

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого  
Президента России Б.Н. Ельцина»  
Химико-технологический институт  
Кафедра органической и биомолекулярной химии

На правах рукописи

Ляпустин Даниил Николаевич

6-НИТРО-4,7-ДИГИДРОАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИМИДИНЫ. НОВЫЕ ПУТИ  
СИНТЕЗА, ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, БИОЛОГИЧЕСКАЯ  
АКТИВНОСТЬ

1.4.3. Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Научный руководитель  
доктор химических наук,  
профессор, Уломский Евгений Нарциссович

Екатеринбург – 2023

## Оглавление

Введение .....	4
Глава 1. Литературный обзор .....	8
1.1 6-Нитроазоло[1,5- <i>a</i> ]пиримидины .....	8
1.2. $\alpha$ -Амино-нитроалкены (ANE) .....	11
1.2.1. Взаимодействие с электрофилами .....	11
1.2.2. Взаимодействие с нуклеофилами .....	14
1.2.3. Восстановление двойной связи .....	17
1.2.4. Реакции циклообразования .....	18
1.2.5. Другие реакции .....	23
1.3. 1-Нитро-2,2-замещенный этилен .....	25
1.3.1. Реакции циклообразования .....	25
1.3.2. Синтез изоксазолов .....	40
1.3.3. Синтезы с элиминированием нитрогруппы .....	42
1.3.4. Реакции по СН-связи .....	44
1.3.5. Другие реакции .....	47
Глава 2. Обсуждение результатов .....	49
2.1. Разработка метода синтеза 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5- <i>a</i> ]пиримидинов .....	49
2.2. Исследование механизма образования 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5- <i>a</i> ]пиримидинов .....	58
2.2.1. Мультикомпонентная реакция при катализе кислотой Льюиса .....	58
2.2.2. Мультикомпонентная реакция при катализе кислотой Брендстеда .....	62
2.3. Алкилирование 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5- <i>a</i> ]пиримидинов .....	66
2.4. Окисление 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5- <i>a</i> ]пиримидинов .....	70
2.5. СК2 ингибирование и противоопухолевая активность 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5- <i>a</i> ]пиримидинов .....	77
2.5.1. Актуальность проводимого исследования .....	77
2.5.2. СК2 ингибирование .....	80
2.5.3. Противоопухолевая активность .....	83

Глава 3. Экспериментальная часть .....	86
3.1 Химическая часть .....	86
3.2 Биологические эксперименты .....	111
Заключение.....	117
Список сокращений.....	118
Список литературы.....	119

## Введение

### Актуальность и степень разработанности темы исследования

Исследования в органической химии, как и в любой другой естественной науке, прежде всего разделяются на фундаментальные и прикладные. Актуальность фундаментальных исследований обуславливается получением новых основополагающих знаний, исследованием законов природы и материи. В то же время, прикладные исследования, опираясь на фундаментальные, направлены на создание и совершенствование новых материалов и технологий. Это способствует повышению уровня жизни человека, решению экологических и гуманитарных проблем и т. д. Одним из способов повышения уровня жизни человека, который предлагает органическая химия, является поиск и разработка новых лекарственных препаратов.

Исследуя рынок современных лекарств, можно отметить, что большинство соединений являются гетероциклами. Более того, множество азотсодержащих гетероциклов необходимы для существования живых организмов. Например, пурины и пиримидины являются основными структурными компонентами нуклеиновых кислот и участвуют в качестве мономеров-предшественников при биосинтезе РНК и ДНК, а также выполняют функции универсальных источников энергии. Вследствие такого высокого значения пуринов для организма, для поиска биологически активных молекул нередко рассматриваются изостеры пуринов – азоло[1,5-*a*]пиримидины, имеющие аналогичную инденовую структуру с тем же минимальным набором гетероатомов. Соединения этого класса проявляют широкий спектр биологической активности и уже несколько десятков лет продаются в аптеках. С другой стороны, малоисследованным производным таких молекул являются 6-нитроазоло[1,5-*a*]пиримидины. Арсенал синтетических подходов к их получению с начала века практически не пополнился новыми примерами. Несмотря на это, имеющиеся литературные данные свидетельствуют о больших перспективах применения этих соединений в качестве препаратов против различных вирусов, сепсиса и опухолей. Таким образом, поиск новых методов синтеза нитросодержащих азолопиримидинов, а также способов их модификации представляется актуальной задачей.

**Целью работы** является разработка нового метода синтеза 6-нитроазоло[1,5-*a*]пиримидинов, исследование их строения, свойств и возможностей практического применения.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

- ❖ Провести аналитический обзор литературы по способам получения 6-нитроазоло[1,5-*a*]пиримидинов;

- ❖ Провести аналитический обзор литературы по химическим свойствам нитросодержащих синтетических эквивалентов (NSE);
- ❖ Разработать синтетический подход, включающий возможность получения полизамещенных азоло[1,5-*a*]пиримидинов;
- ❖ Исследовать химические, физико-химические и биологические свойства полученных соединений;
- ❖ Рассмотреть перспективы использования полученных соединений.

#### **Научная новизна и теоретическая значимость:**

- ❖ Разработан новый мультикомпонентный подход к синтезу 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов, а также исследованы особенности реакционного пути процесса;
- ❖ Разработана методика алкилирования 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов, а также установлены ограничения этой реакции;
- ❖ Разработана методика окисления 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов, а также опровергнуты литературные данные, указывающий на невозможность проведения этой реакции. На основании квантово-химических, синтетических и электрохимических экспериментов предположены теоретические особенности ароматизации таких гетероциклов;
- ❖ Исследованы противоопухолевые свойства полученных соединений, а также сделаны выводы с точки зрения закономерности структура/активность.

#### **Практическая значимость работы:**

- ❖ Получен ряд новых 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов для поиска новых низкомолекулярных противоопухолевых препаратов. Помимо этого, разработанный метод синтеза этих соединений вносит вклад в прикладные аспекты синтеза нитрогетероциклов;
- ❖ Исследована реакция *N*-алкилирования 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов. Полученные результаты можно рассматривать как разработку базовых условий для создания неприродных нуклеозидов на основе исследуемых соединений;
- ❖ Исследована методика окисления 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов. Полученные таким образом соединения имеют широкий потенциал для дальнейшей модификации с целью создания лекарственных препаратов;
- ❖ Полученные соединения проявили противоопухолевую активность, что не только свидетельствует о перспективности расширения ряда рассматриваемых гетероциклов для поиска высокоактивных и низкотоксичных производных, но и указывает

на перспективность дальнейшего биологического исследования окисленных и алкилированных структур.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

В ходе написания диссертации проводился анализ современной литературы по теме исследования, применялся значительный объем классических методов синтеза, выделения и очистки соединений. Для доказательства чистоты и структуры полученных соединений применялись традиционные физико-химические (температура плавления, элементный анализ), спектральные методы (ЯМР, ИК) и хроматографические методы. Также для установления структуры ряда новых соединений применялся метод РСА.

### **Положения, выносимые на защиту:**

- ❖ Разработка метода синтеза 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов и исследование теоретических аспектов реакции;
- ❖ Разработка метода алкилирования 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов;
- ❖ Разработка метода окисления 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов;
- ❖ Исследование противоопухолевой активности 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов.

**Личный вклад соискателя** заключался в поиске, анализе и систематизации литературных данных, определении синтетической стратегии и планировании синтеза. Автор принимал непосредственное участие в обработке и интерпретации полученных результатов, в решении возникающих концептуальных проблем, предложении механистических гипотез, а также в написании публикаций.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием современных физико-химических методов исследования, применением сертифицированного оборудования в центрах коллективного пользования УрФУ и Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, а также хорошей воспроизводимостью экспериментальных результатов.

Основные результаты были представлены на конференциях: Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения» (Красновидово, 2019 г.); XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Санкт-Петербург, 2019 г.); IV Conference «Modern Synthetic Methodologies for Creating Drugs and Functional Materials» (Екатеринбург, 2020 г.); Первая Всероссийская Школа по Медицинской Химии для Молодых Ученых "MedChemSchool 2021" (Новосибирск, 2021 г.); 5-я Российская конференция МедХим-Россия 2021 (Волгоград, 2022 г.).

**Публикации.** Основное содержание диссертационного исследования изложено в 4 статьях в журналах, индексируемых библиографическими базами Scopus и Web of Science, определенных ВАК РФ, а также в 5 тезисах международных и всероссийских конференций.

### **Благодарность**

Автор выражает глубокую и искреннюю благодарность коллективу кафедры Органической и Биомолекулярной Химии ХТИ УрФУ, в частности, научному руководителю д.х.н, проф. Е.Н. Уломскому, чл.-корр. РАН В.Л. Русинову, академику РАН О.Н. Чупахину, за научное руководство и помощь в проведении исследований и подготовке работы, к.х.н. С.К. Котовской за постоянное внимание и помощь в работе и к.х.н. В.В. Федотову за неоценимую помощь в проведении исследований, поиске новых идей и обсуждении результатов; сотрудникам лаборатории комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов в составе ЦКП УрФУ (зав. лаб. к.х.н. О.С. Ельцов) за проведение экспериментов ЯМР, старшему научному сотруднику лаборатории координационных соединений ИОС УрО РАН А.В. Щепочкину за проведение электрохимических исследований, младшему научному сотруднику лаборатории высокоэнтропийных сплавов Института Металлургии УрО РАН И.А. Балякину за проведение квантово-химических расчетов, сотрудникам ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» под руководством академика РАН, д.м.н., проф. А.А. Спасова и сотрудникам ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им первого Президента России Б. Н. Ельцина» под руководством к.м.н., доц. В.В. Мелехина за проведение биологических испытаний, а также группе рентгеноструктурного анализа ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН Центра коллективного пользования УрО РАН «Спектроскопия и анализ органических соединений» (руководитель группы к.х.н. П.А. Слепухин) за проведение рентгеноструктурного анализа.

\*\*\*\*

Результаты получены в рамках выполнения Государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, № FEUZ-2023-0021 (Н687/42Б.325/23).

## Глава 1. Литературный обзор

### 1.1 6-Нитроазоло[1,5-*a*]пиримидины

Среди множества классов органических соединений гетероциклы, пожалуй, являются наиболее разносторонней. Область их применения ограничивается в основном фантазией современных ученых. С точки зрения биологического проявления, в природе повсеместно встречаются азотсодержащие гетероциклы, необходимые для поддержания жизни множества живых организмов. Важным классом таких соединений являются природные пурины, поскольку они участвуют в синтезе РНК и ДНК и являются универсальными источниками энергии. Несмотря на то, что производные пуринов и нуклеозидов на их основе самостоятельно используются в медицинской практике, широкий прикладной характер имеют также и изостеры пуринов – азоло[1,5-*a*]пиримидины.

Среди них находят применение соединения с привлекательными фотофизическими свойствами[1–4], металлокомплексы[5–7], а также лекарственные препараты и клинически перспективные молекулы в отношении сахарного диабета[8–10], вирусов[11–13], бактерий[14,15], неврологических[16,17] и опухолевых заболеваний[18–23], болезни Альцгеймера[24–26] и др.

В то же время, перспективной и более узкой группой соединений являются 6-нитроазоло[1,5-*a*]пиримидины[27]. В отличие от множества других азоло[1,5-*a*]пиримидинов, нитросодержащие производные исследованы менее широко. Однако, благодаря нитрогруппе, разнообразие их свойств ничуть не меньше. Так, с точки зрения биологической активности, эти соединения проявляют противовирусные[28,29] и противосептические свойства[30,31], антиоксидантную[32,33] и противоопухолевую[34] активность, антигликирующее действие[35], а с синтетической точки зрения нитрогруппа служит не только крипто-формой аминогруппы для создания азолоанеллированных пуринов[36–38], но и, например, открывает пути для модификации молекулы различными нуклеофилами[39,40].

Как было отмечено выше, 6-нитроазоло[1,5-*a*]пиримидины в литературе исследованы довольно скудно. В основном это обуславливается ограниченностью синтетических подходов к их построению. В общем смысле подходов всего два – взаимодействие аминазолов с нитросодержащими синтетическими эквивалентами и нитрование азоло[1,5-*a*]пиримидиновой матрицы.

Одним из применяемых синтетических эквивалентов является нитромалоновый диальдегид **Л2**. В своих работах Rusinov и коллеги в 1986 г, а затем и в некоторых других публикациях, показали[41–44], что взаимодействие аминазолов **Л1** с натриевой солью **Л2** при комнатной температуре в условиях разбавленной минеральной кислоты приводит к



образованию азоло[1,5-*a*]пиримидинов ЛЗ (Схема Л1). Несмотря на простоту проведения самой реакции, недостатками являются как труднодоступность субстрата Л2, так возможность вариативности заместителей лишь в азольном кольце.

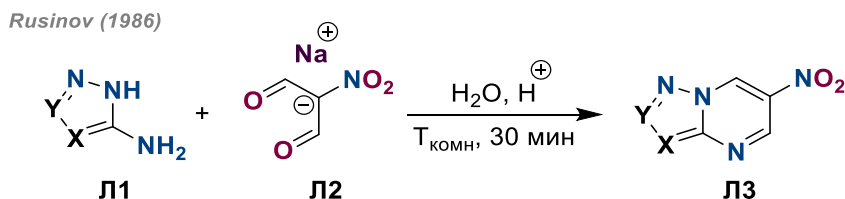


Схема Л1

Та же группа авторов осуществила синтез 6-нитроазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-онов Л6. Реакция протекала по схожей модели по типу [3 + 3] конденсации 1,3-диэлектрофила и 1,3-динуклеофила между аминоазолами Л1, но с участием уже другого синтетического эквивалента – этоксиметилнитроуксусного эфира Л4 (Схема Л2)[45]. Первоначально в процессе сплавления образуется азолилакрилат Л5, который далее способен циклизоваться в искомый гетероцикл под действием карбоната натрия[31]. Тем не менее, данная методика по-прежнему позволяет варьировать заместитель только в азольном кольце. Позднее данный процесс проводили при нагревании в эквимольной смеси уксусной кислоты и пиридина для увеличения выхода реакции (Схема Л2)[46].

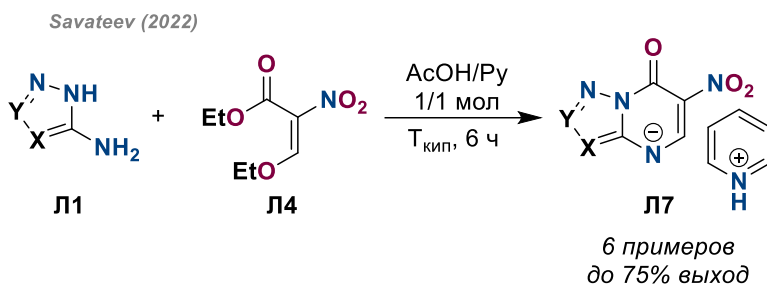
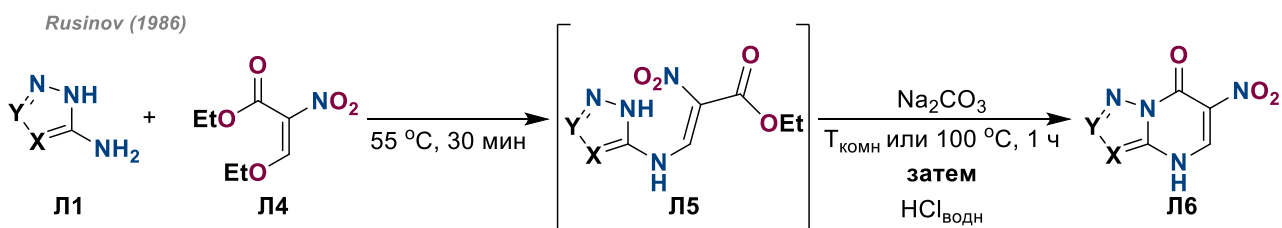
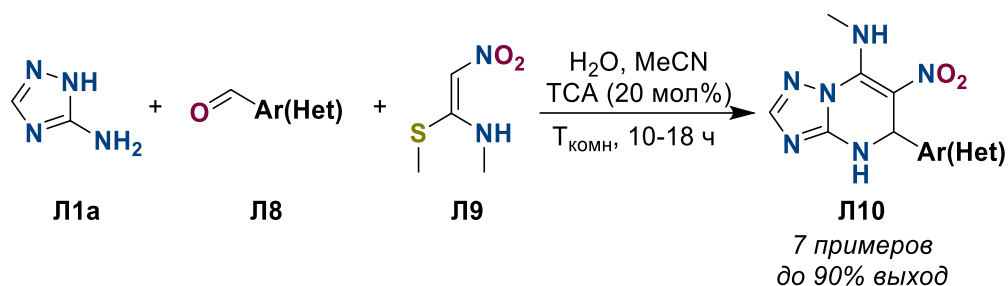


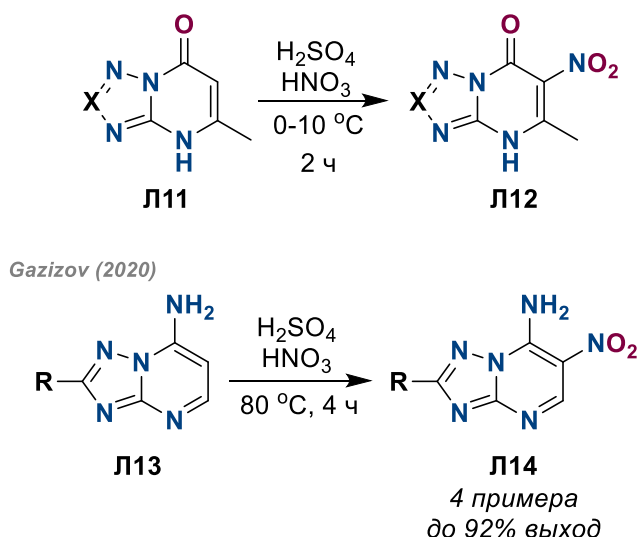
Схема Л2

В 2020 году в работах Safari и Kogami был впервые использован еще один нитросодержащий синтетический эквивалент – 1-метиламино-1-метилтио-2-нитроэтилен Л9. Реакция проводилась между аминотриазолом Л1, альдегидами Л8 и субстратом Л9 в водном ацетонитриле при катализе трихлоруксусной кислотой (Схема Л9)[34,47]. В этом случае в продукте можно варьировать заместители во всех необходимых положениях, однако авторы для данной реакции исследовали только возможность вовлечения различных ароматических и гетероароматических альдегидов.



### Схема Л3

На сегодняшний день это все известные примеры, описывающие получение 6-нитроазоло[1,5-*a*]пиримидинов синтонным способом. Что касается прямого нитрования, то известно, что 5-метилтриазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-оны **L11** подвергаются нитрованию в смеси азотной и серной кислот в интервале температур от 0 до 10 °С (Схема Л4)[31,35,46,48]. Серьезным ограничением данного метода является то, что нитрование способно затрагивать различные заместители в триазольном кольце. Для производных 7-амино-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов **L12** описано нитрование в аналогичной смеси кислот, однако температура реакции в этом случае составляет 80 °С (Схема Л4)[38].



### Схема Л4

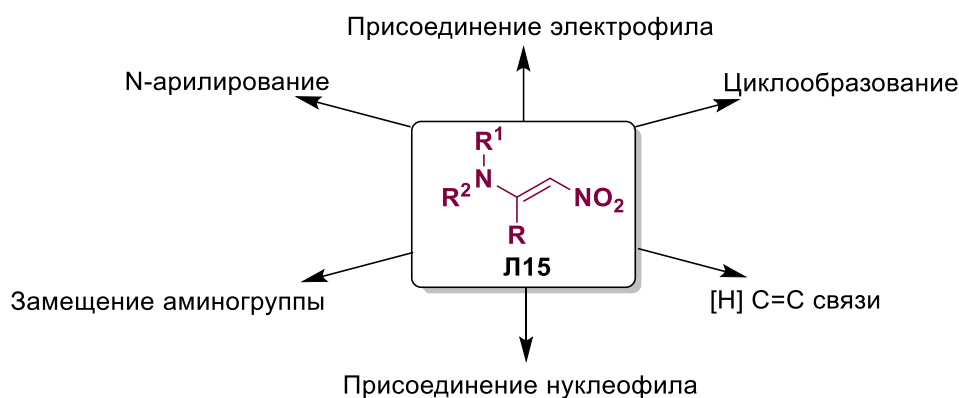
Как мы видим, область применения 6-нитроазоло[1,5-*a*]пиримидинов несоизмеримо больше, чем количество методов их синтеза. Соответственно, актуальность поиска новых синтетических подходов к данной группе гетероциклических соединений не вызывает сомнений. Также вполне очевидно, что для построения нитропроизводных необходимо применять именно синтонный подход, основывающийся на применении нитросодержащих синтетических эквивалентов, поскольку прямое нитрование азоло[1,5-*a*]пиримидинов имеет значительное число ограничений.

По этой причине дальнейшее рассмотрение методов синтеза более широкого ряда азоло[1,5-*a*]пиримидинов вряд ли в этом случае целесообразно: во-первых, такая работа

проводилась недавно в соответствующих обзорах[49–51], а во-вторых, введение нитрогруппы в молекулу нередко является нетривиальным процессом, который необходимо исследовать отдельно. В этой связи представляется более логичным рассмотрение химических свойств нитроалкеновых субстратов, поскольку их синтетический потенциал в синтезе искомым гетероциклов еще не полностью раскрыт.

## 1.2. $\alpha$ -Амино-нитроалкены (ANE)

Одними из малоисследованных, но разнообразных по химическим свойствам NSE являются пуш-пульные  $\alpha$ -аминонитроалкены. По своему строению ANE являются химическим эквивалентом  $\alpha$ -нитрокетонов, что обуславливает такие их реакции, как взаимодействие с нуклеофилами и электрофилами. Сравнительно малое количество упоминаний данной группы соединений в литературе по всей видимости связано с невысоким разнообразием методов синтеза таких структур. Основные способы модификации ANE представлены на Рисунке Л1.



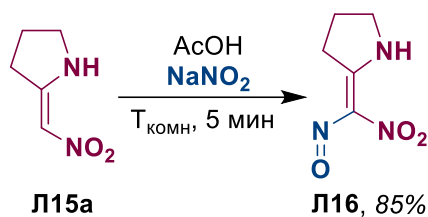
**Рисунок Л1.** Возможные способы модификаций соединений Л15

Важнейшим элементом, ответственным за химические свойства ANE, является возможность имино-енаминной таутомерии при  $\text{R}^1 = \text{H}$ . В этом случае  $\text{C}$ -атом смежный с нитрогруппой и  $\text{NH}$ -группа становятся доступными для модификации различными электрофилами. В остальных случаях функционализация  $\text{C}$ -атома наблюдается только при катализе переходными металлами или в окислительных системах.

### 1.2.1. Взаимодействие с электрофилами

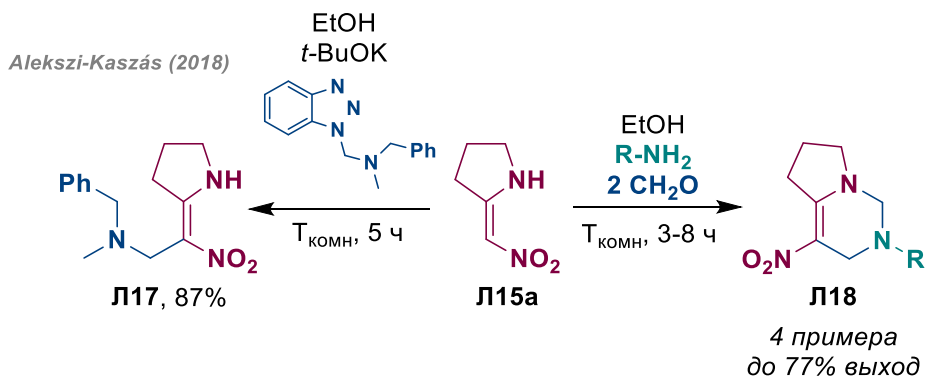
В 2020 году Pilipecz и коллеги[52] провели нитрозирование нитрометиленипирролидин-2-ила Л15 для изучения химических свойств 2-нитро-2-нитрозометиленипирролидина Л16 (Схема Л5). Реакция проходит всего за несколько минут, а также авторы отмечают, что продукт Л16 разлагается за сутки хранения при комнатной температуре. Однако при хранении в холодильнике вещество способно существовать больше недели.

Pilipecz (2020)



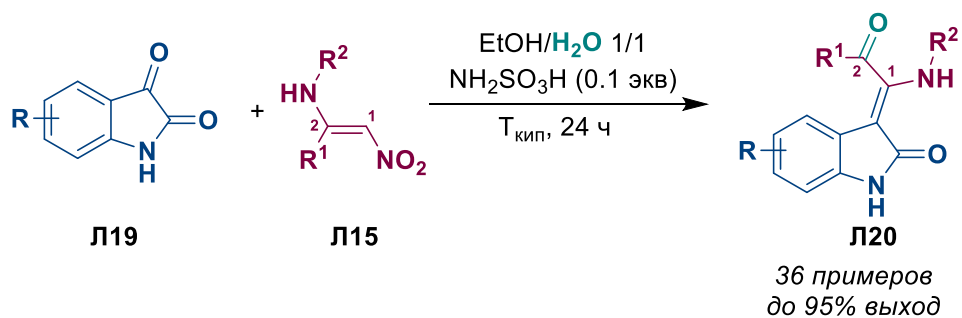
### Схема Л5

Для этого же NSE Л15 группой Alekszi-Kaszás была исследована реакция Манниха с C-электрофилами[53]. Использование двойного количества формальдегида (35% формалин) и первичного ароматического амина приводило к образованию 4-нитро-1,2,3,5,6,7-гексагидропирроло[1,2-с]пиримидинов Л18 (Схема Л6). Первоначально атаке электрофилом подвергается именно C-атом, связанный с нитрогруппой, что было продемонстрировано на примере взаимодействия NSE Л15 с алкилированным бензотриазолом.

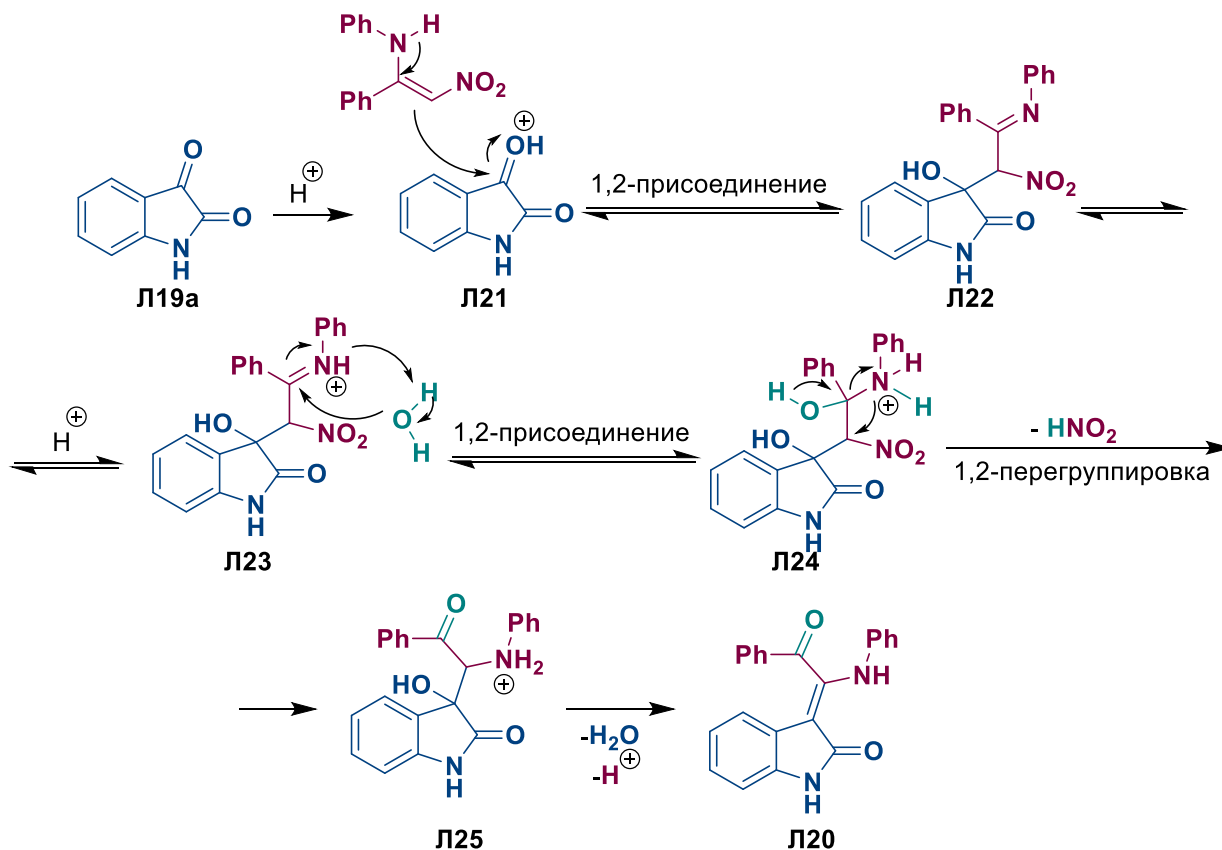


### Схема Л6

Группой Zhang в 2020 году было установлено[54], что взаимодействие ANE Л1 в кислых условиях с карбонильной группой изатина приводит к беспрецедентному для данной группы NSE разрыву обеих C–N связей (Схема Л7). Авторы предполагают, что первоначально происходит обратимое присоединение ANE к изатину при катализе сульфаминовой с образованием аддукта Л22. Далее под действием кислоты к иминному фрагменту аддукта Л23 присоединяется молекула воды. Затем в интермедиате Л24 происходит отщепление молекулы азотистой кислоты, а также 1,2-миграция аминного фрагмента с образованием продукта перегруппировки Л25. Наконец, структура Л29 претерпевает депротонирование и дегидратацию, давая продукт реакции Л20.

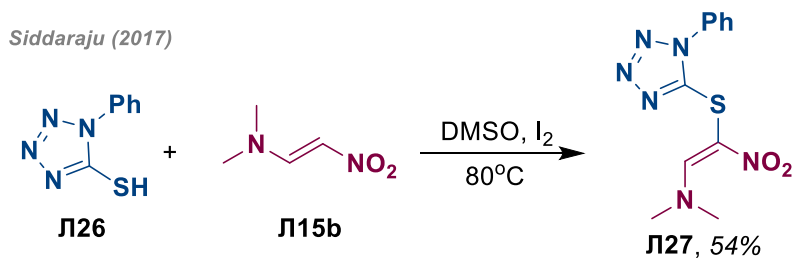


## Предполагаемый механизм



## Схема Л7

В 2017 году Siddaraju был описан[55] единственный пример реакции 1-диметиламино-2-нитроалкена Л156 с генерируемой *in situ* частицей, содержащей связь S-I. Предполагается, что ANE Л15 взаимодействует с 1-фенилтетразол-5-тиолом Л26 при нагревании в DMSO в присутствии йода с образованием сульфида Л27 (Схема Л8).



*Предполагаемый механизм*

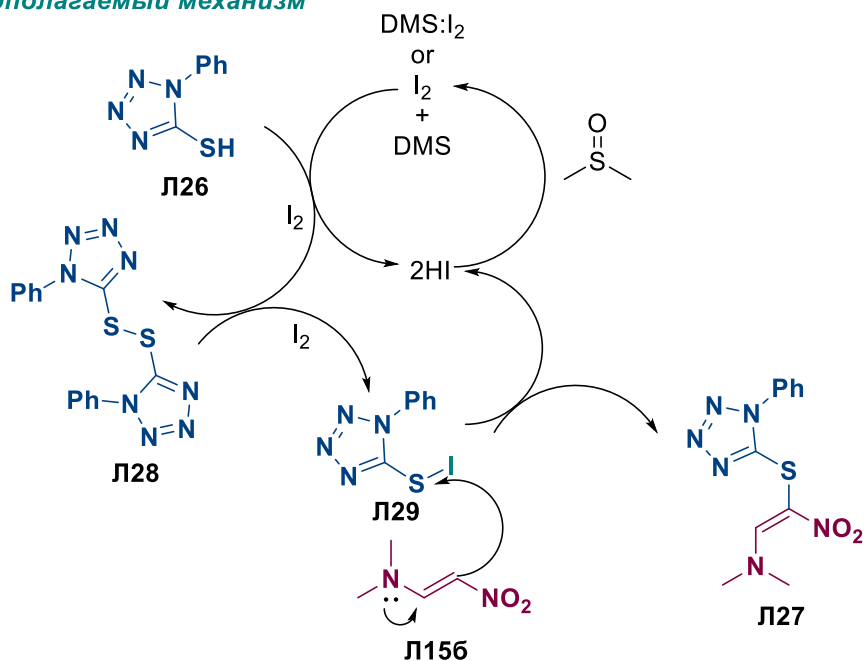


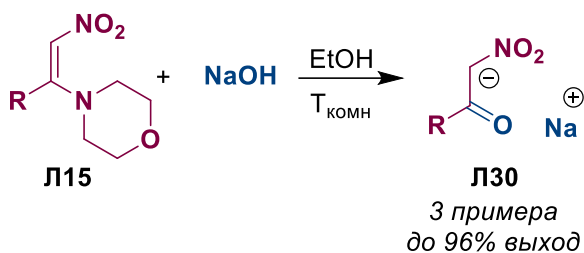
Схема Л8

На основании контрольных экспериментов авторы установили, что первоначально 1-фенилтетразол-5-тиол Л26 реагирует с йодом с образованием димера Л28 и HI. Полученный димер Л28 взаимодействует с йодом с образованием промежуточного соединения Л29, содержащего S-I-связь. Нуклеофильное замещение иодида енамином приводит к получению продукта Л27. В дальнейшем йод регенерируется взаимодействием HI с DMSO и каталитический цикл повторяется.

*1.2.2. Взаимодействие с нуклеофилами*

Одной из реакций, демонстрирующих взаимопревращение ANE и НК, является взаимодействие ANE со щелочами. Rusinov и коллеги показали, что реакция 1-морфолино-2-нитроалкенов Л15 с гидроксидом натрия в спирте при комнатной температуре приводит к образованию соответствующих натриевых солей  $\alpha$ -нитрокарбонильных соединений Л30 (Схема Л9). В литературе описано множество методов получения таких кетонов, однако, описываемый синтез из ANE появился в литературе сравнительно недавно[56]. Несмотря на то, что этот способ является одним из наиболее простых для получения стабильной формы нитроуксусного альдегида, недостатком метода можно выделить ограниченность структурных модификаций ANE Л15.

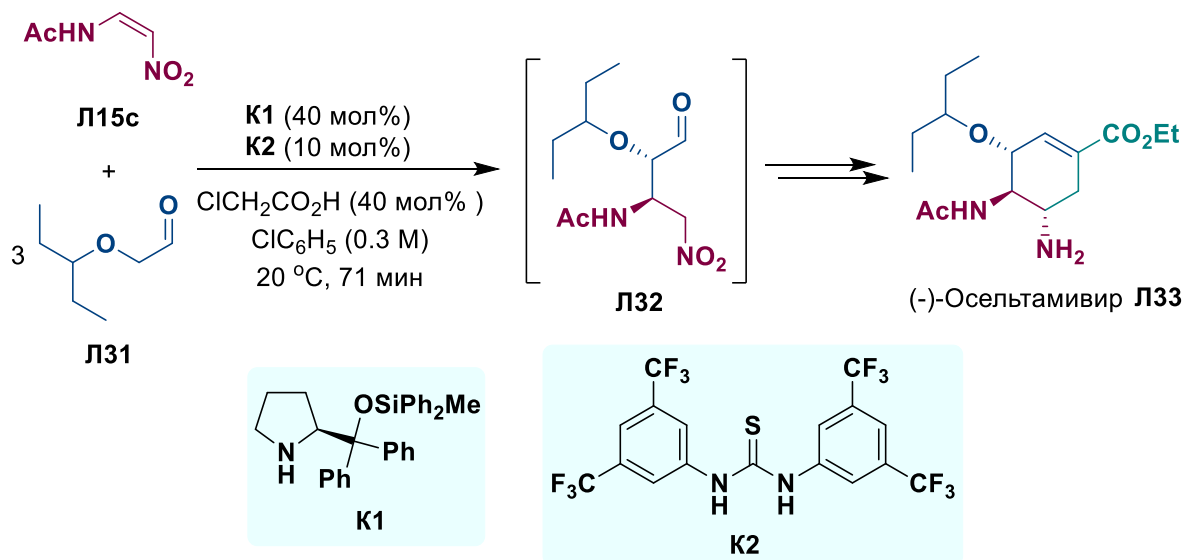
Rusinov (2020)



### Схема Л9

Электрофильный центр в ANE прохирален, и для реакций присоединения нуклеофила подразумевается появление в структуре как минимум одного хирального центра. Поэтому работы, связанные с подобным типом реакций, нередко включают в себя разработку стереоселективных методов синтеза. Osawara и Hayashi[57], например, усовершенствовали методику получения препарата Tamiflu<sup>®</sup> в проточном реакторе. На Схеме Л10 представлена только первая реакция, непосредственно подходящая для данного обзора. Несмотря на то, что все синтезы в описанной схеме проходят последовательно без выделения полупродуктов, авторы всё же исследовали каждую реакцию отдельно и определили, что при использовании модифицированного катализатора Hayashi-Jørgensen **K1** и 1,3-бис(3,5-бис(трифторметил)фенил)тиомочевины **K2** энантиомерный избыток *N*-((2*R*,3*S*)-1-нитро-4-оксо-3-(пентан-3-илокси)бутан-2-ил)ацетамида **Л32** на первой стадии составляет 97%.

Osawara (2017)



### Схема Л10

Реакция Михаэля с  $\alpha$ -СН-кислотным атомом карбонильных соединений также исследовалась на предмет получения стереоселективных аддуктов с аналогичным предыдущему примеру пирролидиновым катализатором **K4** (Метод Б, Схема Л11)[58] и

оптически активной тиомочевинной **К3** (Метод А, Схема Л11)[59]. При взаимодействии 2-(2-нитровинил)изоиндолин-1,3-диона **Л15г** с альдегидами и кетонами **Л34** в зависимости от реакционных условий получают различные стереоизомеры.

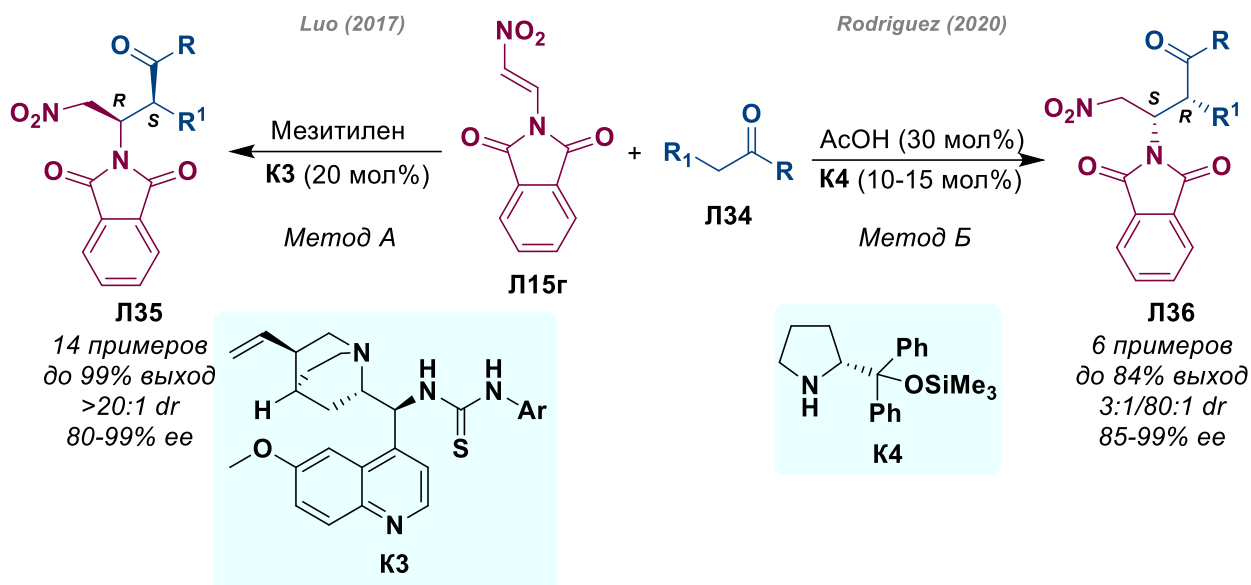


Схема Л11

В литературе также упоминается[60] реакция ANE **Л37** с реактивом Гриньяра, в которой аминогруппа практически количественно замещается C-нуклеофилом в тетрагидрофуране (Схема Л12).

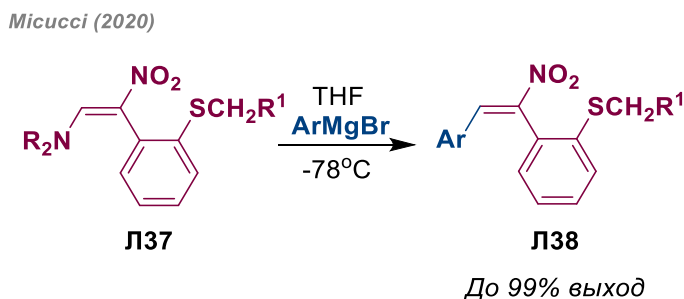


Схема Л12

Одно из распространенных применений ANE является введение нитровинилового фрагмента в индолы **Л39** для дальнейшего синтеза биологически активных соединений [61–64]. Процедуру в основном проводят в хлористом метилена в присутствии TFA с использованием, как правило, аминонитроалкена **Л15b** (Схема Л13).

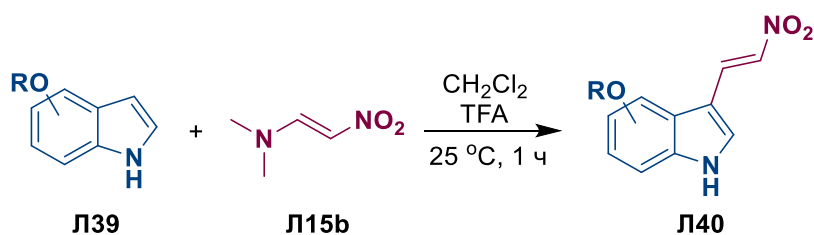


Схема Л13



Роль трифторуксусной кислоты в этой реакции заключается, по всей видимости, в активации ANE. Однако, данные по использованию других кислот в подобной реакции или детальные исследования механизма в этих работах отсутствуют.

### 1.2.3. Восстановление двойной связи

Гидрирование ANE по двойной связи, как и присоединение нуклеофила, приводит к образованию хирального центра. Соответственно, в зависимости от применения получаемых структур, можно получать как *R*- и *S*-изомеры, так и рацемат, если нет необходимости в получении стереоселективного продукта. Так, Brenna и коллеги в 2017[65] впервые описали биовосстановление ANE при помощи фермента (редуктазы) с высокими выходами (до 88%) и энантиоселективностью (до 99%). При восстановлении посредством Old Yellow Enzymes 3 (OYE3) основным продуктом является *R*-изомер (Схема Л14). Получению *S*-изомеров в литературе также посвящено несколько публикаций. Например, Gao и коллеги провели восстановление водородом в присутствии ацетата никеля и (*S*)-бинапина (Схема Л14)[66]. Данная методика выделяется отличной стереоселективностью и конверсией. Применение проточного реактора для восстановления ANE в присутствии органокатализатора на основе тиомочевины и дигидропиримидина было подробно описано Pirola и коллегами[67]. Авторы оптимизировали методику проведения процесса, а также описали дальнейшее восстановление нитрогруппы в условиях того же проточного реактора. Упоминается также восстановление нитроенаминов в присутствии дигидропиримидина и полиэтиленгликолевого органокатализатора группой Zhang[68]. Авторы оценивают характеристику энантиомерной чистоты получаемых продуктов без установления абсолютной конфигурации (Схема Л14).

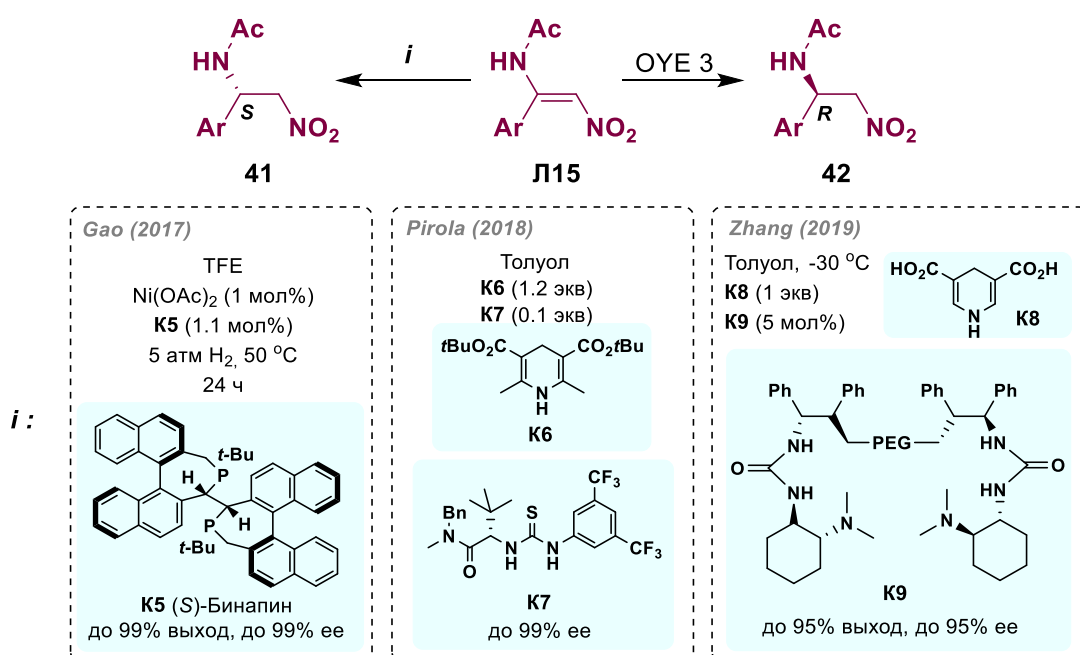
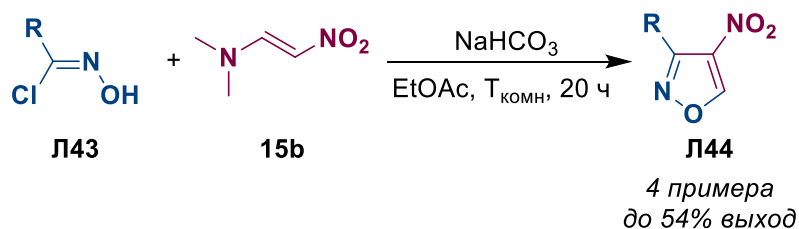


Схема Л14

#### 1.2.4. Реакции циклообразования

Chalyk и коллеги в 2018 году опубликовали[69] работу по циклоприсоединению ANE Л15b к галогеноксиму Л43 с целью получения 4-нитроизоксазолов Л44 (Схема Л15). Механизм, предложенный авторами, предполагает взаимодействие галогеноксима Л43 бикарбонатом натрия с получением нитрилоксида Л45. Далее интермедиат Л45 вступает в перициклическую реакцию с 1-диметиламино-2-нитроалкеном, завершающуюся ароматизацией системы.

