гц), 3.60–3.69 м (2H, 7- CH_2), 9.42 с (1H, 5-CH). Найдено, %: С 62.43; Н 6.61; N 16.70. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{S}_2$. Вычислено, %: С 62.08; Н 6.39; N 16.45.

11-Изобутил-3-[(3-метилбутил)тио]-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4'',3''':1',6']пиримидо[4',5':4,5]-тиено[2,3-с]изохинолин (5c). Выход 87%, т.пл. 121–123°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.02 д [12H, $2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J 6.5 Гц], 1.68–1.88 м (3H, CH_2CH), 1.90–1.99 м (4H, 8,9- CH_2), 2.25–2.40 м [1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.74 д (2H, CH_2CH , J 7.0 Гц), 3.30 т (2H, SCH_2 , J 7.5 Гц), 3.62–3.71 м (2H, 7- CH_2), 9.41 с (1H, 5-CH). Найдено, %: С 63.14; Н 6.82; N 16.15. $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{S}_2$. Вычислено, %: С 62.83; Н 6.65; N 15.93.

3-(Аллилтио)-11-изобутил-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4'',3''':1',6']пиримидо[4',5':4,5]-тиено[2,3-с]изохинолин (5d). Выход 81%, т.пл. 187–189°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.02 д [6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J 6.6 Гц], 1.87–1.98 м (4H, 8,9- CH_2), 2.24–2.40 м [1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.74 д (2H, CH_2CH , J 7.0 Гц), 2.81–2.88 м (2H, 10- CH_2), 3.61–3.70 м (2H, 7- CH_2), 3.97 д (2H, SCH_2 , J 6.9 Гц), 5.15–5.20 м (1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.35–5.44 м (1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.98–6.15 м (1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 9.46 с (1H, 5-CH). Найдено, %: С 61.94; Н 5.85; N 17.35. $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{S}_2$. Вычислено, %: С 61.58; Н 5.66; N 17.10.

11-Изобутил-3-[(2-метилпроп-2-ен-1-ил)тио]-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4'',3''':1',6']-

пиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-с]изохинолин (5e). Выход 85%, т.пл. 173–175°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.01 д [6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J 6.7 Гц], 1.92 с (3H, CH_3), 1.90–1.96 м (4H, 8,9- CH_2), 2.24–2.39 м [1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.73 д (2H, CH_2CH , J 7.0 Гц), 2.80–2.88 м (2H, 10- CH_2), 3.59–3.69 м (2H, 7- CH_2), 3.99 д (2H, SCH_2 , J 6.9 Гц), 4.89–5.92 м (1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.10–5.13 м (1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 9.44 с (1H, 5-CH). Найдено, %: С 62.70; Н 6.13; N 16.77. $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{S}_2$. Вычислено, %: С 62.38; Н 5.95; N 16.53.

3-(Бензилтио)-11-изобутил-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4'',3''':1',6']пиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-с]изохинолин (5f). Выход 88%, т.пл. 159–161°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1660 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.02 д [6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J 6.7 Гц], 1.90–1.97 м (4H, 8,9- CH_2), 2.25–2.40 м [1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.74 д (2H, CH_2CH , J 7.0 Гц), 2.81–2.88 м (2H, 10- CH_2), 3.61–3.70 м (2H, 7- CH_2), 4.57 с (2H, SCH_2), 7.20–7.34 м (3H, Ph), 7.45–7.51 м (2H, Ph), 9.48 с (1H, 5-CH). Найдено, %: С 65.68; Н 5.67; N 15.50. $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{S}_2$. Вычислено, %: С 65.33; Н 5.48; N 15.24.

3-[(3,4-Дихлоробензил)тио]-11-изобутил-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4'',3''':1',6']пиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-с]изохинолин (5g). Выход 74%, т.пл. 164–166°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.01 д [6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J 6.6 Гц], 1.88–1.97 м (4H, 8,9- CH_2), 2.24–2.39 м [1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.73 д (2H, CH_2CH , J 7.0 Гц), 2.80–2.87 м (2H, 10- CH_2), 3.59–3.68 м (2H, 7- CH_2), 4.53 с (2H, SCH_2), 7.39–7.48 м (2H, C_6H_3), 7.68–7.71 м (1H, C_6H_3), 9.47 с (1H, 5-CH). Найдено, %: С 57.15; Н 4.56; N 13.48. $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{S}_2$. Вычислено, %: С 56.81; Н 4.39; N 13.25.

