



## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Научная статья

УДК 547.792.9:547.859

doi: 10.17308/sorpchrom.2025.25/12962

### Применение ВЭЖХ-МС анализа в исследовании формилирования 2-алкил-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-онов

Кристина Олеговна Карелина<sup>✉</sup>,

Ирина Сергеевна Зотова, Андрей Юрьевич Потапов

Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия, kristina@ne-karenina.ru<sup>✉</sup>

**Аннотация.** Соединения на основе [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина обладают широким спектром биологической активности. Несмотря на значительный интерес к производным [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина, вопросы их синтеза и модификации остаются актуальными. В частности, формилирование этих соединений недостаточно освещено в литературе. Целью настоящего исследования являлось изучение формилирования по реакции Вильсмайера-Хаака 2-алкил-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-онов с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС).

Формилирование исходных 2-алкил-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-онов осуществляли с применением хлорокси фосфора в среде безводного диметилформамида.

В качестве модельной системы рассмотрена реакционная смесь, полученная в результате формилирования 2,5-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она. При интерпретации результатов ВЭЖХ-МС анализа установлено, что помимо целевого 2,5-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбальдегида, реакционная смесь содержит три продукта неустановленного строения. С помощью метода препаративной колоночной хроматографии было проведено разделение полученной смеси. В качестве неподвижной фазы (НФ) использовался силикагель фракции 60-200 мкм (Россия), в качестве подвижной фазы (ПФ) применялась смесь хлороформ – метанол (20:1). При элюировании полученной смеси было получено четыре фракции. Первая фракция содержала минорную примесь, вторая – мажорную примесь, третья – целевой карбальдегид, четвертая – смесь побочного продукта и карбальдегида. Строение полученных в индивидуальном виде соединений доказаны методами <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР и масс-спектрометрии. Установлено, что 2,5-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбальдегид образуется в ОН-форме, а соединению, соответствующему мажорной примеси, была приписана структура 6-(диметиламино)-2-метил-4Н-циклопента[d][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7,8-диола. Анализ веществ, соответствующих минорной примеси и побочного продукта, не проводился, что связано с трудностью выделения в чистом виде, и значением выхода менее 1%.

Аналогично были получены 7-гидрокси-5-метил-2-этил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбальдегид и 6-(диметиламино)-2-этил-4Н-циклопента[d][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7,8-диол.

**Ключевые слова:** [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин, формилирование, реакция Вильсмайера-Хаака, высокоэффективная жидкостная хроматография, масс-спектрометрия, препаративная колоночная хроматография

**Для цитирования:** Карелина К.О., Зотова И.С., Потапов А.Ю. Применение ВЭЖХ-МС анализа в исследовании формилирования 2-алкил-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-онов // *Сорбционные и хроматографические процессы*. 2025. Т. 25, № 2. С. 231-239. <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2025.25/12962>

Original article

### Application of HPLC-MS analysis in the study of formylation 2-alkyl-5-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine-7(4H)-ones

Kristina O. Karelina<sup>✉</sup>, Irina S. Zotova, Andrey Yu. Potapov

Voronezh State University, Voronezh, Russian Federation, kristina@ne-karenina.ru<sup>✉</sup>

© Карелина К. О., Зотова И. С., Потапов А. Ю., 2025

**Abstract.** Compounds based on [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine have a wide range of biological activity. Despite considerable interest in [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives, the issues of their synthesis and modification remain relevant. In particular, the formylation of these compounds is insufficiently covered in the literature. The purpose of this study was to study the Wilsmeier-Haack reaction formylation of 2-alkyl-5-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine-7(4*H*)-ones using high performance liquid chromatography in combination with mass spectrometry (HPLC-MS).

The initial 2-alkyl-5-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine-7(4*H*)-ones were formylated using phosphorus chloride in anhydrous dimethylformamide medium.

A reaction mixture obtained as a result of the formylation of 2,5-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine-7(4*H*)-one is considered as a model system. When interpreting the results of the HPLC-MS analysis, it was found that in addition to the target 2,5-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine-6-carbaldehyde, the reaction mixture contains three products of unknown structure. The obtained mixture was separated using the method of preparative column chromatography. A silica gel fraction of 60-200 microns (Russia) was used as the stationary phase (NF), and a chloroform-methanol mixture (20:1) was used as the mobile phase (PF). Four fractions were obtained by elution of the resulting mixture. The first fraction contained a minor impurity, the second a major impurity, the third a target carbaldehyde, and the fourth a mixture of by-product and carbaldehyde.