Chalyk (2018)



Предполагаемый механизм

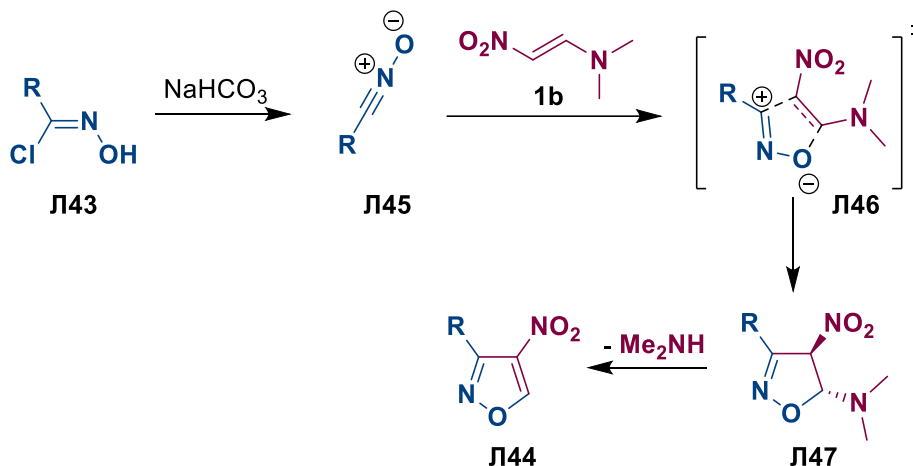
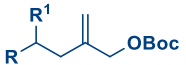
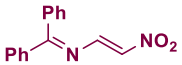
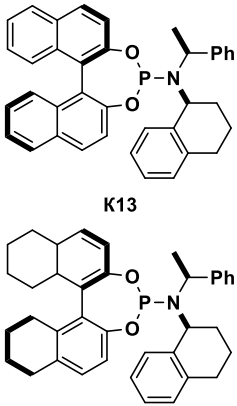

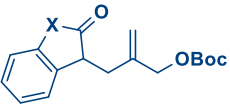
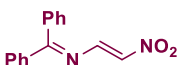
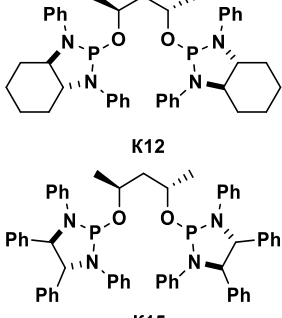
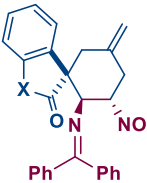
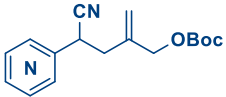
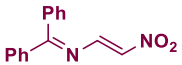
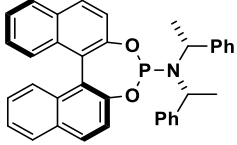
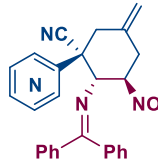


Схема Л15

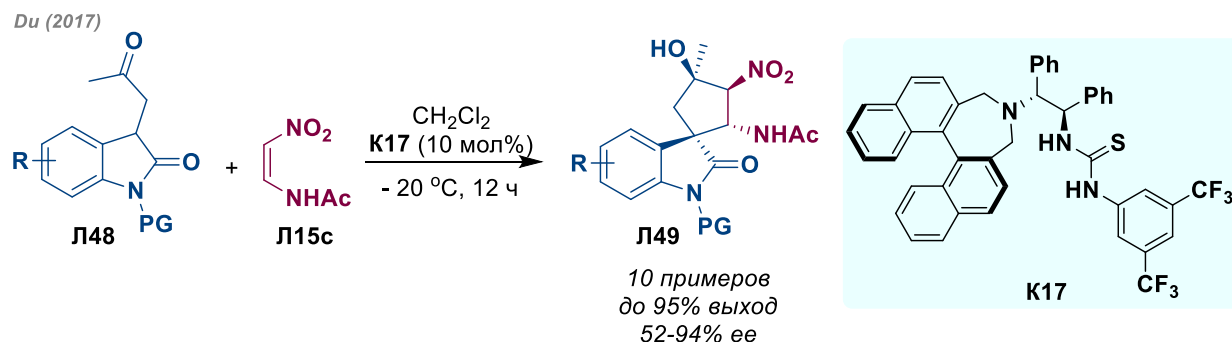
Целая серия работ группы В. Trost посвящена синтезу 1-нитро-2-аминоциклопентанов (Таблица Л1, № 1-6) и 1-нитро-2-аминоциклогексанов (Таблица Л1, № 7-9). В основном авторами работ рассматривается вариативность субстратов и влияние катализатора на стереоселективность процессов. Во всех случаях используются палладиевые катализаторы и фосфорсодержащие лиганды.

Таблица Л1. Синтез нитросодержащих циклопентанов и циклогексанов на основе ANE Л15

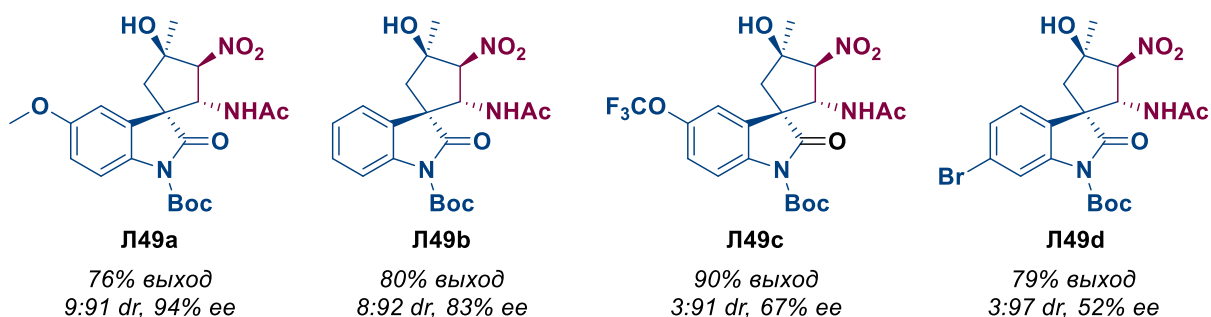
№	Субстрат	ANE	Условия реакции и выходы	Лигандная система	Продукт
1			Толуол, Ag Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (2.5 мол%) <b>K10</b> (10 мол%) 4 °С, 4 ч[70] (до 95% выход dr > 20:1, до 92% ee)		
2			1,4-Диоксан <b>K11</b> (5 ммол%) <b>K12</b> (6 ммол%) 50 °С, 12 ч[71] (73% выход dr > 20:1, 94% ee)		
3			1,4-Диоксан Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> •CHCl <sub>3</sub> (2.5 мол%) <b>K12</b> (6 мол%) 50 °С, 12 ч[72] (до 94% выход dr > 15:1, до 99% ee)		
4			1,4-Диоксан [Pd(cinnamyl)Cp] (2 мол%) <b>K12</b> (3 мол%), В(ОEt) <sub>3</sub> (15 мол%) Et <sub>2</sub> ВОМе (15 мол%) 60 °С, 1 ч[73] (95% выход, dr 13:1, 88% ee)		
5			Толуол [CpPd(η <sup>3</sup> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> )] (5 мол%) <b>K12</b> (6 мол%) 23 °С, 20 ч[74] (до 90% выход от 3.7:1 до 20:1 dr, до 99% ee)		
6			Толуол Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (2.5 мол%) <b>K13</b> (12 ммол%) Т <sub>комн</sub> , 24 ч[75] (до 80% выход dr > 15:1, до 91% ee)		

7			<p>Толуол  <math>\text{Pd}_2(\text{dba})_3</math> (1.0-2.5 мол%)  <b>K13</b> (12 ммол%) или <b>K14</b> (4 ммол%)  4 °С, 24 ч[75]  (до 94% ВЫХОД  от 2.0:1 до 15:1 dr, до 95% ee)</p>	 <p>K13 K14</p>	
8			<p>Толуол  <math>\text{Pd}_2(\text{dba})_3</math> (2.5 мол%)  X = O, <b>K12</b> (6 мол%)  X = NR<sup>1</sup>, <b>K15</b> (6 мол%)  Т<sub>комн.</sub>, 24 ч[75]  (до 81% ВЫХОД  от 2.3:1 до 15:1 dr, до 93% ee)</p>	 <p>K12 K15</p>	
9			<p>Толуол  <math>\text{Pd}_2(\text{dba})_3</math> (2.5 ммоль%)  <b>K16</b> (12 ммол%)  4 °С, 24 ч[75]  (до 92% ВЫХОД  от 1.2:1 до 15:1 dr, до 95% ee)</p>	 <p>K16</p>	

Для получения спироиндолов **Л49** в работе Du применялся [76] оптически активный катализатор на основе тиомочевины (Схема Л16). Энантиомерная селективность в зависимости от применяемых субстратов сильно различалась. Напротив, диастереоселективность характеризуется хорошими показателями.

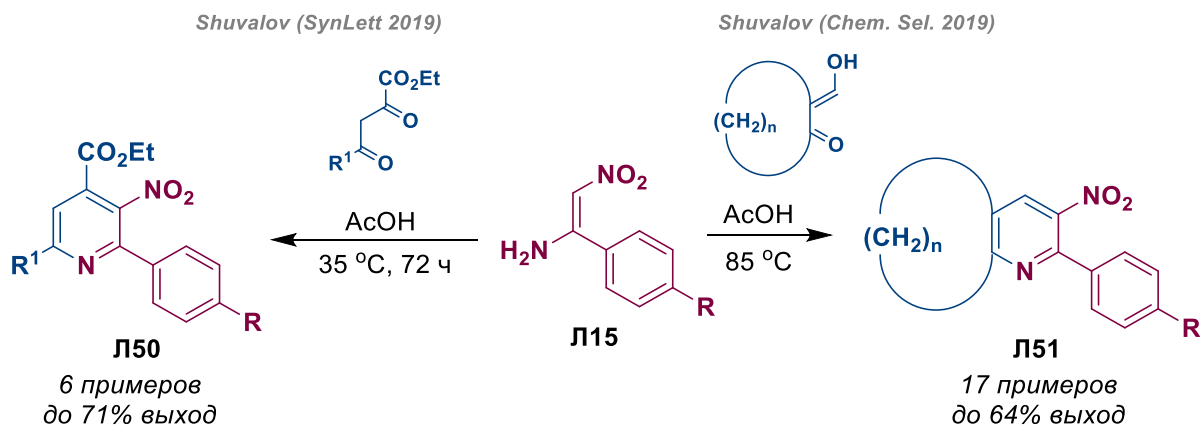


#### Избранные примеры



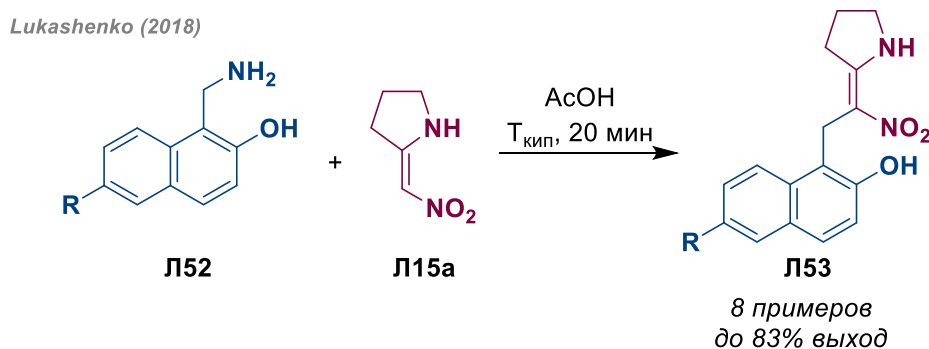
#### Схема Л16

В 2019 году появилось две публикации Shuvalov [77,78] о взаимодействии ANE с 1,3-дикарбонильными соединениями с получением различных 3-нитропиридинов **Л50**, **Л51**. В первой работе [77] описывается только реакция нитроенаминов **Л15** с гидроксиметиленциклогексаноном при нагревании без растворителя, а во второй [78] был значительно расширен ряд исходных карбонильных соединений. Синтез проводили уже в уксусной кислоте для увеличения выхода реакции (Схема Л17). Помимо этого, авторы провели реакцию ANE с  $\alpha,\gamma$ -дикетокарбоксилатом также уксусной кислоте.



#### Схема Л17

Lukashenko и коллеги описали[79] взаимодействие ANE с промежуточной диеновой структурой Л54, которая образуется в результате нагревания в уксусной кислоте 1-((диметиламино)метил)нафталин-2-олов Л52. Авторы предполагают, что реакция протекает по пути [4 + 2] циклоприсоединения, однако образующаяся циклическая система Л55 в конечном итоге раскрывается с образованием продукта реакции Манниха Л53 (Схема Л18).



*Предполагаемый механизм*

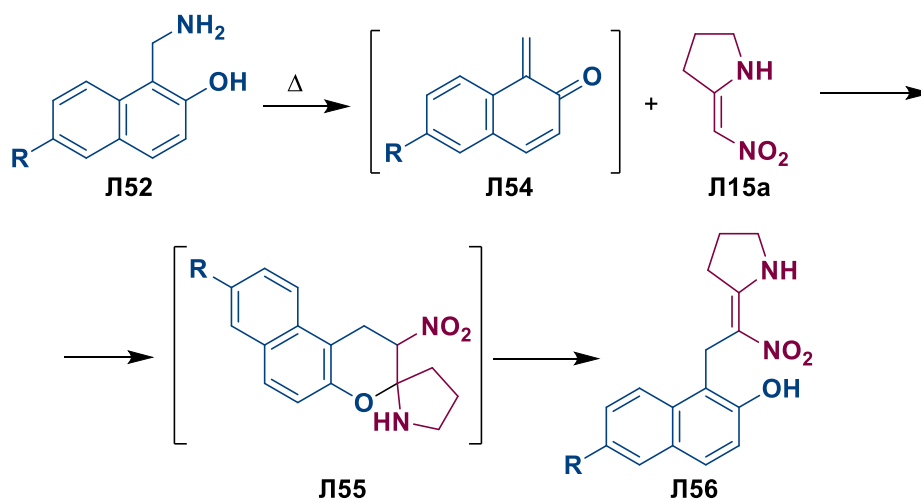
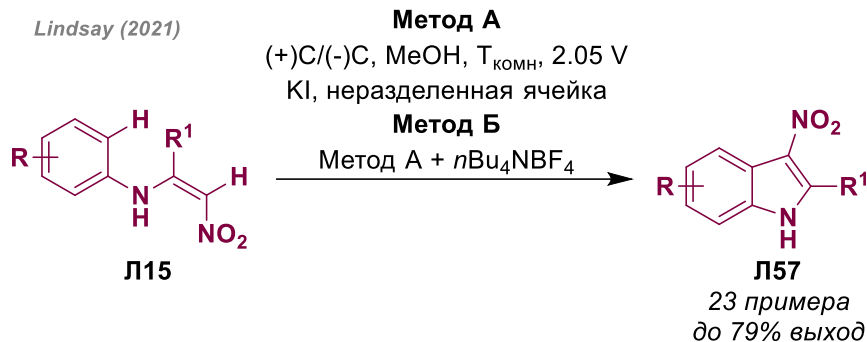
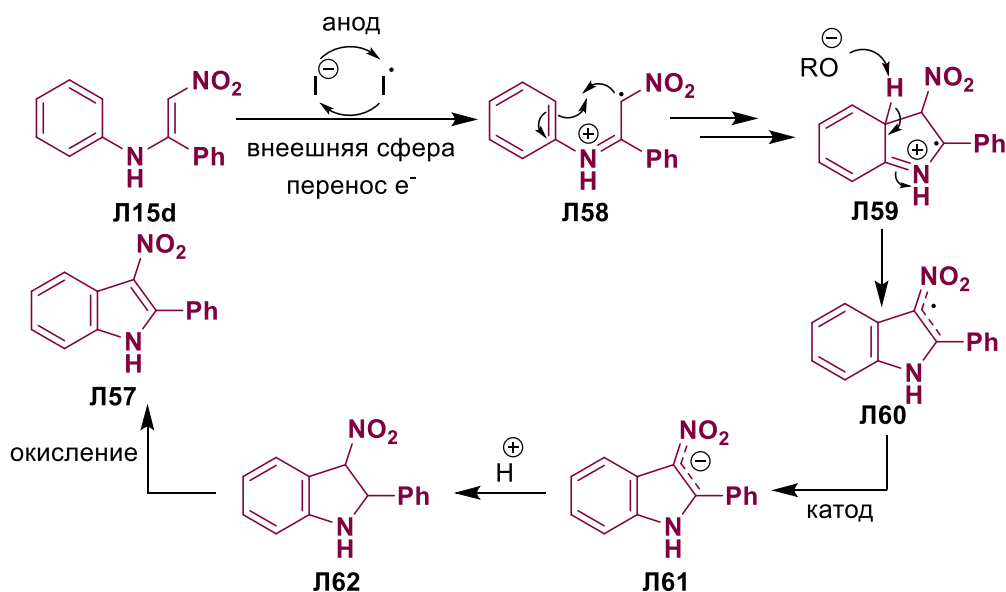


Схема Л18

В 2021 году Lindsay и коллеги продемонстрировали[80], что *N*-Арил-замещенные ANE Л15д склонны в окислительных условиях к внутримолекулярной циклизации. Для проведения процесса авторы разработали окислительную систему, в которой из ариламинонитроэтиленов Л15д образуются 3-нитроиндолы Л57 в электрохимической ячейке при катализе KI (Схема Л19). На примере 13-ти контрольных экспериментов авторы предположили механизм реакции, в котором процесс инициируется переносом электрона от нитроенамина Л15д к атому йода на аноде с образованием катион-радикала Л58. Далее после образования новой С-С связи и депротонирования структуры Л59 радикальный интермедиат Л60 на катоде переходит в анионную форму Л61, которая протонируется с образованием 2,3-дигидро-3-нитро-2-фенилindoла Л62. В условиях ячейки полупродукт Л62 претерпевает автоароматизацию, давая продукт Л57.



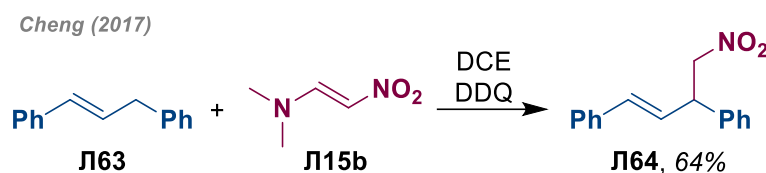
**Предполагаемый механизм**



**Схема Л19**

**1.2.5. Другие реакции**

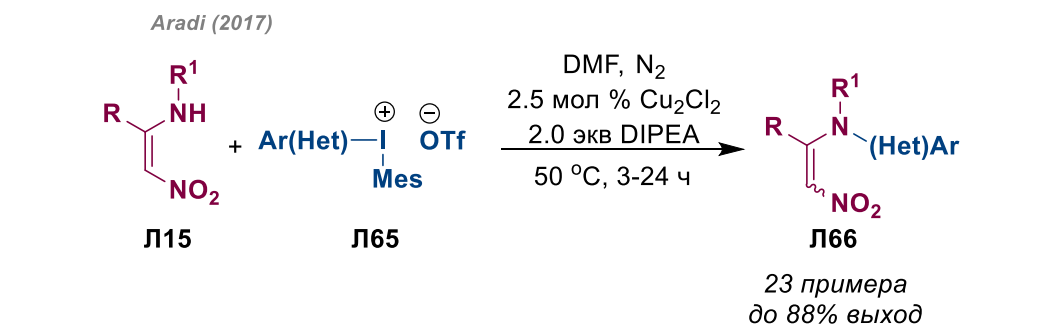
К данному разделу отнесены реакции, которые формально не подходят к описанным ранее классификациям, и их нельзя сгруппировать каким-либо образом вследствие редкого упоминания в литературе. Например, группа Cheng продемонстрировала[81] возможность окислительного сочетания ANE **Л15b** с 1,3-дифенил-проп-1-еном **Л63** в дихлорметане (Схема Л20). Авторы рассматривали сочетание различных EWG-алкенов, однако, только в случае с использованием ANE **Л15b** аминогруппа гидролизовалась и, по всей видимости, окислялась до карбоновой кислоты с дальнейшим декарбоксилированием.



**Схема Л20**

Монозамещенные по аминогруппе ANE **Л15** возможно арилировать в диметилформамиде в присутствии 2 эквивалентов основания и каталитических количеств хлорида меди (I). В работе Aradi[82] описана методика взаимодействия ANE **Л15** с

трифлатом диарилйода **Л65**, которую формально можно рассматривать как аминирование йодсодержащих (гетеро)ароматических соединений (Схема Л21). Предполагаемый реакционный путь подразумевает образование *цис*- и *транс*- изомеров в нестехеометрических количествах.



*Предполагаемый механизм*

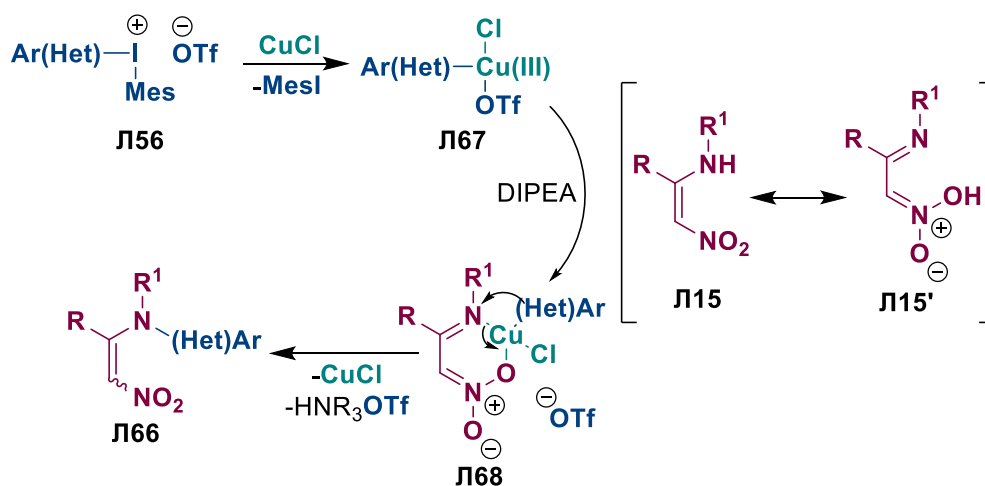


Схема Л21

Таким образом, рассмотренные реакции свидетельствуют об отличной возможности применения ANE в синтезе пяти- и шестичленных нитросодержащих гетероциклов. Соединения этой группы представляются подходящими для построения искомым азолоазинов.



### 1.3. 1-Нитро-2,2-дизамещенный этилен

Вторая группа соединений в общем случае представлена тремя тио- и аминопроизводными нитроуксусного эфира (Рисунок 2).

Химическое поведение и арсенал применяемых реакций у DiSalk в целом схожи с предыдущим NSE. Существенные различия проявляются в том, что NSE Л9,Л69,Л70 гораздо чаще вступают в реакции с элиминированием нитрогруппы. В основном это обуславливается необходимостью образовать ароматическую систему в реакциях циклообразования. Также NSE Л9,70 нередко применяются для получения полизамещенных изоксазолов за счет трансформации нитрогруппы. Между собой NSE Л15 и Л9,Л69,Л70 также проявляют заметное различие – поскольку для DiSalk возможность имин-енаминной таутомерии невозможна, то и с электрофилами эти структуры не взаимодействуют. Для функционализации С-атома, смежного с нитрогруппой, необходимо использование палладиевых катализаторов, что будет рассмотрено в соответствующем разделе. По этой причине к DiSalk Л69 добавляют различные первичные амины, чтобы электрофил уже взаимодействовал с образующимся *in situ* SMeNH. Подобные превращения, проходящие за счет таутомерии, также наблюдались ранее у ANE. Интересным представляется тот факт, что в литературе нет примеров рассмотрения химических свойств SMeNH, включавшего бы в себя в качестве заместителей Salk и вторичный амин.

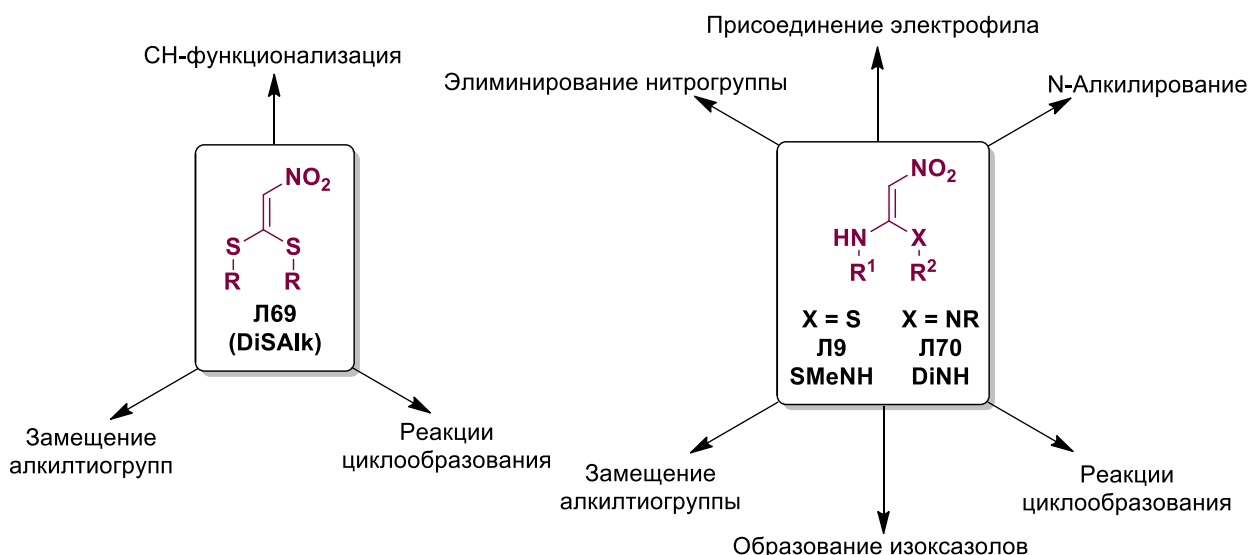


Рисунок Л2. Возможные способы модификаций соединений Л9,69,70

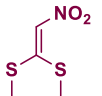
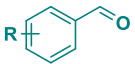
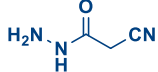
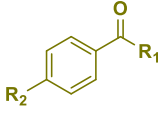
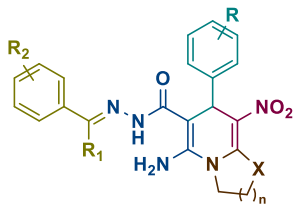
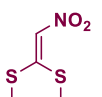
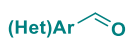
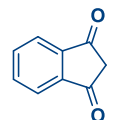

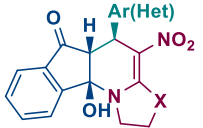
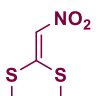
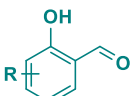


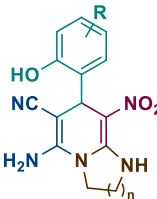
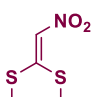
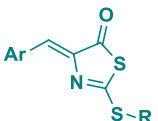

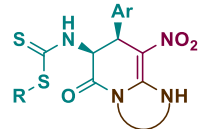
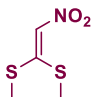
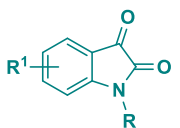
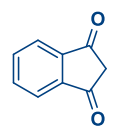

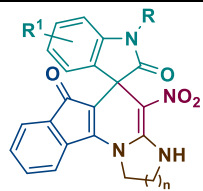
#### 1.3.1. Реакции циклообразования

Подавляющее большинство превращений, описанных для данных NSE, представляют собой процессы гетероциклизации с образованием полизамещенных 3-нитропиридинов (Таблица Л2, № 1-31), 3-нитропиранов (Таблица Л2, № 32-45) или 5-

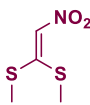
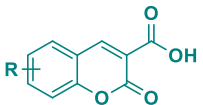

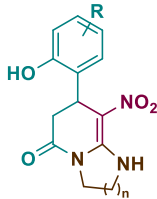
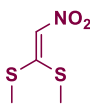
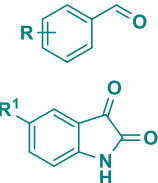
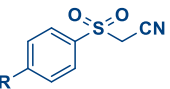

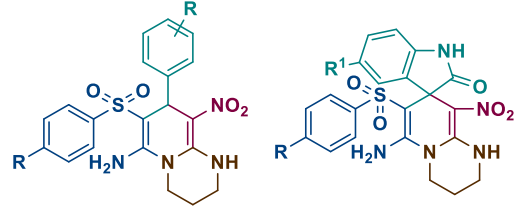
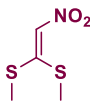
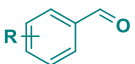
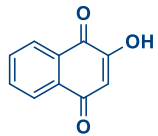

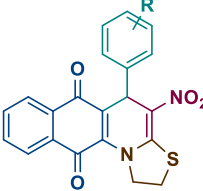
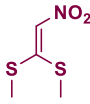
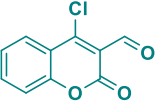

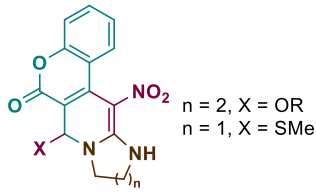
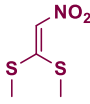
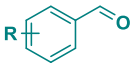
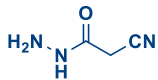

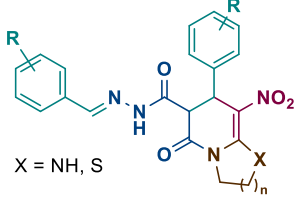
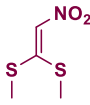
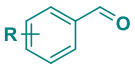
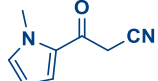

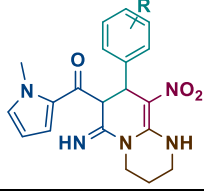
нитропиримидинов (Таблица Л2, № 46,47). Для синтеза нитропиримидинов (Таблица Л2, № 1-31) применяются методы циклизации по типу [3 + 3] с использованием NSE и ди-С-электрофилов, а также по типу [3 + 2 + 1] с использованием NSE, С-электрофилов и различных 1,2-бифункциональных структур. При использовании 2,2-диметилтио-1-нитроэтилена Л69 в реакционную массу добавляются моно- или диамины, которые первоначально *in situ* генерируют моно- или диамино-1-нитроэтилены Л9,70 для дальнейшей циклизации. В случае получения нитропиранов (Таблица Л2, № 32-45) для реакции используются в основном NSE, С-электрофилы и бифункциональные О-, С-нуклеофилы со способом циклизации [3 + 2 + 1], либо NSE и бифункциональные структуры (О-нуклеофил, С-электрофил) по способу [4 + 2]. В этих случаях метилтиогруппа замещается О-нуклеофилом, а влияние NH-алкильной группы отмечается лишь в таутомерных превращениях в механизме реакций. Нитропиримидины (Таблица Л2, № 46,47) описываются взаимодействием аминоазолов, ароматических альдегидов и 2-метилтио-2-алкиламино-1-нитроэтиленов по типу [3 + 2 + 1]. Для всех отмеченных превращений нет какой-либо полноценной зависимости в предпочитаемых реакционных условиях. Тем не менее, данные мультикомпонентные процессы проводят в основном в полярных растворителях в присутствии каталитических количеств кислот или оснований, либо при нагревании без катализатора. Реже в качестве условий таких мультикомпонентных реакций используется сплавление, применение микроволнового излучения, ионных жидкостей или проведение реакции в условиях электролиза. Данные по реакциям циклообразования с получением шестичленных циклов приведены в Таблице Л2,.

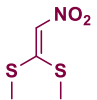
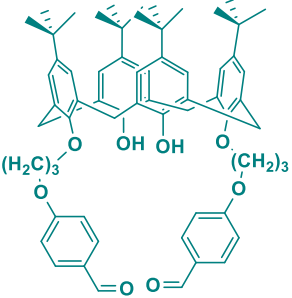
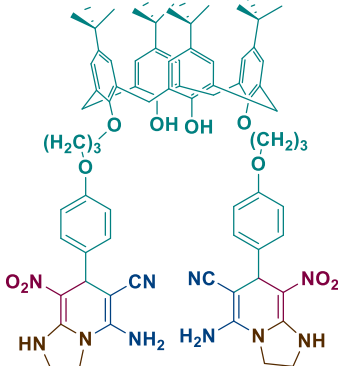
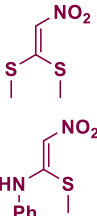
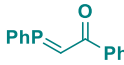
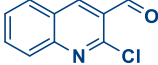
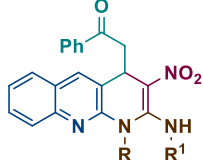


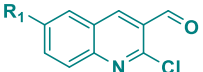

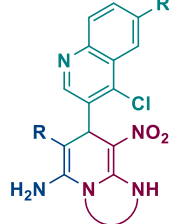


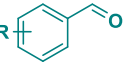
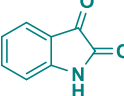
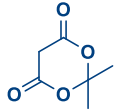
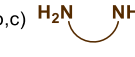
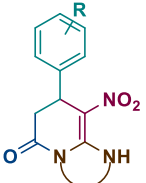
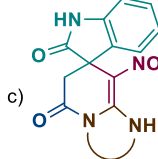
Авторы в своих работах нередко отмечают полезность получаемых соединений с точки зрения биологической активности, фотофизических свойств, либо используют эти структуры в качестве скаффолдов для создания практически полезных соединений. Следует отметить, что в обзоре Saigal[83], написанном в 2019 году, были рассмотрены некоторые превращения, относящиеся к реакциям 1-нитро-2-алкилтио-2-R-аминоалкенов. Однако, в настоящем обзоре мы решили рассмотреть химические свойства этой группы NSE более подробно.

Таблица Л2. Синтез шестичленных нитрогетероциклов на основе соединений Л9,Л69,Л70

№	Нитроалкен	Электрофил	Нуклеофил	Другие реагенты	Условия реакции	Продукт
1				 a,b,e) X = NH <sub>2</sub> c) X = NH <sub>2</sub> , SH d) X = SH	a) EtOH/H <sub>2</sub> O, T <sub>кип</sub> , 4-7 ч[84] (до 90% ВЫХОД) b) EtOH, T <sub>кип</sub> [85] (до 90% ВЫХОД) c) EtOH/H <sub>2</sub> O, T <sub>кип</sub> , 10-60 мин[86] (до 91% ВЫХОД) d) EtOH, Et <sub>3</sub> N, 8-10 ч, T <sub>комн</sub> →T <sub>кип</sub> [87] (до 95% ВЫХОД) e) EtOH/AcOH, T <sub>кип</sub> , 8-12 ч[88] (до 87% ВЫХОД)	
2				 a,c) X = NH <sub>2</sub> b) X = SH	a) EtOH, T <sub>кип</sub> , 7-9 ч[89] (до 94% ВЫХОД) b) H <sub>2</sub> O/EtOH 3/1, T <sub>кип</sub> [90] (до 87% ВЫХОД) c) EtOH, 80 °C, 1-3 ч[91] (до 95% ВЫХОД)	 a) X = NH b) X = S
3					EtOH, T <sub>кип</sub> , 3 ч[92,93] (до 90% ВЫХОД)	
4					EtOH, T <sub>кип</sub> , 3 ч[94] (до 89% ВЫХОД)	
5					EtOH, KAl(SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> •12H <sub>2</sub> O T <sub>кип</sub> , 7-8.5 ч[95] (до 98% ВЫХОД)	

Продолжение таблицы Л2

6					EtOH, T <sub>кип</sub> , 3 ч[96] (до 93% ВЫХОД)	
7					EtOH, Пиперидин (5 мол %), микроволновое излучение, 80 °С, 5 мин[97] (до 94% ВЫХОД)	
8					EtOH, 80 °С, 1-8 ч[98] (до 95% ВЫХОД)	
9					ROH, T <sub>кип</sub> → T <sub>комн</sub> , 3 ч[99] (до 76% ВЫХОД)	 n = 2, X = OR n = 1, X = SMe
10				 X = NH <sub>2</sub> , SH	EtOH, T <sub>кип</sub> , 5 ч <b>затем</b> AcOH(70%), 70 °С, 0.2-12 ч[100] (до 95% ВЫХОД)	 X = NH, S
11					EtOH, 80 °С, 10-15 мин[101] (до 89% ВЫХОД)	

12			$\text{NC-CH}_2\text{-CN}$	$\text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-NH}_2$	<p>EtOH, Пиперидин (10 мол%)  <math>T_{\text{кип}}</math>, 20 ч[102]                      (70% ВЫХОД)</p>	
13				$\text{H}_2\text{N-R}^1$	<p>EtOH, <math>T_{\text{кип}}</math>, 7-10 ч[103]                      (до 90% ВЫХОД)</p>	
14	<p>a) </p> <p>b) </p>		$\text{R-CH}_2\text{-CN}$	<p>b) </p>	<p>a) Пиперидин (11 мол%)                      EtOH, <math>T_{\text{комн}}</math>, 3-4 ч[104]                      (до 90% ВЫХОД)                      б) <math>\text{H}_2\text{O}</math>, <math>T_{\text{кип}}</math>, 4 ч[105]                      (до 90% ВЫХОД)</p>	
15	<p>a) </p> <p>b,c) </p>	<p>a,b,d) </p> <p>c) </p>		<p>b,c) </p>	<p>a) <math>n\text{-PrOH}</math>, NaBr (50 мол%)                      80-120 мин, <math>I = 0.5 \text{ A}</math>[106]                      (до 96% ВЫХОД)                      б) <math>\text{H}_2\text{O}</math>, <math>p\text{-TsOH}</math>, <math>T_{\text{кип}}</math>, 5 ч[107]                      (до 90% ВЫХОД)                      c) EtOH, <math>p\text{-TsOH}</math>, 80 °C, 0.15 ч[108]                      (до 87% ВЫХОД)                      d) EtOH, <math>T_{\text{кип}}</math>, 3 ч[93]                      (67% ВЫХОД)</p>	<p>a,b,d) </p> <p>c) </p>

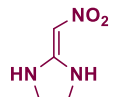

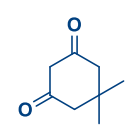
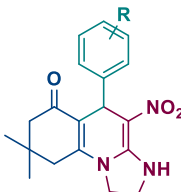
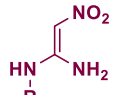
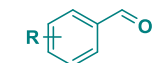
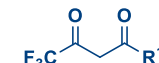
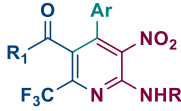
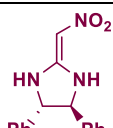
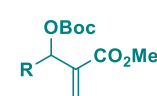
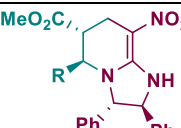
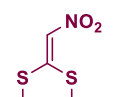
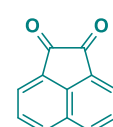
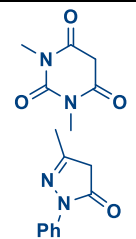
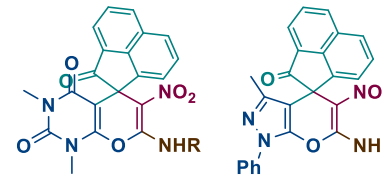
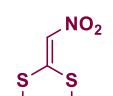
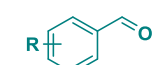
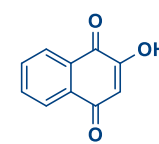
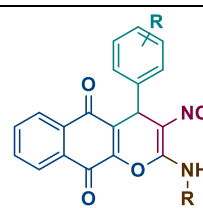
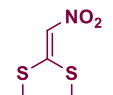
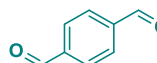
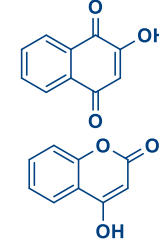
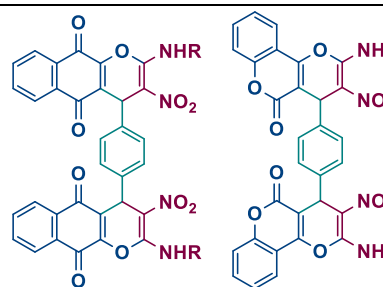
## Продолжение таблицы Л2

16				<p>a) X = SH b) X = NH<sub>2</sub></p>	<p>a) EtOH/H<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, T<sub>кип</sub>, 1-5 ч[109] (до 93% ВЫХОД) b) EtOH, T<sub>кип</sub>, 2-5 ч[110] (до 93% ВЫХОД)</p>	<p>a) X = S b) X = NH</p>
17					<p>EtOH, In(OTf)<sub>3</sub>, T<sub>кип</sub>, 1 ч[111] (до 88% ВЫХОД)</p>	
18					<p><i>p</i>-TsOH, CH<sub>3</sub>CN, 80 °C, 5-9 ч[112] (до 91% ВЫХОД)</p>	
19					<p>a) Микроволновое излучение, сплавление, 110 °C, 10-15 мин[113] (до 94% ВЫХОД) b) <i>p</i>-TsOH (10 мол%), H<sub>2</sub>O, T<sub>комн</sub>, 15 мин[114] (до 98% ВЫХОД)</p>	
20					<p>MeCN, Et<sub>3</sub>N (50 мол%), T<sub>кип</sub>, 3 ч[115] (до 53% ВЫХОД)</p>	
21					<p>CH<sub>3</sub>CN, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, T<sub>кип</sub>, 8 ч[116] (до 97% ВЫХОД)</p>	<p>EWG' = CN, X = NH EWG' = CO<sub>2</sub>Et, X = O</p>

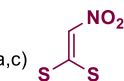
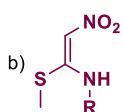
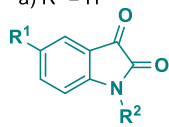
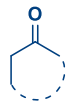
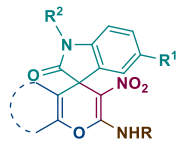

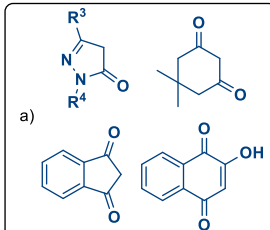
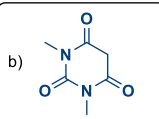
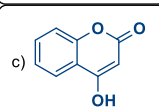
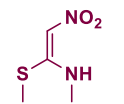
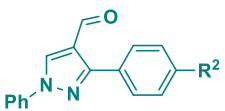
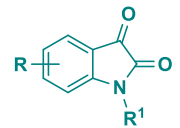
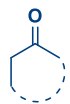

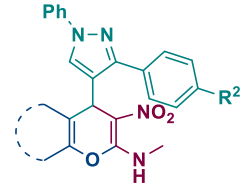
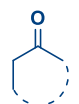
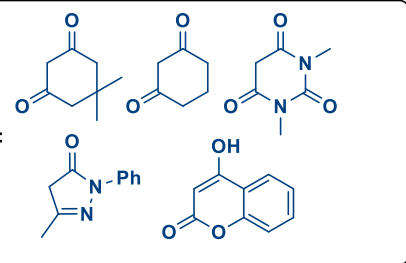
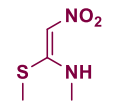
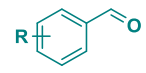
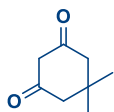
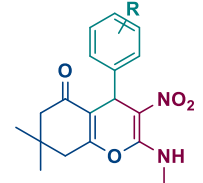
Продолжение таблицы Л2

22				$R^2$ OH	$R^2$ -OH или ацетон, HClO <sub>4</sub> , 50 °С, 24 ч[117] (до 92% ВЫХОД)	
23					EtOH/H <sub>2</sub> O 1/2, NH <sub>2</sub> SO <sub>3</sub> H (10 мол%) Т <sub>кип</sub> , 24 ч[118] (до 96% ВЫХОД)	
24					а) EtOH, In(OTf) <sub>3</sub> , Т <sub>кип</sub> , 1 ч[111] (до 95% ВЫХОД) б) EtOH, Т <sub>кип</sub> , 20 мин[119] (до 98% ВЫХОД)	
25			NC-CH <sub>2</sub> -CN	Hal-CH <sub>2</sub> -Y-CH <sub>2</sub> -Hal	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , PEG-400, Т <sub>комн</sub> , 9-13 ч[120] (до 77% ВЫХОД)	
26			NC-CH <sub>2</sub> -CN		PEG-400, 130 °С, 10-14 ч[121] (до 81% ВЫХОД)	
27				O <sub>2</sub>	EtOH, Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , Т <sub>комн</sub> , 12 ч[122] (до 93% ВЫХОД)	
28				O <sub>2</sub>	1,4-Диоксан, Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 130 °С, 9 ч[123] (до 95% ВЫХОД)	

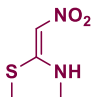
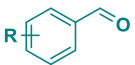
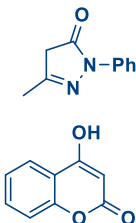
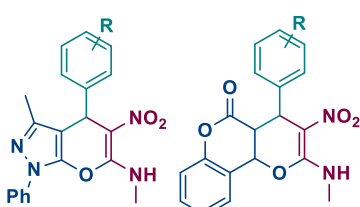
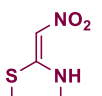
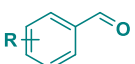
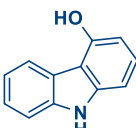
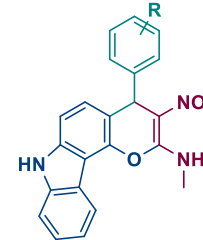
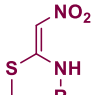
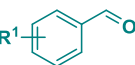
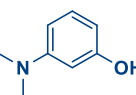
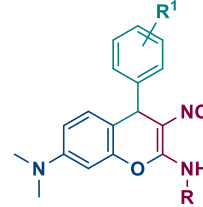
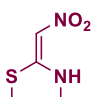
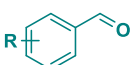
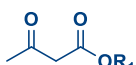
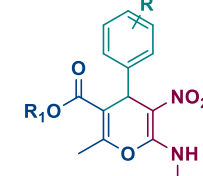
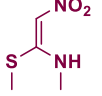
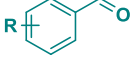
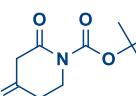
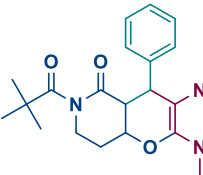
Продолжение таблицы Л2

29					<p>a) <math>\text{NEt}_3</math>, EtOH, <math>T_{\text{кип}}</math>[124] (до 56% ВЫХОД) b) Электролиз <i>i</i>-PrOH/DMSO 95/5 NaBr (0.5 мол)[125] (до 96% ВЫХОД)</p>	
30				$\text{O}_2$	<p><math>\text{Et}_3\text{N}</math> (1 экв), сплавление, 110 °С, 18 ч[126] (до 55% ВЫХОД)</p>	
31					<p>DABCO (20 мол%), <math>\text{CH}_2\text{Cl}_2</math>, 2 ч[127] (до 87% ВЫХОД, от 10:1 до 19:1 dr)</p>	
32				$\text{H}_2\text{N}-\text{R}$	<p>EtOH, <math>T_{\text{кип}}</math>, 3.5-8.5 ч[128] (до 95% ВЫХОД)</p>	
33				$\text{H}_2\text{N}-\text{R}$	<p>MeCN, <math>T_{\text{комн}}</math>, 6-7 ч[129] (до 90% ВЫХОД)</p>	
34				$\text{H}_2\text{N}-\text{R}$	<p>EtOH/<math>\text{H}_2\text{O}</math> (85/15), 89 °С, 6 ч[130] (до 91% ВЫХОД)</p>	



35	<p>a,c) </p> <p>b) </p>	<p>a) <math>R^2 = H</math></p> 		<p>a,c) <math>H_2N-R</math></p>	<p>a) EtOH, RT <b>или</b> <math>H_2O</math>, <math>T_{кип}</math>[131] (до 86% ВЫХОД) b) <math>H_2O</math>, <math>T_{кип}</math>, 7-10 ч[132] (до 81% ВЫХОД) c) EtOH, <math>T_{кип}</math>, 10-12 ч[133] (до 84% ВЫХОД)</p>	  <p>a) </p> <p>b) </p> <p>c) </p>
36		 			<p>Диметилмочевина + L-винная кислота (2+1 об.) 80 °С, 30-45 мин <b>или</b> <math>H_2O</math>, 80 °С, 30-60 мин[134] (до 95% ВЫХОД)</p>	   
37					<p>Сплавление, 110 °С[135] (до 94% выход)</p>	

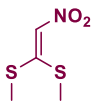
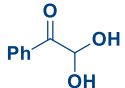
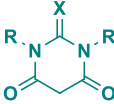

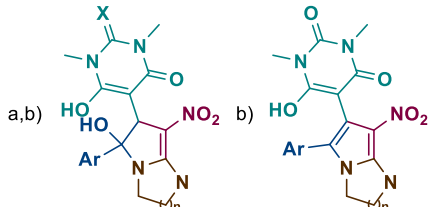
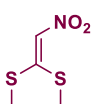
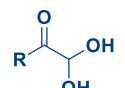
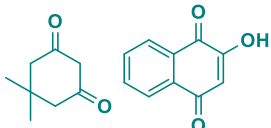

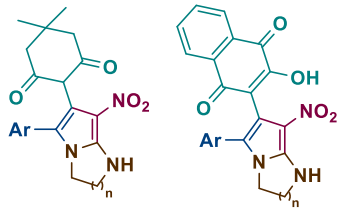
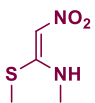
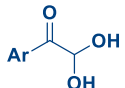
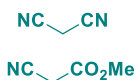
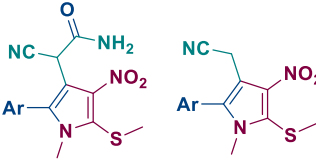
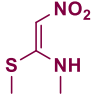
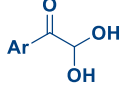
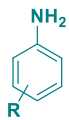
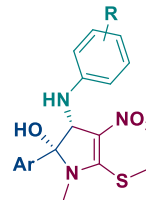
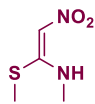
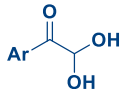
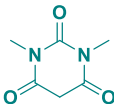
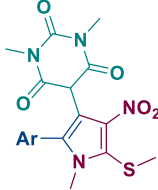
## Продолжение таблицы Л2

38				Сплавление, 110 °С, 20-55 мин[136] (до 92% выход)	
39				Микроволновое излучение, 150 °С, 5 мин[137,138] (до 89% выход)	
40				Микроволновое излучение, сплавление, 150 °С, 10-15 мин[139] (до 94% выход)	
41				ZnCl <sub>2</sub> (30 мол%) сплавление, 120 °С, 30-50 мин[140] (до 70% выход)	
42				Et <sub>3</sub> N, [bmim][BF <sub>4</sub> ], 80 °С, 7-10 ч[141] (до 89% выход)	

Продолжение таблицы Л2

43			<p>a) </p> <p>b) </p>	<p>a) NH<sub>4</sub>OAc, EtOH, микроволновое излучение, 80°C, 5 мин[142] (до 81% выход)</p> <p>b) Пиперидин, EtOH, микроволновое излучение 90 °С, 15-20 мин[143] (до 93% выход)</p>	<p>a) </p> <p>b) </p>
44				MeCN, 80°C, 8 ч[144] (до 72% выход)	
45				Гидрохлорид холина (10 mol%) H <sub>2</sub> O, T <sub>комн.</sub> , 5-6 ч[145] (до 96% выход)	
46			<p></p> <p>a-c) X = N d) X = S</p>	<p>a) <i>n</i>-BuOH, [bmim][BF<sub>4</sub>], T<sub>кип.</sub>, 3 ч[146] (до 73% выход)</p> <p>b) PEGMA-g-TEGVDIM сплавление, 80 °С, 20-25 мин[147] (до 96% выход)</p> <p>c) <i>p</i>-TsOH, EtOH, 80 °С, 3-4 ч[148] (до 91% выход)</p> <p>d) FeF<sub>3</sub>, сплавление, 80 °С, 1-1.5 ч[149] (до 98% выход)</p>	
47				MeCN или H <sub>2</sub> O CCl <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H (20 mol%), 18-24 ч[34] (до 90% выход)	

Таблица ЛЗ. Примеры синтеза производных 3-нитропирролов из соединений Л9,Л69,Л70

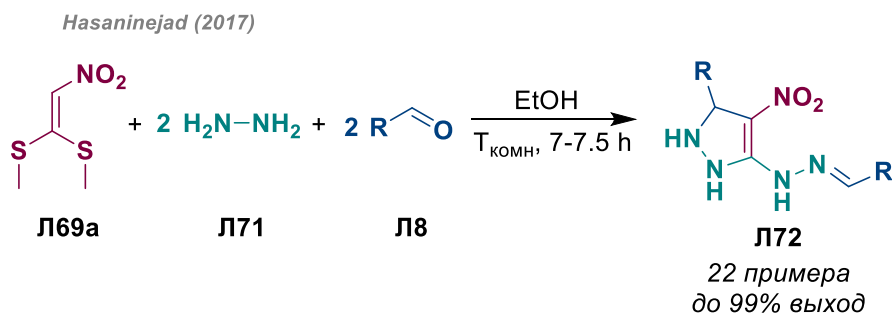
№	Нитроалкен	Электрофил	Нуклеофил	Другие реагенты	Условия реакции	Продукт
1			 a) X = O b) X = O, S		а) EtOH, T <sub>кип</sub> , 6 ч [93,150] (до 90% выход)	
2					H <sub>2</sub> O/EtOH 3/1, 60 °С, 5-60 мин [151] (до 98% выход)	
3					PEG-400 (10 мол%) H <sub>2</sub> O, T <sub>кип</sub> , 40 мин или сплавление, 80 °С, 1 ч [152] (до 95% выход)	
4					EtOH, I <sub>2</sub> (10 мол%), T <sub>комн</sub> , 3-8 ч [153] (до 87% выход)	
5					H <sub>2</sub> O, 60 °С, 20-30 мин [154] (до 93% выход)	

Продолжение таблицы ЛЗ

6					a) EtOH, RT, 1-3 ч[155] (до 85% выход) b) BSA, Si@Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , 20-30 мин[156] (до 94% выход)	
7					EtOH, T <sub>кип</sub> , 6 ч <b>или</b> 1,4-Диоксан, T <sub>кип</sub> , 10 ч[157] (до 94% выход)	
8					EtOH, T <sub>кип</sub> , 12 ч[122] (до 96% выход)	
9					1,4 Диоксан, DBU, 40 °С, 10 мин[158] (до 90% выход)	
10				MeI	DMF, T <sub>комн</sub> , 24 ч[159] (до 86% выход)	
11					1,4-Диоксан/K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 80 °С, 2 ч <b>затем</b> 1,4-Диоксан/CS <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , T <sub>кип</sub> , 3 ч[160] (до 95% выход)	
12					DMF, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 80 °С, 50-220 мин[161] (до 88% выход)	

Нередко встречаются также двух-, трех- и четырехкомпонентные превращения, приводящие к полизамещенным 3-нитропирролам (Таблица Л3). В общем виде реакция представляет собой взаимодействие нитроалкена Л9, в котором есть хотя бы одна незамещенная NH-группа, и 1,2-диэлектрофила. Последнее соединение может генерироваться как в процессе реакции, так и использоваться изначально в готовом виде. В данном процессе, как и в случае образования шестичленных циклов, выделить общую закономерность по реакционным условиям проблематично. Тем не менее, в большинстве случаев реакцию проводят в полярных растворителях при нагревании без катализатора.