Этил[(11-изобутил-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4'',3''':1',6']пиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-с]изохинолин-3-ил)тио]ацетат (5h). Выход 77%, т.пл. 141–143°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.01 д [6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J 6.6 Гц], 1.32 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 1.90–1.97 м (4H, 8,9- CH_2), 2.25–2.40 м [1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.74 д (2H, CH_2CH , J 7.0 Гц), 2.82–2.89 м (2H, 10- CH_2), 3.62–3.69 м (2H, 7- CH_2), 4.14 с (2H, SCH_2), 4.22 к (2H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 9.45 с (1H, 5-CH). Найдено, %: С 58.31; Н 5.72; N 15.62. $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: С 58.00; Н 5.53; N 15.37.

2-[(11-Изобутил-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4'',3''':1',6']пиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-с]изохинолин-3-ил)тио]-1-фенилэтанон (5i). Выход

80%, т.пл. 241–243°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1681 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.02 д [6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J 6.6 Гц], 1.91–1.98 м (4H, 8,9- CH_2), 2.25–2.40 м [1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.74 д (2H, CH_2CH , J 7.0 Гц), 2.82–2.88 м (2H, 10- CH_2), 3.63–3.71 м (2H, 7- CH_2), 4.99 с (2H, SCH_2), 7.45–7.63 м (3H, Ph), 7.98–8.03 м (2H, Ph), 9.32 с (1H, 5-CH). Найдено, %: С 64.37; Н 5.39; N 14.60. $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{OS}_2$. Вычислено, %: С 64.04; Н 5.17; N 14.36.

1-(4-Хлорофенил)-2-[(11-изобутил-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4'',3''':1',6']пиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-с]изохинолин-3-ил)тио]этанон (5j). Выход 88%, т.пл. 232–234°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.02 д [6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J 6.6 Гц], 1.91–1.98 м (4H, 8,9- CH_2), 2.25–2.40 м [1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.75 д (2H, CH_2CH , J 7.0 Гц), 2.81–2.87 м (2H, 10- CH_2), 3.64–3.71 м (2H, 7- CH_2), 4.97 с (2H, SCH_2), 7.45–7.51 м (2H, C_6H_4), 7.99–8.04 м (2H, C_6H_4), 9.32 с (1H, 5-CH). Найдено, %: С 60.13; Н 4.81; N 13.63. $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{OS}_2$. Вычислено, %: С 59.81; Н 4.63; N 13.41.

1-(4-Бромфенил)-2-[(11-изобутил-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4'',3''':1',6']пиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-с]изохинолин-3-ил)тио]этанон (5k). Выход 85%, т.пл. 218–220°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1686 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.01 д [6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J 6.6 Гц], 1.88–1.97 м (4H, 8,9- CH_2), 2.24–2.39 м [1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.72 д (2H, CH_2CH , J 7.0 Гц), 2.80–2.88 м (2H, 10- CH_2), 3.60–3.67 м (2H, 7- CH_2), 4.93 с (2H, SCH_2), 7.67–7.72 м (2H, C_6H_4), 7.99–8.04 м (2H, C_6H_4), 9.42 с (1H, 5-CH). Найдено, %: С 55.47; Н 4.46; N 12.62. $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{BrN}_5\text{OS}_2$. Вычислено, %: С 55.12; Н 4.27; N 12.36.

2-[(11-Изобутил-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4'',3''':1',6']пиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-с]изохинолин-3-ил)тио]ацетамид (5l). Выход 82%, т.пл. 249–251°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.01 д [6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J 6.6 Гц], 1.90–1.97 м (4H, 8,9- CH_2), 2.24–2.39 м [1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.74 д (2H, CH_2CH , J 7.0 Гц), 2.82–2.89 м (2H, 10- CH_2), 3.63–3.70 м (2H, 7- CH_2), 4.02 с (2H, SCH_2), 7.06 с (1H, NH_2), 7.47 с (1H, NH_2), 9.54 с (1H, 5-CH). Найдено, %: С 56.62; Н 5.37; N 19.93. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{OS}_2$. Вычислено, %: С 56.31; Н 5.20; N 19.70.