The structure of the individually obtained compounds has been proven by <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR and mass spectrometry. It was found that 2,5-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine-6-carbaldehyde is formed in the OH form, and the structure of 6-(dimethylamino)-2-methyl-4*H*-cyclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine-7,8-diol. The analysis of substances corresponding to the minor impurity and by-product was not carried out, which is due to the difficulty of isolation in pure form and a yield value of less than 1%.

Similarly, 7-hydroxy-5-methyl-2-ethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine-6-carbaldehyde and 6-(dimethylamino)-2-ethyl-4*H*-cyclopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine-7,8-diol were obtained.

**Keywords:** [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine, formylation, Wilsmeier-Haack reaction, high performance liquid chromatography, mass spectrometry, preparative column chromatography

**For citation:** Karelina K.O., Zotova I.S., Potapov A.Yu. Application of HPLC-MS analysis in the study of formylation 2-alkyl-5-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine-7(4*H*)-ones. *Sorbtsionnye i khromatograficheskie protsessy*. 2025. 25(2): 231-239. (In Russ.). <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2025.25/12962>

## Введение

Соединения на основе [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидина привлекают внимание исследователей благодаря широкому спектру биологической активности. Производные триазолопиримидина проявляют антипаразитарную [1], антимикробную [2], противовирусную [3-9], а также противовоспалительную [10] активность. В последние годы появилось значительное число работ, посвященных изучению антипролиферативной активности производных [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидина [11-16]. В агрохимии действующие вещества на основе [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидина также нашли широкое применение. Они проявляют гербицидную [17-19], фунгицидную [20] и инсектицидную [21] активность, демонстрируя высокую эффективность в борьбе с вредителями и болезнями растений.

Несмотря на активное изучение свойств производных [1,2,4]триа-

золо[1,5-*a*]пиримидина, вопросы, связанные с их синтезом и модификацией, остаются актуальными. В частности, формилирование производных [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидина крайне мало освещено в литературе [22, 23]. В связи с этим, целью настоящего исследования являлось изучение формилирования по реакции Вильсмайера-Хаака 2-алкил-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-онов с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС).

## Экспериментальная часть

Общая методика формилирования 2-алкил-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-онов 1a,b. К раствору соответствующего 2-алкил-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она (1a,b) (0.010 моль) в безводном диметилформамиде (5 см<sup>3</sup>) при 0°C и перемешивании по каплям прибавляли 0.016 моль (1.50 см<sup>3</sup>) хлорокиси фосфора. В течение 2 часов смесь нагревали до 65°C

для завершения реакции. После охлаждения реакционную массу выливали на 50 г измельченного льда, нейтрализовали гидрокарбонатом натрия до pH 7. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток кипятили с диметилформамидом и отфильтровывали от неорганических солей (3 порции по 10 см<sup>3</sup>). Фильтрат упаривали при пониженном давлении. Полученную смесь очищали с помощью препаративной колоночной хроматографии. Для этого пробу растворяли в 10 см<sup>3</sup> смеси хлороформ – метанол (20:1) и наносили на фильтр Шотта диаметром 100 мм (Россия), с высотой слоя сорбента 120 мм. В качестве неподвижной фазы (НФ) использовался силикагель фракции 60-200 мкм (Россия), в качестве подвижной фазы (ПФ) применялась смесь хлороформ – метанол (20:1). Для элюирования продукта, соответствующего пику 4, пропускали 50 см<sup>3</sup> смеси хлороформ – метанол (20:1, скорость элюирования 1.4 см<sup>3</sup>/мин). Фракции, содержащие 2-алкил-6-(диметиламино)-4H-циклопента[d][1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-7,8-диолы (3a,b), собирали, пропуская 100 (3a) или 120 (3b) см<sup>3</sup> элюирующей смеси (хлороформ – метанол (20:1), скорость элюирования 1.6 см<sup>3</sup>/мин). Фракции, содержащие 2-алкил-7-гидрокси-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-6-карбальдегиды (2a,b), собирали, пропуская 210 (2a) или 230 (2b) см<sup>3</sup> элюирующей смеси (хлороформ-метанол (20:1), скорость элюирования 1.6 см<sup>3</sup>/мин). Растворитель из полученных фракций упаривали при пониженном давлении, получая в остатке чистые вещества. Первую фракцию, содержащую незначительные количества вещества, соответствующего пику 4, не перерабатывали.

7-Гидрокси-2,5-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-6-карбальдегид (2a): выход 52%, т. пл. 235-237 °С. Светло-желтый порошок. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ, м.д., (J, Гц): 2.49-2.52 (м., 3H, 5-CH<sub>3</sub>+ДМСО-d<sub>6</sub>), 2.82 (с.,

3H, 2-CH<sub>3</sub>), 9.53 (с., 1H, CHO), 13.65 (уш.с., 1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ, м.д.: 14.8, 25.5, 114.2, 139.1, 154.9, 165.0, 167.1, 193.1. Найдено: m/z 193.0720 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено: M+H 193.0720.