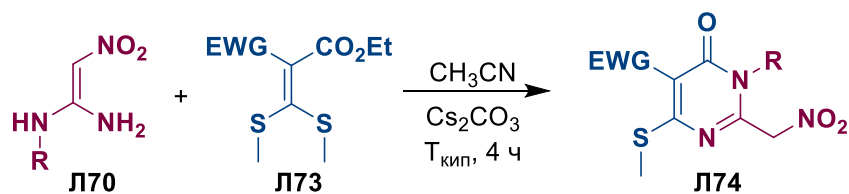
Способность DiSAlk к гетероциклизации не ограничивается представленными примерами. На основе рассматриваемых нитроенаминов можно синтезировать как 5-6-членные гетероциклы, так и 7- и 8-членные структуры. Например, Hasaninejad и коллеги провели[162] трехкомпонентную последовательную реакцию между NSE 2, гидразином Л71 и альдегидами Л8 в этаноле при комнатной температуре с получением 2,3-дигидро-4-нитропиразолов Л72 с выходами близкими к количественным (Схема Л22). Первоначально метилтиогруппы замещаются молекулами гидразина, и промежуточный интермедиат циклизуется с молекулой альдегида Л8 в продукт Л72 по типу [4 + 1].



**Схема Л22**

Ранее в обзоре было показано, что взаимодействие DiNHR Л70 с 1-EWG-1-EWG'-2,2-диметилтиоэтиленом Л73 при кипячении в ацетонитриле в присутствии карбоната цезия приводит к образованию соответствующих нитропиримидинов (Схема Л23, № 21). Однако, в этой же работе отмечается[116], что формально та же самая реакция, но с использованием NSE Л70, незамещенного по одной аминогруппе, и 1-EWG-1-этоксикарбонил-2,2-диметилтиоэтиленов Л73 даёт продукт альтернативной гетероциклизации – 2-нитрометил-5-EWG-6-метилтиопиримидин-4-оны Л74 (Схема Л23). Авторы работы предлагают два различных механизма для этих процессов, из которых можно сделать вывод, что региоселективность объясняется пространственной доступностью незамещенной аминогруппы.

Du (2017)



6 примеров  
до 98% выход

Предполагаемый механизм

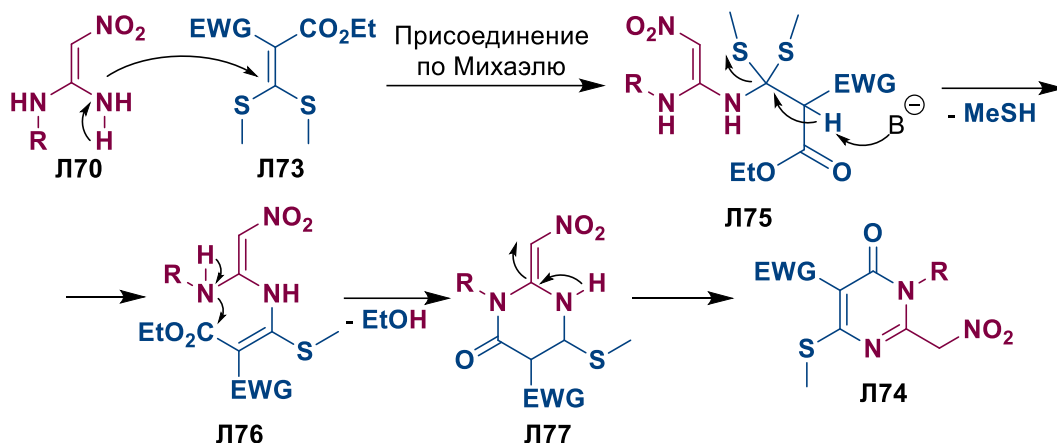
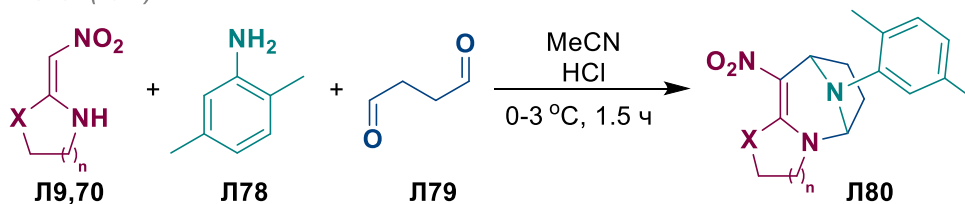


Схема Л23

Для синтеза структур Л80, содержащих в своей основе 3-нитроазепиновое ядро, используется [163] реакция нитроаминоалкенов Л9,70 с сукциналидегидом Л79 и ароматическим амином Л78 (Схема Л24). Следует отметить, что без использования ароматического амина реакция остановится на образовании азепина с мостиковым атомом кислорода, в то время как при добавлении 2,5-диметиланилина образуется аза-производное Л80.

Chen (2021)



14 примеров  
до 44% выход

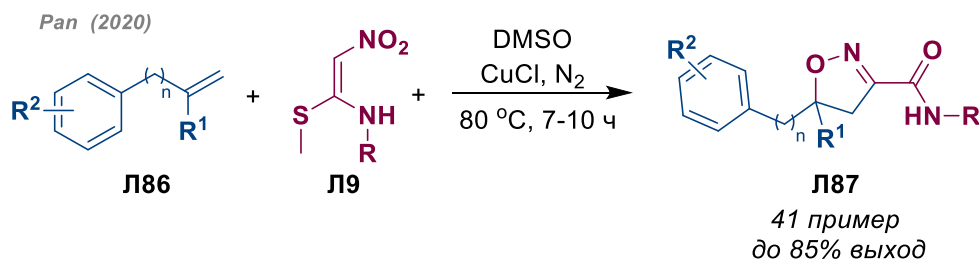
Схема Л24

В 2021 году Zhang и соавторы продемонстрировали два различных примера реакции DiNH Л70 с глутаровым альдегидом Л81 в зависимости от типа кислотного катализатора (Схема Л25). В первом случае (Схема Л25, Путь А) образовывался 10-нитро-1,2,3,4,5,6,7,8-оксагидро-5,9-эпоксимидазо[1,2-а]азоцин Л82, имеющий в своей структуре мостиковый атом кислорода. Реакция протекала [164] в ацетонитриле при катализе кислотой Брендстеда ( $\text{HCl}$ ), и, по сути, представляет собой процесс конденсации динуклеофила и диэлектрофила.





процесса, доступность катализатора и высокая региоселективность позволяют рассматривать NSE Л19 как удобный субстрат для получения таких гетероциклов.



*Предполагаемый механизм*

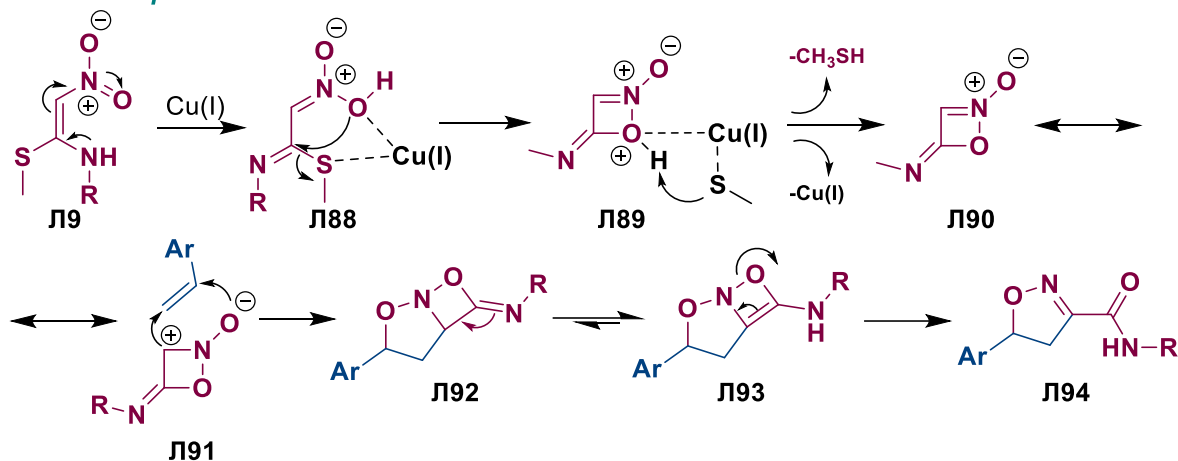


Схема Л27

Альтернативный подход был осуществлен несколькими годами ранее для получения 3,4,5-замещенных изоксазолов Л94. Группа Lei провела[168,169] реакцию 2,2-R-амино-1-нитроалкенов Л170 с ароматическими альдегидами Л18 в спирте в присутствии карбоната калия и L-пролина (Схема Л28). Отмечается, что две молекулы NSE Л170 «сшиваются» с одной молекулой альдегида Л18 с образованием интермедиата Л195, который далее претерпевает внутримолекулярное нуклеофильное замещение нитрогруппы, завершающееся образованием промежуточного изаксоалин-N-оксида Л196. Последующие таутомерные превращения и дегидратация приводят к полизамещенным изоксазолам Л94.

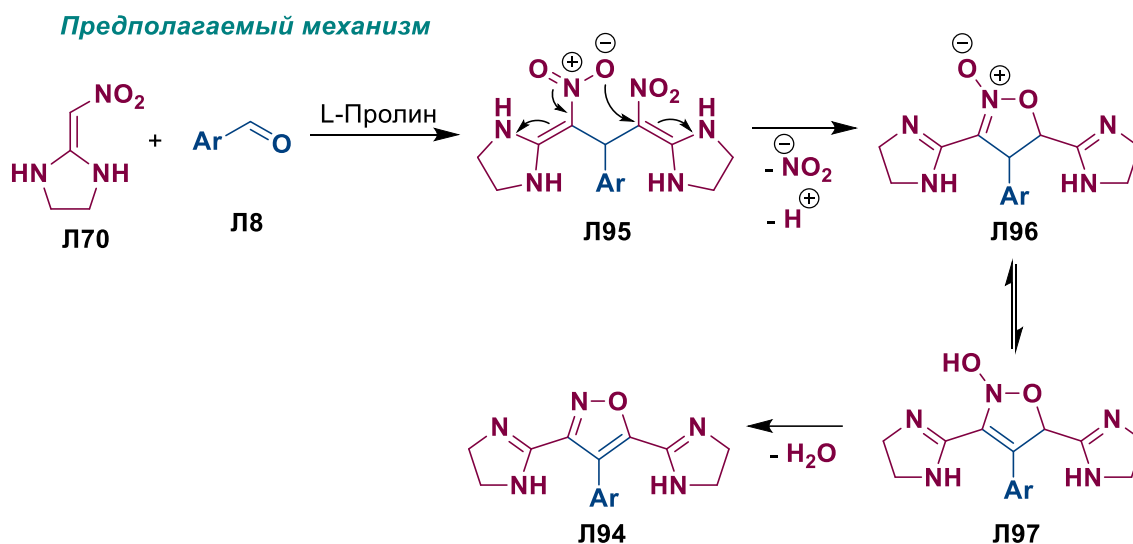
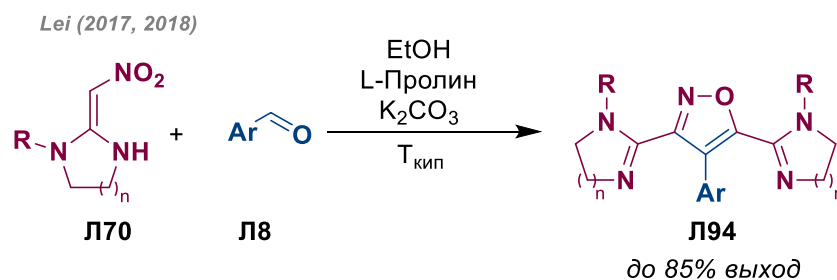


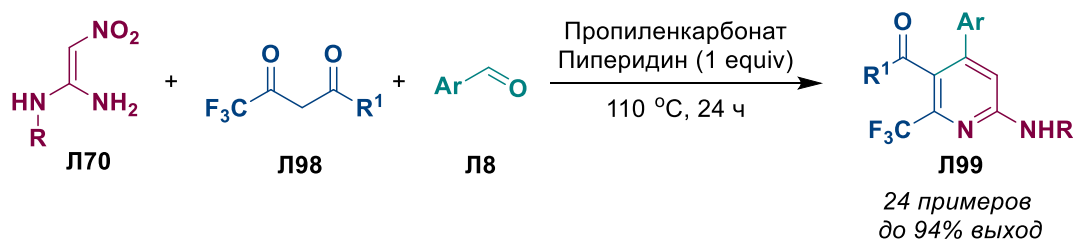
Схема Л28

### 1.3.3. Синтезы с элиминированием нитрогруппы

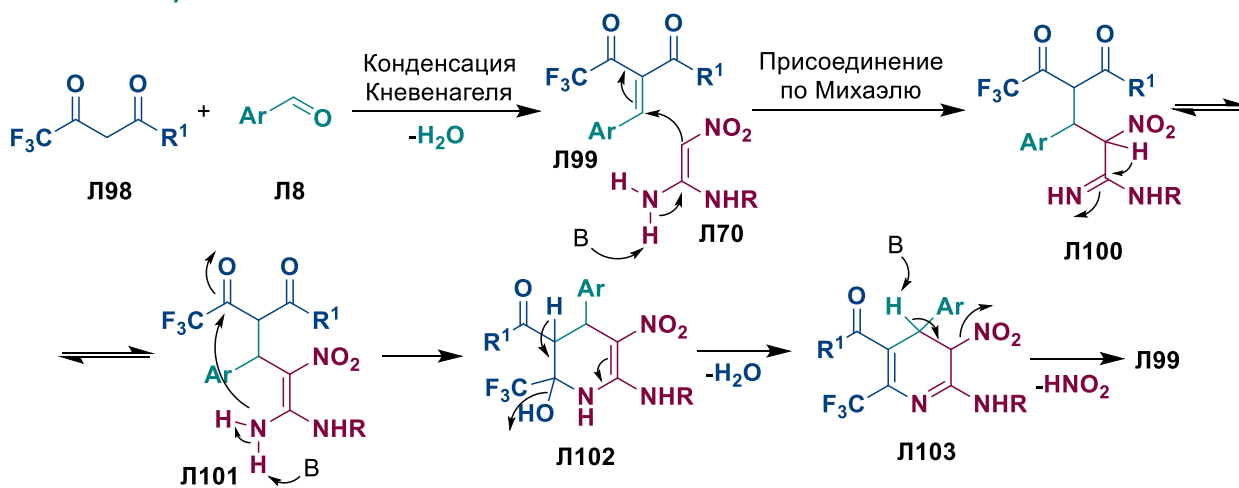
Структурные особенности нитрогруппы не ограничиваются только способностью принимать участие в циклообразовании. Лабильность нитрогруппы проявляется также в способности выступать в роли уходящей группы, как правило, в виде нитрит-иона или «азотистой кислоты». Так, некоторые мультикомпонентные процессы, приводящие к образованию нитропиридинов, описанных ранее в Таблице Л2, в определенных условиях могут протекать по альтернативному реакционному пути. Например, в работе Du 2019 года рассматривается взаимодействие 2-амино-2- $R^1$ -амино-1-нитроалкенов Л170, трифторацетоацетатов Л98 и ароматических альдегидов Л8 в присутствии оснований [126] (Таблица Л2, № 30; Схема Л29). При сплавлении исходных веществ с эквивалентным количеством триэтиламина образуется смесь нитропиримидина (Таблица Л2, № 30) и пиримидина Л99 (Схема Л29). Проведение же реакции в пропиленкарбонате с эквивалентным количеством пиперидина позволяет получить пиридины Л99 региоселективно. Предполагаемый механизм подразумевает ароматизацию дигидронитропиридина Л1103 двумя способами: под действием кислорода воздуха (Таблица Л2, № 30), либо посредством отщепления молекулы азотистой кислоты (Схема Л29). Luo и коллеги в том же году провели схожий процесс с  $\alpha,\beta$ -незамещенными кетонами [123]. Предполагаемый в публикации механизм аналогичен описанному на этой же схеме, однако

авторы смогли получить два альтернативных продукта в чистом виде, варьируя условия реакции. Кипячение 2-амино-2- $R^1$ -амино-1-нитроалкенов **Л70** с хальконами **Л104** в присутствии сильного неорганического основания ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ) способствует ароматизации кислородом воздуха (Таблица Л2, № 28). Напротив, кипячение с тем же пиперидином приводит к экстразии молекулы азотистой кислоты (Схема Л29). Результат, полученный Sagiri[170], дополняет эти примеры (Схема Л29).

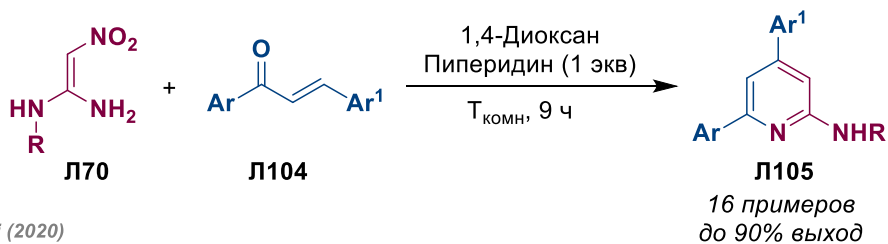
Du (2019)



*Proposed mechanism*



Luo (2019)



Sagiri (2020)

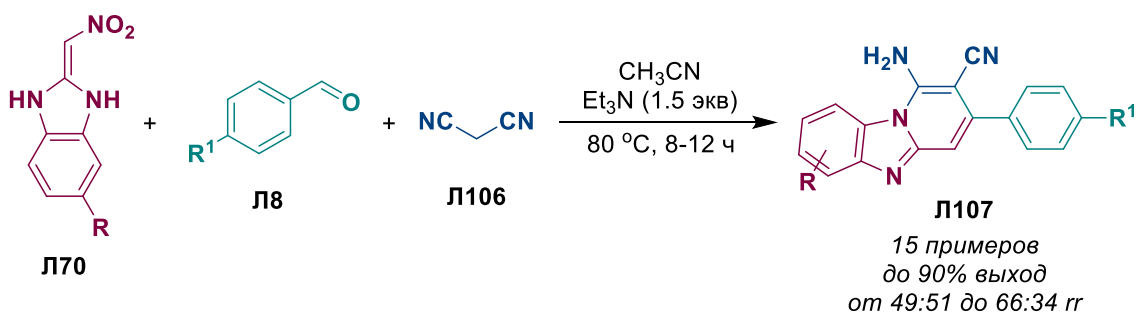
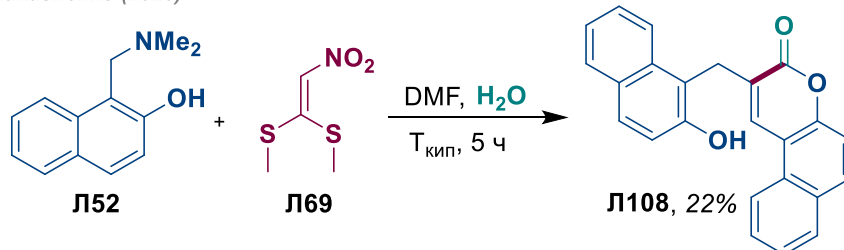


Схема Л29

Нехарактерное превращение наблюдается при взаимодействии DiSAlk 2 с образующейся *in situ* диеновой структурой Л52 (Схема Л30). Lukashenko и коллеги провели синтез, в котором NSE Л69 являлся донором «ацетиленового» фрагмента[144]. 1-((Диметиламино)метил)нафталин-2-ол Л52 при нагревании образовывал 1-метиленафталин-2-он 58, дважды вступающий в своеобразную реакцию Дильса-Альдера с DiSAlk Л69 с выделением одной молекулы тиометанола. Симметричный интермедиат Л110 под действием воды в реакционной массе далее претерпевал раскрытие цикла, замещение метилтиогруппы на гидроксил и ароматизацию, сопровождающуюся выделением молекулы азотистой кислоты с образованием продукта Л108.

Lukashenko (2020)



Предполагаемый механизм

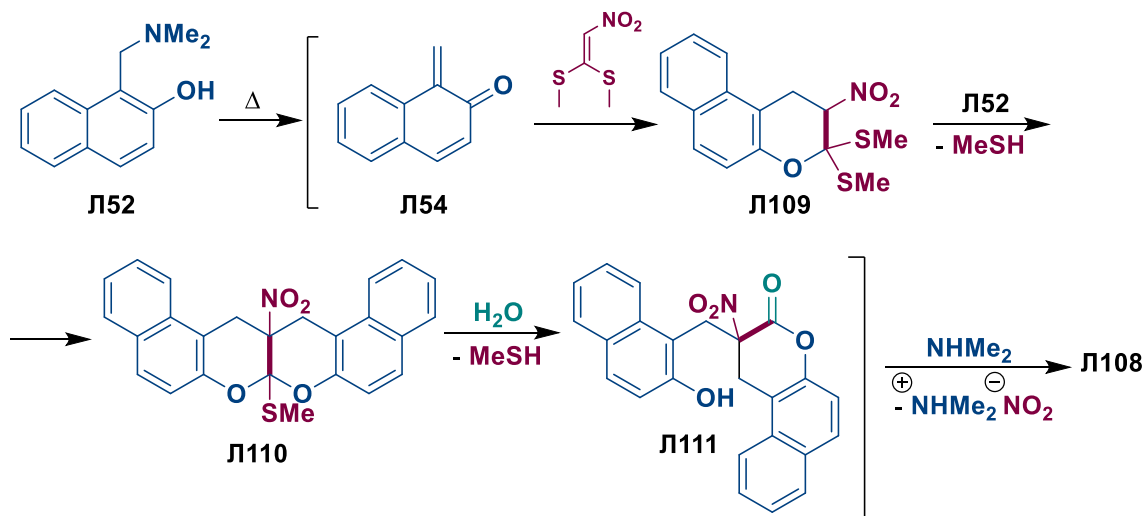
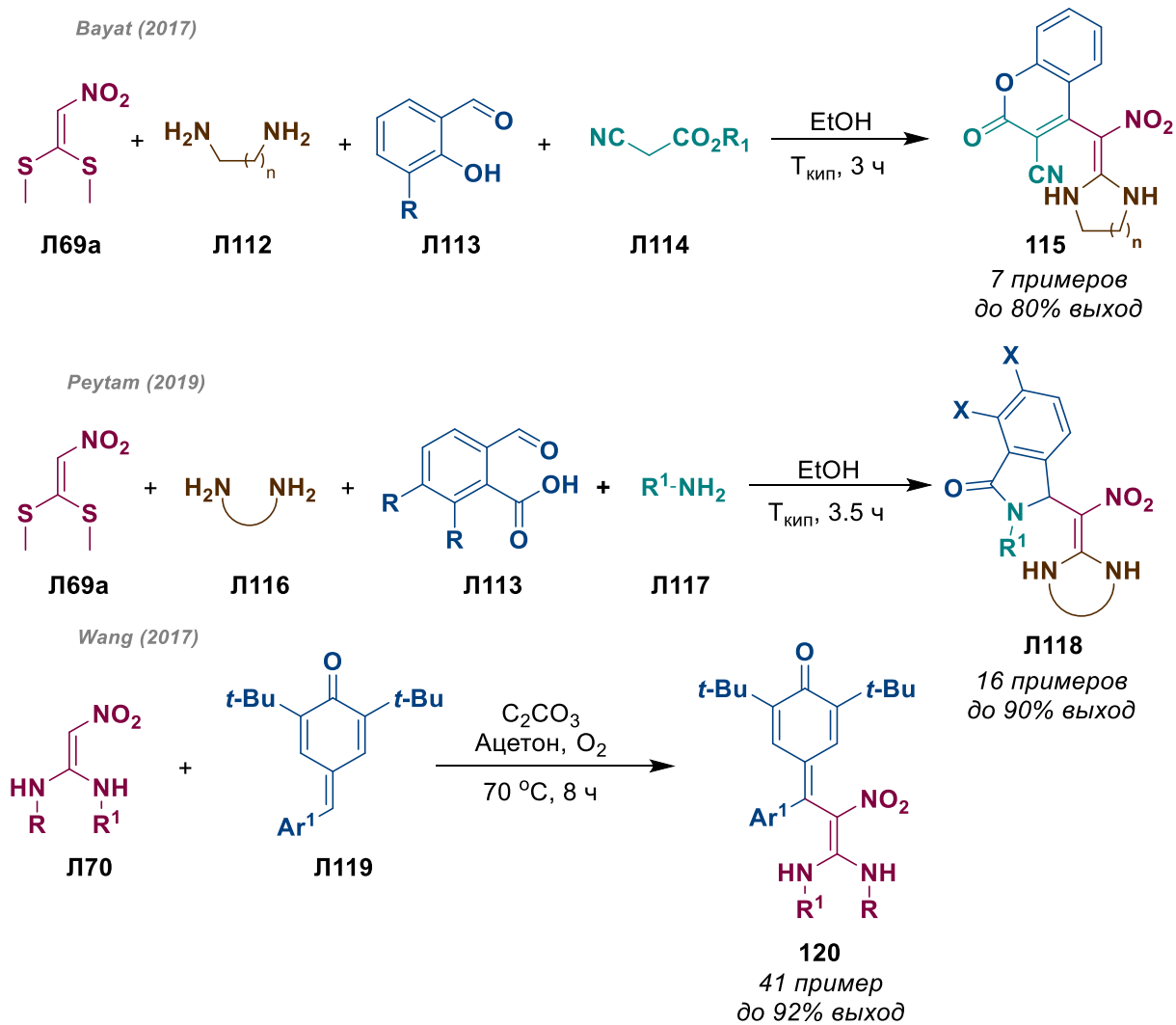


Схема Л30

#### 1.3.4. Реакции по СН-связи

Модификация СН-связи у рассматриваемой группы NSE нередко протекает при взаимодействии с электрофилами. Однако, такие реакции не всегда оканчиваются образованием циклических структур. Например, реакция 2,2-диамино-1-нитроэтилена Л70 с *n*-хинонметидом Л119 в ацетоне в присутствии карбоната цезия протекает[171] по пути присоединения NSE к С-электрофилу. Последующее дегидрирование приводит к получению сопряженной структуры Л120 (Схема Л31). Как было отмечено ранее, во всех подобных процессах важнейшим фактором является возможность енамин-иминной

таутомерии, способствующей дальнейшим реакциям присоединения. Группы ученых Bayat[92,93] и Peytam[172] проводили мультикомпонентные реакции, в которых ключевыми взаимодействующими интермедиатами также были 2,2-диамино-1-нитроэтилены Л70 и C-электрофилы. Несмотря на то, что реакции проводились при нагревании в этаноле без катализатора, процессы в основном завершались дегидрированием с образованием соответствующих сопряженных структур (Схема Л31).



*Предполагаемый механизм*

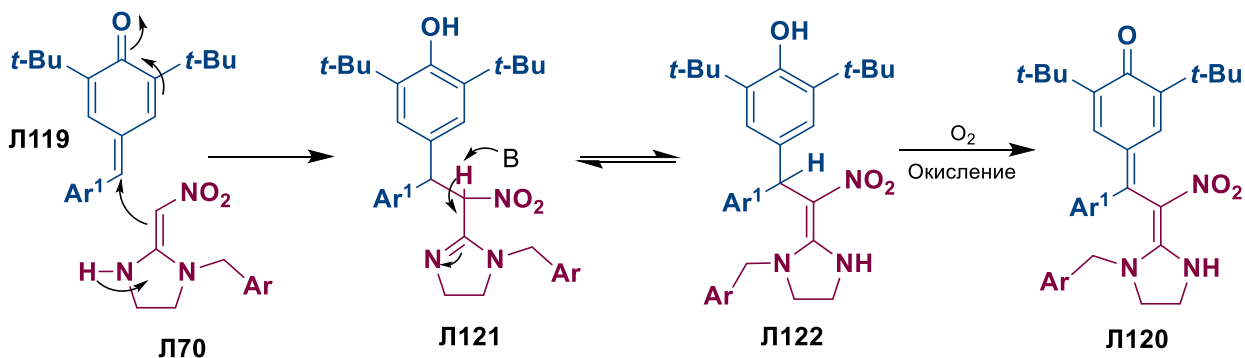
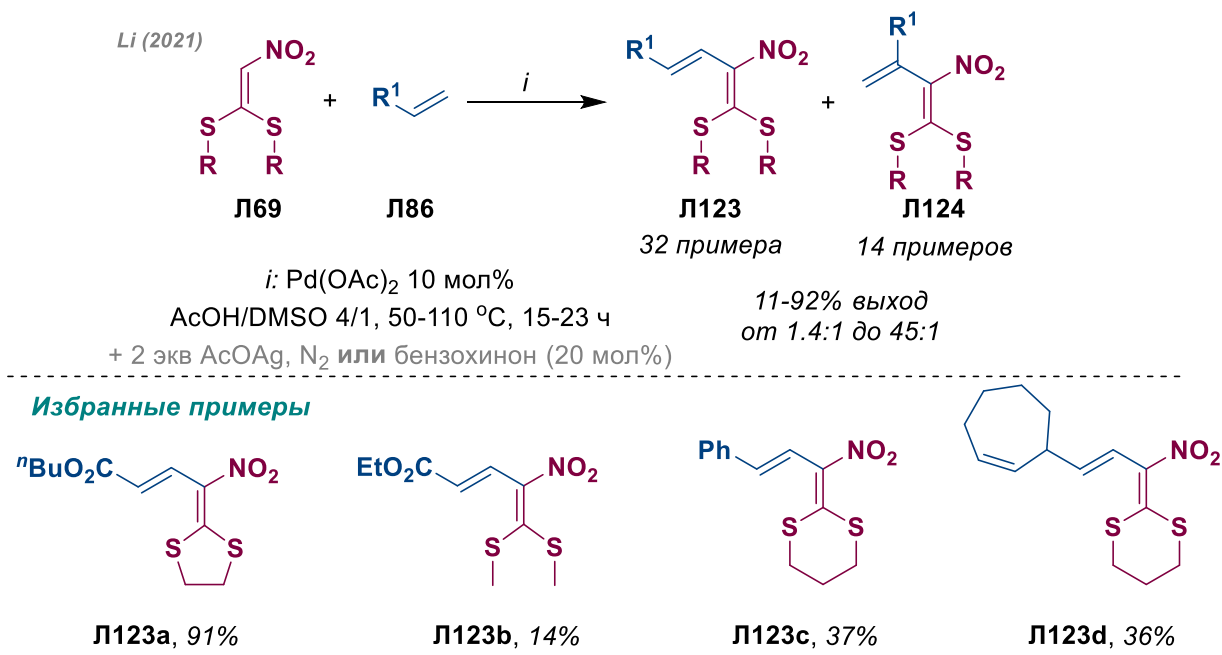


Схема Л31

В свою очередь, химические свойства DiSAIk Л69 несколько отличаются от рассмотренных выше. Поскольку таутомерия, принципиально изменяющая химические свойства смежного с нитрогруппой C-атома, в таких структурах невозможна, реакция с электрофилами для данного NSE не характерна. По этой причине в 2021 году Li и коллеги разработали [173] методику с активированием СН связи субстрата Л69 действием ацетата палладия (II) (Схема Л32).



**Предполагаемый механизм**

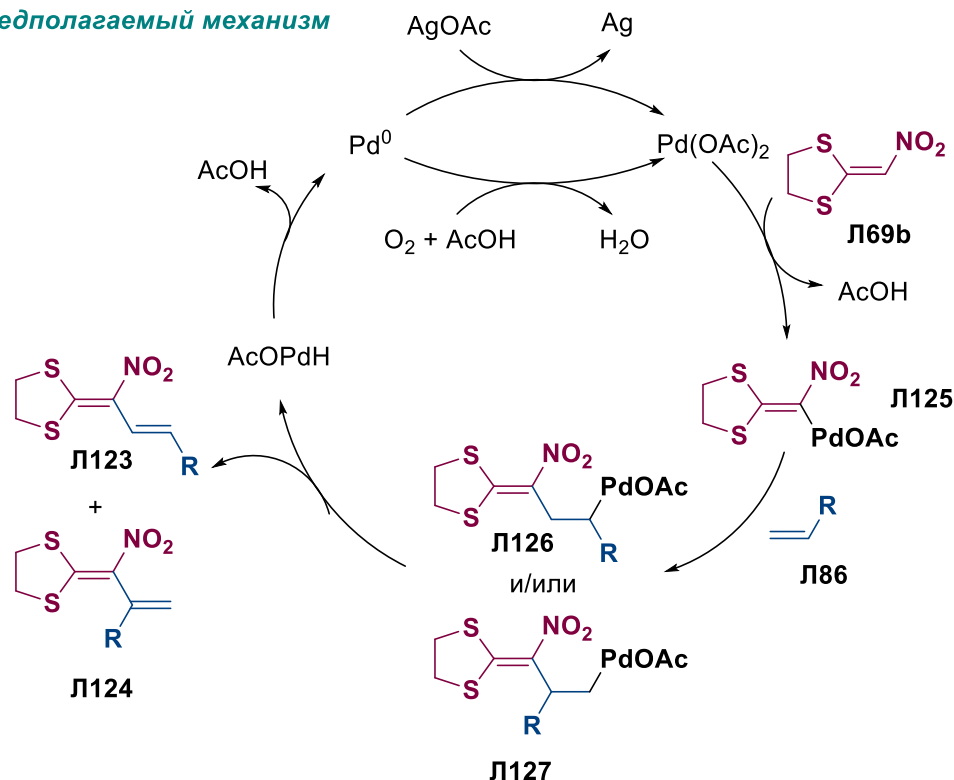


Схема Л32

Механизм реакции предполагает дивергентное присоединение молекулы олефина **Л186** к активированному комплексу **Л125** с образованием двух региоизомеров **Л123** и **Л124**. Тем не менее, на практике селективность процесса склоняется в сторону образования изомеров нормальной структуры **Л123**.

### 1.3.5. Другие реакции

Если замена алкилтиогруппы в DiSAlk **Л69** на различные первичные амины не является чем-то специфическим и применяется как пошагово, так и в мультикомпонентных превращениях, то замена на *C*-нуклеофилы встречается значительно реже. Rogacki и коллеги в 2018 году разработали[174] многостадийную методику получения веществ, обладающих противотуберкулезной активностью, начинающуюся со стадии конденсации DiSAlk **Л69a** с *CN*-кислотным *p*-бромфенилацетонитрилом **Л128** в присутствии гидроксида натрия в диметилсульфоксиде (Схема Л33). Образующийся пуш-пульный алкен **Л130** не выделяя в чистом виде используют далее в реакции Нефа.

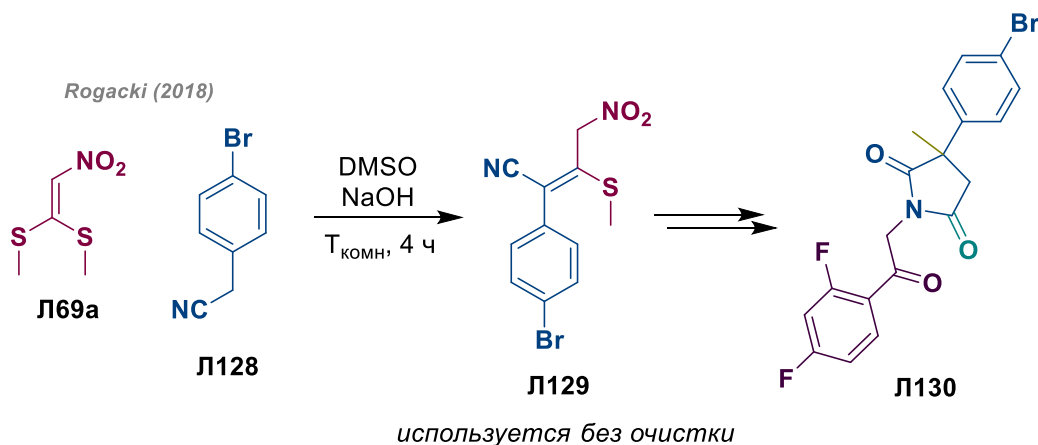
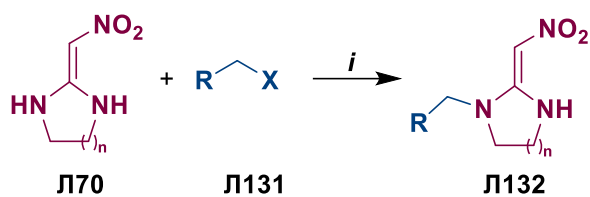


Схема Л33

Как и в случае с ANE, DiNH **Л70**, содержащий вторичный амин, подвержен алкилированию. Однако, в отличие от примера на Схеме Л21, группа Chen в 2021 году проводила алкилирование в относительно стандартных для этого типа реакций условиях[163]. При использовании алкилхлоридов реакция проводилась в диметилсульфоксиде в присутствии гидроксида калия при комнатной температуре, а при использовании алкилбромидов применялся карбонат цезия в ацетонитриле с добавлением межфазного переносчика (Схема Л34).

Chen (2021)



X = Cl, *i*: KOH, DMSO, T<sub>комн</sub>

X = Br, *i*: Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, TBAB, CH<sub>3</sub>CN, T<sub>кип</sub>

10 примеров  
до 75% выход

Избранные примеры

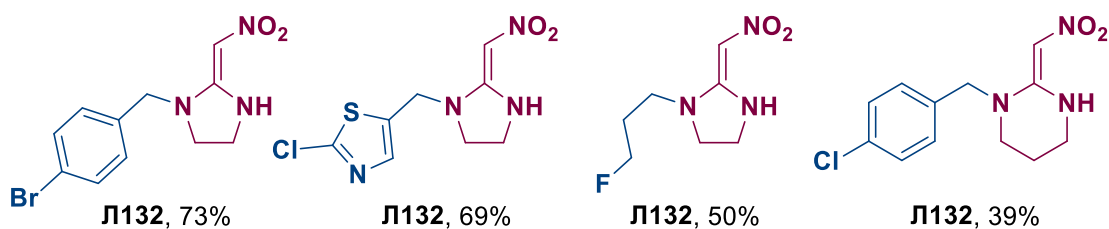


Схема Л34

Таким образом, анализ литературных данных по группе NSE Л9,69,70, как и в случае со структурами Л15, продемонстрировал широкий синтетический потенциал таких малых молекул в синтезе нитросодержащих гетероциклов. Более того, соединения Л9 уже успешно применялись, причем по различным способам циклизации, как для получения соединений ряда 6-азоло[1,5-*a*]пиримидинов, так и для бензимидазо[1,2-*a*]пиримидинов, схожих по своей гетероциклической структуре. Следовательно, в рамках диссертационной работы для разработки нового метода синтеза целесообразным представляется рассмотреть построение гетероциклической матрицы на основе ANE.



## Глава 2. Обсуждение результатов

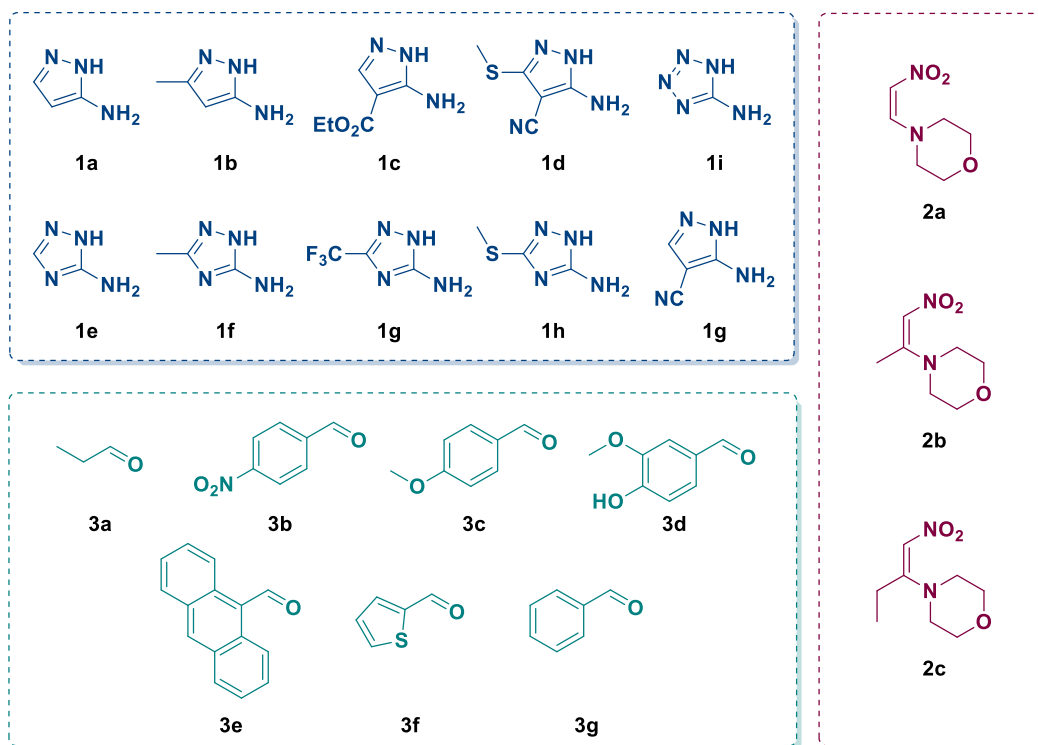
Как было упомянуто в обзоре, нитросодержащие азоло[1,5-*a*]пиримидины повсеместно рассматриваются как применяемые или перспективные биологически активные молекулы с широким спектром проявляемого биологического действия. Тем не менее, анализ литературы продемонстрировал, что количество методов синтеза таких структур достаточно ограничено, а их синтетических потенциал практически исчерпался. Большинство исследуемых 6-нитроазоло[1,5-*a*]пиримидинов были получены более 40 лет назад, но до сих пор среди них методами *in vitro* и *in vivo* находят структуры с высокой активностью и низкой токсичностью. В то же время, новым подходом к синтезу 6-нитроазолопиримидинов является проведение мультикомпонентных процессов с участием нитросодержащих синтетических эквивалентов.

Учитывая вышеизложенное, целью данной диссертационной работы является разработка нового метода синтеза 6-нитроазоло[1,5-*a*]пиримидинов в совокупности с исследованием их химических и физико-химических свойств, а также с поиском практического применения этих соединений.

Для реализации поставленной цели предполагается разработать метод получения гетероциклической матрицы мультикомпонентным или последовательным путём на основе выбранного двухуглеродного синтетического эквивалента – 1-*R*-1-морфолино-2-нитроэтилена, а также исследовать фундаментальные особенности исследуемого процесса.

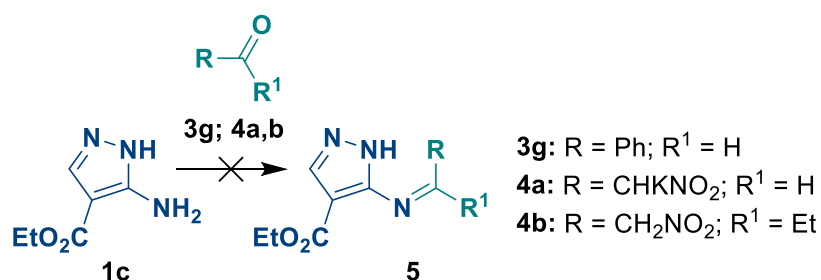
### 2.1. Разработка метода синтеза 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов

Исследование литературы позволило сделать вывод, что поиск новых методов синтеза искомым нитрогетероциклов логичнее всего начать с построения азоло[1,5-*a*]пиримидиновой матрицы на основе аминоазолов **1** и двухуглеродных NSE. Также на основании литературного обзора в качестве такого NSE нами были выбраны 1-морфолино-2-нитроалкены **2**. Для упрощения загруженности последующих схем, на Рисунке 1 представлены основные субстраты, используемые в рамках написания диссертации.