2-[(11-Изобутил-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4'',3''':1',6']пиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-с]изохинолин-3-ил)тио]-*N*-фенилацетамид (5m).

Выход 79%, т.пл. 221–223°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3311 (NH), 1664 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.01 д [6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J 6.6 Гц], 1.89–1.97 м (4H, 8,9- CH_2), 2.24–2.38 м [1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.72 д (2H, CH_2CH , J 7.0 Гц), 2.80–2.87 м (2H, 10- CH_2), 3.60–3.68 м (2H, 7- CH_2), 4.27 с (2H, SCH_2), 6.96–7.03 м (1H, C_6H_5), 7.21–7.28 м (2H, C_6H_5), 7.57–7.62 м (2H, C_6H_5), 9.53 с (1H, 5-CH), 10.16 с (1H, NH). Найдено, %: С 62.47; Н 5.42; N 16.97. $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{OS}_2$. Вычислено, %: С 62.13; Н 5.21; N 16.72.

2-[(11-Изобутил-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4'',3''':1',6']пиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-с]изохинолин-3-ил)тио]-*N*-(2-метилфенил)ацетамид (5n). Выход 86%, т.пл. 197–199°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.02 д [6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J 6.6 Гц], 1.91–1.98 м (4H, 8,9- CH_2), 2.28 с (3H, CH_3); 2.26–2.40 м [1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.75 д (2H, CH_2CH , J 7.0 Гц), 2.83–2.89 м (2H, 10- CH_2), 3.61–3.71 м (2H, 7- CH_2), 4.28 с (2H, SCH_2), 6.98–7.05 м (1H, C_6H_4), 7.09–7.16 м (2H, C_6H_4), 7.52–7.58 м (1H, C_6H_4), 9.44 с (1H, NH), 9.55 с (1H, 5-CH). Найдено, %: С 63.09; Н 5.66; N 16.53. $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{OS}_2$. Вычислено, %: С 62.76; Н 5.46; N 16.27.

2-[(11-Изобутил-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4'',3''':1',6']пиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-с]изохинолин-3-ил)тио]-*N*-(3-метилфенил)ацетамид (5o). Выход 81%, т.пл. 189–191°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3274 (NH), 1665 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.01 д [6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J 6.6 Гц], 1.90–1.96 м (4H, 8,9- CH_2), 2.24–2.38 м [1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.32 с (3H, CH_3), 2.73 д (2H, CH_2CH , J 7.1 Гц), 2.81–2.88 м (2H, 10- CH_2), 3.62–3.69 м (2H, 7- CH_2), 4.25 с (2H, SCH_2), 6.78–6.83 м (1H, C_6H_4), 7.08–7.15 м (2H, C_6H_4), 7.33–7.45 м (1H, C_6H_4), 9.54 с (1H, 5-CH), 10.06 с (1H, NH). Найдено, %: С 63.12; Н 5.65; N 16.50. $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{OS}_2$. Вычислено, %: С 62.76; Н 5.46; N 16.27.

2-[(11-Изобутил-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4'',3''':1',6']пиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-с]изохинолин-3-ил)тио]-*N*-(4-метилфенил)ацетамид (5p). Выход 75%, т.пл. 229–231°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3341 (NH), 1666 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.01 д [6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J 6.6 Гц], 1.88–1.97 м (4H, 8,9- CH_2), 2.24–2.39 м [1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.29 с (3H, CH_3), 2.73 д (2H, CH_2CH , J 7.0 Гц), 2.80–2.88 м (2H, 10- CH_2), 3.61–3.69 м (2H, 7- CH_2), 4.25 с (2H, SCH_2), 7.01–7.07 м (2H, C_6H_4), 7.44–7.49 м (2H, C_6H_4), 9.53 с (1H, 5-CH), 10.05 с (1H, NH). Найдено, %: С 63.07; Н 5.61;

N 16.49. $C_{27}H_{28}N_6O_2S_2$. Вычислено, %: C 62.76; H 5.46; N 16.27.