7-Гидрокси-5-метил-2-этил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-6-карбальдегид (2b): выход 46%, т. пл. 212-215 °С. Светло-желтый порошок. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ, м.д., (J, Гц): 1.20 (т., 3H, J=7.6, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.44-2.48 (м., 3H, 5-CH<sub>3</sub>+ДМСО-d<sub>6</sub>), 2.60 (к., 2H, J=7.7, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 10.12 (с, 1H, CHO), 13.77 (уш.с., 1H, OH). Найдено: m/z 207.0877 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено: M+H 207.0877.

6-(Диметиламино)-2-метил-4H-циклопента[d][1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-7,8-диол (3a): выход 5%, т. пл. 227-230 °С. Красно-оранжевый порошок. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ, м.д., (J, Гц): 2.41 (с., 3H, CH<sub>3</sub>), 3.51 (с., 6H, 2NCH<sub>3</sub>), 7.52 (с., 1H, CH), 9.20 (с., 2H, NH+OH), 15.53 (уш.с., 1H, OH). Найдено: m/z 248.1142 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено: M+H 248.1143.

6-(Диметиламино)-2-этил-4H-циклопента[d][1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-7,8-диол (3b): выход 7%, т. пл. 195-197 °С. Оранжевый порошок. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ, м.д., (J, Гц): 1.25 (т., 3H, J=7.6, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.74 (к., 2H, J=7.5, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.49 (с., 6H, 2NCH<sub>3</sub>), 7.50 (с., 1H, CH), 9.17 (с, 2H, NH+OH), 15.53 (уш.с., 1H, OH). Найдено: m/z 262.1298 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено: M+H 262.1299.

Для проведения анализа методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) использовалась ПФ состава хлороформ – метанол (20:1). Компоненты ПФ смешивались непосредственно перед анализом, время насыщения камеры составляло 10 минут. Пробоподготовка заключалась в растворении 400 мкг анализируемого образца в 0.5 см<sup>3</sup> смеси хлороформ – метанол (20:1). Хроматографирование проводилось на пластинах для ТСХ TLC Silica gel 60 F<sub>254</sub> (Merck). Объем пробы – 1.0 мкл.

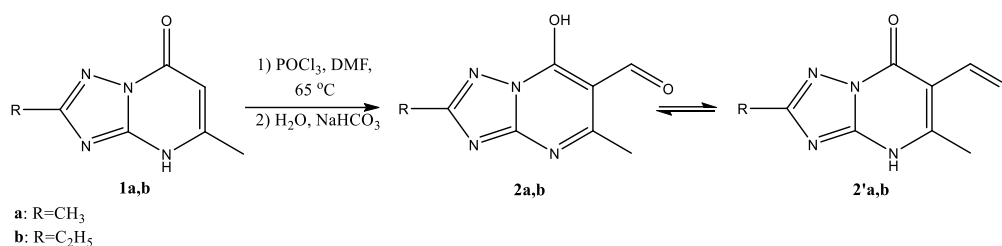


Схема 1

Время анализа 10 минут. Для проявления хроматографических зон пластину помещали в УФ камеру. Все используемые реактивы имели степень чистоты не менее «х.ч.».

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  были зарегистрированы на спектрометрах Bruker AV400 (400 МГц) в  $\text{DMCO-d}_6$ , внутренний стандарт – остаточные сигналы протонов  $\text{DMCO-d}_6$  (2.50 м.д.), Bruker DRX500 (500 МГц) в  $\text{DMCO-d}_6$ , внутренний стандарт – ТМС. ВЭЖХ-МС анализ проводился на приборе Agilent Technologies 1260 infinity (США) с масс-детектором Agilent 6230 TOF LC/MS (времяпролетный детектор масс высокого разрешения, производства США), метод ионизации – двойное электрораспыление (dual-ESI). Запись и регистрация сигналов проводилась в положительной полярности; небулайзер ( $\text{N}_2$ ) 20 psig, газ-осушитель ( $\text{N}_2$ ) 6  $\text{cm}^3/\text{мин}$ , 325°C; диапазон обнаружения масс составляет 50-2000 Дальтон. Напряжение на капилляре 4.0 кВ, фрагментаторе +191 В, скиммере +66 В, OctRF 750 В. Условия хроматографирования: колонка Poroshell 120 EC-C18 (4.6x50 мм; 2.7 мкм). Градиентное элюирование: ацетонитрил/вода (0.1% муравьиной кислоты); скорость потока 0.4  $\text{cm}^3/\text{мин}$ . Программное обеспечение для обработки результатов исследований – MassHunter Workstation/Data Acquisition V.06.00. Температуры плавления определены на аппарате Stuart SMP30 (Великобритания).