**Рисунок 1.** Основные исходные компоненты для синтезов, реализуемых в рамках диссертационной работы

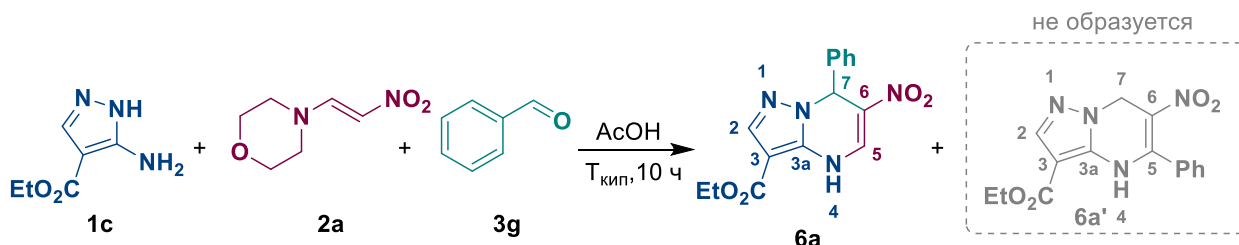
Основываясь на работе Safari[34], мы решили получить гетероциклический имин **5** взаимодействием 3-амино-4-этоксикарбонилпиразола **1c** с различными карбонильными соединениями. Однако, при проведении реакции конденсации бензальдегида **3g** с аминопиперазолом **1c** в уксусной кислоте получить какой-либо продукт не удалось. 1-Нитробутан-2-он **4b** и калиевая соль нитроуксусного альдегида **4a** в аналогичных условиях также не проявили реакционной способности (Схема 1). Таким образом, аминопиперазол **1c** оказался аномально инертен в реакции с карбонильными соединениями



**Схема 1.** Взаимодействие 4-карбэтокси-3-аминопиперазола с различными карбонильными соединениями

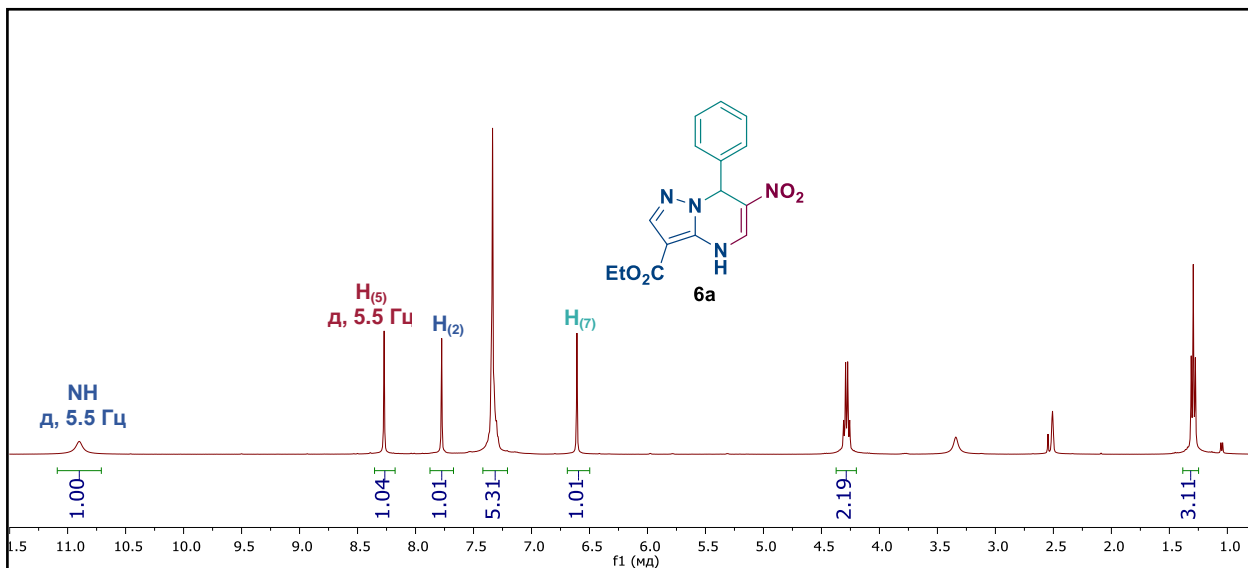
Кипячение аминопиперазола **1c** в уксусной кислоте с 1-нитро-2-морфолиноэтиленом **2a** в течение двух часов также не дало результатов. Однако, при добавлении к этой смеси 1 эквивалента бензальдегида **3g** уже через час методом ТСХ было зафиксировано образование новых продуктов реакции. После выдержки реакционной в течение 10 часов массы нам удалось выделить искомый 6-нитро-7-фенил-3-этоксикарбонил-4,7-

дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин **6a** с выходом 41% (Схема 2). В результате, была продемонстрирована фундаментальная возможность трёхкомпонентной реакции с образованием гетероцикла **6a** при участии нитроенаминов **2**, что не только указывает на возможность варьирования заместителей во всех положениях гетероциклической матрицы при использовании различных субстратов, но и представляется удобным и современным атом экономичным методом с точки зрения современных трендов «зеленой химии».

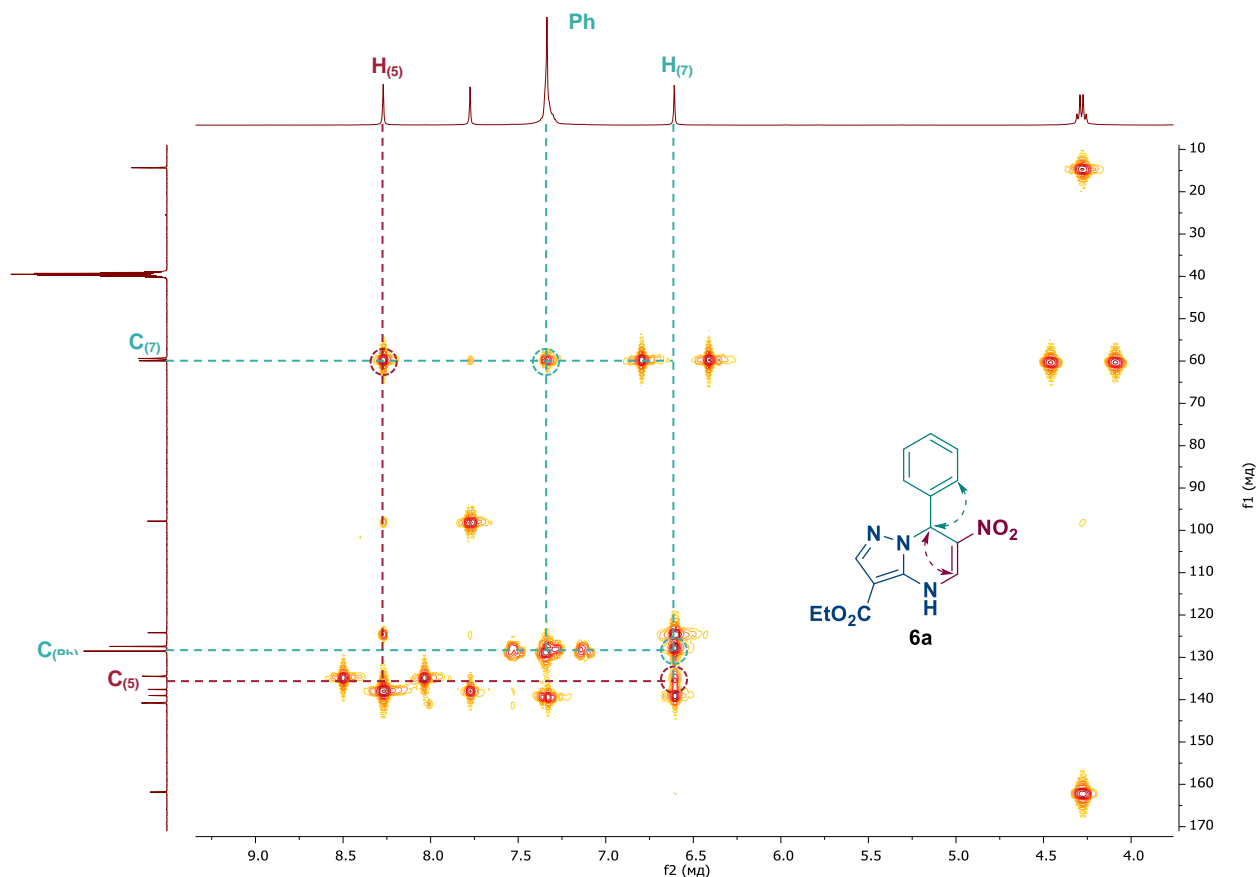


**Схема 2.** Получение 6-нитро-7-фенил-3-этоксикарбонил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидина **6a**

В спектре  $^1\text{H}$  ЯМР соединения **6a** наблюдается взаимодействие  $\text{N}_{(4)}\text{H}$  и  $\text{C}_{(5)}\text{H}$  в виде дублетов в области 10.90 м.д.  $J = 5.5$  Гц и 8.26 м.д.  $J = 5.5$  Гц соответственно (Рисунок 2). В двумерном спектре НМВС не наблюдается взаимодействия предполагаемого  $\text{C}_{(5)}$ -атома с протонами фенильного фрагмента, что однозначно доказывает предполагаемую структуру вещества (Рисунок 3).

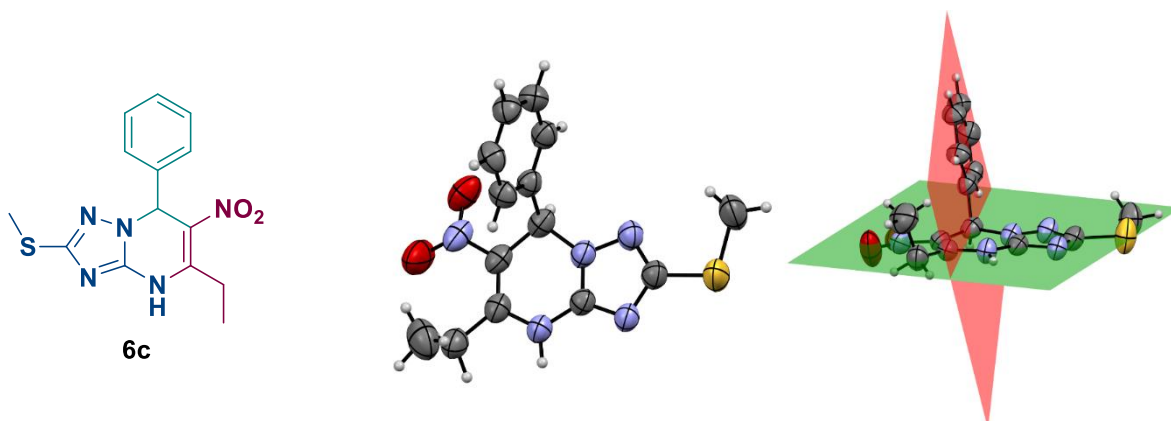


**Рисунок 2.** Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР соединения **6a**



**Рисунок 3.** Ключевые взаимодействия в спектре  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМВС соединения **6a**

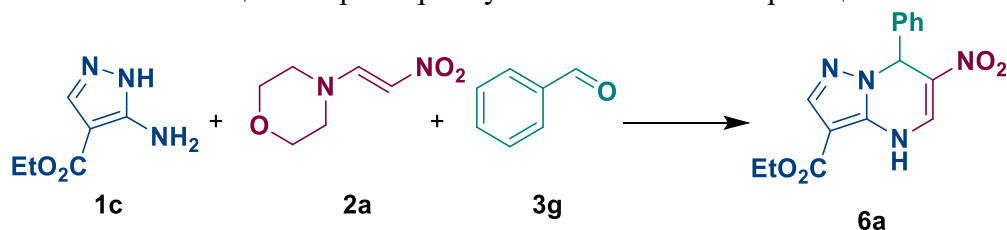
Данные метода РСА однозначно подтвердили образование предполагаемого региоизомера (Рисунок 4). Интересным является тот факт, что фенильное кольцо располагается перпендикулярно гетероциклической матрице и находится по одну сторону с этильной группой в положении  $\text{C}_{(5)}$ . Тем не менее, вследствие особенностей проведения рентгеноструктурного анализа, для фенильного фрагмента нельзя однозначно определить абсолютную конфигурацию.



**Рисунок 4.** Вид структуры **6c**, приведенный с вероятностью смещения эллипсоида и показывающий схему расположения атомов.  $\text{H}$ -Атомы показаны в виде маленькой сфер произвольных радиусов.

К сожалению, выход соединения **6a** оставлял желать лучшего. Поэтому было проведено исследование влияния природы растворителей, катализаторов и условий реакции на выход целевого продукта (Таблица 1).

**Таблица 1.** Параметры мультикомпонентной реакции

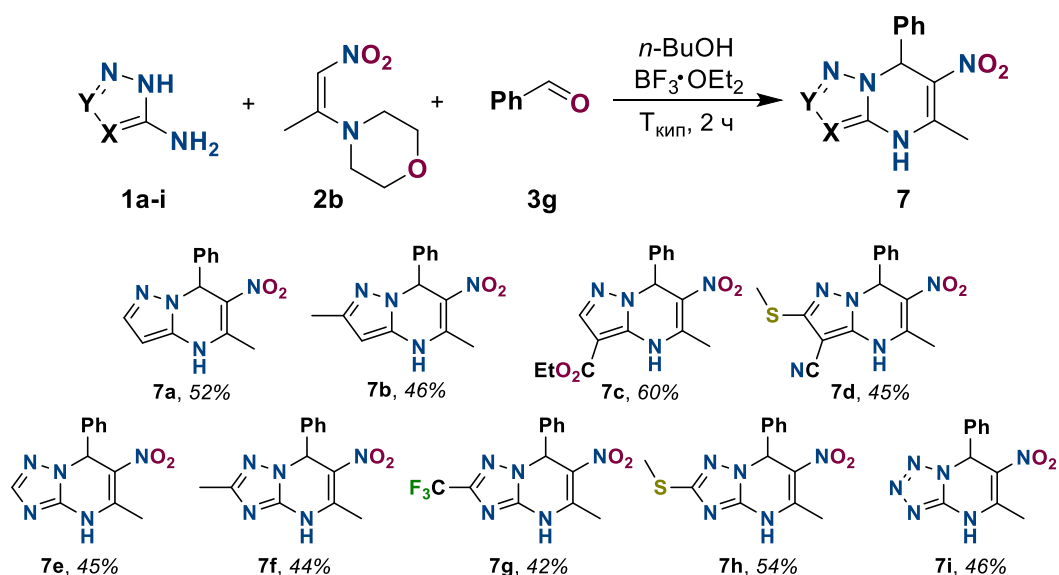


№	Растворитель	Катализатор	Температура, °С	Время, ч	Выход, %
1	AcOH	-	кипячение	10	41
2	<i>n</i> -BuOH	-	кипячение	20	-
3	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	-	кипячение	10	-
4	PhNO <sub>2</sub>	-	120	10	-
5	MeSO <sub>3</sub> H	-	120	10	-
6	AcOH/Py 1/1 мол/мол	-	130	10	55
7	-	-	110	3	-
8	AcOH	Микроволновое излучение	130	0.3	48
9	AcOH	CuI (20 мол%)[175]	кипячение	3.5	-
10	AcOH	Cu(OAc) <sub>2</sub> (20 мол%)[176]	кипячение	3.5	-
11	AcOH	ZnCl <sub>2</sub> (10 мол%)[177]	60	1.5	-
12	H <sub>2</sub> O	нано CeO <sub>2</sub> [178]	80	5	-
13	MeCN <sub>сух</sub>	I <sub>2</sub> [179]	80	10	-
14	<i>n</i> -BuOH	2 экв TsOH·H <sub>2</sub> O	кипячение	4	56
15	1,4-Диоксан	2 экв TsOH·H <sub>2</sub> O	кипячение	10	-
16	<i>n</i> -BuOH	2 экв MeSO <sub>3</sub> H	кипячение	2	-
17	<i>n</i> -BuOH	ZnCl <sub>2</sub>	кипячение	2	-
18	<i>n</i> -BuOH	ZnCl <sub>2</sub>	25→80	-	-
19	<i>n</i> -BuOH	1.5 экв BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	кипячение	2	69
20	MeCN <sub>abs</sub>	1.5 экв BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	кипячение	2	-
21	1,4-Диоксан	1.5 экв BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	кипячение	10	-
22	<i>i</i> -PrOH	1.5 экв BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	110 (автоклав)	3	67
23	CHCl <sub>3</sub>	1.5 экв BBr <sub>3</sub>	25	-	-
24	<i>n</i> -BuOH	1.5 экв B(OH) <sub>3</sub>	кипячение	10	-
25	<i>n</i> -BuOH	1.5 экв B( <i>n</i> -BuO) <sub>3</sub>	кипячение	1.5	-

Первоначальный эксперимент показывает (Таблица 1, № 1), что реакция может быть реализована при длительном нагревании и высокой температуре. Далее мы пробовали осуществить мультикомпонентную реакцию при использовании растворителей различной природы, однако замена уксусной кислоты на менее и более кислотные (Таблица 1, № 2, 3, 5) растворители, а также использование апротонного неполярного растворителя (Таблица

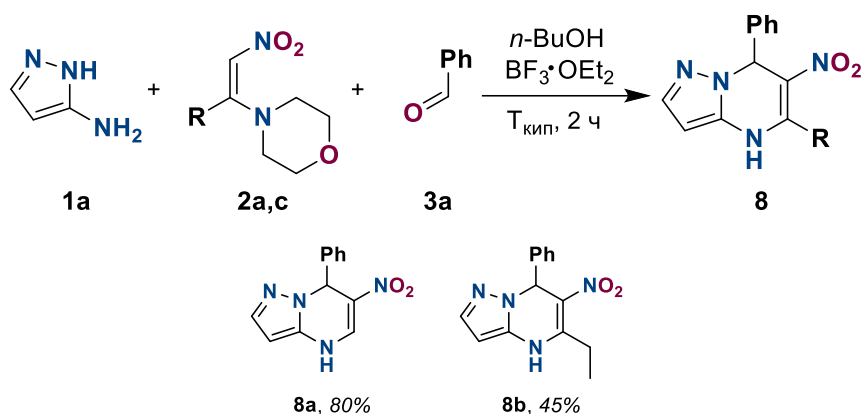
1, № 4) не привело к образованию необходимого продукта. Сплавление исходных реагентов также не привело к желаемому результату (Таблица 1, № 7), а использование эквимольной смеси уксусной кислоты и пиридина позволило увеличить выход продукта **6a** до 55% (Таблица 1, № 6). Использование уксусной кислоты в качестве растворителя при микроволновом излучении не приводило к значительному увеличению выхода, однако существенно ускоряло образование продукта **6a** (Таблица 1, № 8). Использование условий для мультикомпонентных реакций, найденных в литературе, никак положительно не повлияло на протекание реакции (Таблица 1, № 9-13). Удачным оказался эксперимент с использованием *n*-BuOH в качестве растворителя и TsOH·H<sub>2</sub>O в качестве катализатора реакции (Таблица 1, № 14). Однако, замена растворителя на апротонный 1,4-диоксан (Таблица 1, № 15) или замена катализатора на более сильную, хоть и родственную, метансульфо кислоту (Таблица 1, № 16) снова не привели к положительным результатам. Замена протонных кислот на кислоты Льюиса также продемонстрировала неоднозначные результаты. Использование хлорида цинка в *n*-BuOH не привело к образованию продукта **6a** (Таблица 1, № 17, 18), а использование 1.5 экв BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O позволило увеличить выход до 69% (Таблица 1, № 19). Далее нами было установлено, что использование апротонных растворителей даже при катализе BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O не приводит к образованию целевого продукта **6a** (Таблица. 1, № 20-21). Также был предложен способ получения продукта **6a** с использованием более благоприятного (с точки зрения растворимости в воде и зеленой химии) растворителя *i*-PrOH (Таб. 1, № 22) с выходом выше среднего. Использование других борсодержащих кислот Льюиса также не способствовало протеканию реакции (Таблица 1, № 23-25). Более того, учитывая, что реакция совершенно не протекала при катализе V(*n*-BuO)<sub>3</sub>, можно утверждать, что BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O во время реакции в бутаноле не претерпевает изменений, и именно эфират трифторида бора является катализирующим агентом. Из полученных выше данных можно сказать, что хоть оптимизируемая реакция не особо чувствительна к нагреванию и длительному выдерживанию, она сильно зависит от типа растворителя и качественных характеристик катализатора.

Таким образом, подобрав оптимальные условия для проведения реакции, мы исследовали возможность вовлечения в реакцию субстратов различной электронной природы, изменяя один из исходных реагентов при двух неизменных. Так, при использовании 1-нитро-2-морфолинопропилена **2b**, бензальдегида **3g** с варьированием 3-аминоазолов **1a-i** мы получили ряд 4,7-дигидро-5-метил-6-нитро-7-фенилазоло[1,5-*a*]пиримидинов **7** с выходами от средних до хороших (Схема 3).



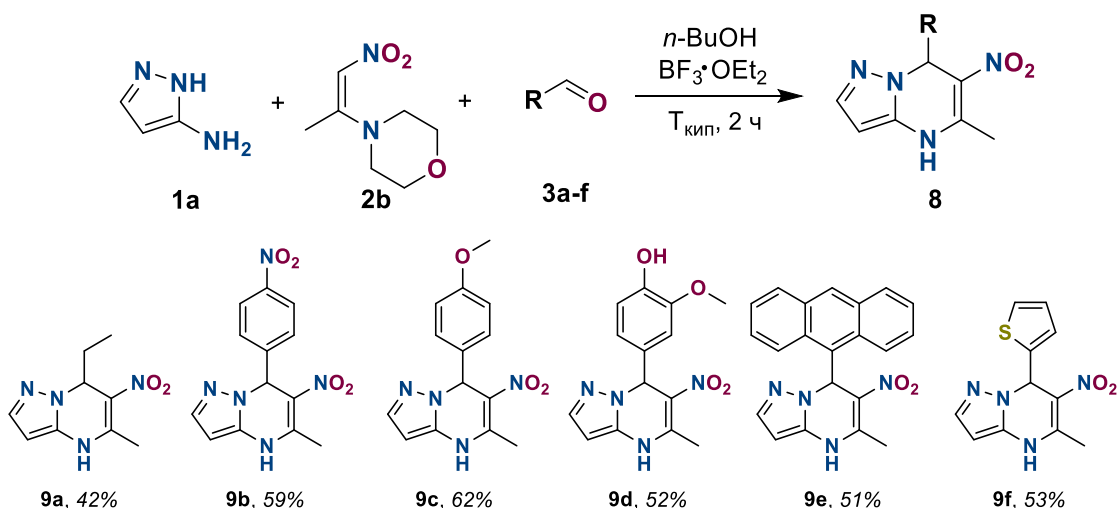
**Схема 3.** Получение 5-метил-6-нитро-7-фенил-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов

Далее мы варьировали компоненту 1-морфолино-2-нитроалкенов **2**. Число синтетически доступных нитроалкенов **2** весьма ограничено, но все они оказались вполне реакционноспособны при получении дигидронитропроизводных **8** (Схема 4).



**Схема 4.** Получение 5-*R*-6-нитро-7-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидинов **8**

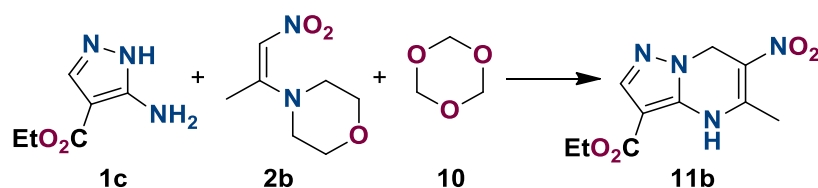
Наконец, мы рассмотрели влияние строения третьей компоненты – альдегидов на образование 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов **9**. В качестве объектов исследования использовали пропионовый альдегид **3a** производные бензальдегида с электрондонорными **3c,d** и электроакцепторными **3b** группами, полициклический антраценкарбальдегид **3e** и гетероциклический тиофенкарбальдегид **3f**. Использование разработанных реакционных условий позволило получить 7-*R*-5-метил-6-нитро-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидины **9** с выходами от средних до хороших (Схема 5).



**Схема 5.** Синтез 5-метил-6-нитро-7-R-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидинов

В дополнении к использованным альдегидам мы решили провести мультикомпонентную реакцию с использованием триоксана **10**. Нами было опробовано несколько условий для определения оптимального способа проведения реакции (Таблица 2). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР соединения **11b** показан на Рисунке 5.

**Таблица 2.** Параметры мультикомпонентной реакции с триоксаном



№	Растворитель	Катализатор	Время выдержки, ч	Температура, °С	Выход, %
1	<i>n</i> -BuOH	1.5 экв BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	2	120	-
2	AcOH	-	2	120	-
3	<i>n</i> -BuOH	1.5 экв TsOH·H <sub>2</sub> O	2	120	21
4	<i>n</i> -BuOH	1.5 экв H <sub>2</sub> SO <sub>4(к)</sub>	2	120	23*
5	<i>i</i> -PrOH	1.5 экв H <sub>2</sub> SO <sub>4(к)</sub>	2	120 (автоклав)	51

\*Выход целевого вещества в смеси на основании данных спектра ЯМР  $^1\text{H}$



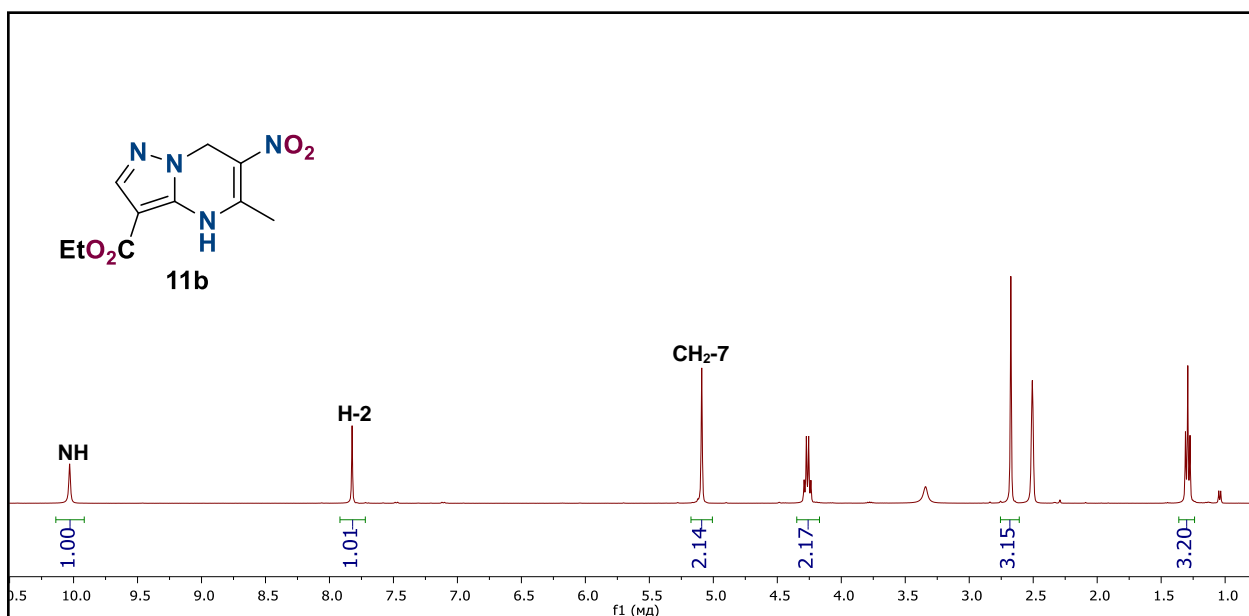


Рисунок 5. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР соединения **11b**

Использование эфирата трифторида бора не приводило к конверсии триоксана **10** (Таблица 2, № 1), что указывает на предпочтительность использования протонных кислот. Уксусная кислота никак не проявила себя в данной реакции (Таблица 2, № 2), а использование TsOH позволило получить продукт **11b** с малым выходом (Таблица 2, № 3). Применение серной кислоты позволило немного увеличить выход реакции (Таблица 2, № 4), однако помимо основного 5-метил-6-нитро-3-этоксикарбонил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидина **11b** образовывался 5-метил-6-нитро-3-бутоксикарбонил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин в мольном соотношении на выделенное вещество 1:2. Поэтому мы попробовали провести реакцию с использованием более стерически затрудненного изопропанола в качестве растворителя, вместо *n*-бутанола, и получили гетероцикл **11b** с выходом 51%. Таким образом, нами были получены два 6-нитро-3-этоксикарбонил-5-*R*-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидина **11** со средними выходами (Схема 6).

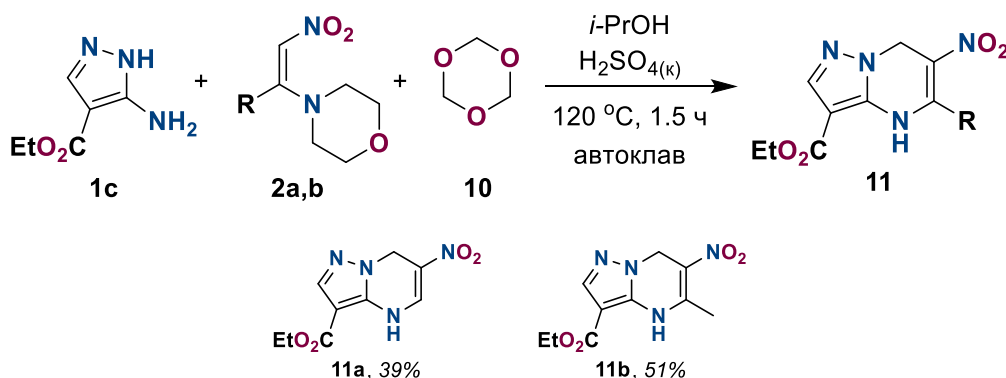


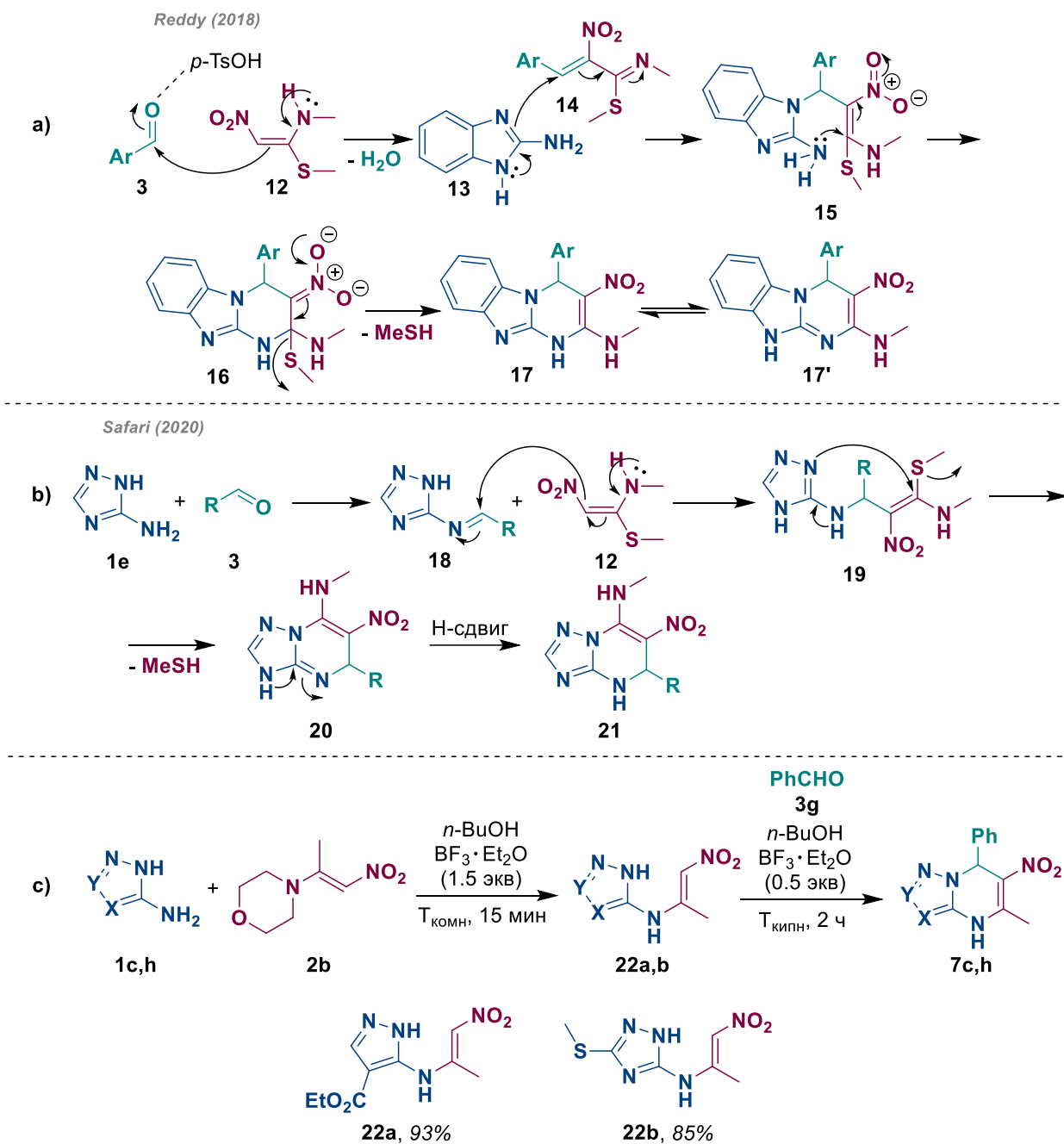
Схема 6. Получение 6-нитро-4,7-дигидро-5-*R*-3-этоксикарбонилпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов **11**

На основании проведённых синтезов можно сделать вывод, что обнаруженная реакция, а также подобранные к ней условия, позволяют использовать множество разнообразных аминоазолов **1** и альдегидов **3**, **10** с целью создания полизамещенных 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов.

## 2.2. Исследование механизма образования 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов

### *2.2.1 Мультикомпонентная реакция при катализе кислотой Льюиса*

Получив достаточно примеров, подтверждающих синтетические возможности обнаруженного нами процесса, мы решили установить последовательность превращений в мультикомпонентной реакции. Ранее в обзоре мы отмечали несколько относительно схожих примеров из литературы для реакций с участием *N*-метил-1-метилтио-2-нитроэтенамина **12**. Например, в работе Reddy отмечается[147], что первоначально в реакции образуется интермедиат Кневенагеля **14** между субстратом **12** и альдегидами **3** с его последующим Михаэлевским присоединением к аминобензимидазолу **13** (Схема 7а). С другой стороны, Safari и коллеги в своей публикации описывают[34] первоначальное образование *in situ* соответствующего имина **18** между 3-амино-1,2,4-триазола **1e** и ароматическими альдегидами с дальнейшим присоединением NSE **12** и гетероциклизацией с получением условно региоизомерных предыдущему случаю продуктов **21** (Схема 7б). Несмотря на то, что оба предлагаемых авторами реакционных пути имеют право на существование, каких-либо интермедиатов, подтверждающих данные предположения, авторами не зафиксировано. К тому же, корреляционных спектров ЯМР или рентгеноструктурного анализа продуктов реакции авторами этих работ также не предоставлено, что не даёт в полной мере убедиться в правильности приписываемых структур. В свою очередь, для исследования реакционного пути рассматриваемой нами реакции были использованы бензальдегид **3g**, аминоазолы **1c,h** и 1-нитро-2-морфолинопропилен **2b**. Было установлено, что в уксусной кислоте реагенты друг с другом попарно не реагируют, а при катализе эфиром трифторида бора проходит только реакция между нитроалкеном **2b** и аминоазолами **1c,h** с образованием *N*-нитропроп-1-ен-2-ил-*N*-азолиламинов **22a,b** с отличными выходами (Схема 7с). Образующиеся азолиленамины **22** далее способны циклизироваться с бензальдегидом в соответствующие гетероциклы **7c,h** при катализе  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . Спектры  $^1\text{H}$  и НМВС соединения **22a** представлен на Рисунках 6 и 7, соответственно.



**Схема 7.** а) Предполагаемый механизм мультикомпонентной реакции в работе [147]; б) предполагаемый механизм мультикомпонентной реакции в работе [34]; в) взаимодействие аминоазолов **1c,h** и нитроенамина **2b** в присутствии  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  в данной работе

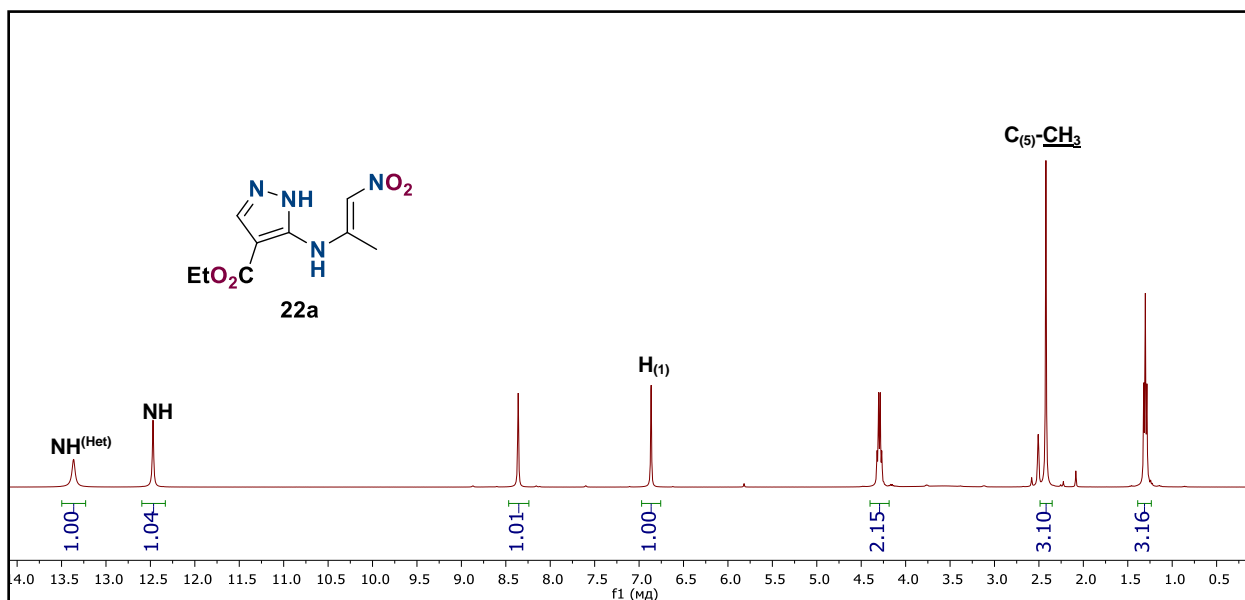


Рисунок 6. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР соединения **22a**

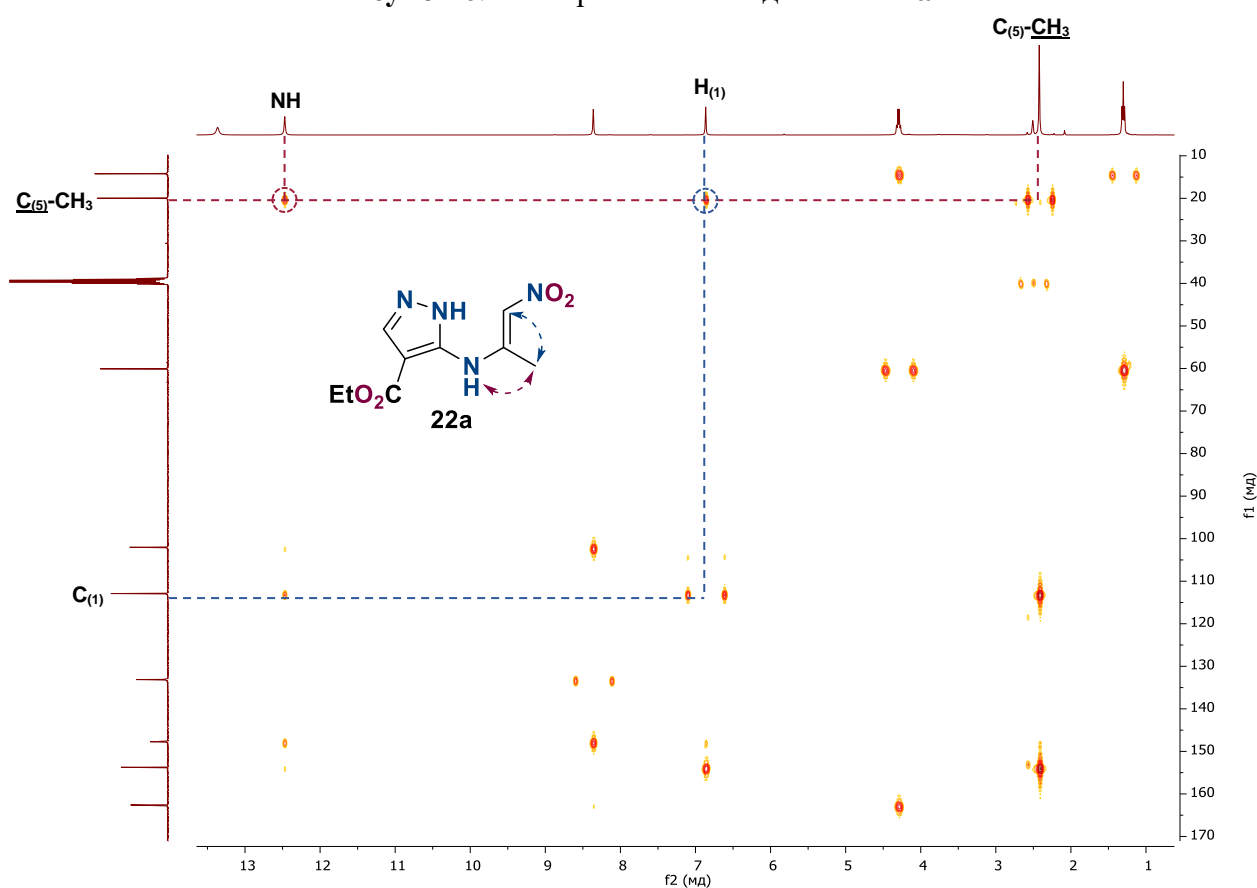
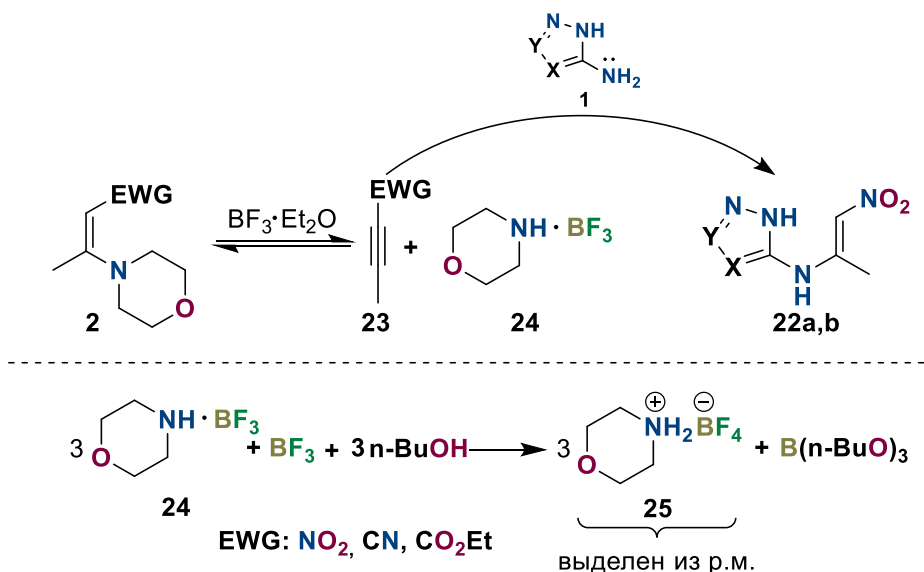


Рисунок 7. Спектр НМВС соединения **22a**

Дальнейшие исследования показали, что с эфиром трифторида бора реагирует в первую очередь морфолинонитропропилен **2b**. При добавлении 1.3 экв  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  к суспензии морфолинонитропропилена **2b** в бутаноле или низших спиртах ( $\text{C}_1 \div \text{C}_3$ ) образуется раствор, а само исходное вещество **2b** методом ТСХ более не фиксируется. Аналогично реагируют морфолиноэтилены **2a,c** и их структурные аналоги – 3-

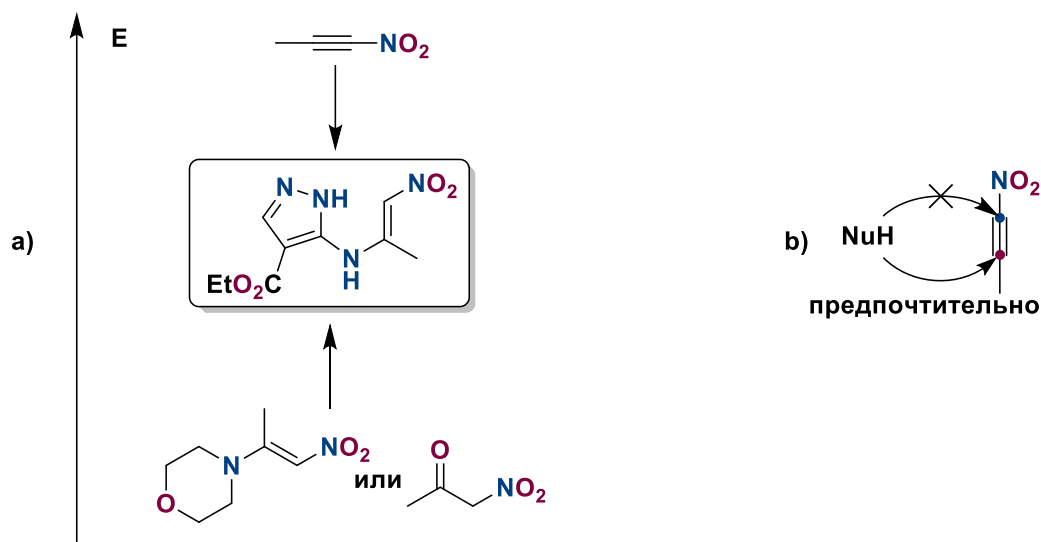
морфолиноакрилонитрил и этил-3-морфолиноакрилат. Во всех случаях из реакционной массы был выделен тетрафторборат морфолиния **25**.

Таким образом, мы предполагаем для первой стадии образования енамина **22** следующую последовательность превращений: взаимодействие трифторида бора с пушпульным морфолиноалкеном **2** приводит к образованию алкина **23** и борфторида морфолина **24** (Схема 8). Далее комплекс **24** в реакции с бутанолом превращается в тетрафторборат морфолиния **88** и трибутилборат. Следует снова подчеркнуть, что в апротонных растворителях (хлороформ, ацетонитрил, ТГФ) реакция не протекает.



**Схема 8.** Предполагаемое взаимодействие морфолиноалкенов **2** с  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  в *n*-бутаноле

Образование активной ацетиленовой структуры **23** крайне благоприятно сказывается на последующей реакции с аминазолами **1**. Известно, что ацетиленовая связь является синтетическим эквивалентом карбонильной группы [180], которая также подходит для получения аналогичных азолиленаминов. Но одним из главных преимуществ является выигрыш в энергии, обусловленный высокой энергией состояния алкина **23** в сравнении с алкеном **2** (Рисунок 8а). Более того, наличие сильной электроакцепторной группы резко изменяет полярность молекулы, снижая возможные дивергентные исходы присоединения (Рисунок 8б).

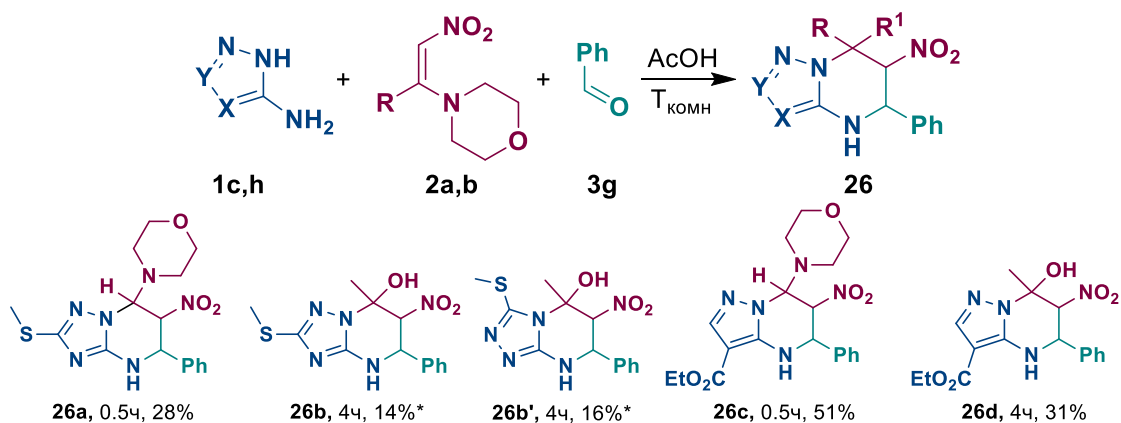


**Рисунок 8.** а) Условное изображение энергии состояния реагентов и продукта, б) сравнение возможных вариантов присоединения нуклеофила

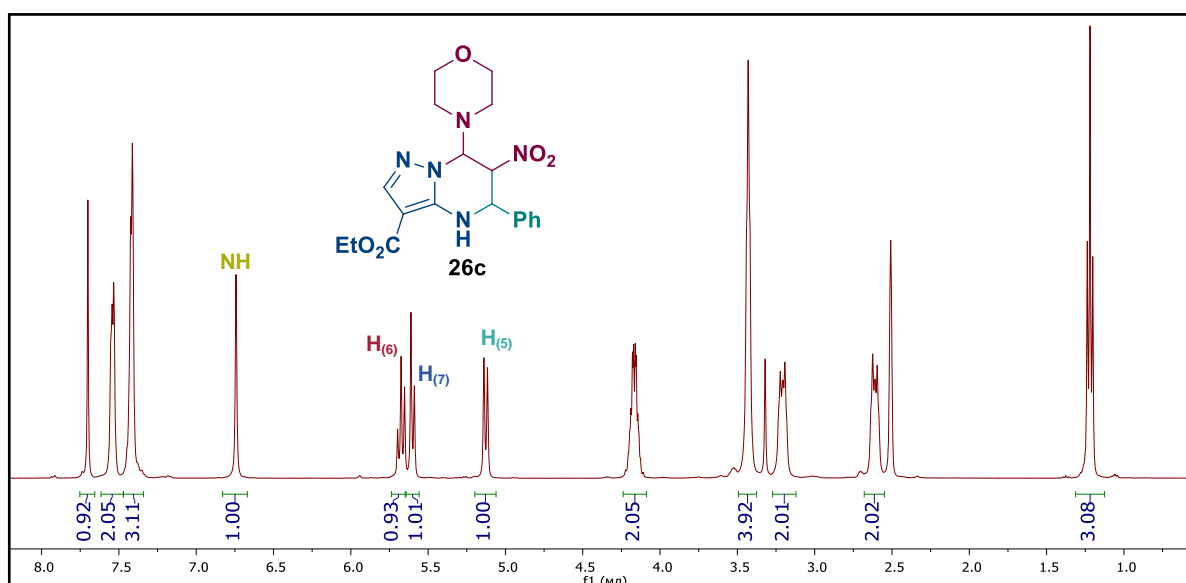
Таким образом, мы не только установили реакционный путь мультикомпонентной реакции, но и получили очень важный побочный продукт **25**, что позволяет выдвинуть предположение о том, что в процессе реакции образуется крайне редко встречающаяся молекула нитроалкина **23**.