N-(4-Хлорофенил)-2-[(11-изобутил-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4'',3''':1',6']пиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-*c*]изохинолин-3-ил)тио]ацетамид (**5q**). Выход 83%, т.пл. 225–227°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3336 (NH), 1664 (C=O). Спектр ЯМР 1H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.01 д [6H, CH(CH₃)₂, *J* 6.6 Гц], 1.89–1.97 м (4H, 8,9-CH₂), 2.24–2.39 м [1H, CH(CH₃)₂], 2.73 д (2H, CH₂CH, *J* 7.0 Гц), 2.81–2.88 м (2H, 10-CH₂), 3.61–3.69 м (2H, 7-CH₂), 4.26 с (2H, SCH₂), 7.20–7.26 м (2H, C₆H₄), 7.59–7.65 м (2H, C₆H₄), 9.53 с (1H, 5-CH), 10.30 с (1H, NH). Найдено, %: C 58.49; H 4.89; N 15.91. $C_{26}H_{25}ClN_6OS_2$. Вычислено, %: C 58.14; H 4.69; N 15.65.

2-[(11-Изобутил-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4'',3''':1',6']пиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-*c*]изохинолин-3-ил)тио]-*N*-(3-метоксифенил)ацетамид (**5r**). Выход 76%, т.пл. 167–169°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3283 (NH), 1671 (C=O). Спектр ЯМР 1H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.01 д [6H, CH(CH₃)₂, *J* 6.6 Гц], 1.89–1.97 м (4H, 8,9-CH₂), 2.23–2.38 м [1H, CH(CH₃)₂], 2.72 д (2H, *J* 7.0 Гц, CH₂CH), 2.80–2.87 м (2H, 10-CH₂), 3.60–3.67 м (2H, 7-CH₂), 3.76 с (3H, OCH₃), 4.25 с (2H, SCH₂), 6.51–6.56 м (1H, C₆H₄), 7.05–7.16 м (2H, C₆H₄), 7.31–7.34 м (1H, C₆H₄), 9.50 с (1H, 5-CH), 10.14 с (1H, NH). Найдено, %: C 61.18; H 5.49; N 16.03. $C_{27}H_{28}N_6O_2S_2$. Вычислено, %: C 60.88; H 5.30; N 15.78.

2-[(11-Изобутил-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4'',3''':1',6']пиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-*c*]изохинолин-3-ил)тио]-*N*-(4-метоксифенил)ацетамид (**5s**). Выход 81%, т.пл. 200–202°C. Спектр ЯМР 1H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.01 д [6H, CH(CH₃)₂, *J* 6.6 Гц], 1.89–1.96 м (4H, 8,9-CH₂), 2.24–2.38 м [1H, CH(CH₃)₂], 2.72 д (2H, CH₂CH, *J* 7.0 Гц), 2.80–2.87 м (2H, 10-CH₂), 3.60–3.67 м (2H, 7-CH₂), 3.74 с (3H, OCH₃), 4.23 с (2H, SCH₂), 6.75–6.81 м (2H, C₆H₄), 7.47–7.53 м (2H, C₆H₄), 9.50 с (1H, 5-CH), 10.00 с (1H, NH). Найдено, %: C 61.24; H 5.52; N 16.02. $C_{27}H_{28}N_6O_2S_2$. Вычислено, %: C 60.88; H 5.30; N 15.78.

N-(4-Ацетилфенил)-2-[(11-изобутил-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4'',3''':1',6']пиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-*c*]изохинолин-3-ил)тио]ацетамид (**5t**). Выход 79%, т.пл. 224–226°C. Спектр ЯМР 1H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.02 д [6H, CH(CH₃)₂, *J* 6.6 Гц], 1.90–1.98 м (4H, 8,9-CH₂), 2.25–2.39 м [1H, CH(CH₃)₂], 2.51 с (3H, CH₃), 2.74 д (2H, CH₂CH, *J* 7.0 Гц), 2.82–2.88 м (2H, 10-CH₂), 3.62–