### Обсуждение результатов

Формилирование 2-алкил-5-метил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-онов (1a,b) проводили по методу Вильсмайера-Хаака с применением хлорокиси

фосфора в среде безводного диметилформамида. По окончании реакции (контроль по ТСХ) полученную смесь выливали на измельченный лед и обрабатывали гидрокарбонатом натрия. Целевая реакция процесса представлена на схеме 1.

На рис. 1 приведена хроматограмма реакционной смеси, полученной в результате формилирования 2,5-диметил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она (1a). Наряду с пиком 2, соответствующим по массе протонированного иона целевому 2,5-диметил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбальдегиду (2a), присутствуют пики трех побочных продуктов реакции. Примеры масс-спектров приведены на рис. 2-5. Для установления строения целевого карбальдегида (2a), а также побочных продуктов реакции было необходимо выделить полученные соединения в индивидуальном виде.

Методом ТСХ установлено, что при применении в качестве ПФ смеси хлороформ – метанол (20:1) хроматографическая зона вещества, соответствующего пику 1, находится на линии старта, тогда как значения  $R_f$  для карбальдегида (2a), и веществ, соответствующих пикам 3 и 4, составляют  $0.33 \pm 0.02$ ,  $0.72 \pm 0.02$  и  $0.98 \pm 0.02$ , соответственно. На основании полученных хроматографических данных можно предположить, что значительная разница  $R_f$  свидетельствует о целесообразности применения колоночной хроматографии для выделения продуктов в чистом виде.

Нами найдено, что применение силикагеля в качестве НФ на колонке диаметром 100 мм и высотой слоя сорбента 120 мм

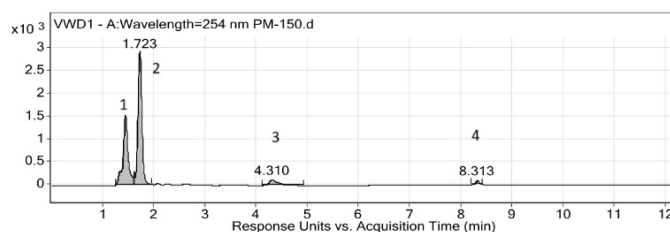


Рис. 1. Интегрированная сканированная хроматограмма реакционной смеси.

Fig. 1. Integrated scanned chromatogram of the reaction mixture.

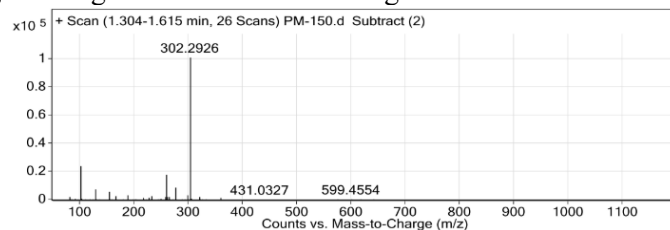


Рис. 2. Масс-спектр, соответствующий пику 1

Fig. 2. The mass spectrum corresponding to peak 1

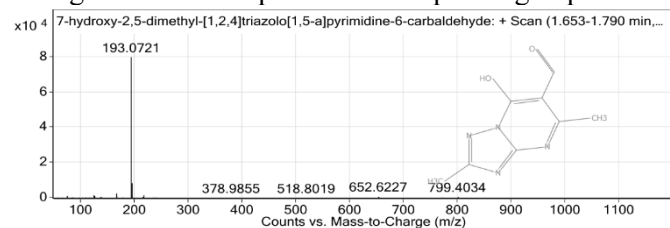


Рис. 3. Масс-спектр, соответствующий пику 2

Fig. 3 The mass spectrum corresponding to peak 2

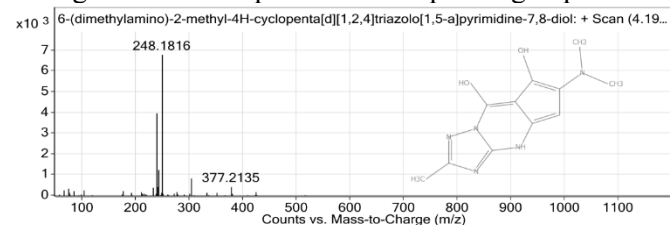


Рис. 4. Масс-спектр, соответствующий пику 3

Fig. 4. The mass spectrum corresponding to peak 3

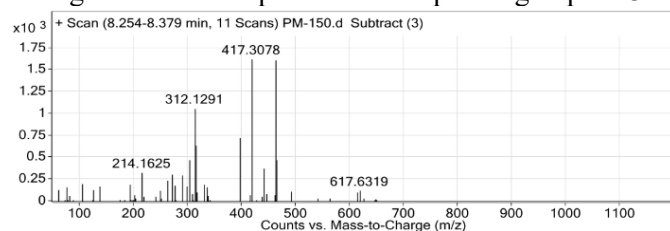


Рис. 5 Масс-спектр, соответствующий пику 4

Fig. 5 The mass spectrum corresponding to peak 4

позволяет индивидуализировать 2,5-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбальдегид (2а) и соединение соответствующее пику 3 с выходами 52 и 5% соответственно. Для этого, после нанесения на сорбент раствора разделяемой смеси в системе хлороформ – метанол