#### 2.2.2 Мультикомпонентная реакция при катализе кислотой Брендстеда

Установив, каким образом протекает исследуемая реакция при катализе  $\text{VF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , мы решили получить промежуточные азолиленамины **22** при катализе уксусной кислотой. К нашему удивлению, реакция между аминоазолами **1c,h** и нитроалкенами **2a,b** в этом случае не протекала совсем. С другой стороны, первоначальный эксперимент в присутствии всех трёх исходных компонентов был удачно реализован именно при нагревании в уксусной кислоте (Схема 2). В попытках разьяснить эту аномалию мы повторили эксперимент, однако провели его в уксусной кислоте без нагревания. При таком проведении процесса уже через 30 минут из реакционной массы выпадал осадок, который после выделения в чистом виде был охарактеризован нами как 7-морфолино-6-нитро-5-фенил-3-этоксикарбонил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин **26c** (Схема 9, Рисунок 9). Таким образом нами был получен небольшой ряд новых неожиданных тетрагидрозамещенных азолопиримидинов **26**.



**Схема 9.** Получение 6-нитро-5-фенил-7- $R$ -7- $R'$ -4,5,6,7-тетрагидроазоло[1,5- $a$ ]пиримидинов **26**



**Рисунок 9.** Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР соединения **26c**

При проведении мультикомпонентной реакции с участием 1-морфолино-2-нитропропилена **2b** образуются 7-гидрокси-7-метил-6-нитро-5-фенил-4,5,6,7-тетрагидроазоло[1,5- $a$ ]пиримидины **26b,d** (Схема 9). Данный результат можно объяснить менее стерически затрудненной ситуацией в случае гидроксильной группы в сравнении с морфолиновым заместителем.

В корреляционном спектре НМВС соединения **26c** наблюдается взаимодействие  $\text{N}_{(4)}\text{H}$ -группы с  $\text{C}_{(5)}$  атомом, который, в свою очередь, проявляет взаимодействие с  $\text{CH}$ -группами фенильного фрагмента. Атом  $\text{C}_{(6)}$  взаимодействует с обеими группами сигналов  $\text{C}_{(5)}\text{H}$  и  $\text{C}_{(7)}\text{H}$ , а атом  $\text{C}_{(7)}$  проявляет слабое взаимодействие с  $\text{CH}_2$ -группами морфолинового заместителя (Рисунок 10).

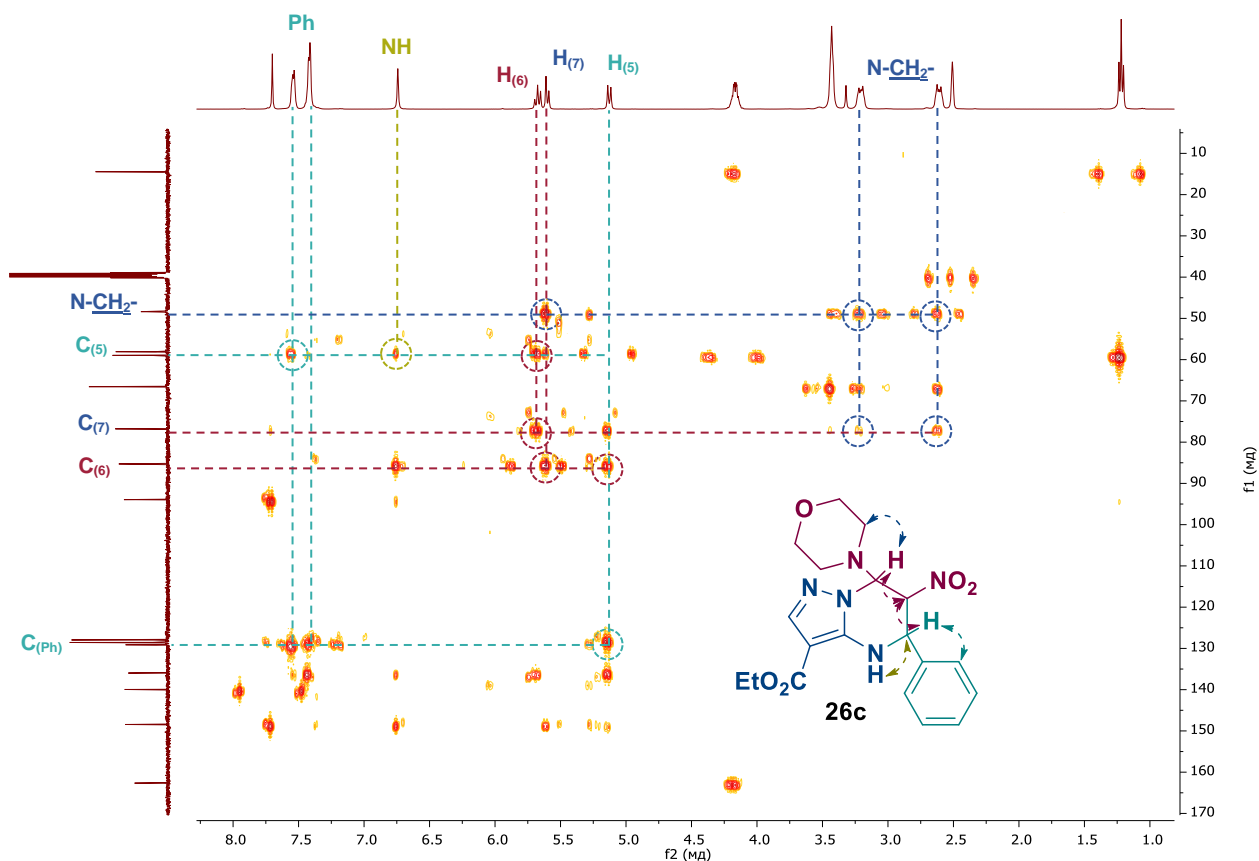


Рисунок 10. Ключевые взаимодействия в спектре НМВС соединения **26c**

Поскольку реакция инициируется только при наличии всех трёх исходных компонентов в реакционной смеси, можно предположить, что первоначально протекает обратимое присоединение NSE **2a** к пиридиновому *N*-атому азола **1c,h** с образованием аддукта **27**. Далее протекает реакция Кневенагеля бензальдегида **3g** с аци-нитроформой аддукта **27**, завершающаяся гетероциклизацией с образованием 7-морфолино-6-нитро-5-фенил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиримидина **26a,c** (Схема 10). В случае использования 1-морфолино-2-нитропропилена **2b**, образующиеся гетероциклы подвергаются реакции нуклеофильного замещения, в которой морфолиновый фрагмент замещается на гидроксильную группу.

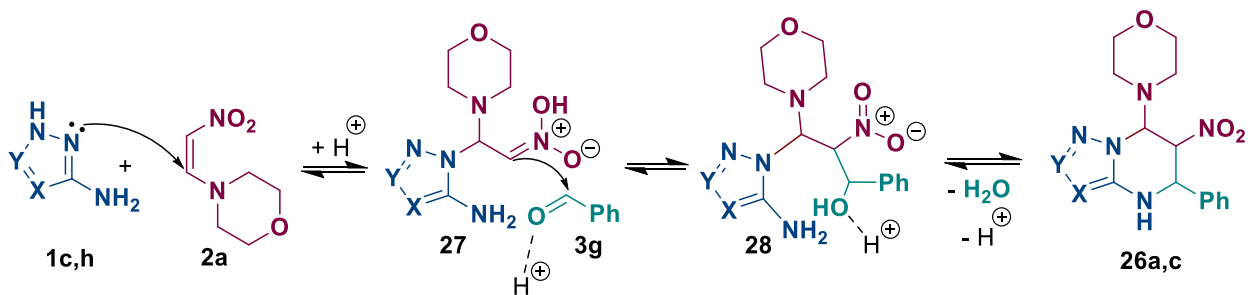
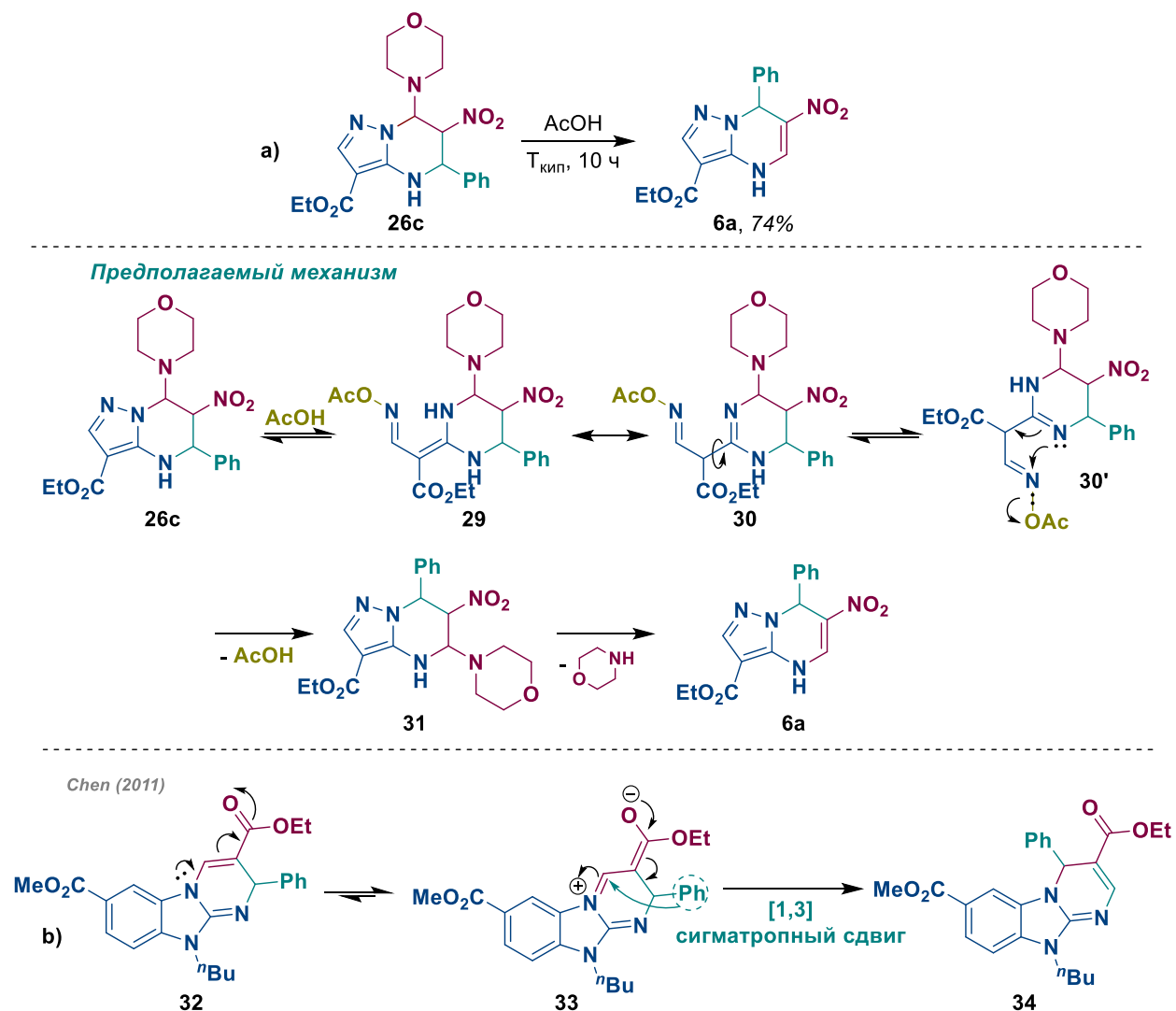


Схема 10. Предполагаемый механизм образования 7-морфолино-6-нитро-5-фенил-4,5,6,7-тетрагидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов **26a,c**



Далее мы пробовали нагревать гетероцикл **26с** в уксусной кислоте. К нашему удивлению, в этих условиях образовывался полученный ранее 3-этоксикарбонил-6-нитро-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин **6а** (Схема 11а). Образование продукта **6а** указывает на перегруппировку соединения **26с** в кислых условиях при повышенной температуре. Мы предполагаем, что азолопиримидин **26с** претерпевает экзо-разрыв в азольном кольце под действием уксусной кислоты, сопровождающийся таутомерным превращением с образованием тетрагидропиримидина **30'**, который в дальнейшем циклизуется в более стабильный азолопиримидин **31**.



В литературе для схожего по структуре алкилированного бензимидазо[1,2-*a*]пиримидина **32**, полученного по реакции Поварова и содержащего электронакцепторный заместитель в положении 3, также наблюдалась схожая перегруппировка (Схема 11б)[181].

В таком случае подобное явление объяснялось [1,3]сигматропным сдвигом фенильного

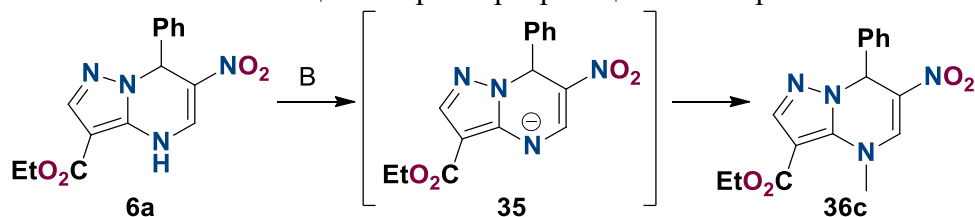
фрагмента. Можно предположить, что и в случае с полученными нами тетрагидропиримидинами **26** происходит аналогичное превращение, однако это не в полной мере объясняет поведение производных **26b,d**, содержащих в положении 7 метильный заместитель.

Таким образом, в рамках разработки метода синтеза 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов нами были исследованы механизмы протекания реакции при катализе двумя различными типами кислот – Брендстеда и Льюиса. Было установлено, что взаимодействие NSE **2** с  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  приводит к образованию соответствующего нитроалкина **23**, который далее быстро присоединяется к аминоазолу **1** и циклизуется с альдегидами **3** при повышенной температуре. В свою очередь, проведение мультикомпонентного процесса в уксусной кислоте приводит к образованию тетрагидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов **26**, претерпевающих при нагревании в уксусной кислоте перегруппировку с образованием, по всей видимости, более стабильных гетероциклов **6a**. В обоих случаях интермедиаты **22,26**, подтверждающие предполагаемые реакционные пути, были выделены и охарактеризованы.

### 2.3. Алкилирование 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов

Далее мы исследовали возможность алкилирования 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов. Проявление кислотных свойств азотистых гетероциклов, содержащих эндоциклическую NH-группу, является их фундаментальным свойством: во-первых, появляется возможность привить к структуре фрагменты, изменяющие физиологические проявления молекулы, во-вторых, образование соли на порядки увеличивает биодоступность самих 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов. Поскольку родственные 6-нитроазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-оны способны образовывать соли с неорганическими катионами[35], нами были опробованы методики как одностадийного алкилирования исследуемых гетероциклов, так и с выделением промежуточной соли. Данные для оптимизируемой реакции приведены в Таблице 3.

Таблица 3. Параметры реакции алкилирования

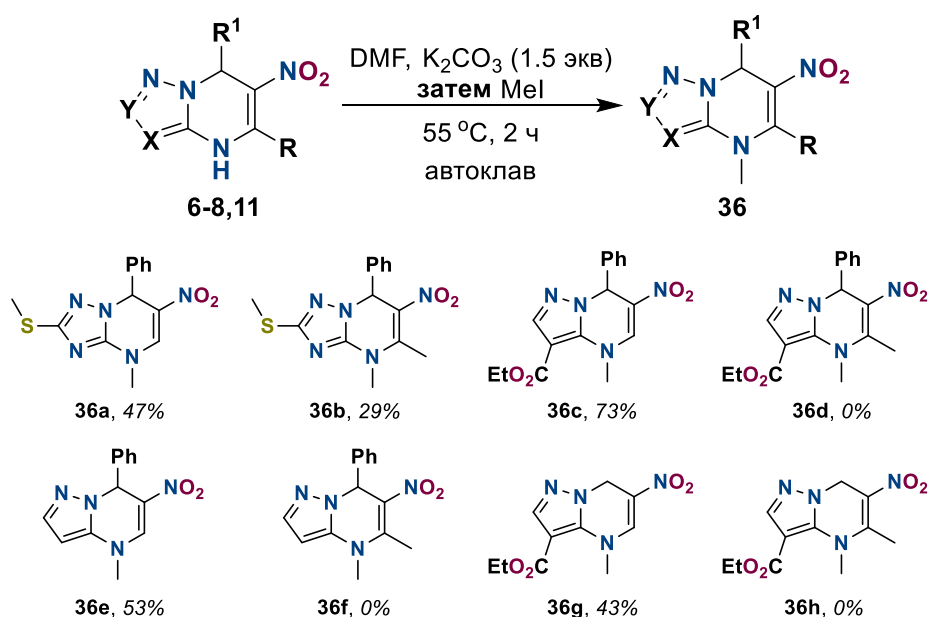


№	Растворитель	Основание	Метилирующий агент	Температура метилирования, °С	Выход, %
1	DMF	NEt <sub>3</sub>	Me <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	70	-
2	DMF	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 1.5 экв	Me <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	55	58
3	DMF	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 1.5 экв	MeI	55 (автоклав)	73
4*	1)EtOH 2)DMF	NaOH	MeI	55 (автоклав)	65
5*	1)EtOH 2)DMF	NaOH	Me <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	55	55
6*	1)THF 2)DMF	NaNH	MeI	55 (автоклав)	19

\* Методики с выделением соли **17**. Первый растворитель для образования соли, второй для алкилирования.

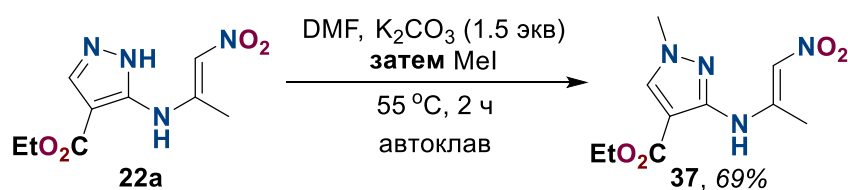
Использование органического основания (Таблица 3, № 1) не привело к образованию целевого продукта метилирования, поскольку основность триэтиламина оказалась недостаточна для образования соответствующей соли. Метилирование без выделения промежуточной соли (Таблица 3, № 2,3) в случае оптимизируемой реакции показало наилучшие выходы в сравнении с двухстадийным процессом (Таблица 3, № 4-6). Среди примеров с выделением соли для оптимизируемой реакции наименее удачным оказалось использование гидрида натрия в тетрагидрофуране с дальнейшим алкилированием метилиодидом (Таблица 3, № 6). Следует отметить, что при выделении соли из этанола необходимо дополнительно осушить продукт от растворителя в эксикаторе, поскольку без этого соль может разрушаться до исходного гетероцикла.

Таким образом, нами был получен ряд 4-метил-6-нитро-5-*R*-7-*R*<sup>1</sup>-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов **36** при использовании карбоната калия и диметилформамида с выходами от средних до хороших (Схема 12). При проведении реакции алкилирования мы столкнулись с проблемой: 5-метил-6-нитро-7-фенил-4,7-дигидропирозоло[1,5-*a*]пиримидины **36d,f,h** либо не образовывались совсем, либо наблюдались лишь их следовые количества. Причём подобная ситуация повторялась при использовании различных реакционных условий и алкилирующих агентов, таких как диметилсульфат, метилиодид и диметилформамида диметилацеталь.



**Схема 12.** Получение 4-метил-6-нитро-5-R-7-R<sup>1</sup>-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов **36**

По этой причине мы попробовали провести алкилирование азолиленамина **22a**, чтобы в дальнейшем зациклизовать его в желаемый продукт. Однако, мы столкнулись с любопытным результатом – при использовании выбранной ранее алкилирующей системы нами был получен 2-амино-(4-этоксикарбонил)-1'-метилпиразолил-1-нитропропилен **37** (Схема 13). В этом случае алкилированию подвергался однозначно менее кислотный гетероциклический N-атом. К тому же, вследствие стерических затруднений алкилировался N<sub>(1')</sub>-атом, а не N<sub>(2')</sub>. Спектры <sup>1</sup>H ЯМР и НМВС соединения **37**, подтверждающие предписываемое строение, представлены на Рисунках 11 и 12, соответственно. По всей видимости, стерические факторы и являются основным препятствием для получения 4,5-диметил-6-нитро-7-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидинов **36d,f,h**.



**Схема 13.** Алкилирование 2-амино-(4-этоксикарбонил)-пиразолил-1-нитропропилена **22a**

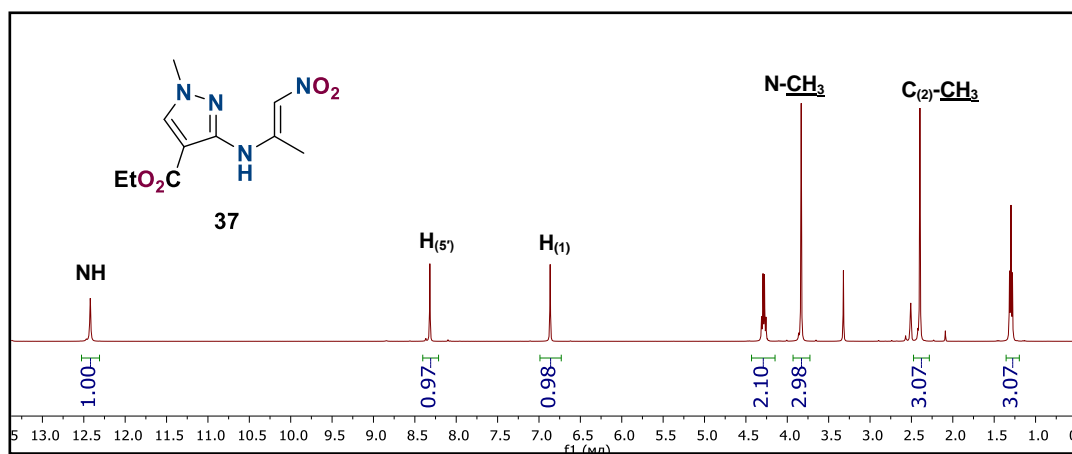


Рисунок 11. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР соединения 37

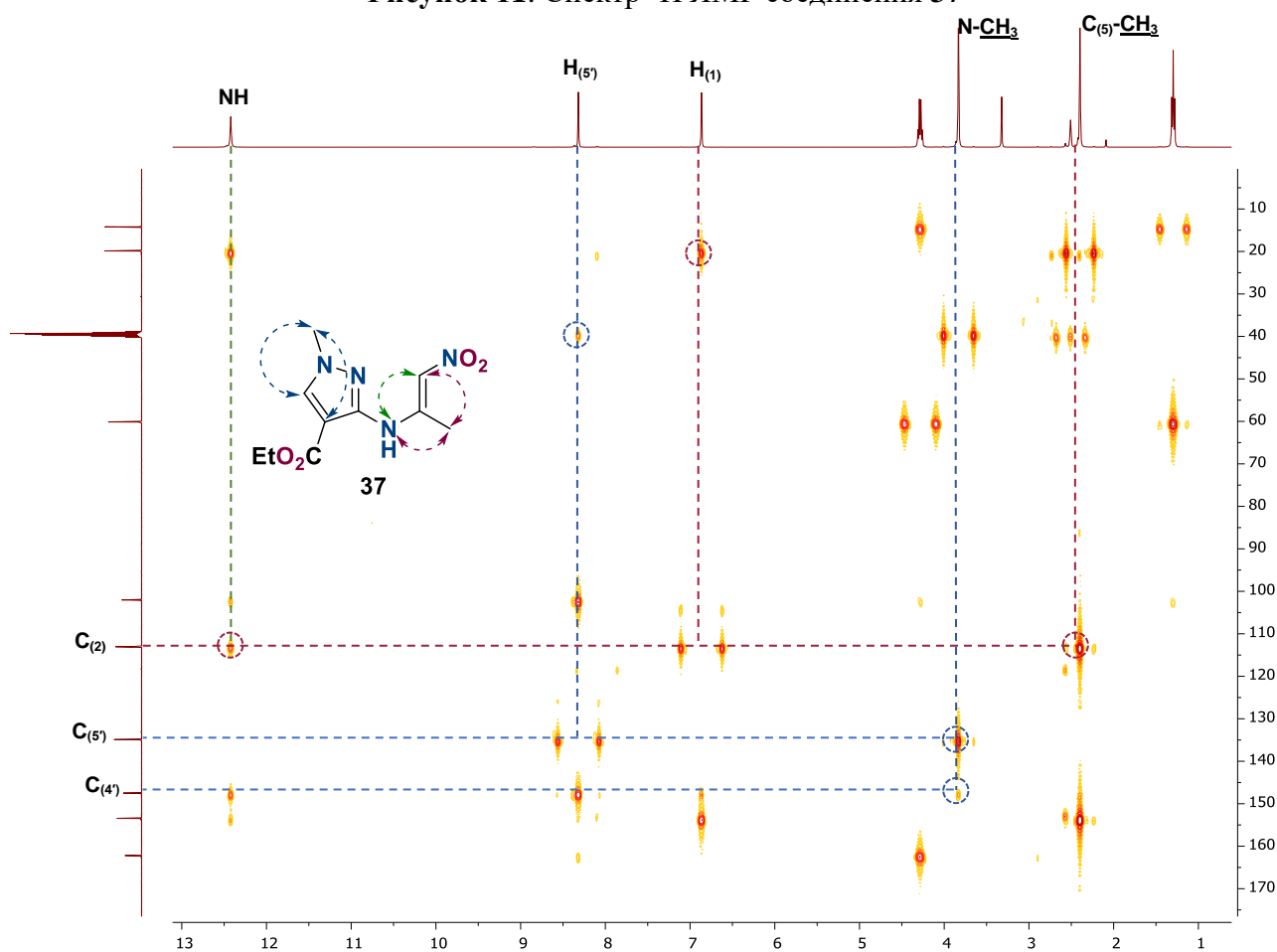


Рисунок 12. Ключевые взаимодействия в спектре НМВС соединения 37

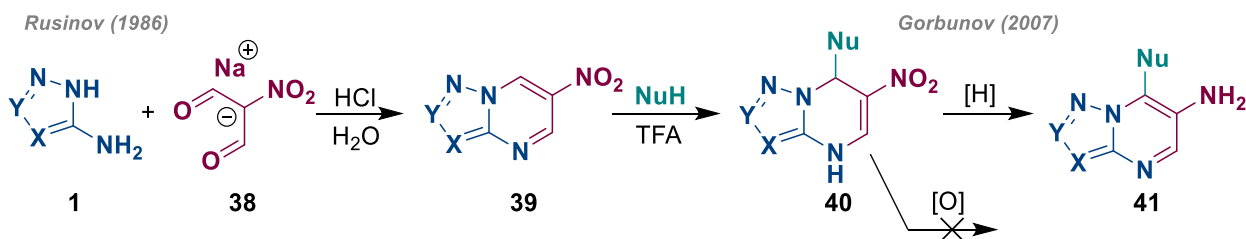
Таким образом, нами была исследована реакция алкилирования полученных ранее 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов. Было установлено, что исследуемые соединения обладают достаточной кислотностью, чтобы образовывать соли с не самыми сильными неорганическими основаниями. Проявление кислотных свойств таких гетероциклов крайне полезное и перспективное явление для потенциально биологически активных соединений, поскольку способности к алкилированию и солеобразованию

предоставляют возможность к получению как более биодоступных соединений, так и к дополнительным модификациям.

#### 2.4. Окисление 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов

Следующим этапом работы стало исследование возможности окисления 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов. Образование полностью ароматической системы интересно с нескольких точек зрения – во-первых, изменяется геометрия молекул, что однозначно сказывается на проявлении их биологической активности. Во-вторых, ароматичные структуры обладают уникальными химическими свойствами, позволяющими проводить дальнейшие актуальные модификации гетероциклической системы.

Как было отмечено в литературном обзоре, 6-нитроазоло[1,5-*a*]пиримидины **39** получают при взаимодействии аминоазолов с калиевой солью нитромалонового диальдегида **38** в кислой среде. Дальнейшие исследования таких гетероциклов **39** показали, что они способны вступать в реакции присоединения по положению 7 с различными нуклеофилами, такими как  $\pi$ -избыточные гетероциклы,  $\alpha$ -СН-кислоты и полифенолы (Схема 14).



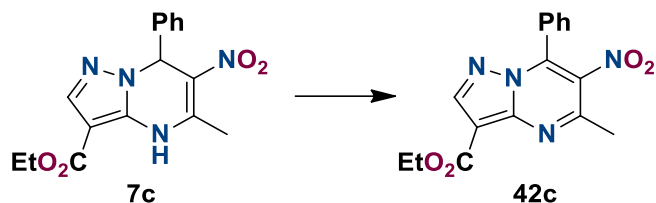
**Схема 14.** Попытки окисления 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов в работе[182]

Следует отметить, что получение 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов **40** подобным способом имеет определенные принципиальные недостатки. Например, исключительно нуклеофильный вариант структурных модификаций, ограниченность возможных позиций для модификации, двухстадийная процедура синтеза, а также труднодоступность получения нитромалонового диальдегида. Помимо этого, для таких гетероциклов **40** была постулирована невозможность ароматизации, поскольку попытки окисления приводили либо к неудачным результатам, либо к смеси неидентифицируемых продуктов[182]. Для окисления применялся метод «восстановительной автоароматизации», при котором во время восстановления нитрогруппы протекает самопроизвольная ароматизация гетероциклической системы (Схема 14).

Основываясь на имеющихся в литературе данных, а также на полученных ранее результатах, нами было проведено исследование возможности окисления 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов с сохранением нитрогруппы. Так, на примере соединения

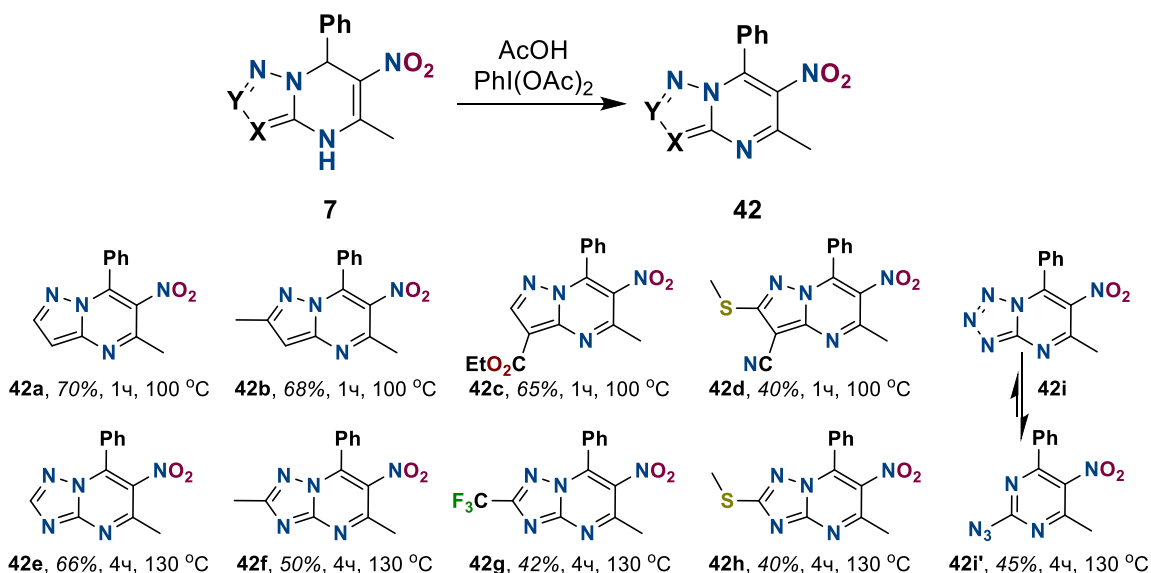
7с было проведено исследование влияния природы растворителей и окислителей на выход продукта модельной реакции. Результаты продемонстрированы в Таблице 4.

Таблица 4. Параметры реакции окисления



№	Растворитель	Окислитель	Температура, °С	Время реакции, ч	Выход, %
1	H <sub>2</sub> O	KMnO <sub>4</sub> , NaOH	25	1	-
2	TFA	O <sub>2</sub>	25	10	-
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DDQ	25→40	5	-
4	MeCN	DDQ	25→80	5	-
5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMP	25	5	-
6	AcOH	PCC	50	5	49
7	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	PIDA	25→40	5	-
8	AcOH	PIDA	100	1	81

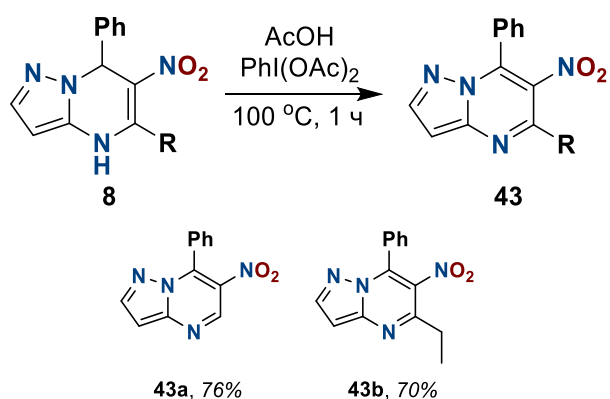
Установлено, что исследуемое вещество 7с разлагается при действии сильного неорганического окислителя (Таблица 4, № 1) и не окисляется кислородом в кислых условиях (Таблица 4, № 2), дихлордицианобензохиноном (Таблица 4, № 3,4), реактивом Десса-Мартина (Таблица 4, № 5) и фенилйоддиацетатом (Таблица 4, № 7). Тем не менее, использование пиридинхлорхромата (Таблица 4, № 6) и фенилйоддиацетата (Таблица 1, № 8) в уксусной кислоте при повышенной температуре приводит к образованию гетероцикла 42с выходами 49 и 81%, соответственно. Таким образом, при использовании фенилйоддиацетата в уксусной кислоте при соответствующей температуре нами был получен ряд ранее неизвестных 5-метил-6-нитро-7-фенилазоло[1,5-а]пиримидинов 42 с выходами от умеренных до отличных (Схема 15).



### Схема 15. Получение 5-метил-6-нитро-7-фенилазоло[1,5-*a*]пиримидинов **42**

Окисление триазоло- и тетразолопиримидинов **7e-i** происходит в более жестких условиях, чем пиразольных производных **7a-d**: для проведения процесса требуется как более высокая температура, так и большее время выдержки. По всей видимости, это связано с повышением  $\pi$ -дефицитных свойств пятичленных гетероциклов при увеличении числа *N*-атомов. Особенностью же тетразольного производного **42i** является образование продукта азидо-тетразольной таутомерии 2-азидо-6-метил-5-нитро-4-фенилпиримидина **42'**, что подтверждается данными ИК-спектроскопии (смотри экспериментальную часть).

Таким образом нами была реализована окислительная ароматизация дигидронитропиримидинов типа **7**, ранее считавшаяся невозможной. Следующим шагом стало окисление описанных выше 6-нитро-4,7-дигидро-7-фенил-5-*R*-пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов **8**. Как и в случае варьирования азольной составляющей, рассматриваемые гетероциклы **8** были успешно дегидрированы (Схема 16).

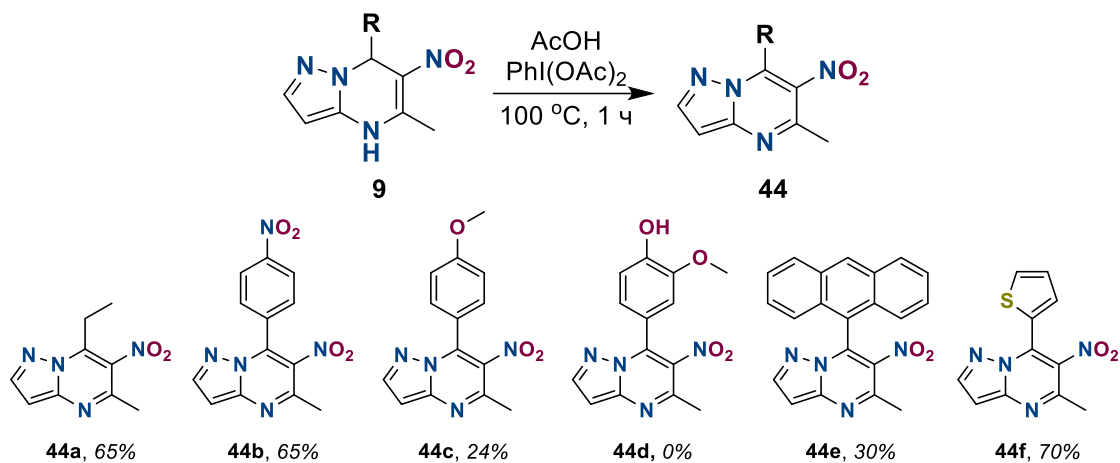


### Схема 16. Получение 6-нитро-7-фенил-5-*R*-пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов **43**

Наконец, нам требовалось окислить 5-метил-6-нитро-7-*R*-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидины **9** с заместителями различной электронной природы в положении 7, используя аналогичную методику. Однако, при проведении дегидрирования мы



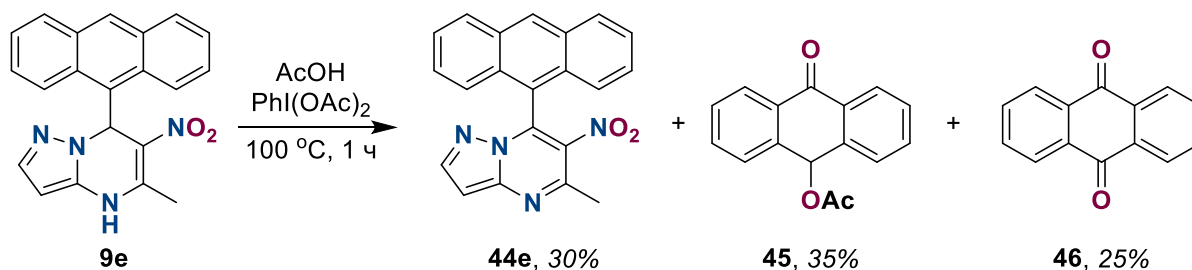
обнаружили, что взаимодействие гетероцикла **9d** с фенилйоддиацетатом даже при комнатной температуре приводит к осмолению реакционной массы. Окисление гетероциклов **9c** и **9e** также сопровождается образованием побочных продуктов, хотя нам и удалось выделить искомые соединения **44c,e** с выходами 24% и 30%, соответственно. Основные результаты представлены на Схеме 17.



**Схема 17.** Получение 5-метил-6-нитро-7-R-пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов **44**

Таким образом, результаты настоящей работы опровергают заявленную в литературе невозможность окисления 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов[182]. Окисление осложняется только в случае соединений с электрондонорным заместителем в положении 7.

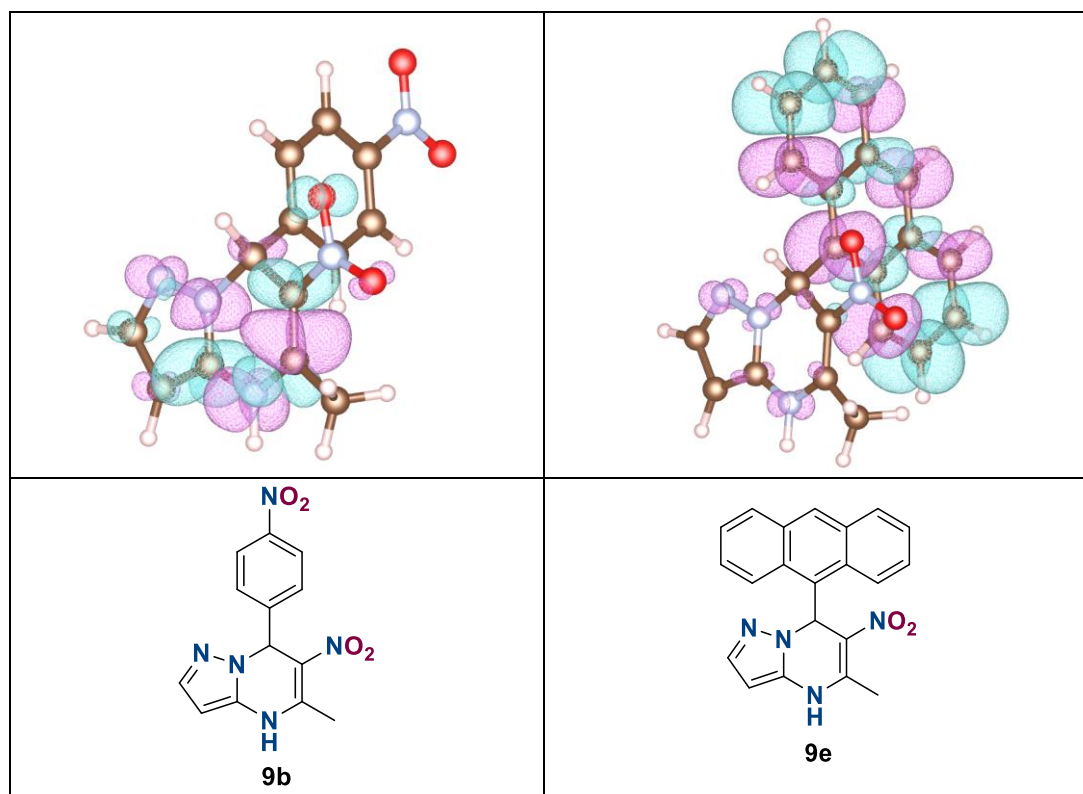
Для получения более полной информации, касающейся механизма окисления, мы попробовали определить побочные продукты реакции. Так, при окислении нитропиразолопиримидина **9e** помимо основного продукта **44e** методом флеш-хроматографии были выделены также 9-ацетокси-10-оксоантрацен **45** и антрахинон **46** которые были охарактеризованы в составе смеси (Схема 18) (Смотри экспериментальную часть).



**Схема 18.** Окисление 7-(антрацен-9-ил)-5-метил-6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидина **9e**

Для обоснования экспериментальных данных мы провели квантово-химический расчет соединений **7a**, **9a-e** для установления конфигурации ВЗМО. На Рисунке 13 представлены результаты для соединений **9b** и **9e**, остальные данные находятся в

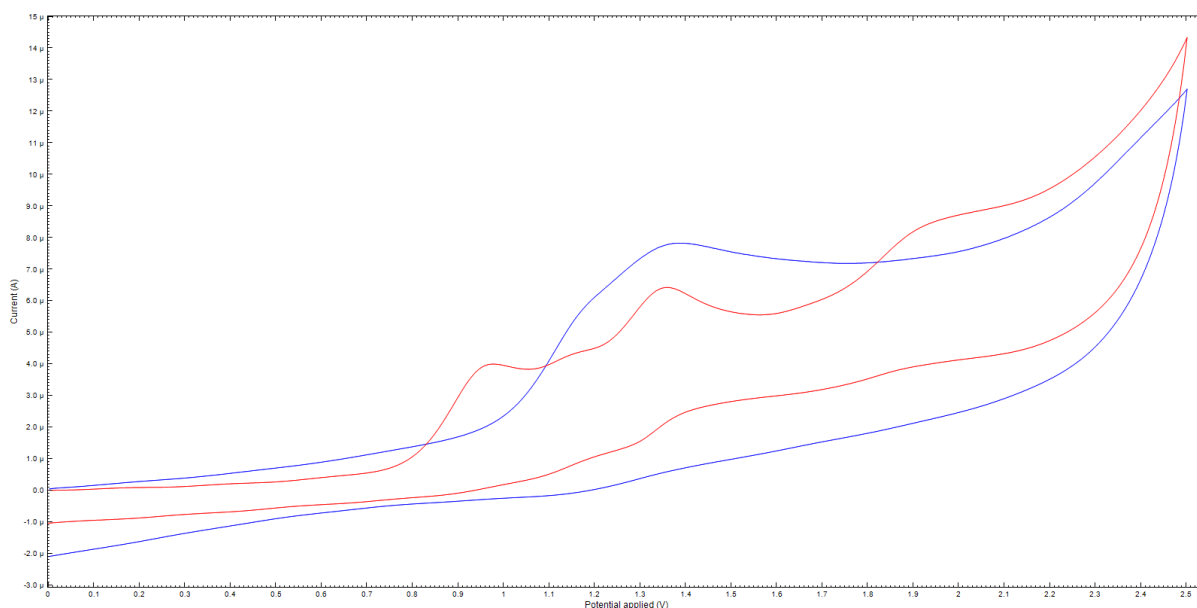
экспериментальной части. Исследование проводилось совместно с младшим научным сотрудником Института Metallургии УрО РАН И.А. Балякиным.



**Рисунок 13.** Визуальное представление ВЗМО, полученное в приближении РВЕ0 для соединений **9b** и **9e**

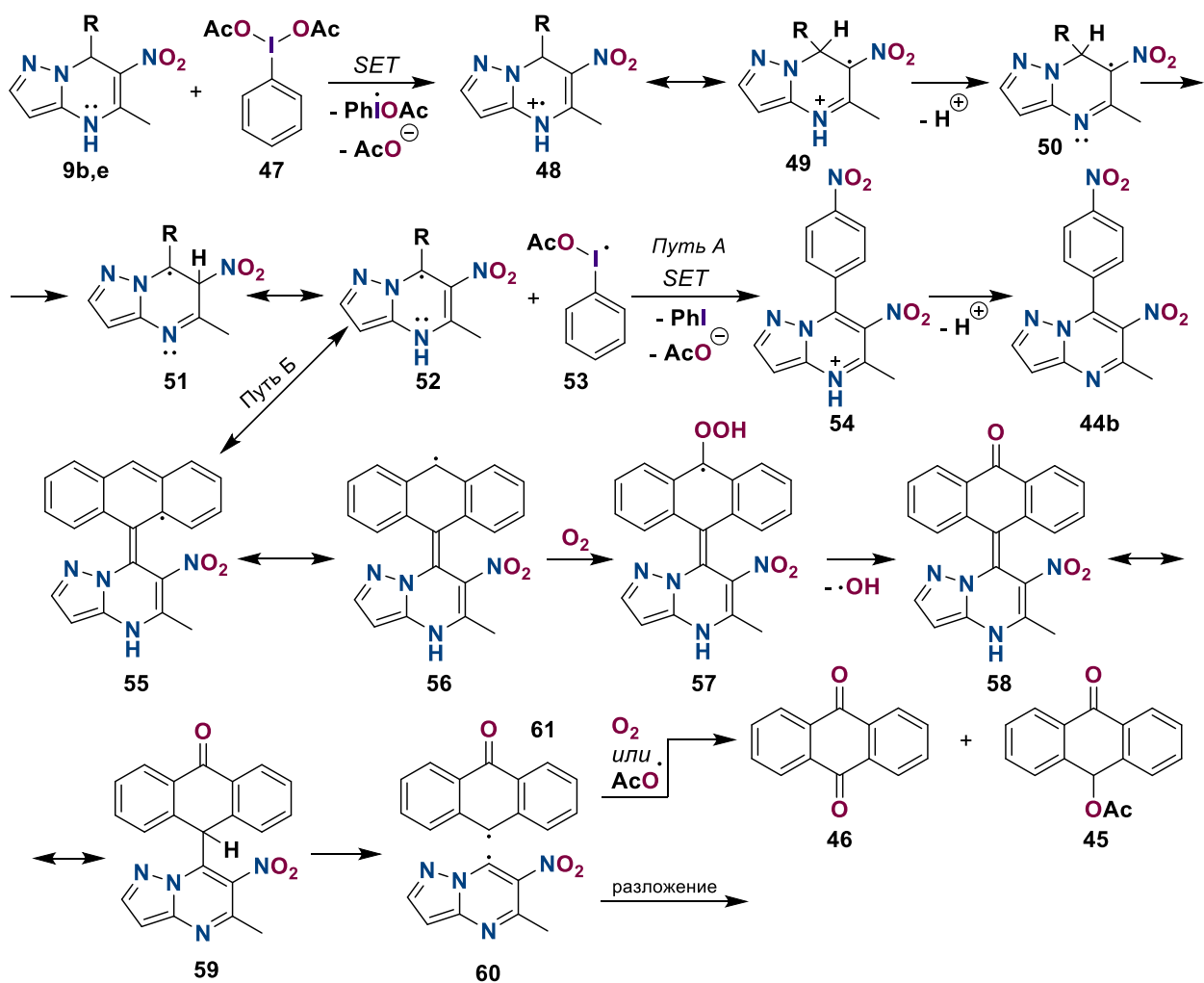
Действительно, данные расчетов демонстрируют, что в соединениях с электрондонорным заместителем происходит вовлечение заместителя в распределение электронной плотности, что может оказывать серьезное влияние на направление окисления. По этой причине в данных структурах, предположительно, разрывается ковалентная связь атома C<sub>(7)</sub> и арильного заместителя, и происходит нестехиометрическое образование побочных продуктов окисления.