3.69 м (2H, 7-CH₂), 4.31 с (2H, SCH₂), 7.71–7.76 м (2H, C₆H₄), 7.84–7.89 м (2H, C₆H₄), 9.53 с (1H, 5-CH), 10.50 с (1H, NH). Найдено, %: C 62.08; H 5.36; N 15.69. $C_{28}H_{28}N_6O_2S_2$. Вычислено, %: C 61.74; H 5.18; N 15.43.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Holla S.B., Veerendra B., Shivananda K.M., Poojary B. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 759. doi 10.1016/S0223-5234(03)00128-4
- Zhang N., Ayrar-Kaloustian S., Nguyen T., Afragola J., Hernandez R., Lucas J., Gibbons J., Beyer C. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 319. doi 10.1021/jm060717i
- Rashad A.E., Heikal O.A., El-Nezhawy A.O.H., Abdel-Megeid F.M.E. *Heteroatom Chem.* **2005**, *16*, 226. doi 10.1002/hc.20114
- Holla B.S., Mahalinga M., Karthikeyan M.S., Poojary B., Akberali P.M., Kumari N.S. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 1173. doi 10.1016/j.ejmech.2005.02.013
- Qizhong X., Xuanfu L., Junhu L., Liang B., Xiaoping B. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 1255. doi 10.6023/cjoc1112231
- Shalini K., Kumar N., Drabur S., Sharma P.K. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 668. doi 10.3762/bjoc.7.79
- Turan-Zitouni G., Sivacl F.M., Kilic S., Erol K. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36*, 685. doi 10.1016/S0223-5234(01)01252-1
- Kleschick W.A., Costales M.J., Dunbar J.E., Meikle R.W., Monte W.T., Pearson N.R., Snider S.W., Vinogradoff A.P. *Pestic. Sci.* **1990**, *29*, 341. doi 10.1002/ps.2780290309
- El Ashry S.H., Nadeem S., Shah M.R., El Kilany Y. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2010**, *101*, 161. doi 10.1016/S0065-2725(10)01005-6
- Shishoo, C.J., Devani, M.B., Ullas, G.V., Ananthan, S., Bhadti, V.S. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 615. doi 10.1002/jhet.5570250247
- Oganisyan, A.Sh., Noravyan, A.S., Karapetyan, A.A., Aleksanyan, M.S., Struchkov, Yu.T. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2001**, *37*, 628. doi 10.1023/A:1011668908331
- Vorobyev, E.V. PhD Thesis, Rostov State University: Rostov-on-the-Don, November 2006.
- Sirakanyan S.N., Geronikaki A., Spinelli D., Hovakimyan A.A., Noravyan A.S. *Tetrahedron.* **2013**, *69*, 10637. doi 10.1016/j.tet.2013.10.015
- Sirakanyan S.N., Spinelli D., Geronikaki A., Kartsev V.G., Hakobyan E.K., Stepanyan H.M., Zuppiroli L.,

- Hovakimyan A.A. *Curr. Org. Chem.* **2017**, *21*, 1227. doi 10.2174/1385272821666170222102400
15. Sirakanyan S.N., Kartsev V.G., Hovakimyan A.A., Noravyan A.S., Shakhhatuni A.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *48*, 1676. doi 10.1007/s10593-013-1192-6
16. Sirakanyan S.N., Spinelli D., Geronikaki A., Kartsev V.G., Panosyan H.A., Ayyazyan A.G., Tamazyan R.A., Frenna V., Hovakimyan A.A. *Tetrahedron.* **2016**, *72*, 1919. doi 10.1016/j.tet.2016.02.048

Synthesis of New *S*-Substituted Derivatives of Five-Membered 1,2,4-Triazolopyrimidines

S. N. Sirakanyan*, E. K. Hakobyan, and A. A. Hovakimyan

Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry of National Academy of Science of Republic of Armenia, Institute of Fine Organic Chemistry of A.L. Mnjoyan, 0014 Armenia, Yerevan, ul. Azatutyun 26
*e-mail: shnrr@mail.ru

Received September 12, 2018

Revised September 20, 2018

Accepted December 4, 2018

The synthesis of five-membered heterocyclic compounds, containing in their structure 1,2,4-triazole ring, based on the 8-hydrazino-5-isobutyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]isoquinoline has been carried out. The study of Dimroth rearrangement in synthesized 1,2,4-triazolo[4,3-*c*]pyrimidine showed that the rearrangement occurs in both acidic and basic media.

Keywords: triazolo[4,3-*c*]pyrimidine, triazolo[1,5-*c*]pyrimidine, isomerization, Dimroth rearrangement, *S*-alkylation