(20:1) вымывали продукт, соответствующий пику 4, элюентом того же состава, до отсутствия его наличия в элюате (контроль по ТСХ). Расход смеси хлороформ – метанол (20:1) составил 50 см<sup>3</sup>. Затем аналогично выделяли побочное соединение, соответствующее пику 3 и 2,5-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-

карбальдегид (2а). При этом установлено, что для выделения побочного соединения, соответствующего пику 3, и карбальдегида (2а) расход смеси хлороформ – метанол (20:1) составил 100 и 230 см<sup>3</sup> соответственно. Примеры результатов ВЭЖХ анализа очищенных таким образом веществ приведены на Рис. 6-7.

Строение полученных в индивидуальном виде соединений доказаны методами <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР и масс-спектрометрии. Так, в спектре <sup>1</sup>H ЯМР 2,5-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбальдегида (2а) наблюдается характерный сигнал протона формильной группы в виде синглета при 9.53 м.д. Кроме того, в области 13.65 м.д. присутствует сигнал протона в виде уширенного сигнала, что свидетельствует в пользу образования 2,5-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбальдегида в ОН-форме (2а). В спектре <sup>13</sup>C ЯМР при 193.1 м.д. наблюдается сигнал, характерный для атома углерода альдегидной группы.

Спектр соединения, соответствующего пику 3, содержит сигнал протона гидроксильной группы в виде уширенного сигнала при 15.53 м.д., в области 9.20 м.д. наблюдается синглет, который можно отнести к протонам NH- и OH-групп. Синглет протона СН-группы цикlopentanового фрагмента проявляется

при 7.52 м.д. Кроме того, в области 3.51 м.д. наблюдается синглет, соответствующий протонам двух метильных групп при атоме азота. На основании полученных данных, этому соединению была приписана структура 6-(диметиламино)-2-метил-4H-циклопента[d][1,2,4]триазоло-[1,5-а]пиримидин-7,8-диола (3а) (схема 2).

Дальнейший анализ веществ, соответствующих пикам 1 и 4, не проводился, что связано с трудностью индивидуализации (пик 1), и значением выхода менее 1% (пик 4).

Аналогичным образом был получен 5-метил-2-этил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбальдегид (2b) и 6-(диметиламино)-2-этил-4H-циклопента[d][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7,8-диол (3b) с выходами 46 и 7% соответственно. Установлено, что для выделения 6-(диметиламино)-2-этил-4H-циклопента[d]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7,8-диола (3b) и 5-метил-2-этил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбальдегида (2b) расход смеси хлороформ – метанол (20:1) составил 120 и 210 см<sup>3</sup> соответственно.

Строение полученных в индивидуальном виде соединений (2b и 3b) доказаны методами <sup>1</sup>H ЯМР и масс-спектрометрии. В спектре <sup>1</sup>H ЯМР 7-гидрокси-5-метил-2-этил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-