Кроме того, на различное поведение соединений **9** в условиях окисления указывают результаты циклической вольтамперометрии (Рисунок 14). Так, для соединения **9b** наблюдается один необратимый пик двухэлектронного окисления. Напротив, соединение **9e** характеризуется двумя пиками, по-видимому, одноэлектронного окисления. Данные для других соединений также представлены в экспериментальной части. Исследование проводилось в совместно со старшим научным сотрудником Института Органического Синтеза лаборатории координационных соединений к.х.н. А.В. Щепочкиным.



**Рисунок 14.** Циклические вольтамперограммы соединений **9b** (синяя) и **9e** (красная),  $C = 5 \cdot 10^{-3}$  М в  $\text{CH}_3\text{CN}$  в присутствии  $\text{N}(n\text{-Bu})_4\text{PF}_6$  0.1 М; скорость съемки 100 мВ/с; стеклянный графитовый рабочий электрод, стеклянный графитовый противоэлектрод,  $\text{Ag}/\text{AgNO}_3$  (0.01 М) электрод сравнения

Таким образом, основываясь на результатах выше и на литературных данных [183–185], можно предположить, что первоначально для обоих соединений **9b** и **9e** происходит перенос одного электрона с образованием ацетат-аниона и гетероциклического катион-радикала **48**. Затем происходят таутомерные превращения, депротонирование структуры **49** и сдвиг радикала водорода с образованием радикальной частицы **51**. Далее, в зависимости от природы заместителя, окисление протекает либо с переносом еще одного электрона для соединений с электроакцепторным заместителем в положении 7 (*Путь А*, Схема 19), либо с миграцией радикала в заместитель для соединений с электрондонорным заместителем (*Путь Б*, Схема 19). По всей видимости, промежуточная структура **56** взаимодействует с молекулой кислорода с образованием карбонильного соединения **58**. Дальнейшие внутримолекулярные превращения приводят к гомолитическому разрыву ковалентной связи между  $\text{C}_{(7)}$  атомом и заместителем в структуре **59**. Ароматический радикал либо окисляется дальше до антрахинона **46**, либо подвергается дальнейшей атаке ацетоксильным радикалом из фенилйодацетата **53**. Гетероциклический радикал **60**, предположительно, нестехеометрически разлагается.



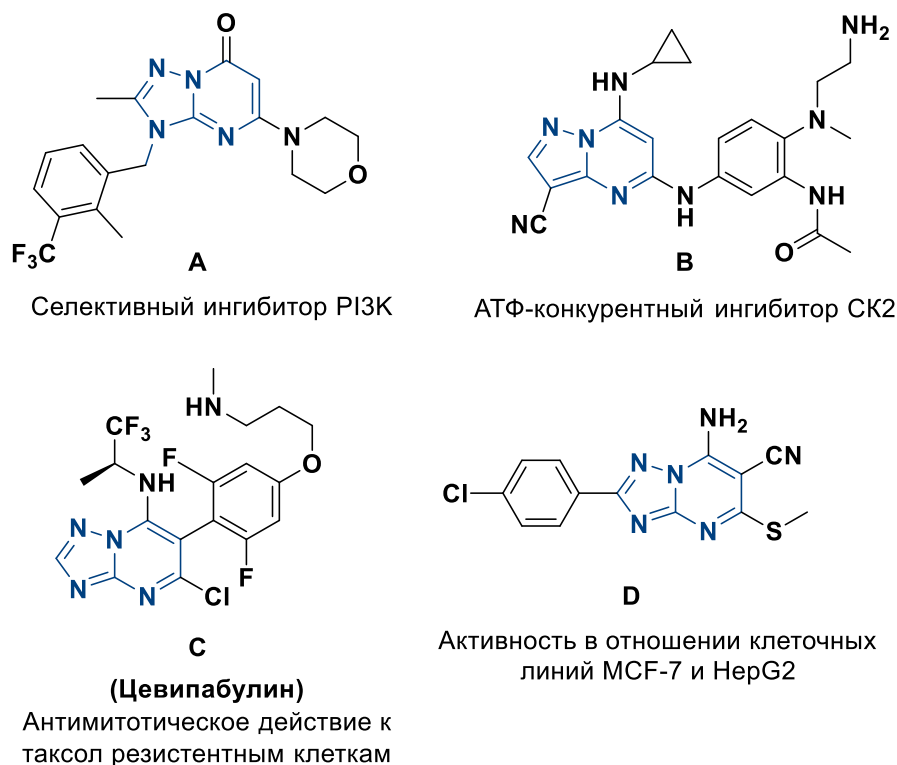
**Схема 19.** Предполагаемый механизм окисления 5-метил-6-нитро-7-R-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидинов **9b,e**

Таким образом можно сделать вывод, что 6-нитроазоло[1,5-*a*]пиримидины, даже содержащие электрондонорный заместитель в положении 7, способны к окислению с образованием ароматической структуры. С другой стороны, при окислении необходимо учитывать особенности этих структур, поскольку реакция может осложняться побочными процессами. Однако, нет оснований полагать, что подобные соединения нельзя получить при помощи какого-либо альтернативного синтетического подхода, исключающего деструктивный характер ключевых полупродуктов. В свою очередь, полученные экспериментальные и теоретические данные хорошо коррелируют друг с другом, что говорит о возможности применения такого набора методов для исследования реакций окисления данного класса органических соединений.

## 2.5. Ингибирование киназы 2 и противоопухолевая активность 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-а]пиримидинов

### 2.5.1. Актуальность проводимого исследования

Заключительным этапом работ в диссертации стал поиск направлений применения полученных нитросодержащих азоло[1,5-а]пиримидинов. Из литературы известно, что азагетероциклы вследствие своего строения ответственны за множество биологических процессов во всех живых организмах. Считается, что структурная аналогия азоло[1,5-а]пиримидинов с природными пуринами является основным мотивом в поиске лекарственных препаратов на основе такой гетероциклической матрицы. Разнообразие видов биологической активности было отражено начале литературного обзора. Тем не менее, следует отметить, что противоопухолевая активность исследована довольно скромно[49,50,186], хотя и известно, что азоло[1,5-а]пиримидины являются аналогами активаторов белка p53, выполняющего функцию супрессора образования опухолевых клеток[187–189]. Также эти соединения могут применяться в качестве ингибиторов различных ферментов, участвующих в пролиферации злокачественных клеток, например киназы 2 (СК2)[190,191], фосфоинозитид-3-киназы (PI3K)[192,193] и метионинаминопептидазы 2 (MetAP-2)[194]. Примеры таких соединений представлены на Рисунке 15.



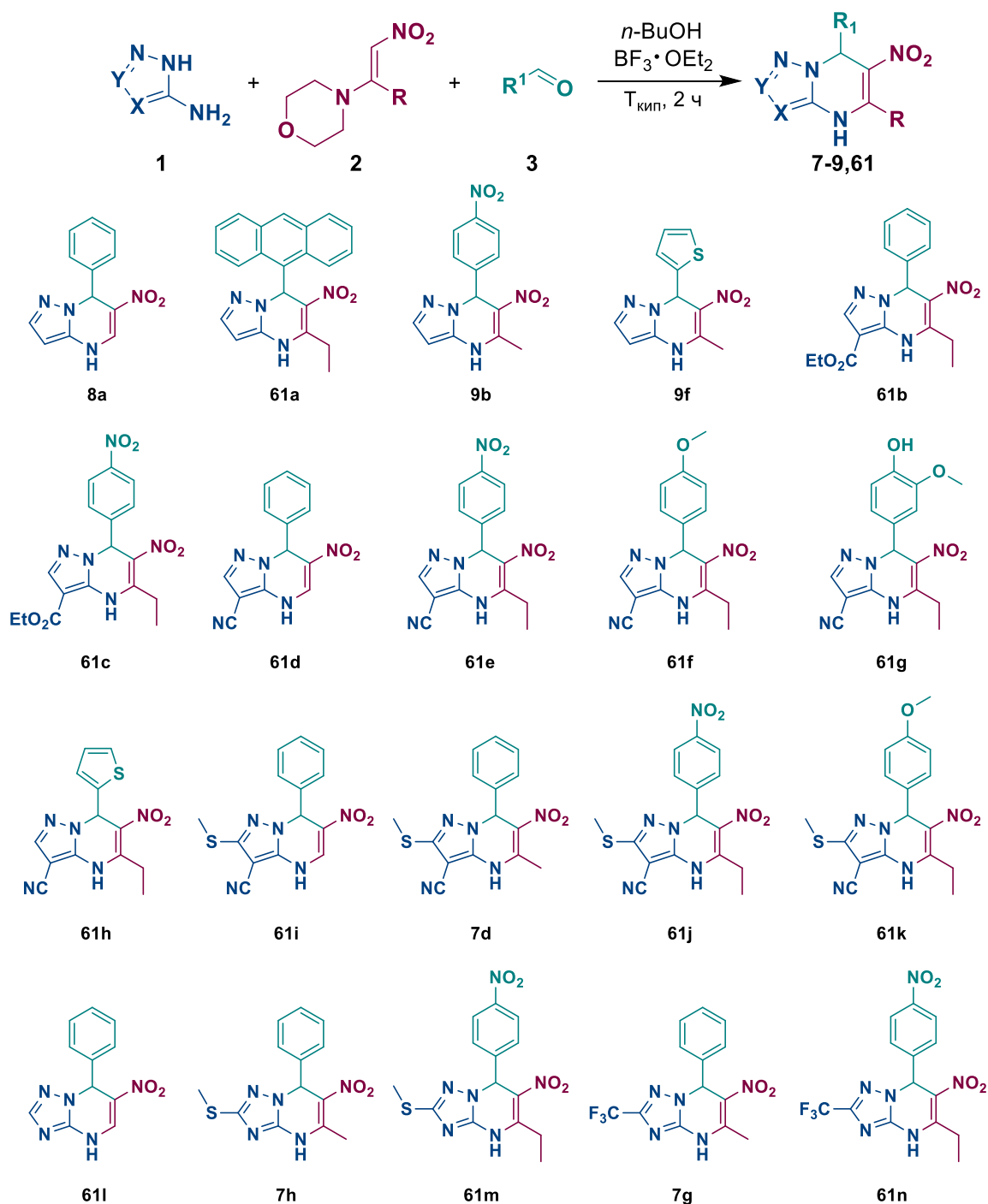
**Рисунок 15.** Азоло[1,5-а]пиримидины с противоопухолевыми свойствами

Одним из современных трендов противоопухолевой терапии является ингибирование ферментов, ответственных за рост, пролиферацию и выживание

опухолевых клеток. Сверхэкспрессия СК2 тесно связана с несколькими видами рака, включая рак головы и шеи, молочной железы, почек, легких и т. д.[195–202], что делает СК2 перспективной мишенью в химиотерапии. Сайт связывания АТФ у СК2 меньше, чем у большинства других киназ, благодаря наличию уникальных громоздких остатков, таких как Val66 и Ile174, что создает предпосылки для разработки селективных низкомолекулярных АТФ-конкурентных ингибиторов[203,204]. В обзоре Iegre, посвященном СК2 и его ингибиторам[191], соединения азоло[1,5-*a*]пиримидинового ряда отмечены как одни из наиболее важных ингибиторов этого фермента за последнюю декаду лет[190,205].

В то же время, в работе Safari демонстрируются положительные результаты цитотоксического действия нитросодержащих азоло[1,5-*a*]пиримидинов в отношении злокачественной меланомы человека (A375) и рака простаты (клетки PC3 и LNCaP)[34]. Все эти результаты свидетельствуют об интересности рассмотрения полученных нами гетероциклов с точки зрения проявления ими различных типов противоопухолевой активности. По этой причине нами была исследована ингибирующая активность соединений ряда 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов в отношении СК2 и их цитотоксический эффект в отношении культивируемых опухолевых клеток глиобластомы человека (A-172), эмбриональной рабдомиосаркомы (Rd) и остеосаркомы человека (Hos), а также эмбриональных клеток почки человека (HEK-293).

Для этих исследований нами использовались несколько полученных в предыдущих разделах 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов, а также новые производные этого ряда, синтезированные специально для установления закономерностей структура/активность. Синтез этих соединений проиллюстрирован на Схеме 20.



**Схема 20.** Синтез 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов **7-9,61** для исследования противоопухолевой активности

### 2.5.2. Ингибирование кazeинкиназы 2

Было проведено *in vitro* исследование ингибирующей активности синтезированных соединений в отношении СК2 киназы. Исследование проводилось в сотрудничестве с ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет». Руководитель НИР, зав. кафедрой фармакологии и биоинформатики ВолгГМУ, академик РАН, д.м.н., проф. А.А. Спасов.


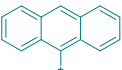

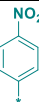


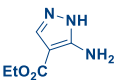
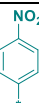

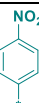
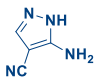
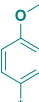
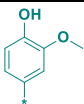

Первоначально полученные соединения были оценены в отношении человеческой рекомбинантной СК2 с помощью анализа ADP-GloTM (Таблица 5). Первичный скрининг при 50 мкМоль показал, что большинство соединений парадоксально усиливают активность СК2, либо не проявляют вовсе (значения н.а. в Таблице 5). Умеренное ингибирование продемонстрировали соединения **61c**, **61e**, **61h**, **61i** и **61n**, среди которых производные **61c**, **61e** и **61h** оказались наиболее активными ингибиторами. Количественные исследования показывают, что соединения **61c**, **61e**, **61h** и **61i** являются микромолярными ингибиторами, в то время как **61n** имеет наиболее низкую активность (Таблица 6). Коэффициент Хилла около (-1) показывает, что наиболее активные соединения, а также препарат сравнения «Стауроспорин», ведут себя как классические ингибиторы, которые связываются с одним киназным сайтом.

**Таблица 6.** Ингибирование СК2 наиболее активными соединениями

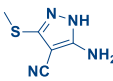


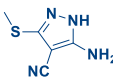


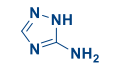


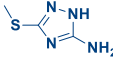


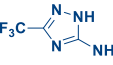

Соединение	СК2 IC <sub>50</sub> (μМ)	95% С.И. (μМ)	Коэффициент Хилла
<b>61c</b>	52.83	39.12 – 59.08	-1.369
<b>61e</b>	59.47	32.99 – 66.81	-1.566
<b>61h</b>	52.26	30.10 – 105.80	-1.183
<b>61i</b>	57.20	57.14 – 57.26	-2.947
<b>61n</b>	>100	–	–
Стауроспорин	69.85	50.96 – 98.39	-0.974



**Таблица 5.** Результаты исследований ингибирования СК2 и цитотоксических свойств соединений **7-9, 61**

№	Аминоазол	R	R <sup>1</sup>	Клеточные линии IC <sub>50</sub> , мкМоль				Ингибирование СК2 (m±SD), Δ%
				A-172	Rd	Hos	Hek-293	
8a		H		-	-	-	-	н.а.
61a		Et		-	-	-	-	н.а.
9b		Me		-	-	-	-	н.а.
9f		Me		28.9 ± 4.6	105.5 ± 16.8	103.5 ± 18.3	543.7 ± 70.8	н.а.
61b		Et		256.7 ± 12.2	99.5 ± 4.4	126.6 ± 7.2	222.8 ± 6.3	н.а.
61c		Et		212.4 ± 42.9	122.0 ± 13.5	170.1 ± 11.2	35.9 ± 4.3	53.81±0.42
61d		H		171.7 ± 8.6	149.7 ± 11.0	181.1 ± 7.5	483.1 ± 37.6	н.а.
61e		Et		323.4 ± 22.7	378.6 ± 20.4	235.0 ± 25.8	153.5 ± 12.4	54.80±0.87
61f		Et		145.2 ± 9.0	105.1 ± 10.7	88.4 ± 5.9	69.5 ± 8.7	3.66±37.60
61g		Et		566.1 ± 17.1	673.4 ± 20.7	522.4 ± 16.2	581.4 ± 43.9	н.а.
61h		Et		110.2 ± 3.0	89.4 ± 10.5	77.3 ± 3.1	107.6 ± 11.1	66.81±7.97**

Продолжение таблицы 5

<b>61i</b>		<b>H</b>		77.8 ± 4.0	124.7 ± 6.8	92.9 ± 3.9	162.3 ± 10.0	48.35±4.48*
<b>7d</b>		<b>Me</b>		13.4 ± 1.0	27.5 ± 2.8	18.5 ± 1.8	211.7 ± 10.8	н.а.
<b>61j</b>		<b>Et</b>		119.7 ± 8.5	151.4 ± 7.3	112.3 ± 8.2	78.7 ± 9.8	19.80±24.53
<b>61k</b>		<b>Et</b>		22.5 ± 2.9	36.3 ± 3.4	28.1 ± 3.9	169.3 ± 10.9	н.а.
<b>61l</b>		<b>H</b>		434.1 ± 18.0	448.2 ± 22.5	542.8 ± 21.4	1131.8 ± 77.9	н.а.
<b>7h</b>		<b>Me</b>		71.0 ± 2.1	110.1 ± 4.9	92.0 ± 3.1	237.4 ± 12.0	н.а.
<b>61m</b>		<b>Et</b>		41.3 ± 4.1	71.1 ± 6.4	40.9 ± 4.1	227.5 ± 25.2	н.а.
<b>7g</b>		<b>Me</b>		27.5 ± 1.7	37.3 ± 3.8	23.3 ± 1.8	50.1 ± 4.4	н.а.
<b>61n</b>		<b>Et</b>		82.4 ± 2.2	192.7 ± 10.3	93.7 ± 5.9	54.2 ± 5.3	39.82±19.52
<b>Стауроспорин</b>								72.34±6.39**
<b>Цисплатин</b>				3.64 ± 0.21	4.99 ± 0.31	2.36 ± 0.12	4.41 ± 0.24	

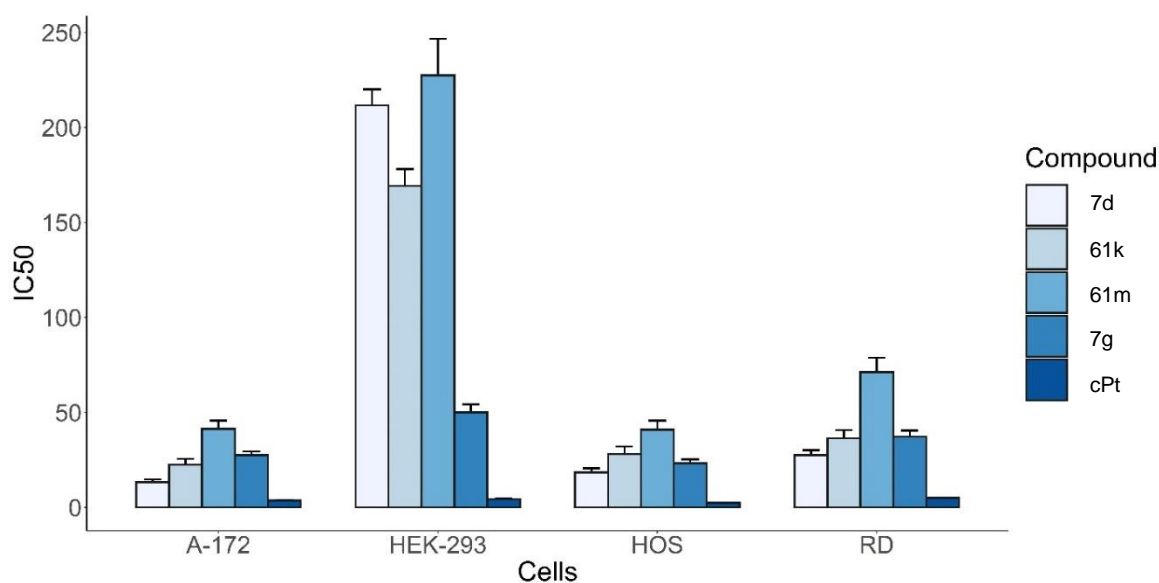
н.а. – не активно; \*p <0.05. \*\*p <0.01 - значение vs. DMSO-контроль. Тест Крускала-Уоллеса

### 2.5.3. Противоопухолевая активность

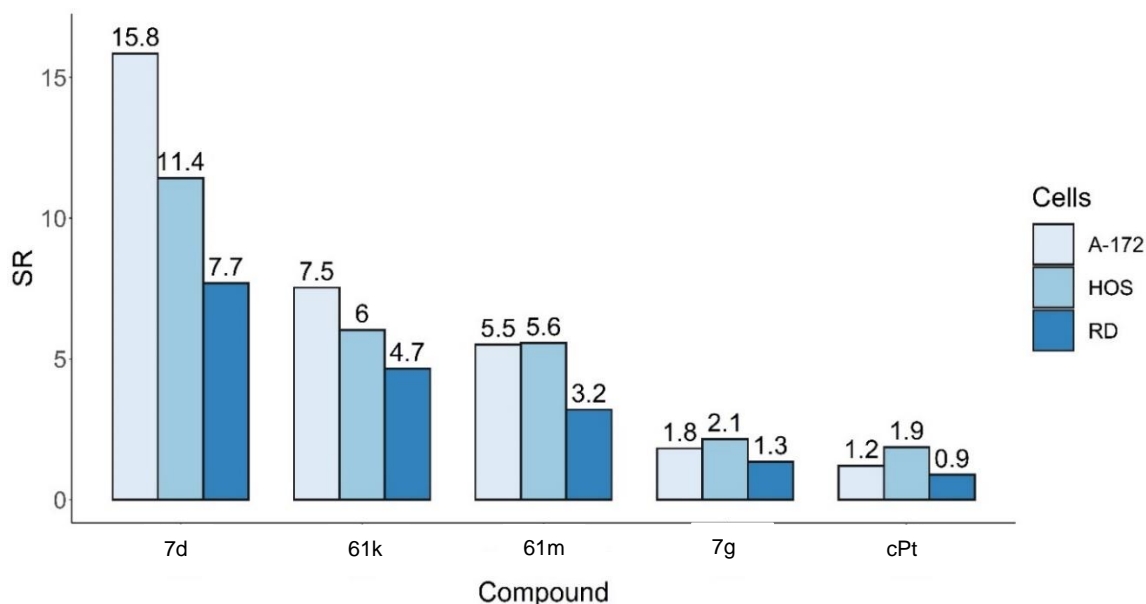
Было проведено *in vitro* исследование ингибирующей активности синтезированных соединений в отношении культивируемых опухолевых клеток глиобластомы человека (A-172), эмбриональной рабдомиосаркомы (Rd) и остеосаркомы человека (Hos), а также эмбриональных клеток почки человека (HEK-293). Исследование проводилось в совместно с сотрудниками УрФУ им. первого Президента России Б.Н. Ельцина под руководством к.м.н. В.В. Мелехина.

Параметры  $IC_{50}$  в отношении 4 линий были рассчитаны на основании результатов МТТ-теста (Таблица 5). Полученные значения варьируются в интервале от 13 мкМ до >650 мкМ. Следует отметить, что изучение цитотоксического эффекта соединений **8a**, **61a** и **9b** было ограничено и исключено вследствие их низкой растворимости.

Наименее выраженным цитотоксическим действием на клетки обладают соединения **61g** и **61l** (во всех случаях  $IC_{50} > 0.4$  мМ), в то время как наибольшее снижение жизнеспособности опухолевых клеток отмечается при рассмотрении соединений **7d**, **61k**, **61m** и **7g**. Важно отметить, что для наиболее активных производных азолопиримидинов более выражено подавляют жизнеспособность опухолевых клеток по сравнению с эмбриональными клетками почек человека (Рисунок 16,17).



**Рисунок 16.** Цитотоксический индекс  $IC_{50} \pm SE$  для соединений **7d**, **61k**, **61m** и **7g** в сравнении с Цисплатином (cPt)



**Рисунок 17.** Сравнение коэффициентов селективности (нормальные/опухолевые клетки)

Было установлено, что  $IC_{50}$  для соединений **7d**, **61k**, **61m** и **7g** при исследовании линий опухолевых клеток в основном не превышает 50 мкМ, в то время как показатель цитотоксичности на эмбриональных клетках превышает 169 мкМ (**7d**, **61k**, **6m**). Следует отметить, что соединение **7g**, содержащее триазольный фрагмент с трифторметильной группой в структуре, имеет схожие микромолярные значения  $IC_{50}$  для клеток почек и опухолевых клеток. Наименьший цитотоксический эффект на неопухолевые клетки был определен для соединения **61m** (227.5 мкМ). Таким образом, наши результаты показывают, что гетероцикл **7d** может обладать наиболее выраженными противоопухолевыми свойствами, и с осторожностью позволяют предполагать наличие избирательной противоопухолевой активности у этого соединения.

Между тем, механизмы подавления роста культивируемых клеток остаются неясными и требуют дальнейшего изучения. Можно предположить, что экспериментальные данные цитотоксического действия не полностью объясняются влиянием на СК2. С одной стороны, отмечено, что азоло[1,5-*a*]пиримидины **61h**, **61i** и **61n** ингибируют как ферментативную активность СК2, так и жизнеспособность опухолевых клеток. С другой стороны, соединения **7d**, **61k**, **61m**, **7g** значительно подавляют рост неопластических клеток, не влияя на СК2. Можно предположить, что цитотоксический эффект синтезированных соединений может быть обусловлен воздействием на другие внутриклеточные мишени.

Что касается выявления закономерностей в ряду структура/активность, то нельзя сделать каких-либо однозначных выводов: некоторые результаты свидетельствуют о том, что для ингибирования СК2 и проявления цитотоксического действия благоприятным представляется наличие цианогруппы в положении 3 пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов, а также

наличие метилтиогруппы в положении 2 азоло[1,5-*a*]пиримидинов. Также наиболее удачные результаты показали соединения с наличием метильной или этильной группы в положении 5 в сравнении со структурами, где этот заместитель отсутствует. С точки зрения фрагмента в положении 7, стабильно хорошие результаты демонстрируют соединения с фенильным и с *p*-нитрофенильным заместителем. Также неплохие результаты в единичных случаях дают соединения с тиофенильным и анизольным заместителем, а наименее удачный результат в обоих методах исследований показало соединение с ванилиновым остатком.

Таким образом, на данном этапе выполнения диссертационной работы мы расширили библиотеку 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов, а также исследовали их противоопухолевые свойства. Установлена ингибирующая активность этих соединений в отношении SK2 и их цитотоксический эффект. Соединения этой серии сравнимы по ингибирующей активности с препаратом сравнения и проявляют цитотоксическое действие на опухолевые клетки в микромолярных концентрациях. Очевидно, что полученные 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидины имеют потенциал для их дальнейших исследований в качестве нового класса противоопухолевых соединений.

## Глава 3. Экспериментальная часть

### 3.1 Химическая часть

Все растворители и коммерчески доступные реагенты были использованы в том виде, в котором были получены, если не указано другое. Некоммерческие исходные вещества были приготовлены как написано ниже или в соответствии с литературными процедурами.

Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) были записаны на спектрометре Bruker Avance II spectrometer и Bruker Avance NEO 600 instrument при 25 °С используя ДМСО- $d_6$  и  $CDCl_3$  как растворитель для записи спектров и внешний стандарт ( $^1H$ :  $\delta$  2.50 м.д. и  $^{13}C[^1H]$ :  $\delta$  39.52 м.д. для ДМСО- $d_6$ ;  $^1H$ :  $\delta$  7.26 м.д. и  $^{13}C[^1H]$ :  $\delta$  77.36 м.д. для  $CDCl_3$ ).  $^{13}C$  ЯМР спектры были записаны с широкополосной развязкой от протонов.

Элементный анализ был осуществлен на анализаторе PerkinElmer 2400 CHN.

Контроль реакции осуществлялся на ТСХ-пластинах Silufol UV-254.

Рентгеноструктурные данные получены на дифрактометре Xcalibur S CCD (графитный монохроматор,  $\omega/2\theta$ -сканирование, Mo K $\alpha$  излучение,  $\lambda=0.71073$  Å). Структуры соединений расшифрованы прямым методом с использованием программного обеспечения SHELXS-97.

ИК спектры записаны на спектрометре Bruker Alpha с приставкой НПВО из ZnSe. Частоты поглощения приведены в  $cm^{-1}$ .

Температура плавления определялась на аппарате Stuart SMP3 при скорости нагрева 7 °С/мин.

1-Морфолино-2-нитроалкены **2** были синтезированы в соответствии с литературной процедурой[56].

Для структурной оптимизации молекул и получения распределения зарядов было проведено моделирование с помощью пакета Vienna Ab initio Simulation Package (VASP)[206] по теории функционала плотности (DFT). Длина суперячейки каждой молекулы была задана как 22.5 Å, а энергия отсечки базисного набора плоских волн была установлена на 750 эВ. Структурная оптимизация проводилась с использованием обобщенной градиентной аппроксимации (GGA) Педрю, Берка и Эрнзерхофа (PBE)[207] для обменно-корреляционного потенциала. Для всех рассмотренных соединений видов использовались псевдопотенциалы с проецируемой дополненной волной (PAW). Структуры были оптимизированы двумя алгоритмами: алгоритм сопряженного градиента был реализован для начальной оптимизации, после чего алгоритм RMM-DIIS (схема минимизации остатков, прямая инверсия в итеративном подпространстве) был использован для окончательной оптимизации. Критерием остановки оптимизации было  $|Fi| \leq 0.01$  eV/Å,

где  $i = x, y, z$ , т. е. абсолютное значение каждой компоненты силы, действующей на ядра, должно быть не более 10 мэВ/Å.

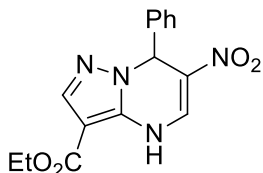
Для PBE-оптимизированных структур было проведено гибридное PBE0 моделирование для получения распределения зарядов. Для учета дальнедействующих взаимодействий использовались поправки Grimme DFT-D3[208]. Поскольку все проведенные расчеты были спин-поляризованными, то из распределения заряда можно было извлечь спиновую плотность. Для интерпретации полученных данных использовалась программа VESTA[209].

Циклическая вольтамперометрия проводилась на потенциостате Metrohm Autolab PGSTAT128N со стандартной трехэлектродной конфигурацией. Как правило, используется трехэлектродная ячейка с рабочим электродом из стеклоуглерода, электродом сравнения Ag/AgNO<sub>3</sub> (0,01M) и вспомогательным электродом из стеклоуглеродного стержня. Измерения проводились в ацетонитриле с тетрабутиламмоний гексафторфосфатом (0,1 M) в качестве поддерживающего электролита в атмосфере аргона при скорости сканирования 100 мВ/с.

**Получение 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов 6-9,61. Общая методика 1.** К суспензии 2 ммоль соответствующего аминоказола **1**, 2 ммоль нитроалкена **2** и ммоль альдегида **3** в 5 мл *n*-BuOH добавили 3 ммоль (0.37 мл) BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O. Реакционную массу перемешивали на масляной бане при 120 °C в течение 2 ч. Образовавшийся раствор охлаждали до комнатной температуры и перемешивали 15 мин. Полученный осадок отфильтровывали, промывали 15 мл *i*-PrOH. Осадок суспендировали в 50 мл воды, перемешивали 5 мин, отфильтровывали и промывали 15 мл воды.

**Получение 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов 6-9,61. Общая методика 2.** К суспензии 2 ммоль соответствующего аминоказола **1**, 2 ммоль нитроалкена **2** и ммоль альдегида **3** в 5 мл *n*-BuOH добавили 3 ммоль (0.37 мл) BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O. Реакционную массу перемешивали на масляной бане при 120 °C в течение 2 ч. Образовавшийся раствор охлаждали до комнатной температуры и упаривали при пониженном давлении. К остатку добавили 20 мл 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и 50 мл воды. Образовавшуюся реакцию массу дважды экстрагировали 20 мл EtOAc. К водной фазе добавили 10 мл *n*-гексана и нейтрализовали разбавленной соляной кислотой при перемешивании. Образовавшуюся суспензию перемешивали 30 минут, отфильтровали и промыли водой.

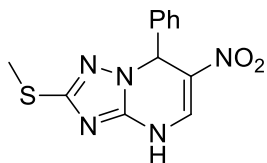
**6-Нитро-7-фенил-3-этоксикарбонил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин 6a.**



Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (1), используя 0.31 г 3-амино-4-этоксикарбонилпиразола **1c**, 0.316 г 1-морфолино-2-нитроэтилена **2a** и 0.2 мл бензальдегида **3g**. Жёлтый

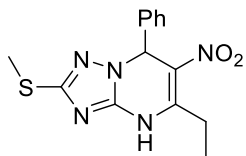
порошок. Выход 69% (0.218 г). т. пл. 233-237 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1661 (C=O); 1580, 1323 ( $\text{NO}_2$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.29 (3H, т,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ,  $J = 7.1$ ); 4.28 (2H, к,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ,  $J = 7.1$ ); 6.60 (1H, с,  $\text{H}_{(7)}$ ); 7.26-7.40 (5H, м, Ph); 7.77 (1H, с,  $\text{H}_{(2)}$ ); 8.26 (1H, д,  $\text{H}_{(5)}$ ,  $J = 5.5$ ); 10.89 (1H, д, NH,  $J = 5.4$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 14.3 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ); 59.4 ( $\text{C}_{(7)}$ ); 59.9 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ); 97.8 ( $\text{C}_{(3)}$ ); 124.2 ( $\text{C}_{(6)}$ ); 127.4, 128.5 ( $\text{C}_{(2)}, \text{C}_{(3)}, \text{C}_{(4)}$ ); 134.5 ( $\text{C}_{(5)}$ ); 137.6 ( $\text{C}_{(3a)}$ ); 139.0 ( $\text{C}_{(1)}$ ); 140.8 ( $\text{C}_{(2)}$ ); 161.8 ( $\text{CO}_2\text{Et}$ ). Найдено, % С, 57.14; Н, 4.41; N, 17.79.  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено, %: С, 57.32; Н, 4.49; N, 17.83.

### 2-Метилтио-6-нитро-7-фенил-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин 6b.



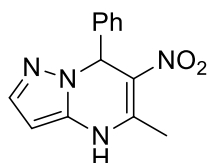
Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (1), используя 0.26 г 3-амино-4-этоксикарбонилпиразола **1h**, 0.316 г 1-морфолино-2-нитроэтилена **2a** и 0.2 мл бензальдегида **3g**. Ярко-жёлтый порошок. Выход 41% (0.237 г). т. пл. 261-263 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1595, 1330 ( $\text{NO}_2$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.42 (3H, с, S- $\text{CH}_3$ ); 6.52 (1H, с,  $\text{H}_{(7)}$ ); 7.29-7.41 (5H, м, Ph); 8.40 (1H, с,  $\text{H}_{(5)}$ ); 11.95 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 13.5 (S- $\text{CH}_3$ ); 59.5 ( $\text{C}_{(7)}$ ); 124.1 ( $\text{C}_{(6)}$ ); 127.5, 128.6, 128.7 ( $\text{C}_{(2)}, \text{C}_{(3)}, \text{C}_{(4)}$ ); 136.0 ( $\text{C}_{(3a)}$ ); 138.6 ( $\text{C}_{(1)}$ ); 146.3 ( $\text{C}_{(3a)}$ ); 160.1 ( $\text{C}_{(2)}$ ). Найдено, % С, 49.90; Н, 3.79; N, 24.30.  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С, 49.82; Н, 3.83; N, 24.21.

### 2-Метилтио-6-нитро-7-фенил-5-этил-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин 6c.



Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (1), используя 0.26 г 3-амино-4-этоксикарбонилпиразола **1h**, 0.372 г 1-нитро-2-морфолинобутилена **2c** и 0.2 мл бензальдегида **3g**. Ярко-жёлтый порошок. Выход 43% (0.273 г). т. пл. 237-241 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1577, 1299 ( $\text{NO}_2$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.33 (3H, т,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ,  $J = 7.3$ ); 2.43 (3H, с, S- $\text{CH}_3$ ); 2.99 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ); 6.51 (1H, с,  $\text{H}_{(7)}$ ); 7.27-7.39 (5H, м, Ph); 8.40 (1H, с,  $\text{H}_{(5)}$ ); 11.79 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 12.4 ( $\text{C}_{(5)}\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ ); 13.6 (S- $\text{CH}_3$ ); 25.9 ( $\text{C}_{(5)}\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ ); 59.7 ( $\text{C}_{(7)}$ ); 121.7 ( $\text{C}_{(6)}$ ); 127.3, 128.6, 128.7 ( $\text{C}_{(2)}, \text{C}_{(3)}, \text{C}_{(4)}$ ); 139.2 ( $\text{C}_{(1)}$ ); 146.3 ( $\text{C}_{(3a)}$ ); 153.3 ( $\text{C}_{(5)}$ ); 160.0 ( $\text{C}_{(2)}$ ). Найдено, % С, 53.14; Н, 4.61; N, 22.15.  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С, 52.98; Н, 4.76; N, 22.07.

### 5-Метил-6-нитро-7-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин 7a.

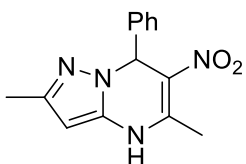


Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (1), используя 0.166 г 3-аминопиразола **1a**, 0.344 г 1-нитро-2-морфолинопропилена **2b** и 0.2 мл бензальдегида **3g**. Жёлтый порошок. Выход 52% (0.266 г). т. пл. 244-247 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1516, 1415 ( $\text{NO}_2$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.63 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 5.48 (1H, с,  $\text{H}_{(7)}$ ); 7.09-7.28 (5H, м, Ph); 7.41 (1H, с,  $\text{H}_{(2)}$ ); 10.74 (1H,



с, NH); 12.37 (1H, с, H<sub>(3)</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 21.9; 39.5; 106.8; 122.8; 126.0; 126.3; 128.3; 126.5; 139.0; 144.4; 146.7; 151.6. Найдено, % С, 60.80; Н, 4.65; N, 21.90. С<sub>13</sub>Н<sub>12</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 60.93; Н, 4.72; N, 21.86.

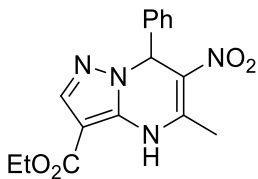
### 2,5-Диметил-6-нитро-7-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин 7b.



Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (1), используя 0.194 г 3-амино-5-метилпиразола **1b**, 0.344 г 1-нитро-2-морфолинопропилена **2b** и 0.2 мл бензальдегида **3g**. Жёлтый порошок.

Выход 46% (0.221 г). т. пл. 250-255 °С. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1514, 1417 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.92 (3H, с, C<sub>(2)</sub>-CH<sub>3</sub>); 2.60 (3H, с, C<sub>(5)</sub>-CH<sub>3</sub>); 5.36 (1H, с, H<sub>(7)</sub>); 7.06-7.31 (5H, м, Ph); 10.66 (1H, с, NH); 12.07 (1H, с, H<sub>(3)</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 9.4; 21.9; 39.5; 104.0; 123.7; 126.0; 127.0; 128.1; 135.5; 144.7; 145.8; 151.2. Найдено, % С, 62.28; Н, 5.26; N, 20.65. С<sub>14</sub>Н<sub>14</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 62.21; Н, 5.22; N, 20.73.

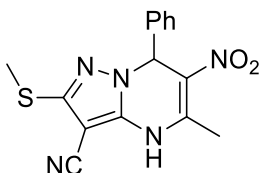
### 5-Метил-6-нитро-7-фенил-3-этоксикарбонил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин 7с.



Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (1), используя 0.310 г 3-амино-4-этоксикарбонилпиразола **1с**, 0.344 г 1-нитро-2-морфолинопропилена **2b** и 0.2 мл бензальдегида **3g**. Ярко-жёлтый порошок. Выход 60% (0.393 г). т. пл. 215-218 °С. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1685 (C=O); 1576, 1300 (NO<sub>2</sub>).

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.79 (3H, с, C<sub>(5)</sub>-CH<sub>3</sub>); 4.27 (2H, дд, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, *J* = 7.0, 2.5); 6.56 (1H, с, H<sub>(7)</sub>); 7.23-7.38 (5H, м, Ph); 7.66 (1H, с, H-2); 10.29 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 14.3; 19.8; 59.5; 59.8; 97.5; 122.6; 127.2; 128.4; 128.6; 137.4; 139.6; 140.8; 148.1; 161.7. Найдено, % С, 58.41; Н, 4.81; N, 17.19. С<sub>16</sub>Н<sub>16</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>4</sub>. Вычислено, %: С, 58.53; Н, 4.91; N, 17.06.

### 5-Метил-6-нитро-7-фенил-3-этоксикарбонил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин 7d.

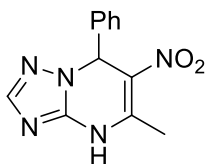


Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (1), используя 0.308 г 3-амино-4-циано-5-метилтиопиразола **1d**, 0.344 г 1-нитро-2-морфолинопропилена **2b** и 0.2 мл бензальдегида **3g**. Порошок песочного цвета. Выход 45% (0.294 г). т. пл. 248-256 °С. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2229 (CN); 1575, 1306 (NO<sub>2</sub>).

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.42 (3H, с, S-CH<sub>3</sub>); 2.67 (3H, с, C<sub>(5)</sub>-CH<sub>3</sub>); 6.53 (1H, с, H<sub>(7)</sub>); 7.27-7.47 (5H, м, Ph); 11.90 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 13.8; 19.6; 59.8; 75.3; 112.1; 122.6; 127.4 (2C); 128.6;

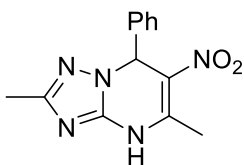
139.0; 140.4; 147.4; 150.9. Найдено, % С, 55.00; Н, 4.04; N, 21.50. C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С, 55.04; Н, 4.00; N, 21.39.

#### 5-Метил-6-нитро-7-фенил-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин 7e.



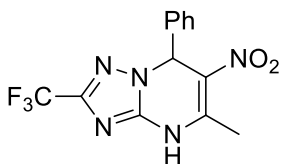
Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (1), используя 0.168 г 3-амино-1,2,4-триаза **1e**, 0.344 г 1-нитро-2-морфолинопропилена **2b** и 0.2 мл бензальдегида **3g**. Бледно-жёлтый порошок. Выход 45% (0.231 г). т. пл. 270 °С с разложением. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1582, 1312 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.66 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 6.63 (1H, с, H-7); 7.26-7.40 (5H, м, Ph); 7.78 (1H, с, H<sub>(2)</sub>); 11.87 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 20.2; 59.7; 121.9; 127.3; 128.5; 128.5; 139.3; 145.5; 149.3; 150.9. Найдено, % С, 56.10; Н, 4.26; N, 27.27. C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 56.03; Н, 4.31; N, 27.22.

#### 2,5-Диметил-6-нитро-7-фенил-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин 7f.



Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (1), используя 0.196 г 3-амино-5-метил-1,2,4-триаза **1f**, 0.344 г 1-нитро-2-морфолинопропилена **2b** и 0.2 мл бензальдегида **3g**. Жёлтый порошок. Выход 44% (0.238 г). т. пл. 270 °С с разложением. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1582, 1312 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.11 (3H, с, C<sub>(2)</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.64 (3H, с, C<sub>(5)</sub>-CH<sub>3</sub>); 6.52 (1H, с, H<sub>(7)</sub>); 7.26-7.38 (5H, м, Ph); 11.74 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 13.9; 20.2; 59.5; 121.9; 127.3; 128.4; 128.5; 139.5; 145.5; 149.1; 159.3. Найдено, % С, 57.49; Н, 4.90; N, 25.75. C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 57.56; Н, 4.83; N, 25.82.

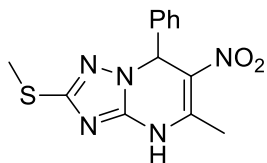
#### 5-Метил-6-нитро-2-трифторметил-7-фенил-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин 7g.



К суспензии 0.304 (2 ммоль) г 3-амино-5-трифторметил-1,2,4-триаза **1g**, 0.344 г (2 ммоль) 1-нитро-2-морфолинопропилена **2b** и 0.20 мл (2 ммоль) бензальдегида **3g** в 5 мл *n*-BuOH добавили 0.37 мл (3 ммоль) VF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O. Реакционную массу нагревали на масляной бане при 120 °С в течение двух часов. Полученный раствор охладили до комнатной температуры и упарили при пониженном давлении. К остатку добавили 5 мл гексана. Полученную суспензию перемешивали 10 мин, отфильтровали и промыли 20 мл воды. Полученный осадок перекристаллизовали из смеси *i*-PrOH-H<sub>2</sub>O 1/1. Жёлтый порошок. Выход 42% (0.273 г). т. пл. 231-234 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1573, 1321 (NO<sub>2</sub>); 1133 (CF<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.66 (3H, с, C<sub>(5)</sub>-CH<sub>3</sub>); 6.74 (1H, с, H<sub>(7)</sub>); 7.31-7.45 (5H, м, Ph); 12.13 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 20.1; 60.4; 118.9 (к, *J* =

269.7); 122.5; 127.6; 128.7; 128.9; 138.4; 147.0; 148.8; 151.1 (к,  $J = 39.1$ ). Найдено, % 48.15; Н, 3.24; N, 21.40.  $C_{13}H_{10}F_3N_5O_2$ . Вычислено, %: С, 48.01; Н, 3.10; N, 21.53.

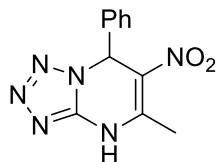
#### 5-Метил-2-метилтио-6-нитро-7-фенил-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин



**7h.**

Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (1), используя 0.260 г 3-амино-5-метилтио-1,2,4-триазола **1h**, 0.344 г 1-нитро-2-морфолинопропилена **2b** и 0.2 мл бензальдегида **3g**. Бледно-жёлтый порошок. Выход 54% (0.327 г). т. пл. 273-276 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1557, 1320 ( $NO_2$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.42 (3H, с, S-CH $_3$ ); 2.64 (3H, с, C $_5$ -CH $_3$ ); 6.56 (1H, с, H $_{(7)}$ ); 7.27-7.38 (5H, м, Ph); 11.90 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 13.5; 20.2; 59.8; 122.2; 127.4; 128.5; 128.6; 139.1; 146.2; 148.8; 160.0. Найдено, % С, 51.47; Н, 4.32; N, 23.09.  $C_{13}H_{13}N_5O_2S$ . Вычислено, %: С, 51.49; Н, 4.41; N, 23.02.

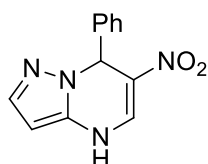
#### 5-Метил-6-нитро-7-фенил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин **7i**.



К суспензии 0.206 (2 ммоль) г 3-аминотетразола моногидрата **1i**, 0.344 г (2 ммоль) 1-нитро-2-морфолинопропилена **2b** и 0.20 мл (2 ммоль) бензальдегида **3g** в 5 мл *n*-BuOH добавили 0.37 мл (3 ммоль)  $BF_3 \cdot Et_2O$ .

Реакционную массу нагревали на масляной бане при 120 °С в течение двух часов. Полученный раствор охладили до комнатной температуры и упарили при пониженном давлении. К остатку добавили 5 мл гексана. Полученную суспензию перемешивали 10 мин, декантировали и добавили 5 мл *i*-PrOH. Суспензию отфильтровали, промыли 50 мл воды и перекристаллизовали из *i*-PrOH. Светло-желтый порошок. Выход 46% (0.237 г). т. пл. 236-239 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1576, 1295 ( $NO_2$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.68 (3H, с, CH $_3$ ); 7.02 (1H, с, H $_{(7)}$ ); 7.30-7.50 (5H, м, Ph); 12.30 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 20.2; 58.9; 122.2; 127.5; 128.9; 129.1; 138.2; 147.4; 149.4. Найдено, % 51.10; Н, 3.95; N, 32.51.  $C_{11}H_{10}N_6O_2$ . Вычислено, %: С, 51.16; Н, 3.90; N, 32.54.