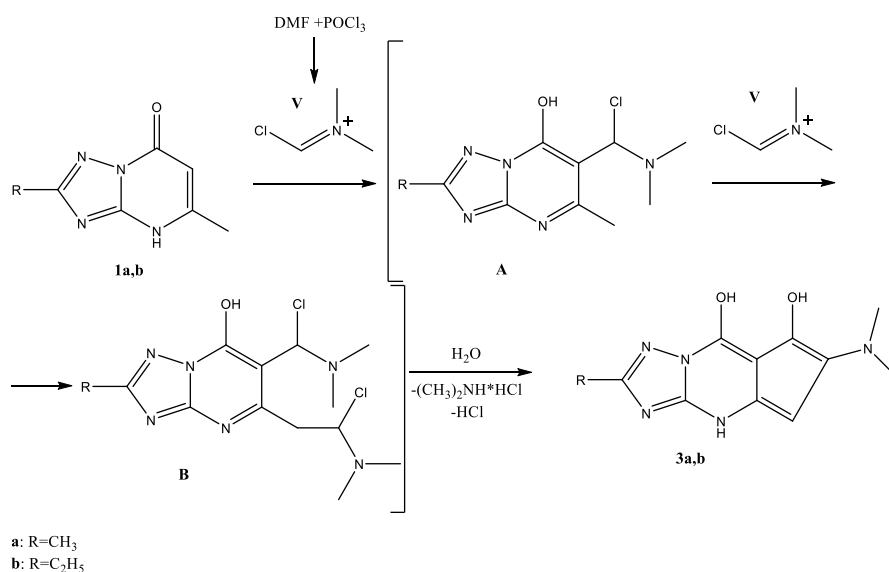


Схема 2

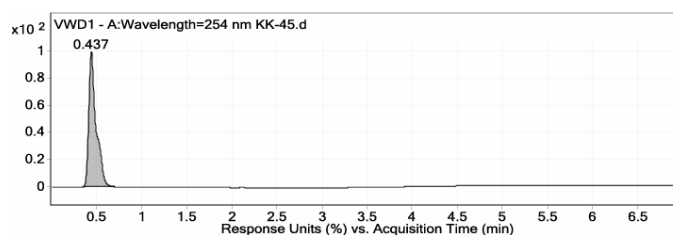


Рис. 6. Интегрированная сканированная хроматограмма, соответствующая пику 2 после очистки методом колоночной хроматографии на силикагеле

Fig. 6. Integrated scanned chromatogram corresponding to peak 2 after purification by column chromatography on silica gel

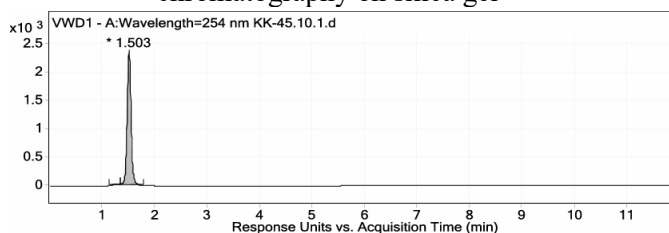


Рис. 7. Интегрированная сканированная хроматограмма, соответствующая пику 3 после очистки методом колоночной хроматографии на силикагеле

Fig. 7. Integrated scanned chromatogram corresponding to peak 3 after purification by column chromatography on silica gel

карбальдегида (2b) присутствуют сигналы протонов формильной и гидроксильной групп в виде синглета при 10.12 м.д. и уширенного сигнала при 13.77 соответственно В спектре 6-(диметиламино)-2-этил-4H-циклопента[d][1,2,4]-триазоло[1,5-a]пиримидин-7,8-диола (3b) наблюдаются характерные сигналы, подтверждающие его структуру. Уширенный сигнал при 15.53 м.д. соответствует протону гидроксильной группы. В области 9.17 м.д. зарегистрирован синглет, который может быть отнесен к протонам NH-и OH-фрагментов. Синглет протона СН-группы цикlopentanового фрагмента проявляется при 7.50 м.д. Сигнал, соответствующий протонам двух метильных групп при атоме азота, наблюдается в области 3.49 м.д. и имеет вид синглета.

Вероятный путь реакции, представленный на схеме 2, предполагает последовательную двойную атаку исходного 2-алкил-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-она (1) иминиевым катионом (V), образующимся в условиях реакции Вильсмайера-Хаака, с образованием интермедиатов (А) и (В). Дальнейшая внутримолекулярная циклизация ин-

термедиата (В), сопровождающаяся отщеплением диметиламина и хлороводорода, приводит к конечным продуктам реакции 6-(диметиламино)-2-R-4H-циклопента[d][1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-7,8-диолам (3).

### Закключение

Таким образом, с помощью ВЭЖХ-МС и <sup>1</sup>H ЯМР анализа установлено, что реакционные смеси, полученные в результате формилирования 2-алкил-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-онов (1a,b) по реакции Вильсмайера-Хаака, помимо 2-алкил-7-гидрокси-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-6-карбальдегидов (2a,b) и 2-алкил-6-(диметиламино)-4H-циклопента[d][1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-7,8-диолов (3a,b) содержат 2 побочных продукта не установленного строения. Разработан препаративный метод индивидуализации 2-алкил-7-гидрокси-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-6-карбальдегидов (2a,b) и 2-алкил-6-(диметиламино)-4H-циклопента[d][1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-7,8-диолов (3a,b), основанный на препаративной колоночной хроматографии.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет известных финансовых конфликтов интересов или личных отношений, которые

могли бы повлиять на работу, представленную в этой статье.