#### 6-Нитро-7-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин **8a**.

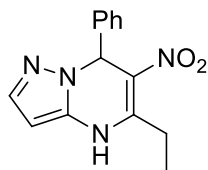


Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (1), используя 0.166 г 3-аминопиразола **1a**, 0.316 г 1-морфолино-2-нитроэтилена **2a** и 0.2 мл бензальдегида **3g**. Полученный осадок перекристаллизовали из DMF.

Желтый порошок. Выход 80% (0.387 г). т. пл. 289-295 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1528, 1417 ( $NO_2$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 5.43 (1H, с, H $_{(7)}$ ); 7.10-7.30 (5H, м, Ph); 7.41 (1H, с, H $_{(2)}$ ); 8.36 (1H, д, H $_{(5)}$ ,  $J = 6.1$ ); 10.88 (1H, д, NH,  $J = 6.4$ ); 12.45 (1H, с, H $_{(3)}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 38.2; 106.8; 124.3; 126.2; 126.5;

128.4; 127.3; 139.0; 144.2; 146.0. Найдено, % С, 59.61; Н, 4.20; N, 23.01. C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 59.50; Н, 4.16; N, 23.13.

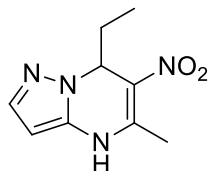
#### 6-Нитро-7-фенил-5-этил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин 8b.



Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (1), используя 0.166 г 3-аминопиразола **1a**, 0.372 г 1-нитро-2-морфолинобутилена **2c** и 0.2 мл бензальдегида **3g**. Зеленовато-жёлтый порошок. Выход 45% (0.243 г).

т. пл. 231-234 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1511, 1426 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.29 (3H, т, CH<sub>3</sub>, *J* = 7.2); 2.90-3.05 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 5.48 (1H, с, H<sub>(7)</sub>); 7.09-7.32 (5H, м, Ph); 7.41 (1H, м, H<sub>(2)</sub>); 10.73 (1H, с, NH); 12.37 (1H, с, H<sub>(3)</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 13.0; 27.3; 39.5; 106.8; 122.1; 122.1; 126.0; 126.2; 126.4; 128.3; 144.3; 146.8; 156.4. Найдено, % С, 62.28; Н, 5.18; N, 20.65. C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 62.21; Н, 5.22; N, 20.73.

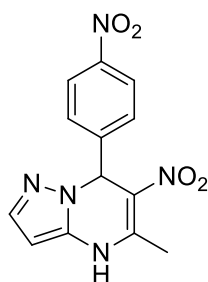
#### 5-Метил-6-нитро-7-этил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин 9a.



Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (1), используя 0.166 г 3-аминопиразола **1a**, 0.344 г 1-нитро-2-морфолинопропилена **2b** и 0.14 мл пропаналя **3a**. Оранжевый порошок. Выход 42% (0.175 г). т. пл.

235 °С с разложением. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1515, 1278 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 0.72 (3H, т, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, *J* = 7.4); 1.45-1.65 (2H, м, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 2.52 (3H, с, C<sub>(5)</sub>-CH<sub>3</sub>); 4.23-4.34 (1H, м, H<sub>(7)</sub>); 7.54 (1H, с, H<sub>(2)</sub>); 10.54 (1H, с, NH); 12.36 (1H, с, H<sub>(3)</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 9.8; 21.9; 28.4; 34.4; 105.0; 122.6; 125.9; 145.7; 152.0. Найдено, % С, 52.08; Н, 5.92; N, 26.75. C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 51.92; Н, 5.81; N, 26.91.

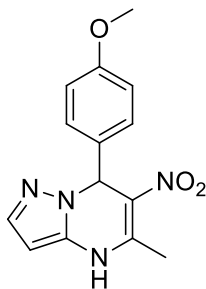
#### 5-Метил-6-нитро-7-(4'-нитрофенил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин 9b.



Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (2), используя 0.166 г 3-аминопиразола **1a**, 0.344 г 1-нитро-2-морфолинопропилена **2b** и 0.302 г 4-нитробензальдегида **3b**. Жёлтый порошок. Выход 59% (0.355 г).

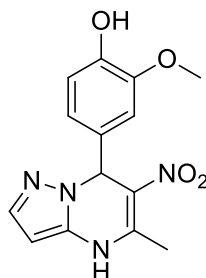
т. пл. 197 °С с разложением. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1535, 1352 (NO<sub>2</sub>); 1508, 1268 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.66 (3H, с, C<sub>(5)</sub>-CH<sub>3</sub>); 5.64 (1H, с, H<sub>(5)</sub>); 7.45 (1H, с, H<sub>(2)</sub>); 7.50 (2H, д, H<sub>(2)</sub>, *J* = 8.3); 8.12 (2H, д, H<sub>(3)</sub>, *J* = 8.3); 10.95 (1H, с, NH); 12.49 (1H, с, H<sub>(3)</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 22.0; 39.8; 105.6; 121.8; 123.8; 127.0; 127.6; 144.2; 145.9; 152.5; 154.1. Найдено, % С, 51.89; Н, 3.73; N, 23.19. C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С, 51.83; Н, 3.68; N, 23.25.

### 5-Метил-6-нитро-7-(4'-метоксифенил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин **9c**.



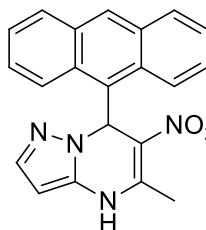
Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (1), используя 0.166 г 3-аминопиразола **1a**, 0.344 г 1-нитро-2-морфолинопропилена **2b** и 0.24 мл 4-метоксибензальдегида **3c**. Жёлтый порошок. Выход 62% (0.355 г). т. пл. 264-266 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1509, 1260 ( $\text{NO}_2$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.61 (3H, с,  $\text{C}_{(5)}\text{-CH}_3$ ); 3.68 (3H, с,  $\text{O-CH}_3$ ); 5.43 (1H, с,  $\text{H}_{(5)}$ ); 6.80 (2H, д,  $\text{H}_{(3)}$ ,  $J = 8.7$ ); 7.10 (2H, д,  $\text{H}_{(2)}$ ,  $J = 8.7$ ); 7.39 (1H, с,  $\text{H}_{(2)}$ ); 10.72 (1H, с, NH); 12.37 (1H, с,  $\text{H}_{(3)}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 22.0; 38.7; 55.0; 107.1; 113.7; 123.3; 126.4; 127.5; 139.0; 144.5; 151.2; 157.6. Найдено, % С, 58.78; Н, 4.91; N, 19.61.  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$ . Вычислено, %: С, 58.74; Н, 4.93; N, 19.57.

### 5-Метил-6-нитро-7-(4'-гидрокси-3'-метоксифенил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин **9d**.



Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (1), используя 0.166 г 3-аминопиразола **1a**, 0.344 г 1-нитро-2-морфолинопропилена **2b** и 0.24 г 4-гидрокси-3-метоксибензальдегида **3d**. Жёлтый порошок. Выход 52% (0.314 г). т. пл. 224-226 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3170 (ОН); 1515, 1264 ( $\text{NO}_2$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.61 (3H, с,  $\text{C}_{(5)}\text{-CH}_3$ ); 3.73 (3H, с,  $\text{O-CH}_3$ ); 5.39 (1H, с,  $\text{H}_{(5)}$ ); 6.50 (1H, дд  $\text{H}_{(5)}$ ,  $J_1 = 8.1$ ,  $J_2 = 2.1$ ); 6.62 (1H, д,  $\text{H}_{(6)}$ ,  $J = 8.1$ ); 6.79 (1H, с,  $\text{H}_{(2)}$ ); 7.43 (1H, с,  $\text{H}_{(2)}$ ); 8.68 (1H, с, ОН); 10.65 (1H, с, NH); 12.33 (1H, с,  $\text{H}_{(3)}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 21.8; 38.9; 55.6; 107.2; 111.0; 115.3; 118.1; 123.0; 126.3; 137.9; 144.3; 144.8; 147.4; 151.1. Найдено, % С, 55.69; Н, 4.71; N, 18.50.  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено, %: С, 55.63; Н, 4.67; N, 18.53.

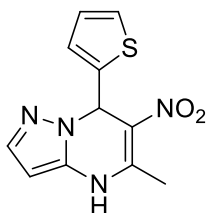
### 5-Метил-6-нитро-7-(антрацен-9'-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин **9e**.



Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (1), используя 0.166 г 3-аминопиразола **1a**, 0.344 г 1-нитро-2-морфолинопропилена **2b** и 0.412 г антраценкарбальдегида **3e**. Продукт перекристаллизовали из *n*-BuOH. Полученный осадок сушили над  $\text{P}_2\text{O}_5$  при 140 °С. Жёлто-зеленый порошок. Выход 51% (0.363 г). т. пл. 222 °С с разложением. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1522, 1290 ( $\text{NO}_2$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): (3H, с,  $\text{C}_{(5)}\text{-CH}_3$ ); 7.02 (1H, с,  $\text{H}_{(5)}$ ); 7.13 (1H, с,  $\text{H}_{(10)}$ ); 7.29-7.40 (2H, м,  $\text{H}_{(3)}$ ,  $\text{H}_{(6)}$ ); 7.50-7.67 (2H, м,  $\text{H}_{(2)}$ ,  $\text{H}_{(7)}$ ); 8.03 (1H, д,  $\text{H}_{(1)}$ ,  $J = 8.3$ ); 8.05-8.15 (2H, м,  $\text{H}_{(4)}$ ,  $\text{H}_{(5)}$ ); 8.48 (1H, с,  $\text{H}_{(2)}$ ); 8.79 (1H, д,  $\text{H}_{(8)}$ ,  $J = 9.0$ ); 11.01 (1H, с, NH); 12.32 (1H, с,  $\text{H}_{(3)}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 21.7; 34.1; 106.4; 123.7; 124.1; 124.4; 124.9; 125.0 (2C); 126.3; 126.4; 126.6; 128.2; 128.9; 129.5;

131.0; 131.7; 136.9; 144.7; 150.5. Найдено, % С, 70.74; Н, 4.51; N, 15.76. C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 70.77; Н, 4.53; N, 15.72.

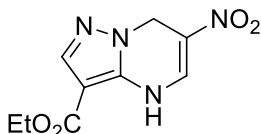
#### 5-Метил-6-нитро-7-(тиофен-2'-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин 9е.



Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (1), используя 0.166 г 3-аминопиразола **1a**, 0.344 г 1-нитро-2-морфолинопропилена **2b** и 0.184 мл тиофенкарбальдегида **3f**. Бледно-зеленый порошок. Выход 53% (0.278 г). т. пл. 208 °С с разложением. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1511, 1256 (NO<sub>2</sub>).

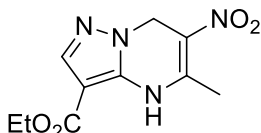
Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.58 (3H, с, C<sub>(5)</sub>-CH<sub>3</sub>); 5.84 (1H, с, H<sub>(7)</sub>); 6.80-6.82 (1H, м, H<sub>(3')</sub>); 6.83-6.87 (1H, м, H<sub>(4')</sub>); 7.23 (1H, д, H<sub>(5')</sub>, *J* = 5.0); 7.56 (1H, с, H<sub>(2)</sub>); 10.85 (1H, с, NH); 12.49 (1H, с, H<sub>(3)</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 21.8; 34.3; 106.2; 122.9; 123.1; 123.6; 126.5; 126.7; 144.5; 150.6; 151.1. Найдено, % С, 50.20; Н, 3.99; N, 21.49. C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С, 50.37; Н, 3.84; N, 21.36.

#### 6-Нитро-3-этоксикарбонил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин 11а.



В стеклянном автоклаве с завинчивающейся крышкой смешали 0.310 г (2 ммоль) 3-амино-4-этоксикарбонилпиразола **1с**, 0.316 г 1-морфолино-2-нитроэтилена **2a** и 0.180 г (2 ммоль) триоксана **10** в 5 мл *i*-PrOH, добавили 0.16 мл (3 ммоль) серной кислоты и грели при 120 °С в течение 2 часов. Реакционную массу охладили, выпавший осадок отфильтровали и промыли 3 мл *i*-PrOH. Желтый порошок. Выход 39% (0.186 г). т. пл. 199 °С с разложением. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1687 (C=O); 1585, 1327 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.29 (3H, т, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, *J* = 7.1); 4.27 (2H, к, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, *J* = 7.1); 5.14 (2H, с, CH<sub>2</sub>(7)); 7.85 (1H, с, H<sub>(2)</sub>); 8.02 (1H, с, H<sub>(5)</sub>); 10.56 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 14.3 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 45.0 (C<sub>(7)</sub>); 60.0 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 98.1 (C<sub>(3)</sub>); 120.9 (C<sub>(6)</sub>); 134.3 (C<sub>(5)</sub>); 137.9 (C<sub>(3a)</sub>); 140.3 (C<sub>(2)</sub>); 161.9 (C=O). Найдено, % С, 45.44; Н, 4.20; N, 23.41. C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С, 45.38; Н, 4.23; N, 23.52.

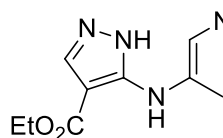
#### 5-Метил-6-нитро-3-этоксикарбонил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин 11b.



В стеклянном автоклаве с завинчивающейся крышкой смешали 0.310 г (2 ммоль) 3-амино-4-этоксикарбонилпиразола **1с**, 0.344 г 1-нитро-2-морфолинопропилена **2b** (2 ммоль) и 0.180 г (2 ммоль) триоксана **10** в 5 мл *i*-PrOH, добавили 0.16 мл (3 ммоль) серной кислоты и грели при 120 °С в течение 2 часов. Реакционную массу охладили, выпавший осадок отфильтровали и промыли 3 мл *i*-PrOH. Светло-оранжевый порошок. Выход 51% (0.257 г). т. пл. 191-194 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1689 (C=O); 1582, 1345 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.29 (3H, т, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, *J* = 7.1); 2.67 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 4.26 (2H, к, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, *J* = 7.1); 5.08 (2H, с,

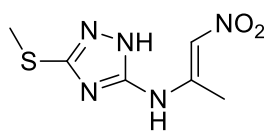
CH<sub>2(7)</sub>); 7.82 (1H, с, H<sub>(2)</sub>); 10.02 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 14.3 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 19.4 (C<sub>(5)</sub>-CH<sub>3</sub>); 45.4 (C<sub>(7)</sub>); 59.8 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 97.6 (C<sub>(3)</sub>); 118.8 (C<sub>(6)</sub>); 137.7 (C<sub>(3a)</sub>); 140.3 (C<sub>(2)</sub>); 148.1 (C<sub>(5)</sub>); 161.8 (C=O). Найдено, % С, 47.70; Н, 4.65; N, 22.30. C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С, 47.62; Н, 4.80; N, 22.21.

### 2-Амино-(4'-этоксикарбонил)-пиразолил-1-нитропропилен 22a.



К суспензии 0.310 г (2 ммоль) 3-амино-4-этоксикарбонилпиразола **1c** и 0.344 (2 ммоль) 1-нитро-2-морфолинонитропропилена **2b** в 10 мл *n*-BuOH добавили 0.37 мл (3 ммоль) BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O. Смесь перемешивали в течение 15 минут и упарили при пониженном давлении. Остаток суспендировали в 40 мл воды и отфильтровали. Бледно-жёлтый порошок. Выход 93% (0.444 г). т. пл. 239-245 °С. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1678 (C=O); 1596, 1327 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.30 (3H, т, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, *J* = 7.0); 2.41 (3H, с, C<sub>(3)</sub>H<sub>3</sub>); 4.29 (2H, к, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, *J* = 7.0); 6.86 (1H, с, H<sub>(1)</sub>); 8.35 (1H, с, H<sub>(5)</sub>); 12.46 (1H, с, N<sub>(2)</sub>H), 13.36 (1H, с, N<sub>(2')</sub>H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 14.3 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 20.0 (C<sub>(3)</sub>); 60.1 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 102.1 (C<sub>(4')</sub>); 112.9 (C<sub>(1)</sub>); 133.2 (C<sub>(5)</sub>); 147.8 (C<sub>(3)</sub>); 153.8 (C<sub>(2)</sub>); 162.6 (C=O). Найдено, % С, 45.05; Н, 5.07; N, 23.10. C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С, 45.00; Н, 5.04; N, 23.32.

### 2-Амино-(5-метилтио)-1,2,4-триазолил-1-нитропропилен 22b.

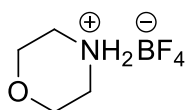


К суспензии 0.260 г (2 ммоль) 3-амино-5-метилтио-1,2,4-триазола **1h** и 0.344 (2 ммоль) 1-нитро-2-морфолинонитропропилена **2b** в 10 мл *n*-BuOH добавили 0.37 мл (3 ммоль) BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O. Смесь перемешивали в течение 15 минут и упарили при пониженном давлении. Остаток суспендировали в 40 мл воды и отфильтровали. Бледно-жёлтый порошок. Выход 85% (0.366 г). т. пл. 239-245 °С. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1597, 1310 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.41 (3H, с, C<sub>(3)</sub>H<sub>3</sub>); 2.67 (3H, с, S-CH<sub>3</sub>); 6.64 (1H, с, H<sub>(1)</sub>); 8.35 (1H, с, H<sub>(5)</sub>); 10.63 (1H, с, N<sub>(2')</sub>H), 11.74 (1H, с, N<sub>(2)</sub>H). Найдено, % С, 33.35; Н, 4.07; N, 32.60. C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С, 33.48 Н, 4.22; N, 32.54. Примечание: Соединение плохо растворимо в хлороформе для записи спектра <sup>13</sup>C ЯМР. В DMSO и DMF соединение претерпевает изменение, что также делает невозможным получения спектра <sup>13</sup>C.

**5-Метил-6-нитро-7-фенил-3-этоксикарбонил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин 7c** из 2-амино-(4'-этоксикарбонил)-пиразолил-1-нитропропилена **22a**. К суспензии 0.480 г (2 ммоль) 2-амино-(4'-этоксикарбонил)-пиразолил-1-нитропропилена **22a** и 0.2 мл (2 ммоль) бензальдегида **3g** в 7 мл *n*-BuOH добавили и 0.12 мл (1 ммоль) BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O. Реакционную смесь грели на масляной бане при 120 °С в течение 1.5 ч. Образовавшийся раствор охладили до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровали и промыли

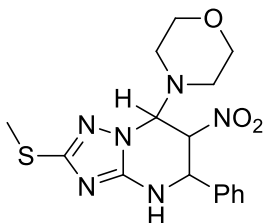
3 мл *i*-PrOH. Все спектральные и физико-химические характеристики аналогичны описанным выше.

#### Тетрафторборат морфолина 25.



К суспензии 0.334 г (2 ммоль) 1-нитро-2-морфолинопропилена **2b** в 10 мл *n*-BuOH добавили 0.32 мл (2.6 ммоль)  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . Смесь перемешивали 15 минут и упаривали при пониженном давлении. К остатку добавили 10 мл гексана и отфильтровали. Белые кристаллы. Выход 96%. (0.336 г) т. пл. 141-143 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.09-3.12 (4H, м, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ ); 3.73-3.77 (4H, м, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ ); 8.66 (2H, с,  $\text{NH}_2$ ). Найдено, % С, 27.55; Н, 5.71; F, 43.53; N, 8.10.  $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{BF}_4\text{NO}$ . Вычислено, %: С, 27.46; Н, 5.76; F, 43.44; N, 8.01. Данные ЯМР спектра  $^1\text{H}$  и температура плавления соответствуют литературным данным[210].

#### 2-Метилтио-7-морфолино-6-нитро-5-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин 26a.

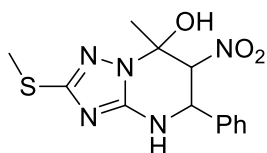


Смешали 0.260 г (2 ммоль) 3-амино-5-метилтио-1,2,4-триазола **1h**, 0.316 г (2 ммоль) 1-нитро-2-морфолинопропилена **2b** и 0.2 мл (2 ммоль) бензальдегида **3g** в 5 мл уксусной кислоты. Примерно через 20 минут (после обильного выпадения осадка) добавили еще 5 мл уксусной кислоты и перемешивали еще 10 минут. Отфильтровали, промыли 3 мл этанола. Бежевый порошок. Выход 28% (0.210 г), т. пл. 190 °С с разложением. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1564, 1330 (1284) ( $\text{NO}_2$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.50 (3H, с, S- $\text{CH}_3$ ); 2.56-2.65 (2H, м, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ ); 3.17-3.27 (2H, м, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ ); 3.47-3.54 (4H, м, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ ); 4.98 (1H, д,  $\text{H}_{(5)}$ ,  $J = 9.8$ ); 5.38 (1H, м,  $\text{H}_{(6)}$ ); 5.47 (1H, д,  $\text{H}_{(7)}$ ,  $J = 9.0$ ); 7.35-7.51 (5H, м, Ph); 7.97 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 13.6 (S- $\text{CH}_3$ ); 48.3 (O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ ); 58.2 ( $\text{C}_{(5)}$ ); 66.6 (O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ ); 76.8 ( $\text{C}_{(6)}$ ); 85.8 ( $\text{C}_{(7)}$ ); 128.2, 128.6, 129.3 ( $\text{C}_{(2)}$ ,  $\text{C}_{(3)}$ ,  $\text{C}_{(4)}$ ); 135.4 ( $\text{C}_{(1)}$ ); 155.2 ( $\text{C}_{(3a)}$ ); 158.2 ( $\text{C}_{(2)}$ ). Найдено, % С, 51.13; Н, 5.30; N, 22.40.  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С, 51.05; Н, 5.36; N, 22.33.

**7-Гидрокси-7-метил-2-метилтио-6-нитро-5-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин 26b и 5-Гидрокси-5-метил-2-метилтио-6-нитро-5-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1,2,4-триазоло[4,3-*a*]пиримидин 26b'.** Смешали 0.260 г (2 ммоль) 3-амино-5-метилтио-1,2,4-триазола **1h**, 344 мг (2 ммоль) 1-нитро-2-морфолинопропилена **2b** и 0.2 мл (2 ммоль) бензальдегида **3g** в 5 мл уксусной кислоты. Перемешивали 4 часа и вылили в 100 мл воды. Перемешивали ещё 30 минут, отфильтровали и промыли сначала 20 мл воды, затем 20 мл  $\text{CHCl}_3$ .

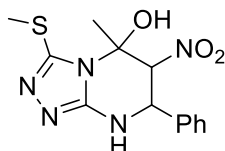
**7-Гидрокси-7-метил-2-метилтио--6-нитро-5-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин (26b).**





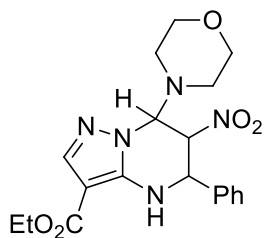
Бежевый порошок. Выход 14% (0.087 г). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.85 (3H, с, C $_{(7)}$ -CH $_3$ ); 2.50 (3H, с, S-CH $_3$ ); 5.12 (2H, д, H $_{(5)}$ ,  $J = 11.2$ ); 5.72 (1H, д, H $_{(6)}$ ,  $J = 11.2$ ); 7.31-7.54 (5H, м, Ph); 7.54 (1H, с, OH); 8.05 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 13.5; 13.5; 22.3; 23.6; 52.2; 53.1; 79.9; 81.5; 90.5; 90.9; 126.8; 128.5; 128.7; 128.7; 128.8; 129.9; 135.3; 136.8; 152.9; 153.5; 157.7; 158.2.

**5-Гидрокси-5-метил-2-метилтио-6-нитро-5-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1,2,4-триазоло[4,3-*a*]пиримидин 26b'.**



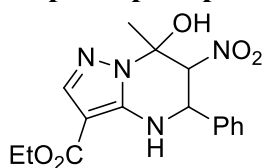
Бежевый порошок. Выход 16% (0.108 г). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.72 (3H, с, C $_{(5)}$ -CH $_3$ ); 2.47 (3H, с, S-CH $_3$ ); 5.23 (1H, м, H-7); 5.72 (1H, м, H $_{(6)}$ ); 7.31-7.54 (5H, м, Ph); 7.63 (1H, с, OH); 8.33 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 13.5; 13.5; 22.3; 23.6; 52.2; 53.1; 79.9; 81.5; 90.5; 90.9; 126.8; 128.5; 128.7; 128.7; 128.8; 129.9; 135.3; 136.8; 152.9; 153.5; 157.7; 158.2.

**7-Морфолино-6-нитро-5-фенил-3-этоксикарбонил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин 26с.**



Смешали 0.310 г (2 ммоль) 3-амино-4-этоксикарбонилпиразола **1с**, 0.316 г (2 ммоль) 1-морфолино-2-нитроэтилена **2а** и 0.2 мл (2 ммоль) бензальдегида **3г** в 5 мл уксусной кислоты. Примерно через 20 минут (после обильного выпадения осадка) добавили еще 5 мл уксусной кислоты и перемешивали 15 минут. Отфильтровали, промыли 3 мл уксусной кислоты. Фильтрат упарили, объединили с осадком после фильтрования и перекристаллизовали из EtOH. Выход 51% (0.410 г), т. пл. 190 °С с разложением. ИК спектр,  $\nu$ , см $^{-1}$ : 1674 (C=O); 1557, 1327 (NO $_2$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.21 (3H, с, CH $_2$ -CH $_3$ ,  $J = 7.1$ ); 2.56-2.64 (2H, м, O-CH $_2$ -CH $_2$ -N); 3.15-3.25 (2H, м, O-CH $_2$ -CH $_2$ -N); 3.38-3.47 (4H, м, O-CH $_2$ -CH $_2$ -N); 4.10-4.22 (2H, м, CH $_2$ -CH $_3$ ); 5.12 (1H, д, H $_{(5)}$ ,  $J = 9.2$ ); 5.59 (1H, д, H $_{(7)}$ ,  $J = 8.7$ ); 5.67 (1H, м, H $_{(6)}$ ); 6.73 (1H, с, NH); 7.35-7.58 (5H, с, Ph); 7.69 (1H, с, H $_{(2)}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 14.4 (CH $_2$ -CH $_3$ ); 48.4 (O-CH $_2$ -CH $_2$ -N); 58.1 (C $_{(5)}$ ); 59.0 (CH $_2$ -CH $_3$ ); 66.6 (O-CH $_2$ -CH $_2$ -N); 76.8 (C $_{(7)}$ ); 85.3 (C $_{(6)}$ ); 93.9 (C $_{(3)}$ ); 128.0, 128.6, 129.1 (C $_{(2)}$ , C $_{(3)}$ , C $_{(4)}$ ); 136.0 (C $_{(1)}$ ); 140.0 (C $_{(2)}$ ); 148.4 (C $_{(3a)}$ ); 162.7 (C=O). Найдено, % С, 56.63; Н, 5.66; N, 17.61. C $_{19}$ H $_{23}$ N $_5$ O $_5$ . Вычислено, %: С, 56.85; Н, 5.78; N, 17.45.

**7-Гидрокси-7-метил-6-нитро-5-фенил-3-этоксикарбонил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин (26d).**



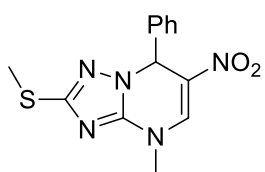
Смешали 0.310 г (2 ммоль) 3-амино-4-этоксикарбонилпиразола **1c**, 0.344 г (2 ммоль) 1-нитро-2-морфолинопропилена **2b** и 0.2 мл (2 ммоль) бензальдегида **3g** в 5 мл уксусной кислоты. Перемешивали 3 часа и вылили реакционную массу в 70 мл воды. Перемешивали до окончания формирования осадка, отфильтровали, промыли 5 мл *i*-PrOH.

Выход 31% (0.215 г), т. пл. 154-157 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3377, 1218 (OH); 1679 (C=O); 1559, 1348 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.19 (3H, т, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, *J* = 7.0); 1.89 (3H, с, C<sub>(7)</sub>-CH<sub>3</sub>); 4.14 (2H, м, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 5.18 (1H, д, H<sub>(5)</sub>, *J* = 11.3); 5.81 (1H, д, H<sub>(6)</sub>, *J* = 11.1); 6.74 (1H, с, NH); 7.56 (1H, с, OH); 7.35-7.45, 7.51-7.59 (5H, м, Ph); 7.65 (1H, с, H<sub>(2)</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 14.5 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 23.3 (C<sub>(7)</sub>-CH<sub>3</sub>); 53.0 (C<sub>(5)</sub>); 58.9 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 81.8 (C<sub>(7)</sub>); 90.6 (C<sub>(6)</sub>); 93.5 (C<sub>(3)</sub>); 128.5, 128.8, 129.0 (C<sub>(2)</sub>, C<sub>(3)</sub>, C<sub>(4)</sub>); 137.2 (C<sub>(1')</sub>); 139.8 (C<sub>(2)</sub>); 146.6 (C<sub>(3a)</sub>); 162.7 (CO<sub>2</sub>Et). Найдено, % С, 55.61; Н, 5.21; N, 15.91. C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С, 55.49; Н, 5.24; N, 16.18.

**6-Нитро-7-фенил-3-этоксикарбонил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин 6a из 7-Морфолино-6-нитро-5-фенил-3-этоксикарбонил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиримидина 26c.** Суспендировали 0.410 г 7-морфолино-6-нитро-5-фенил-3-этоксикарбонил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиримидина **26c** в уксусной кислоте и кипятили на масляной бане в течение 2 ч. Образовавшийся раствор упарили, остаток перекристаллизовали из *i*-PrOH. Все спектральные и физико-химические характеристики аналогичны описанным выше.

**Получение 4-метил-6-нитро-7-*R*-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов 36. Общая методика 3.** В стеклянном автоклаве растворили 0.125 г соответствующего гетероцикла в 5 мл DMF и добавили 1.5 экв. карбоната калия. Перемешивали 30 минут, затем добавили 1.1 экв. MeI. Реакционную массу перемешивали 2 ч на масляной бане при температуре 55 °С, затем вылили в 100 мл воды. Перемешивали 1 ч, отфильтровали, промыли 20 мл воды.

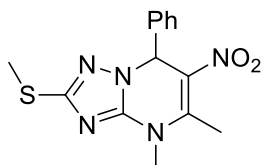
**4-Метил-2-метилтио-6-нитро-7-фенил-4,7-Дигидро1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин 36a.**



Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (3) с использованием 0.43 ммоль гетероцикла **6b**. Жёлто-зеленый порошок. Выход 47% (62 мг). т. пл. 205-208 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1557, 1307 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.42 (3H, с, S-CH<sub>3</sub>); 3.59 (3H, с, N-CH<sub>3</sub>); 6.58 (1H, с, H<sub>(7)</sub>); 7.29-7.44 (5H, м, Ph); 8.73 (1H, с, H<sub>(5)</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 13.5 (S-CH<sub>3</sub>); 37.6 (N-CH<sub>3</sub>); 59.5 (C<sub>(7)</sub>); 123.7 (C<sub>(6)</sub>); 127.7, 128.6,

128.7 (C<sub>(2)</sub>), C<sub>(3)</sub>, C<sub>(4)</sub>); 138.4 (C<sub>(1)</sub>); 140.1 (C<sub>(5)</sub>); 147.7 (C<sub>(3a)</sub>); 160.0 (C<sub>(2)</sub>). Найдено, % С, 51.53; Н, 4.35; N, 23.30. C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С, 51.47; Н, 4.32; N, 23.09.

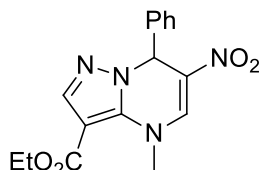
**4,5-Диметил-2-метилтио-6-нитро-7-фенил-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин 36b.**



Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (3) с использованием 0.41 ммоль гетероцикла **7h**. Жёлтый порошок. Полученный осадок перекристаллизовали из смеси EtOH/H<sub>2</sub>O 1/1 об.

Выход 39% (51 мг). т. пл. 165-168 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1608, 1302 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.42 (3H, с, S-CH<sub>3</sub>); 2.74 (3H, с, C<sub>(5)</sub>-CH<sub>3</sub>); 3.61 (3H, с, N-CH<sub>3</sub>); 6.59 (1H, с, H<sub>(7)</sub>); 7.28-7.41 (5H, м, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 13.5 (S-CH<sub>3</sub>); 16.9 (C<sub>(5)</sub>-CH<sub>3</sub>); 34.0 (N-CH<sub>3</sub>); 59.6 (C<sub>(7)</sub>); 123.9 (C<sub>(6)</sub>); 127.4, 128.6, 128.6 (C<sub>(2)</sub>, C<sub>(3)</sub>, C<sub>(4)</sub>); 138.9 (C<sub>(1)</sub>); 148.4 (C<sub>(3a)</sub>); 150.2 (C<sub>(5)</sub>); 159.5 (C<sub>(2)</sub>). Найдено, % С, 52.90; Н, 4.68; N, 22.20. C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С, 52.98; Н, 4.76; N, 22.07.

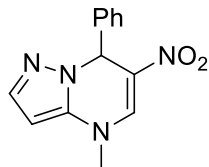
**4-Метил-6-нитро-7-фенил-3-этоксикарбонил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин 36c.**



Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (3) с использованием 0.40 ммоль гетероцикла **6a**. Жёлтый порошок. Выход 73% (95 мг). т. пл. 155-158 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1689 (C=O); 1553,

1309 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.26 (3H, т, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, *J* = 7.1); 3.88 (3H, с, N-CH<sub>3</sub>); 4.21 (2H, к, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, *J* = 7.1); 6.56 (1H, с, H<sub>(7)</sub>); 7.20-7.48 (5H, м, Ph); 7.82 (1H, с, H<sub>(2)</sub>); 8.62 (1H, с, H<sub>(5)</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 14.1 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 42.0 (N-CH<sub>3</sub>); 59.3 (C<sub>(7)</sub>); 60.3 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 99.9 (C<sub>(3)</sub>); 123.8 (C<sub>(6)</sub>); 127.5, 128.5, 128.5 (C<sub>(2)</sub>, C<sub>(3)</sub>, C<sub>(4)</sub>); 137.8 (C<sub>(1)</sub>); 139.1 (C<sub>(3a)</sub>); 140.6 (C<sub>(5)</sub>); 143.1 (C<sub>(2)</sub>); 161.4 (C=O). Найдено, % С, 58.55; Н, 4.95; N, 17.00. C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С, 58.53; Н, 4.91; N, 17.06.

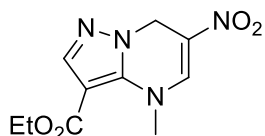
**4-Метил-6-нитро-7-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин 36e.**



Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (3) с использованием 0.52 ммоль гетероцикла **8a**. Жёлтый порошок. Выход 53% (70 мг). т. пл. 207-210 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1616, 1282 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР

<sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 3.53 (3H, с, N-CH<sub>3</sub>); 5.43 (1H, с, H<sub>(7)</sub>); 7.11-7.29 (5H, м, Ph); 7.47 (1H, с, H<sub>(2)</sub>); 8.58 (1H, с, H<sub>(5)</sub>); 12.60 (1H, с, H<sub>(3)</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 37.1 (N-CH<sub>3</sub>); 38.1 (C<sub>(7)</sub>); 107.3 (C<sub>(3)</sub>); 124.1 (C<sub>(6)</sub>); 126.2, 126.6, 128.3 (C<sub>(2)</sub>, C<sub>(3)</sub>, C<sub>(4)</sub>); 128.0 (C<sub>(2)</sub>); 142.9 (C<sub>(5)</sub>); 145.6 (C<sub>(3a)</sub>); 145.8 (C<sub>(1)</sub>). Найдено, % С, 60.75; Н, 4.95; N, 21.98. C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 60.93; Н, 4.72; N, 21.86.

#### 4-Метил-6-нитро-3-этоксикарбонил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин 36g.



Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (3) с использованием 0.53 ммоль гетероцикла **11a**. Жёлтый порошок. Выход 43% (45 мг). т. пл. 153-156 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1702 (C=O); 1555, 1356 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.27 (3H, т, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, *J* = 7.1); 3.75 (3H, с, N-CH<sub>3</sub>); 4.21 (2H, к, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, *J* = 7.1); 5.11 (2H, с, CH<sub>2(7)</sub>); 7.90 (1H, с, H<sub>(2)</sub>); 8.42 (1H, с, H<sub>(5)</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 14.1 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 41.7 (N-CH<sub>3</sub>); 44.9 (C<sub>(7)</sub>); 60.3 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 100.1 (C<sub>(3)</sub>); 120.6 (C<sub>(6)</sub>); 138.2 (C<sub>(3a)</sub>); 140.7 (C<sub>(5)</sub>); 142.6 (C<sub>(2)</sub>); 161.4 (C=O). Найдено, % С, 47.69; Н 4.77; N 22.29. C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С, 47.62; Н, 4.80; N, 22.21.

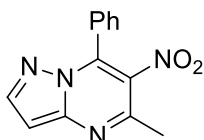
**2-Амино-(4-этоксикарбонил)-1'-метилпиразолил-1-нитропропилена 37.** В стеклянном автоклаве растворили 0.150 г (0.63 ммоль) 2-амино-(4-этоксикарбонил)-пиразолил-1-нитропропилена **22a** в 5 мл DMF, добавили 0.129 г (0.94 ммоль) карбоната калия. Перемешивали 30 минут, затем добавили 65 мкл MeI (0.69 ммоль). Реакционную массу перемешивали 2 ч при температуре 55 °С, затем вылили в 100 мл воды. Перемешивали 1 ч до окончания образования осадка. Отфильтровывали, промыли 20 мл воды.



Жёлтый порошок. Выход 69% (110 мг). т. пл. 146-151 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1684 (C=O); 1590, 1330 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): (*J*, Гц): 1.29 (3H, т, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, *J* = 7.1); 2.39 (3H, с, C<sub>(3)</sub>-H<sub>3</sub>); 3.82 (3H, с, N<sub>(1')</sub>-CH<sub>3</sub>); 4.28 (2H, к, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, *J* = 7.1); 6.86 (1H, с, C<sub>(1)</sub>-H); 8.31 (1H, с, C<sub>(5)</sub>-H); 12.41 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 14.2 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 19.9 (C<sub>(3)</sub>); 39.3 (N<sub>(1')</sub>-CH<sub>3</sub>); 60.1 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 102.0 (C<sub>(4')</sub>); 113.1 (C<sub>(1)</sub>); 134.9 (C<sub>(5)</sub>); 147.5 (C<sub>(3)</sub>); 153.5 (C<sub>(2)</sub>); 162.2 (C=O). Найдено, % С, 47.31; Н, 5.50; N, 22.00. C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С, 47.24; Н, 5.55; N, 22.04.

**6-Нитро-5-R-7-R<sup>1</sup>-азоло[1,5-*a*]пиримидины 42-44. Общая методика 4.** К суспензии 100 мг соответствующего гетероцикла **7-9** в 5 мл уксусной кислоты добавили 1.25 экв. PhI(OAc)<sub>2</sub>. Реакционную массу перемешивали на масляной бане при 100 °С в случае пиразолопиримидинов и при 130 °С для тетра- и триазолопиримидинов в течение 1.5 ч и 4 ч, соответственно. К образовавшемуся раствору через 30 минут добавили еще 0.5 экв. PhI(OAc)<sub>2</sub>. По окончании времени выдержки к реакционной массе добавили 5 мл EtOH и перемешивали еще 15 мин. После этого раствор охладили и упарили при пониженном давлении. К остатку добавили 5 мл *n*-гептана и упарили снова. Остаток очистили с помощью флэш-хроматографии, элюент – CHCl<sub>3</sub>.

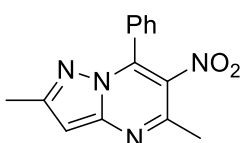
### 5-Метил-6-нитро-7-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин 42а.



Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (4) с использованием 0.39 ммоль гетероцикла **7а** и 0.157 + 0.063 г (0.48 + 0.19 ммоль) PhI(OAc)<sub>2</sub>. Порошок песочного цвета. Выход 70% (69 мг). т. пл.

232-235 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1527, 1364 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CHCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.80 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 7.48-7.62 (5H, м, Ph); 8.03 (1H, с, H<sub>(2)</sub>); 12.05 (1H, с, H<sub>(3)</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, CHCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 21.8; 113.3; 128.4; 129.7; 130.7; 132.3; 135.7; 138.2; 142.8; 150.6; 151.5. Найдено, % С, 61.44; Н, 3.93; N, 22.00. C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 61.41; Н, 3.96; N, 22.04.

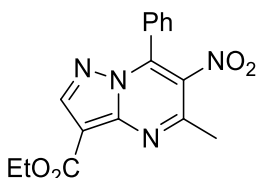
### 2,5-Диметил-6-нитро-7-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин 42b.



Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (4) с использованием 0.37 ммоль гетероцикла **7b** и 0.150 + 0.060 г (0.47 + 0.19 ммоль) PhI(OAc)<sub>2</sub>. Порошок песочного цвета. Выход 69% (55 мг). т. пл.

199-212 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1525, 1367 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CHCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.04 (3H, с, C<sub>(2)</sub>-CH<sub>3</sub>); 2.77 (3H, с, C<sub>(5)</sub>-CH<sub>3</sub>); 7.32-7.58 (5H, м, Ph); 11.61 (1H, уш. с, H<sub>(3)</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, CHCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 14.4; 21.5; 111.5; 128.5; 128.7; 129.9; 131.3; 139.2; 143.0; 144.7; 150.5; 151.1. Найдено, % С, 62.75; Н, 4.43; N, 20.82. C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 62.68; Н, 4.51; N, 20.88.

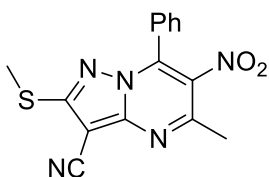
### 5-Метил-6-нитро-7-фенил-3-этоксикарбонилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин 42с.



Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (4) с использованием 0.30 ммоль гетероцикла **7с** и 0.123 + 0.049 г (0.38 + 0.15 ммоль) PhI(OAc)<sub>2</sub>. Бледно-желтый порошок. Выход 65% (64 мг). т. пл. 147-150 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1714 (C=O); 1534, 1364 (NO<sub>2</sub>).

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CHCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.42 (3H, т, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, *J* = 7.1); 2.79 (3H, с, C<sub>(5)</sub>-CH<sub>3</sub>); 4.44 (2H, дк, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, *J* = 7.2, 2.5); 7.55-7.71 (5H, м, Ph); 8.59 (1H, с, H<sub>(2)</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, CHCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 14.8; 22.4; 61.1; 104.5; 125.5; 129.3; 129.5; 132.6; 137.6; 142.5; 147.2; 150.1; 154.9; 162.2. Найдено, % С, 58.94; Н, 4.35; N, 17.10. C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С, 58.89; Н, 4.32; N, 17.17.

### 5-Метил-2-метилтио-6-нитро-7-фенил-3-цианопиразоло[1,5-*a*]пиримидин 42d.

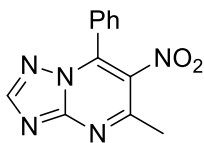


Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (4) с использованием 0.31 ммоль гетероцикла **7d** и 0.123 + 0.049 г (0.38 + 0.15 ммоль) PhI(OAc)<sub>2</sub>. Жёлтый порошок. Выход 40% (39 мг). т. пл.

168-172 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2226 (CN); 1551, 1349 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CHCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.55 (3H, с, S-CH<sub>3</sub>); 2.72 (3H, с, C<sub>(5)</sub>-CH<sub>3</sub>); 7.54-7.69 (5H, м, Ph). Спектр

ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 13.8; 22.1; 83.3; 111.7; 125.1; 129.4 (2С); 132.8; 137.4; 141.9; 150.8; 155.5; 162.4. Найдено, % С, 55.34; Н, 4.44; N, 21.49.  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С, 55.38; Н, 3.41; N, 21.53

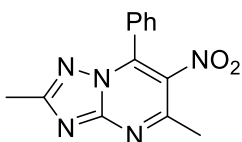
#### 5-Метил-6-нитро-7-фенил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин 42e.



Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (4) с использованием 0.39 ммоль гетероцикла **7e** и 0.157 + 0.063 г (0.49 + 0.19 ммоль)  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ . Бежевый порошок. Выход 66% (65 мг). т. пл. 228-232 °С.

ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1537, 1363 ( $\text{NO}_2$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.80 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 7.58-7.72 (5H, м, Ph); 8.54 (1H, с,  $\text{H}_{(2)}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 22.3; 125.3; 129.2; 129.7; 133.0; 137.8; 143.0; 154.4; 157.8; 158.7. Найдено, % С, 56.53; Н, 3.49; N, 27.49.  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_2$ . Вычислено, %: С, 56.47; Н, 3.55; N, 27.44.

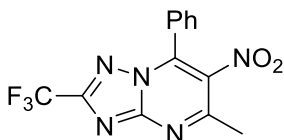
#### 2,5-Диметил-6-нитро-7-фенил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин 42f.



Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (4) с использованием 0.39 ммоль гетероцикла **7f** и 0.149 + 0.059 г (0.46 + 0.18 ммоль)  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ . Бледно-оранжевый порошок. Выход 50% (49 мг). т.

пл. 180-183 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1542, 1368 ( $\text{NO}_2$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.59 (3H, с,  $\text{C}_{(2)}\text{-CH}_3$ ); 2.80 (3H, с,  $\text{C}_{(5)}\text{-CH}_3$ ); 7.55-7.70 (5H, с, Ph); 8.54 (1H, с,  $\text{H}_{(2)}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 15.7; 22.2; 125.6; 129.2; 129.6; 132.8; 137.4; 142.2; 154.9; 157.0; 169.6. Найдено, % С, 58.04; Н, 4.20; N, 25.93.  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2$ . Вычислено, %: С, 57.99; Н, 4.12; N, 26.01.

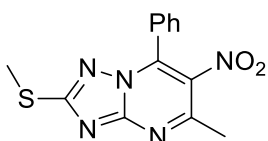
#### 5-Метил-6-нитро-2-трифторметил-7-фенил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин 42g.



Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (4) с использованием 0.31 ммоль гетероцикла **7g** и 0.124 + 0.050 г (0.38 + 0.15 ммоль)  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ . Бело-жёлтый порошок. Выход 42% (41 мг). т.

пл. 172-175 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1548, 1367 ( $\text{NO}_2$ ); 1187 ( $\text{CF}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.83 (3H, с,  $\text{C}_{(5)}\text{-CH}_3$ ); 7.59-7.74 (5H, м, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 22.5; 119.0 (к,  $J = 271.7$ ); 124.3; 129.4; 129.8; 133.5; 138.7; 143.6; 154.6, 159.8, 159.9 (к,  $J = 40.5$ ). Найдено, % С, 48.36; Н, 2.52; N, 21.61.  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ . Вычислено, %: С, 48.31; Н, 2.49; N, 21.67.

#### 5-Метил-2-метилтио-6-нитро-7-фенил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин 42h.

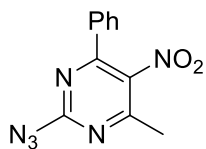


Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (4) с использованием 0.33 ммоль гетероцикла **7h** и 0.133 + 0.053 г (0.41 + 0.17 ммоль)  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ . Бежевый порошок. Выход 40% (39 мг). т. пл.

193-198 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1542, 1369 ( $\text{NO}_2$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.

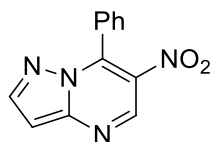
(*J*, Гц): 2.81 (3H, с, C<sub>(5)</sub>-CH<sub>3</sub>); 3.12 (3H, с, S-CH<sub>3</sub>); 7.56-7.73 (5H, м, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, CHCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 22.5; 40.3; 124.4; 129.4; 129.8; 133.4; 138.3; 143.6; 154.7; 159.5; 173.9. Найдено, % С, 51.91; Н, 3.59; N, 23.30. C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С, 51.82; Н, 3.68; N, 23.24.

#### 2-Азидо-6-метил-5-нитро-4-фенилпиримидин 42i'.



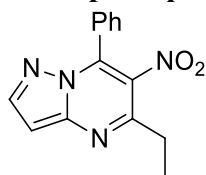
Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (4) с использованием 0.39 ммоль гетероцикла **7i** и 0.156 + 0.062 г (0.48 + 0.19 ммоль) PhI(OAc)<sub>2</sub>. Бело-жёлтый порошок. Выход 45% (44 мг). т. пл. 118-120 °С. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2143 (N<sub>3</sub>); 1519, 1329 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CHCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.59 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 7.43-7.70 (5H, м, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, CHCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 21.0; 128.4; 159.5; 132.1; 133.4; 142.2; 160.5; 161.6; 163.4. Найдено, % С, 51.50; Н, 3.13; N, 32.82. C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 51.56; Н, 3.15; N, 32.80.