### Список литературы/References

1. Martin-Montes A., Jimenez-Falcao S., Gomez-Ruiz S., Marin C., Mendez-Arriaga J.M. First-row transition 7-oxo-5-phenyl-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine metal complexes: antiparasitic activity and release studies. *Pharmaceuticals*, 2023; 16(10): 1380. <https://doi.org/10.3390/ph16101380>
2. Al-Wahaibi L.H., Rabea S.M., Mahmoud M.A., Youssif B.G.M., Brase S., Abdel-Aziz S.A. Synthesis and antimicrobial evaluation of new 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine-based derivatives as dual inhibitors of bacterial DNA gyrase and DHFR. *ACS Omega*, 2024; 9(47): 47261-47273. <https://doi.org/10.1021/acsomega.4c08365>
3. Massari S., Nannetti G., Desantis J., Muratore G., Sabatini S., Manfroni G., Mercorelli B., Cecchetti V., Palu G., Cruciani G., Loregian A., Goracci L., Tabarrini O. A broad anti-influenza hybrid small molecule that potently disrupts the interaction of polymerase acidic protein-basic protein 1 (PA-PB1) subunits. *J. Med. Chem.*, 2015; 58(9): 3830-3842. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00012>
4. Pismataro M.C., Felicetti T., Bertagnin C., Nizi M.G., Bonomini A., Barreca M.L., Cecchetti V., Jochmans D., De Jonghe S., Neyts J., Loregian A., Tabarrini O., Massari S. 1,2,4-Triazolo[1,5-*a*]pyrimidines: Efficient one-step synthesis and functionalization as influenza polymerase PA-PB1 interaction disruptors. *Eur. J. Med. Chem.*, 2021; 221: 113494. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113494>
5. Massari S., Bertagnin C., Pismataro M.C., Donnadio A., Nannetti G., Felicetti T., Di Bona S., Nizi M.G., Tensi L., Manfroni G., Loza M.I., Sabatini S., Cecchetti V., Brea J., Goracci L., Loregian A., Tabarrini O. Synthesis and characterization of 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine-2-carboxamide-based compounds targeting the PA-PB1 interface of influenza A virus polymerase. *Eur. J. Med. Chem.*, 2021; 209: 112944. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112944>
6. Deev S.L., Yasko M.V., Karpenko I.L., Korovina A.N., Khandazhinskaya A.L., Andronova V.L., Galegov G.A., Shestakova T.S., Ulomskii E.N., Rusinov V.L., Chupakhin O.N., Kukhanova M.K. 1,2,4-Triazoloazine derivatives as a new type of herpes simplex virus inhibitor. *Bioorg. Chem.*, 2010; 38(6): 265-270. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2010.09.002>
7. Li H., Linton A., Tatlock J., Gonzalez J., Borchardt A., Abreo M., Jewell T., Patel L., Drowns M., Ludlum S., Goble M., Yang M., Blazel J., Rahavendran R., Skor H., Shi S., Lewis C., Fuhrman S. Allosteric inhibitors of hepatitis C polymerase: discovery of potent and orally bioavailable carbon-linked dihydropyrones. *J. Med. Chem.*, 2007; 50(17): 3969-3972. <https://doi.org/10.1021/jm0704447>
8. Huang B., Li C., Chen W., Liu T., Yu M., Fu L., Sun Y., Liu H., De Clercq E., Pannecouque C., Balzarini J., Zhan P., Liu X. Fused heterocycles bearing bridgehead nitrogen as potent HIV-1 NNRTIs. Part 3: optimization of [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine core via structure-based and physicochemical property-driven approaches. *Eur. J. Med. Chem.*, 2015; 92: 754-765. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.01.042>
9. Desantis J., Massari S., Corona A., Astolfi A., Sabatini S., Manfroni G., Palazzotti D., Cecchetti V., Pannecouque C., Tramontano E., Tabarrini O. 1,2,4-Triazolo[1,5-*a*]pyrimidines as a novel class of inhibitors of the HIV-1 reverse transcriptase-associated ribonuclease H activity. *Molecules*, 2020; 25(5): 1183. <https://doi.org/10.3390/molecules25051183>
10. Zhang T.Y., Li C.S., Li P., Bai X.Q., Guo S.Y., Jin Y., Piao S.J. Synthesis and evaluation of ursolic acid-based 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines derivatives as anti-inflammatory agents. *Mol. Divers.*, 2022; 6(1): 27-38. <https://doi.org/10.1007/s11030-020-10154-7>
11. Huo J.L., Wang S., Yuan X.H., Yu B., Zhao W., Liu H.M. Discovery of [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines derivatives as potential anticancer agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 2021; 211: 113108. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.113108>
12. Yang F., Yu L.Z., Diao P.C., Jian X.E., Zhou M.F., Jiang C.S., You W.W., Ma W.F., Zhao P.L. Novel [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives as potent antitubulin agents: Design, multicomponent synthesis and antiproliferative activities. *Bioorg. Chem.*, 2019; 92:



103260. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103260>
13. Mohamed H.S., Amin N.H., El-Saadi M.T., Abdel-Rahman H.M. Design, synthesis, biological assessment, and in-Silico studies of 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives as tubulin polymerization inhibitors. *Bioorg. Chem.*, 2022; 121: 105687. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.105687>
14. Huo X.S., Jian X.E., Ou-Yang J., Chen L., Yang F., Lv D.X., You W.W., Rao J.J., Zhao P.L. Discovery of highly potent tubulin polymerization inhibitors: Design, synthesis, and structure-activity relationships of novel 2,7-diaryl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines. *Eur. J. Med. Chem.*, 2021; 220: 113449. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113449>
15. Chen L., Ji T.Y., Huo X.S., Zeng Z.Y., Ye W.X., Dai C.C., Zhang Y.Q., You W.W., Zhao P.L. Rational design, synthesis and biological evaluation of novel 2-(substituted amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines as novel tubulin polymerization inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 2022; 244: 114864. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114864>
16. Yang F., Yu L.Z., Diao P.C., Jian X.E., Zhou M.F., Jiang C.S., You W.W., Ma W.F., Zhao P.L. Novel [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives as potent antitubulin agents: Design, multicomponent synthesis and antiproliferative activities. *Bioorg. Chem.*, 2019; 92: 103260. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103260>
17. Chen C.N., Lv L.L., Ji F.Q., Chen Q., Xu H., Niu C.W., Xi Z., Yang G.F. Design and synthesis of N-2,6-difluorophenyl-5-methoxyl-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine-2-sulfonamide as acetohydroxyacid synthase inhibitor. *Bioorg. Med. Chem.*, 2009; 17(8): 3011-3017. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.03.018>
18. Tang W., Shi D.Q. Synthesis and herbicidal activity of O,O-dialkyl N-[2-(5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-2-yloxy)benzoxyl]-1-amino-1-substitutedbenzyl phosphonates. *J. Heterocyclic Chem.*, 2010; 47(1): 162-166. <https://doi.org/10.1002/jhet.292>
19. Ma Y.C., Yu Y.H., Hou G.F., Huang J.H., Gao J.S. Synthesis, crystal structure and herbicidal activity of a series of [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine-2-sulfonamide compounds. *Heterocycles*, 2016; 92(5): 829-843. <https://doi.org/10.3987/com-16-13415>
20. Chen Q., Zhu X.L., Jiang L.L., Liu Z.M., Yang G.F. Synthesis, antifungal activity and CoMFA analysis of novel 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 2008; 43(3): 595-603. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.04.021>
21. Han L.R., Cheng L., Hu D.S., Chen Q.W., Han L., Xu T.M., Liu X.H., Wu N.J. Design, synthesis and biological activities of 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine-7-amine derivatives bearing 1,2,4-oxadiazole motif. *J. Heterocyclic Chem.*, 2023; 60(2): 241-251. <https://doi.org/10.1002/jhet.4576>
22. Lippmann E., Strauch P., Tenor E., Thomas E.. Patent DD, no. 264439, 1989.
23. Lipson V.V., Svetlichnaya N.V., Borodina V.V., Shirobokova M.G., Desenko S.M., Musatov V.I., Shishkina S.V., Shishkin O.V., Zubatyuk R.I. Formylation of 4,7-dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines using Vilsmeier-Haack conditions. *J. Heterocyclic Chem.*, 2012; 49(5): 1019-1025. <https://doi.org/10.1002/jhet.875>

### Информация об авторах / Information about the authors

**К.О. Карелина** – магистрант кафедры органической химии, Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

**И.С. Зотова** – магистрант кафедры органической химии, Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

**А.Ю. Потапов** – д.х.н., доцент кафедры органической химии, Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

**K.O. Karelina** – master's student, Department of the Organic Chemistry, Voronezh State University, Voronezh, Russian Federation, e-mail: [kristina@ne-karenina.ru](mailto:kristina@ne-karenina.ru)

**I.S. Zotova** – master's student, Department of the Organic Chemistry, Voronezh State University, Voronezh, Russian Federation, e-mail: [zotova@chem.vsu.ru](mailto:zotova@chem.vsu.ru)

**A.Yu. Potapov** – grand Ph.D, Associate Professor of the Department of Organic Chemistry, Voronezh State University, Voronezh, Russian Federation, e-mail: [pis-tones@mail.ru](mailto:pis-tones@mail.ru)

Статья поступила в редакцию 10.03.2025; одобрена после рецензирования 15.04.2025; принята к публикации 16.04.2025.

The article was submitted 10.03.2025; approved after reviewing 15.04.2025; accepted for publication 16.04.2025.