#### 6-Нитро-7-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин 43а.



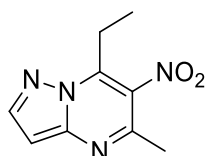
Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (4) с использованием 0.41 ммоль гетероцикла **8a** и 0.166 + 0.067 г (0.52 + 0.21 ммоль) PhI(OAc)<sub>2</sub>. Светло-оранжевый порошок. Выход 76% (75 мг). т. пл. 205-213 °С. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1523, 1358 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CHCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.46-7.60 (5H, м, Ph); 8.10 (1H, с, H<sub>(2)</sub>); 9.25 (1H, д, H<sub>(5)</sub>); 12.24 (1H, с, H<sub>(3)</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, CHCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 115.6; 128.4; 129.5; 130.4; 132.8; 136.7; 140.1; 141.5; 146.4; 152.1. Найдено, % С, 59.89; Н, 3.28; N, 23.40. C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 60.00; Н, 3.36; N, 23.32.

#### 6-Нитро-7-фенил-5-этилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин 43b.



Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (4) с использованием 0.37 ммоль гетероцикла **8b** и 0.149 + 0.060 г (0.46 + 0.19 ммоль) PhI(OAc)<sub>2</sub>. Бледно-жёлтый порошок. Выход 70% (69 мг). т. пл. 198-205 °С. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1522, 1341 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CHCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.53 (3H, т, CH<sub>3</sub>, *J* = 7.5); 3.08 (2H, к, CH<sub>2</sub>, *J* = 7.5); 7.50-7.60 (5H, м, Ph); 8.06 (1H, с, H<sub>(2)</sub>); 12.75 (1H, с, H<sub>(3)</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, CHCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 13.5; 28.0; 113.3; 128.4; 129.7; 130.6; 132.4; 135.6; 138.1; 142.6; 150.8; 156.0. Найдено, % С, 62.61; Н, 4.54; N, 20.81. C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 62.68; Н, 4.51; N, 20.88.

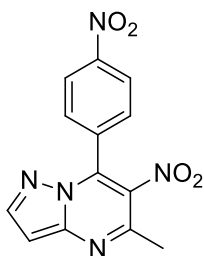
#### 5-Метил-6-нитро-7-этилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин 44а.



Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (4) с использованием 0.48 ммоль гетероцикла **9a** и 0.194 + 0.077 г (0.60 + 0.24 ммоль) PhI(OAc)<sub>2</sub>. Бело-жёлтый порошок. Выход 50% (49 мг). т. пл. 175-179 °С. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1521, 1360 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CHCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*,

Гц): 1.42 (3H, т,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ,  $J = 7.6$ ); 2.76 (3H, с,  $\text{C}_{(5)\text{-CH}_3}$ ); 1.42 (2H, к,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ,  $J = 7.6$ ); 8.23 (1H, с,  $\text{H}_{(2)}$ ); 13.02 (1H, с,  $\text{H}_{(3)}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 15.1; 21.9; 23.6; 113.4; 134.5; 141.9; 143.6; 150.5; 151.4. Найдено, % С, 52.39; Н, 4.89; N, 27.20.  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено, %: С, 52.42; Н, 4.89; N, 27.17.

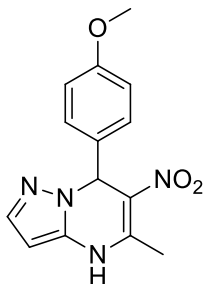
**5-Метил-6-нитро-7-(4'-нитрофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин 44b.**



Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (4) с использованием 0.33 ммоль гетероцикла **9b** и 0.134 + 0.054 г (0.42 + 0.17 ммоль)  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ . Бледно-желтый порошок. Выход 50% (49 мг). т. пл. 243 °С с разложением. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1542, 1344 ( $\text{NO}_2$ ); 1522, 1369 ( $\text{NO}_2$ ).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.68 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 7.82 (2H, д,  $\text{H}_{(2)}$ ,  $J = 8.6$ ); 8.09 (1H, с,  $\text{H}_{(2)}$ ); 8.41 (2H, д,  $\text{H}_{(3)}$ ,  $J = 8.6$ ); 14.26 (1H, с,  $\text{H}_{(3)}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 21.5; 111.6; 124.3; 129.6; 134.2; 135.0; 138.5; 140.8; 148.3; 150.1; 150.2. Найдено, % С, 52.25; Н, 2.99; N, 23.38.  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_4$ . Вычислено, %: С, 52.18; Н, 3.03; N, 23.40.

**5-Метил-6-нитро-7-(4'-метоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин 44с.**

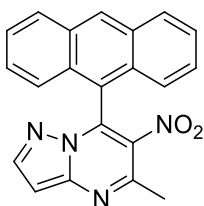


Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (4) с использованием 0.33 ммоль гетероцикла **9c** и 0.142 + 0.057 г (0.44 + 0.18 ммоль)  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ . Бледно-желтый порошок. Выход 24% (23 мг). т. пл. 246-249 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1517, 1366 ( $\text{NO}_2$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.61 (3H, с,  $\text{C}_{(5)\text{-CH}_3}$ ); 3.84 (3H, с,  $\text{O-CH}_3$ ); 7.14 (2H, д,  $\text{H}_{(3)}$ ,  $J = 8.7$ ); 7.48 (2H, д,  $\text{H}_{(2)}$ ,  $J = 8.7$ ); 8.08 (1H, с,  $\text{H}_{(2)}$ ); 14.08 (1H, с,  $\text{H}_{(3)}$ ).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 21.0; 55.3; 111.8; 114.9; 123.9; 129.5; 134.3; 136.2; 141.3; 149.6; 150.1; 160.6. Найдено, % С, 59.19; Н, 4.23; N, 19.75.  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$ . Вычислено, %: С, 59.15; Н, 4.26; N, 19.71.

**5-Метил-6-нитро-7-(антрацен-9'-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин 44е, 9-ацетокси-10-оксоантрацен (45), антрахинон (46).**

Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (4) с использованием 0.28 ммоль гетероцикла **9e** и 0.113 + 0.045 г (0.35 + 0.14 ммоль)  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ .



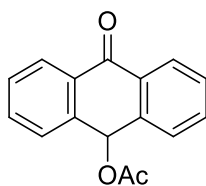
*5-Метил-6-нитро-7-(антрацен-9'-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин 44е.*

Продукт сушили над  $\text{P}_2\text{O}_5$  при температуре 140 °С. Порошок песочного цвета. Выход 30% (29 мг). т. пл. 250 °С с разложением. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ :

1529, 1373 ( $\text{NO}_2$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.78 (3H, с,  $\text{C}_{(5)\text{-CH}_3}$ ); 7.36 (2H, д,  $\text{H}_{(4')}$ ,  $\text{H}_{(5')}$ ,  $J = 8.8$ ); 7.40-7.47 (2H, м,  $\text{H}_{(2)}$ ,  $\text{H}_{(7')}$ ); 7.50 (1H, с,  $\text{H}_{(10')}$ ); 7.52-7.58 (2H, м,  $\text{H}_{(3')}$ ,  $\text{H}_{(6')}$ ); 8.21 (2H, д,  $\text{H}_{(1')}$ ,  $\text{H}_{(8')}$ ,  $J = 8.6$ ); 8.84 (1H, с,  $\text{H}_{(2)}$ ); 14.30 (1H, с,

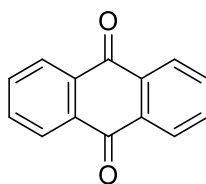


H<sub>(3)</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, CHCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 21.7; 113.8; 124.9 (2C); 125.1; 125.7 (2C); 127.0 (2C); 128.6; 128.8; 128.9 (2C); 129.1; 130.6; 134.3; 134.4; 134.9; 143.4; 150.1; 150.5. Найдено, % С, 71.26; Н, 3.93; N, 15.85. C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 71.18; Н, 3.98; N, 15.81.



*9-Ацетокси-10-оксоантрацен 45.* Жёлтые кристаллы. Выход 35% (25 мг).

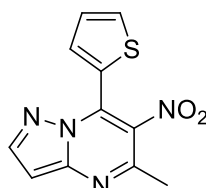
Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CHCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.19 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 7.15 (1H, с, CH); 7.56-7.64 (4H, м, H<sub>(2)</sub>, H<sub>(3)</sub>, H<sub>(6)</sub>, H<sub>(7)</sub>); 7.70-7.76 (2H, м, H<sub>(1)</sub>, H<sub>(8)</sub>); 8.15-8.21 (2H, м, H<sub>(4)</sub>, H<sub>(5)</sub>). Масс-спектр, m/z (I<sub>rel</sub>, %): 208 (100) [M]<sup>+</sup>; 180 (80), 152 (79), 126 (14), 90 (10), 76 (62), 63 (16), 50 (20), 39 (3).



*Антрахинон 46.* Жёлтые кристаллы. Выход 25% (15 мг). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CHCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.88-7.94 (4H, м, H<sub>(2)</sub>, H<sub>(3)</sub>, H<sub>(6)</sub>, H<sub>(7)</sub>); 8.21-8.26 (4H, м, H<sub>(1)</sub>, H<sub>(4)</sub>, H<sub>(5)</sub>, H<sub>(8)</sub>). Масс-спектр, m/z (I<sub>rel</sub>, %): 252 (13) [M]<sup>+</sup>; 210 (100); 193 (43); 181 (14); 165 (33); 152 (16); 139 (6); 82 (18); 69

(9); 43 (15).

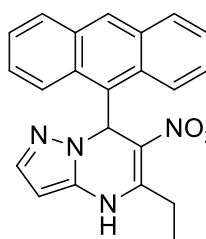
#### 5-Метил-6-нитро-7-(тиофен-2'-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин 44f.



Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (4) с использованием 0.38 ммоль гетероцикла **9f** и 0.154 + 0.061 г (0.48 + 0.19 ммоль) PhI(OAc)<sub>2</sub>. Светло-оранжевый порошок. Выход 60% (59 мг). т. пл. 219 °С с разложением. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1520, 1366 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР

<sup>1</sup>H (400 МГц, CHCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.59 (3H, с, C<sub>(5)</sub>-CH<sub>3</sub>); 5.84 (1H, с, H<sub>(5)</sub>); 7.29-7.34 (1H, м, H<sub>(3)</sub>); 7.48-7.53 (1H, м, H<sub>(4)</sub>); 7.98-8.02 (1H, д, H<sub>(5)</sub>); 8.33 (1H, с, H<sub>(2)</sub>); 14.19 (1H, с, H<sub>(3)</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, CHCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 20.8; 110.8; 128.5; 128.9; 130.0; 131.2; 131.3; 134.3; 140.4; 149.5; 150.2. Найдено, % С, 50.73; Н, 3.05; N, 21.60. C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С, 50.76; Н, 3.10; N, 21.53.

#### 7-(Антрацен-9'-ил)-6-нитро-5-этил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин 61a.



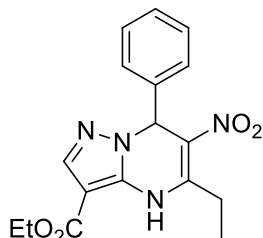
Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (1), используя 0.166 г 3-аминопиразола **1a**, 0.372 г 1-нитро-2-морфолиноэтилена **2c** и 0.412 г антраценкарбальдегида **3e**. Продукт перекристаллизовали из *n*-BuOH и сушили над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> при 140 °С. Жёлтый порошок. Выход 53% (0.385 г). т. пл. 212 °С с разложением. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1516, 1415 (NO<sub>2</sub>). Спектр

ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.38 (3H, т, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, *J* = 7.3); 2.73-2.84, 3.16-3.26 (2H, м, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 8.40 (1H, с, H<sub>(2)</sub>); 6.88 (1H, с, H<sub>(7)</sub>); 7.08 (1H, с, H<sub>(9)</sub>); 7.26 (1H, м, H<sub>(7)</sub>); 7.35 (1H, м, H<sub>(2)</sub>); 7.52 (2H, м, H<sub>(6)</sub>); 7.60 (2H, м, H<sub>(3)</sub>); 7.98 (1H, д, H<sub>(5)</sub>, *J* = 8.4); 8.06 (1H, д, H<sub>(4)</sub>, *J* = 8.4); 8.11 (1H, д, H<sub>(8)</sub>, *J* = 9.1); 8.40 (1H, с, H<sub>(2)</sub>); 8.71 (1H, д, H<sub>(1)</sub>, *J* = 9.1); 10.79 (1H,

с, H<sub>(3)</sub>); 12.16 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 13.5; 28.0; 34.8; 106.7; 124.6 (2C); 124.9; 125.0; 125.2; 125.5; 126.8; 126.9; 127.1; 128.7; 129.4; 129.9; 130.4; 131.5; 132.2; 137.5; 145.1; 155.6. Найдено, % С, 71.52 Н, 4.72; N, 14.99. C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 71.34; Н, 4.90; N, 15.13.

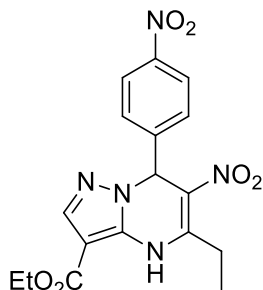
### 6-Нитро-7-фенил-5-этил-3-этоксикарбонил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин

#### 61b.



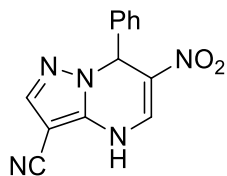
Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (1), используя 0.310 г 3-амино-4-этоксикарбонилпиразола **1c**, 0.372 г 1-нитро-2-морфолиноэтилена **2c** и 0.2 мл бензальдегида **3g**. Жёлто-оранжевый порошок. Выход 62% (0.424 г). т. пл. 125-128 °С. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1669 (C=O); 1584, 1289 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.32 (6H, т, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, *J* = 7.1); 3.19 (2H, к, C<sub>(5)</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, *J* = 7.2); 4.18-4.38 (2H, м, C(O)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 6.55 (1H, с, H<sub>(7)</sub>); 7.22-7.36 (5H, м, Ph); 7.66 (1H, с, H<sub>(2)</sub>); 10.29 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (151 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 12.5; 14.3; 25.2; 59.4; 59.8; 97.6; 122.0; 127.1; 139.6; 128.4; 128.6; 137.4; 140.8; 152.7; 161.7. Найдено, % С, 59.69; Н, 5.32; N, 16.49. C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С, 59.64; Н, 5.30; N, 16.37.

### 6-Нитро-7-(4'-нитрофенил)-5-этил-3-этоксикарбонил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин **61c**.



Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (1), используя 0.310 г 3-амино-4-этоксикарбонилпиразола **1c**, 0.372 г 1-нитро-2-морфолиноэтилена **2c** и 0.302 г 4-нитробензальдегида **3b**. Бледно-жёлтый порошок. Выход 55% (0.425 г). т. пл. 156-158 °С. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1720 (C=O); 1579, 1519, 1350, 1307 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.34 (6H, м, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 3.23 (3H, к, C<sub>(5)</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, *J* = 7.3); 4.30 (2H, м, C(O)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 6.72 (1H, с, H<sub>(7)</sub>); 7.59 (2H, д, H<sub>(2')</sub>, *J* = 8.4); 7.69 (1H, с, H<sub>(2)</sub>); 8.19 (2H, д, H<sub>(3')</sub>, *J* = 8.4); 10.48 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (151 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 12.5; 14.3; 25.2; 58.8; 59.9; 97.9; 121.3; 123.9; 128.6; 141.2; 146.4; 147.4; 153.5; 161.6. Найдено, % С, 52.71; Н, 4.42; N, 18.08. C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С, 52.95; Н, 4.57; N, 18.10.

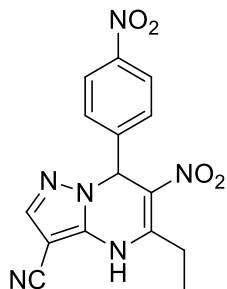
### 6-Нитро-7-фенил-3-циано-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин **61d**.



Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (1), используя 0.216 г 3-амино-4-цианопиразола **1g**, 0.316 г 1-морфолино-2-нитроэтилена **2a** и 0.2 мл бензальдегида **3g**. Бледно-жёлтый порошок. Выход 41% (0.219 г). т. пл. 259 °С с разложением. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2232 (CN); 1593, 1333

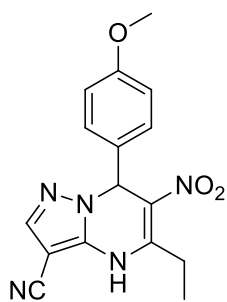
(NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 6.62 (1H, с, H<sub>(7)</sub>); 7.20-7.47 (5H, м, Ph); 7.95 (1H, с, H<sub>(2)</sub>); 8.47 (1H, с, H<sub>(5)</sub>); 12.43 (1H, уш. с.; NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 59.6; 76.2; 112.6; 124.3; 127.5; 128.6; 128.7; 134.6; 138.8; 139.6; 143.1. Найдено, % С, 58.49; Н, 3.33; N, 26.29. С<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 58.43; Н, 3.39; N, 26.21.

**6-Нитро-7-(4'-нитрофенил)-3-циано-5-этил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин 61e.**



Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (1), используя 0.216 г 3-амино-4-цианопиразола **1g**, 0.372 г 1-нитро-2-морфолинобутилена **2c** и 0.302 г 4-нитробензальдегида **3b**. Продукт сушили над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> при 170 °С. Бледно-жёлтый порошок. Выход 58% (0.394 г). т. пл. 231 °С с разложением. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2231 (CN); 1584, 1350 (NO<sub>2</sub>); 1520, 1315 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.32 (3H, т, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, *J* = 7.3); 2.90-3.15 (2H, м, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 6.76 (1H, с, H<sub>(7)</sub>); 7.63 (2H, д, H<sub>(2)</sub>, *J* = 8.3); 7.95 (1H, с, H<sub>(2)</sub>); 8.17 (2H, д, H<sub>(3)</sub>, *J* = 8.3); 12.07 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 12.4; 25.5; 59.1; 75.9; 112.7; 121.0; 123.8; 128.8; 139.3; 143.5; 146.1; 147.5; 153.0. Найдено, % С, 52.89; Н, 3.47; N, 24.69. С<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С, 52.94; Н, 3.55; N, 24.70.

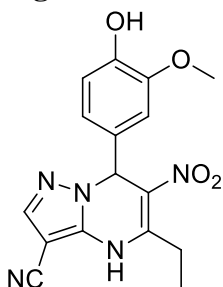
**6-Нитро-7-(4'-метоксифенил)-3-циано-5-этил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин 61f.**



Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (1), используя 0.216 г 3-амино-4-цианопиразола **1g**, 0.372 г 1-нитро-2-морфолинобутилена **2c** и 0.24 мл 4-метоксибензальдегида **3c**. Продукт перекристаллизовали из MeOH. Светло-жёлтый порошок. Выход 52% (0.338 г). т. пл. 245 °С с разложением. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2229 (CN); 1577, 1307 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.10-1.48 (3H, м, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 2.87-3.13 (2H, м, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 3.71 (3H, с, O-CH<sub>3</sub>); 6.54 (1H, с, H<sub>(7)</sub>); 6.79-6.94 (2H, м, H<sub>(3)</sub>); 7.13-7.30 (2H, м, H<sub>(2)</sub>); 7.92 (1H, с, H<sub>(2)</sub>); 11.83 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 12.4; 25.4; 55.1; 59.2; 75.3; 112.9; 114.0; 122.0; 128.5; 131.5; 139.1; 143.1; 151.8; 159.3. Найдено, % С, 59.17; Н, 4.69; N, 21.44. С<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С, 59.07; Н, 4.65; N, 21.53.

### 6-Нитро-7-(4'-метоксифенил)-3-циано-5-этил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин

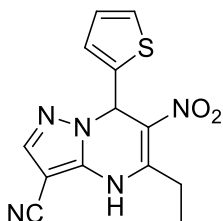
**61g.**



Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (1), используя 0.216 г 3-амино-4-цианопиразола **1g**, 0.372 г 1-нитро-2-морфолинобутилена **2c** и 0.304 г 4-гидрокси-3-метоксибензальдегида **3d**. Бледно-жёлтый порошок. Выход 52% (0.355 г). т. пл. 240 °С с разложением. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3181 (ОН); 2234 (CN); 1579, 1306 ( $\text{NO}_2$ ).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.32 (3H, т,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ,  $J = 7.3$ ); 2.90-3.13 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ); 3.74 (1H, с, O- $\text{CH}_3$ ); 6.50 (1H, с,  $\text{H}_{(7)}$ ); 6.62-6.69 (1H, м,  $\text{H}_{(5)}$ ); 6.72 (1H, д,  $\text{H}_{(6)}$ ,  $J = 8.1$ ); 7.93 (1H, с,  $\text{H}_{(2)}$ ); 9.13 (1H, с, ОН); 11.79 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 12.5; 25.5; 55.7; 59.5; 75.3; 111.8; 112.9; 115.5; 119.5; 121.9; 130.2; 143.0; 147.0; 147.4; 151.7. Найдено, % С, 56.39; Н, 4.36; N, 20.44.  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4$ . Вычислено, %: С, 56.30; Н, 4.43; N, 20.52.

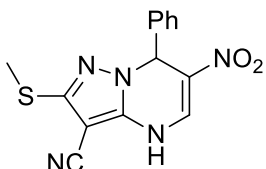
### 6-Нитро-7-(тиофен-2'-ил)-3-циано-5-этил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин **61h.**



Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (1), используя 0.216 г 3-амино-4-цианопиразола **1g**, 0.372 г 1-нитро-2-морфолинобутилена **2c** и 0.18 мл тиофен-2-карбальдегид **3f**. Бледно-красный порошок. Выход 51% (0.307 г). т. пл. 185-195 °С с разложением.

ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2232 (CN); 1576, 1300 ( $\text{NO}_2$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.30 (3H, т,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ,  $J = 7.4$ ); 2.84-3.14 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ); 6.94 (1H, с,  $\text{H}_{(7)}$ ); 6.89-6.98 (1H, с,  $\text{H}_{(3)}$ ); 7.01-7.08 (1H, м,  $\text{H}_{(4)}$ ); 7.41-7.49 (1H, д,  $\text{H}_{(5)}$ ,  $J = 4.9$ ); 8.00 (1H, с,  $\text{H}_{(2)}$ ); 12.00 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 12.8; 25.9; 55.1; 76.1; 113.2; 122.1; 127.0; 127.1; 127.5; 139.6; 142.4; 143.8; 152.7. Найдено, % С, 51.69; Н, 3.66; N, 23.36.  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С, 51.82; Н, 3.68; N, 23.24.

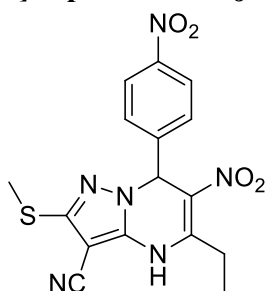
### 2-Метилтио-6-нитро-7-фенил-3-циано-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин **61i.**



Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (1), используя 0.308 г 3-амино-5-метилтио-4-цианопиразола **1d**, 0.316 г 1-морфолино-2-нитроэтилена **2a** и 0.2 мл бензальдегида **3g**. Жёлтый порошок. Выход 51% (0.319 г). т. пл. 220 °С с разложением.

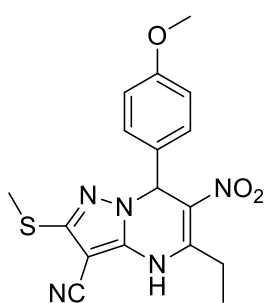
ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2229 (CN); 1596, 1325 ( $\text{NO}_2$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.41 (3H, с, S- $\text{CH}_3$ ); 6.56 (1H, с,  $\text{H}_{(7)}$ ); 7.11-7.56 (5H, м, Ph); 8.45 (1H, с,  $\text{H}_{(2)}$ ); 12.44 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 13.8; 59.6; 76.1; 111.9; 124.6; 127.6; 128.6; 128.8; 134.3; 138.5; 140.8; 150.8. Найдено, % С, 53.75; Н, 3.61; N, 22.19.  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С, 53.67; Н, 3.54; N, 22.35.

**2-Метилтио-6-нитро-7-(4'-нитрофенил)-3-циано-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин 61j.**



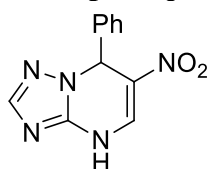
Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (1), используя 0.308 г 3-амино-5-метилтио-4-цианопиразола **1d**, 0.372 г 1-нитро-2-морфолинобутилена **2c** и 0.302 г 4-нитробензальдегида **3b**. Продукт сушили над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> при 170 °С. Жёлтый порошок. Выход 47% (0.363 г). т. пл. 217 °С с разложением. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2236 (CN); 1580, 1331 (NO<sub>2</sub>); 1524, 1350 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.30 (3H, т, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, *J* = 7.4); 2.40 (3H, с, S-CH<sub>3</sub>); 2.90-3.10 (2H, м, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 6.71 (1H, с, H<sub>(7)</sub>); 7.65 (2H, д, H<sub>(2)</sub>, *J* = 8.3); 8.19 (2H, д, H<sub>(3)</sub>, *J* = 8.3); 12.06 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 12.3; 13.7; 59.0; 75.7; 112.0; 121.4; 129.9; 128.9; 140.6; 145.8; 147.5; 151.4; 152.7. Найдено, % С, 49.69; Н, 3.60; N, 21.81. C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С, 49.74; Н, 3.65; N, 21.75.

**2-Метилтио-6-нитро-7-(4'-метоксифенил)-3-циано-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин 61k.**



Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (1), используя 0.308 г 3-амино-5-метилтио-4-цианопиразола **1d**, 0.372 г 1-нитро-2-морфолинобутилена **2c** и 0.24 мл 4-метоксибензальдегида **3b**. Жёлтый порошок. Выход 51% (0.378 г). т. пл. 182-186 °С с разложением. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2224 (CN); 1577, 1302 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.33 (3H, т, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, *J* = 7.3); 2.44 (1H, с, S-CH<sub>3</sub>); 3.01 (2H, к, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>; *J* = 7.3); 3.75 (1H, с, O-CH<sub>3</sub>); 6.44 (1H, с, H<sub>(7)</sub>); 6.84 (2H, д, H<sub>(3)</sub>, *J* = 8.3); 7.19 (2H, д, H<sub>(2)</sub>, *J* = 7.19); 11.68 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 12.8; 14.3; 25.9; 55.6; 59.7; 75.8; 112.6; 114.5; 122.8; 129.0; 131.7; 140.9; 151.3; 152.0; 159.9. Найдено, % С, 55.08; Н, 4.59; N, 18.89. C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С, 54.98; Н, 4.61; N, 18.86.

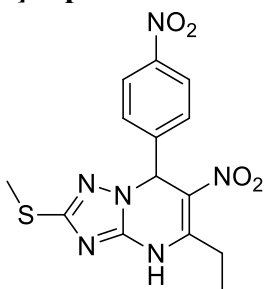
**6-Нитро-7-фенил-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин 61l.**



Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (1), используя 0.164 г 3-амино-1,2,4-триазола **1e**, 0.316 г 1-морфолино-2-нитроэтилена **2a** и 0.2 мл бензальдегида **3g**. Жёлтый порошок. Выход 52% (0.253 г). т. пл. 270 °С с разложением. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1593, 1314 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 6.65 (1H, с, H<sub>(7)</sub>); 7.15-7.60 (5H, м, Ph); 7.79 (1H, с, H<sub>(5)</sub>); 8.54 (1H, с, H<sub>(2)</sub>); 12.09 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 59.5;

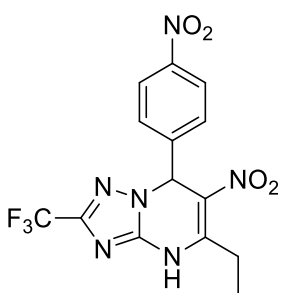
123.8; 127.4; 128.6; 128.6; 136.5; 38.8; 145.7; 151.0. Найдено, % С, 54.21; Н, 3.79; N, 28.69. C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 54.32; Н, 3.73; N, 28.79.

**2-Метилтио-6-нитро-7-(4'-нитрофенил)-5-этил-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин 61m.**



Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (2), используя 0.164 г 3-амино-5-метилтио-1,2,4-триазола **1h**, 0.372 г 1-нитро-2-морфолинобутилена **2c** и 0.302 г 4-нитробензальдегида **3b**. Жёлтый порошок. Выход 53% (0.384 г). т. пл. 238-241 °С с разложением. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1581, 1303 (NO<sub>2</sub>); 1555, 1345 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.34 (3H, т, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, *J* = 7.3); 2.44 (3H, с, S-CH<sub>3</sub>); 2.91-3.11 (2H, м, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 6.71 (1H, с, H<sub>(7)</sub>); 7.64 (2H, д, H<sub>(2)</sub>, *J* = 8.5); 8.22 (2H, д, H<sub>(3')</sub>, *J* = 8.6); 12.00 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 12.3; 13.5; 26.0; 59.0; 120.9; 123.84; 128.8; 146.0; 146.3; 147.5; 154.2; 160.5. Найдено, % С, 46.55; Н, 3.77; N, 23.10. C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С, 46.40; Н, 3.89; N, 23.19.

**2-Метилтио-6-нитро-7-(4'-нитрофенил)-5-этил-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин 61n.**



Реакция проводилась в соответствии с общей методикой (2), используя 0.164 г 3-амино-5-метилтио-1,2,4-триазола **1h**, 0.372 г 1-нитро-2-морфолинобутилена **2c** и 0.302 г 4-нитробензальдегида **3b**. К суспензии 0.304 г (2 ммоль) 3-амино-5-трифторметил-1,2,4-триазола **1g** и 0.372 г (2 ммоль) 1-нитро-2-морфолинобутилена **2c** в 5 мл *n*-BuOH добавили 0.37 мл (3 ммоль) VF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O. Реакционную смесь нагревали при 80 °С на масляной бане в течение 15 минут. К полученному раствору добавили 0.20 мл (2 ммоль) 4-нитробензальдегида **3b**. Реакционную смесь нагревали при 120 °С в течение 2 ч. Раствор охладили до комнатной температуры и упарили при пониженном давлении. К остатку трижды добавляли 5 мл *n*-гептана и декантировали. Аналогичную процедуру провели с водой. К остатку добавили 5 мл *i*-PrOH и оставили на ночь. Выпавший осадок отфильтровали и перекристаллизовали из смеси *i*-PrOH-H<sub>2</sub>O 1/1. Бледно-жёлтый порошок. Выход 42% (0.322 г). т. пл. 227 °С с разложением. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1573, 1309 (NO<sub>2</sub>); 1152 (CF<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.32 (3H, т, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, *J* = 7.4); 2.85-3.11 (2H, м, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 6.93 (1H, с, H<sub>(7)</sub>); 7.75 (2H, д, H<sub>(2)</sub>, *J* = 8.3); 8.21 (2H, д, H<sub>(3')</sub>, *J* = 8.3); 12.29 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 12.2; 26.0; 59.6; 118.81 (к, *J* = 269.9); 121.3; 124.0; 129.2; 145.1; 147.2; 147.8; 151.5 (к, *J* = 39.2); 154.3. Найдено, % С, 43.69; Н, 2.80; N, 21.98. C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С, 43.76; Н, 2.89; N, 21.87.

### 3.2 Биологические эксперименты

#### *Исследование ингибирующей активности в отношении СК2*

Киназную активность определяли с помощью ферментной системы СК2 $\alpha$ 1 (Promega 2 V4482, USA) и набора ADP-Glo™ (Promega V9101, USA) в белых 96-луночных планшетах (Nunc U96 Microwell 267350, Дания). Реакцию проводили с использованием 50 нг/лунка N-GST-меченного человеческого рекомбинантного СК2 $\alpha$ 1, 0.1 мкг/мкл бычьего казеина в качестве субстрата, 10 мкМ АТФ в 40 мМоль Трис-буферного раствора (рН 7.50), содержащего 20 мМ MgCl<sub>2</sub>, 0.1 мг/мл BSA и 50 мкМ DTT. Тестируемые соединения добавляли к 1.25% ДМСО (конечная концентрация 0.25%) и преинкубировали с киназой в течение 10 минут. Реакцию проводили в течение 60 минут при 25 °С в термостатическом шейкере PST-60HL (Biosan. Латвия). АТФ-зависимую люминесценцию измеряли при времени интеграции 1000 мс с помощью микропланшетного ридера Infinite m200 PRO (Tecan. Австрия). В качестве положительного контроля использовали АТФ-конкурентный ингибитор Стауроспорин (CAS 62996-74-1, Alfa Aesar J62837, 99+%). Эксперименты проводились в двух параллелях.

#### *Исследование цитотоксичности*

##### Клеточные культуры

Исследования проводились на культивированных клетках глиобластомы человека (A-172, ATCC CRL 1620)[211], остеосаркомы человека (Hos, ATCC CRL 1543)[212–214], эмбриональной рабдомиосаркомы человека (Rd, ATCC CRL 136)[215] и клетки 293 эмбриональной почки человека (Hek-293, ATCC CRL 1573)[216], полученных из Общего научного центра "Коллекция культур клеток позвоночных" (Институт цитологии РАН, Россия). Клетки культивировали с использованием среды DMEM / F-12, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки при 37 °С, 5% CO<sub>2</sub> и 98% влажности. Субкультивирование проводили с использованием 0.25% раствора трипсина, когда культура достигала  $\geq$  90% конfluence.

##### Оценка жизнеспособности

Соединения растворяли в ДМСО. Растворы разбавляли культуральной средой DMEM/F-12 с 10% фетальной бычьей сывороткой до исследуемых концентраций: 8, 16, 32, 64, 128, 256, 512, 1024 мкМ. Во всех случаях концентрация ДМСО в конечном растворе не превышала 1%. В качестве положительного контроля использовался цисплатин (сРt).

Клетки высевали в 96-луночные планшеты при концентрации  $4 \times 10^3$  клеток на лунку. Через 24 часа в лунки добавляли тестируемые соединения в заданном диапазоне концентраций. Затем клетки инкубировали в течение 72 часов, после чего к культурам добавляли раствор МТТ (3-(4,5-диметил-2-тиазолил)-2,5-дифенил-2Н-тетразолия бромид) в

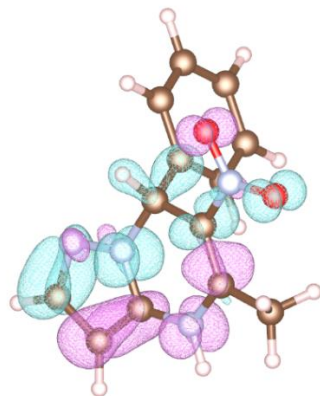
количестве 20 мкл (5 мг/мл) на лунку. Через 2,5 часа среду удаляли из лунок и добавляли 200 мкл смеси DMSO/*i*-PrOH 1/1. Оптическую плотность измеряли на пластинчатом спектрофотометре при длине волны 570 нм.

#### Статистический анализ

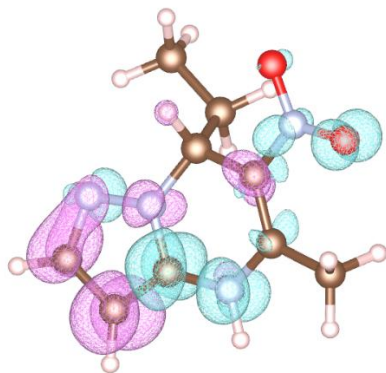
Статистическую обработку данных проводили в программе RStudio (версия 1.4.1106 © 2009-2021 RStudio, PBC) с использованием пакета R (версия 4.1.2). Индекс цитотоксичности (IC<sub>50</sub>) рассчитывали путем построения кривых "доза-ответ" с использованием пакета "drc"[217].



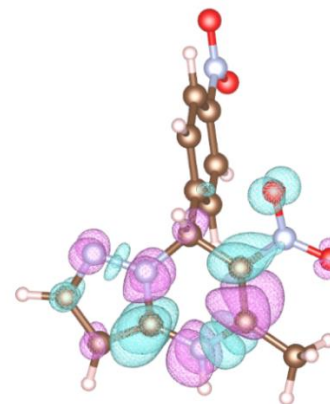
Результаты квантово-химических расчетов соединений **7a,9a-9e**



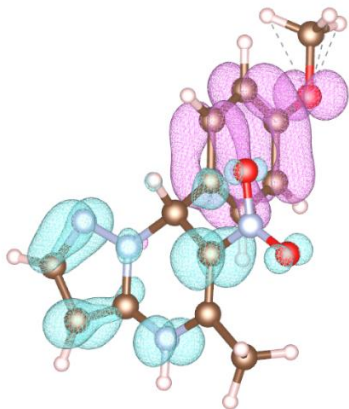
**7a**



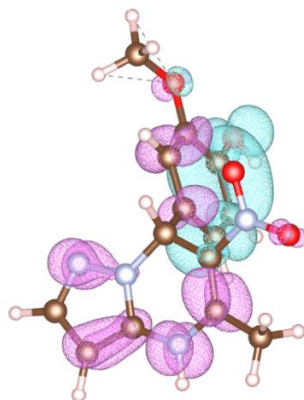
**9a**



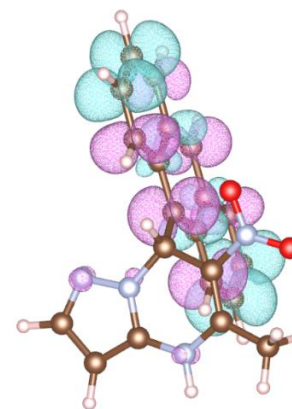
**9b**



**9c**

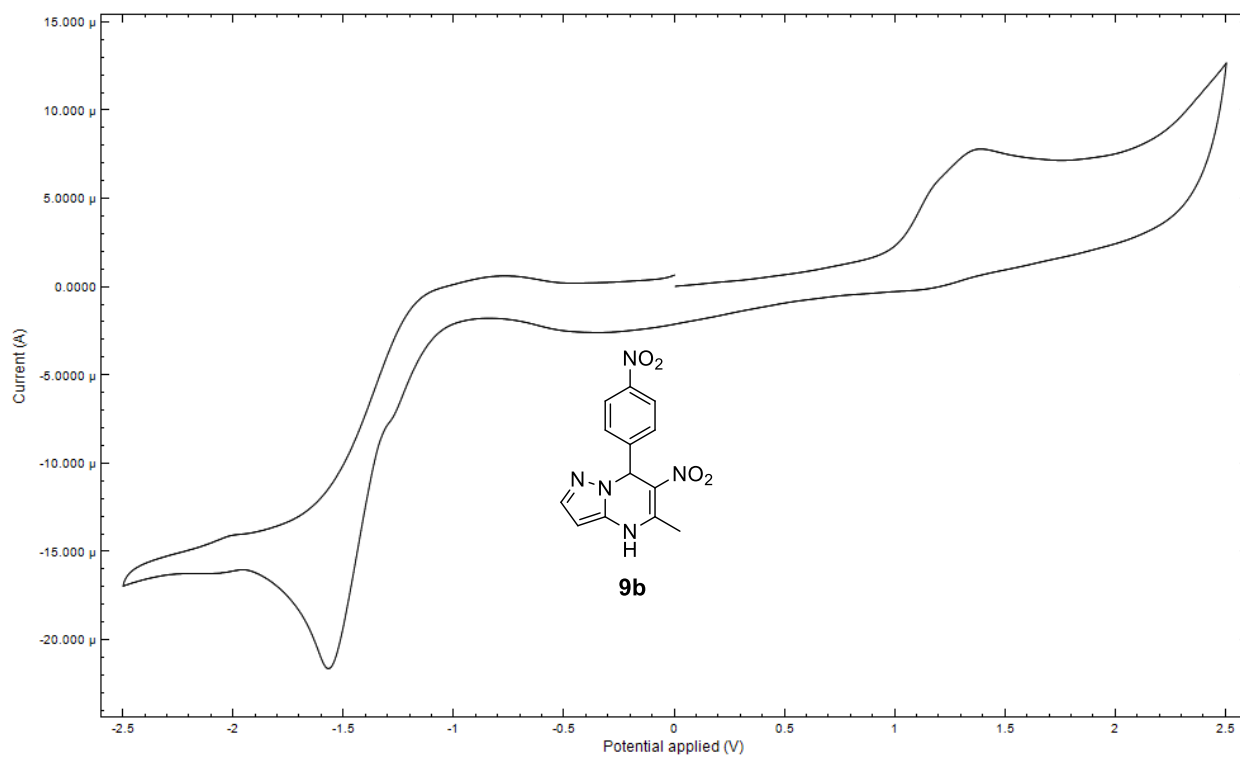
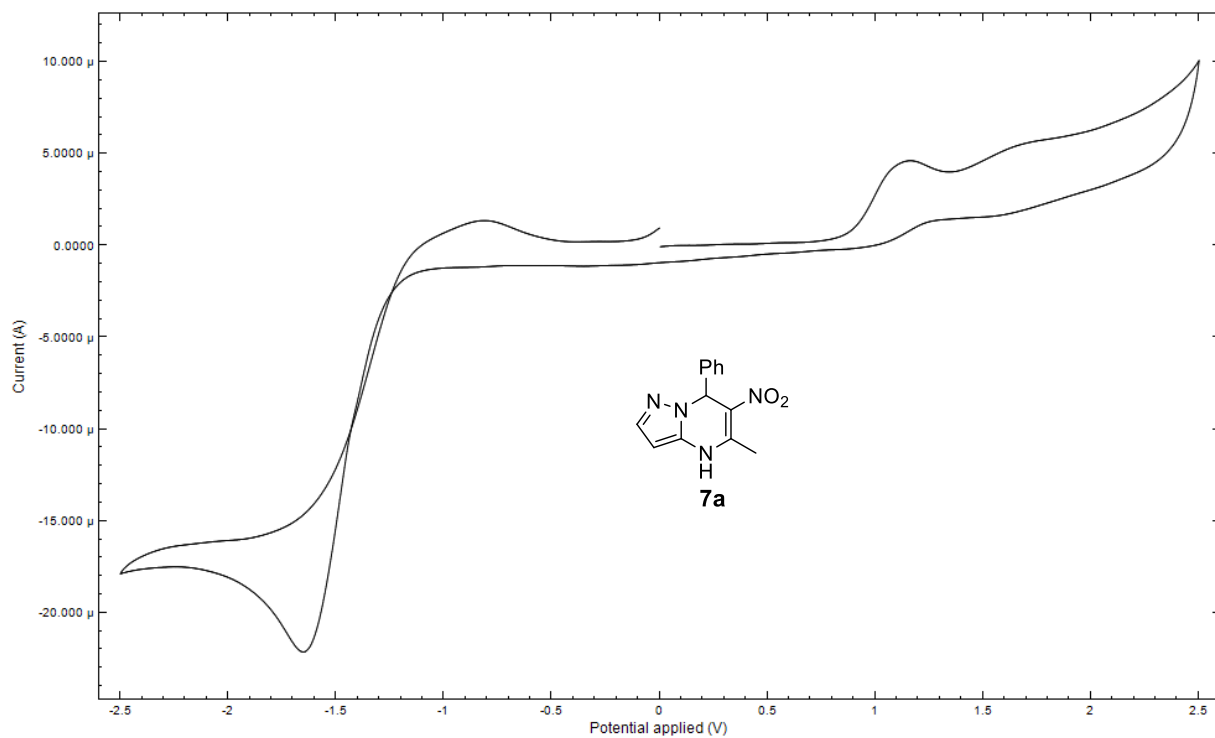


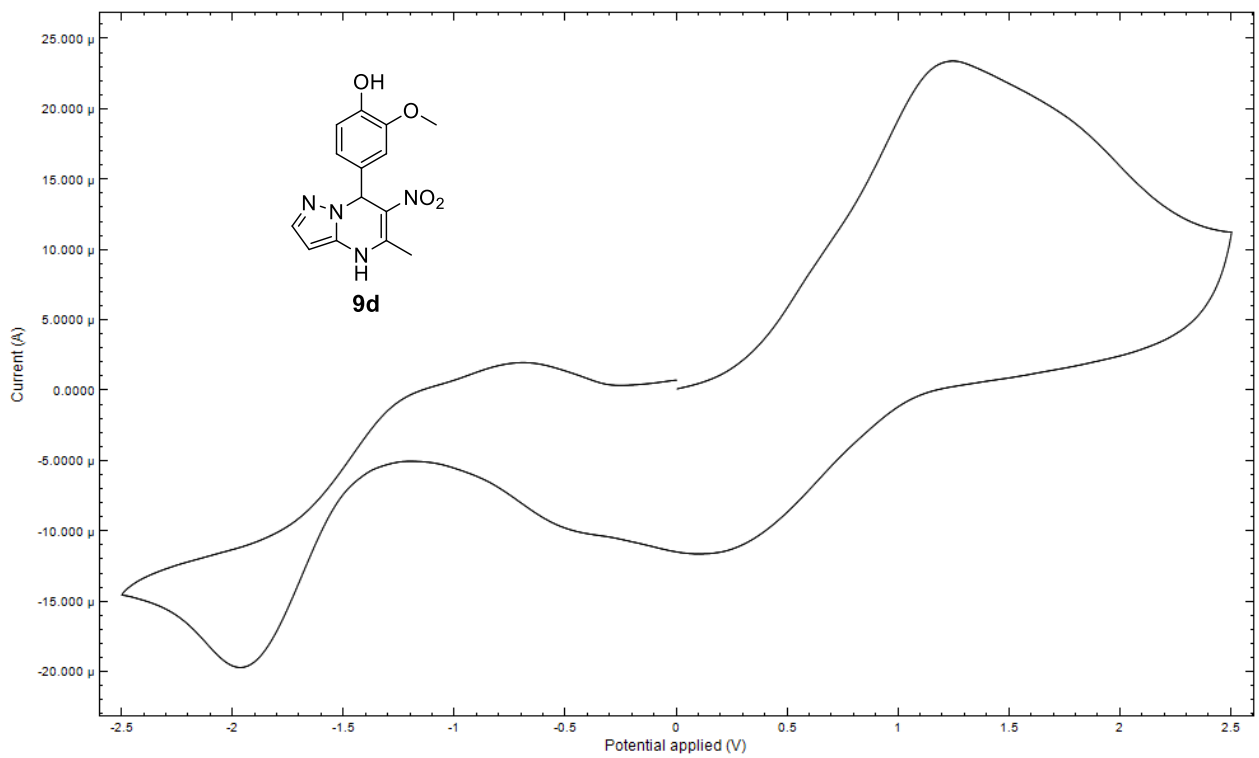
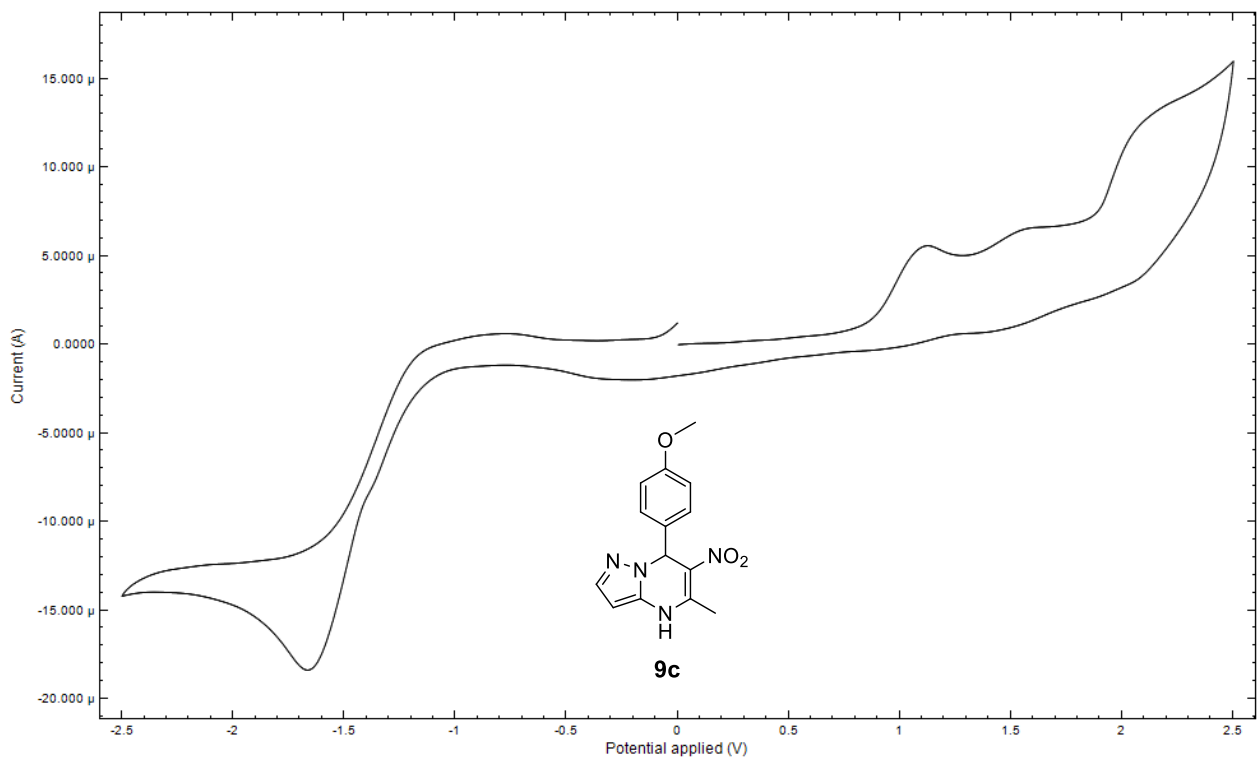
**9d**

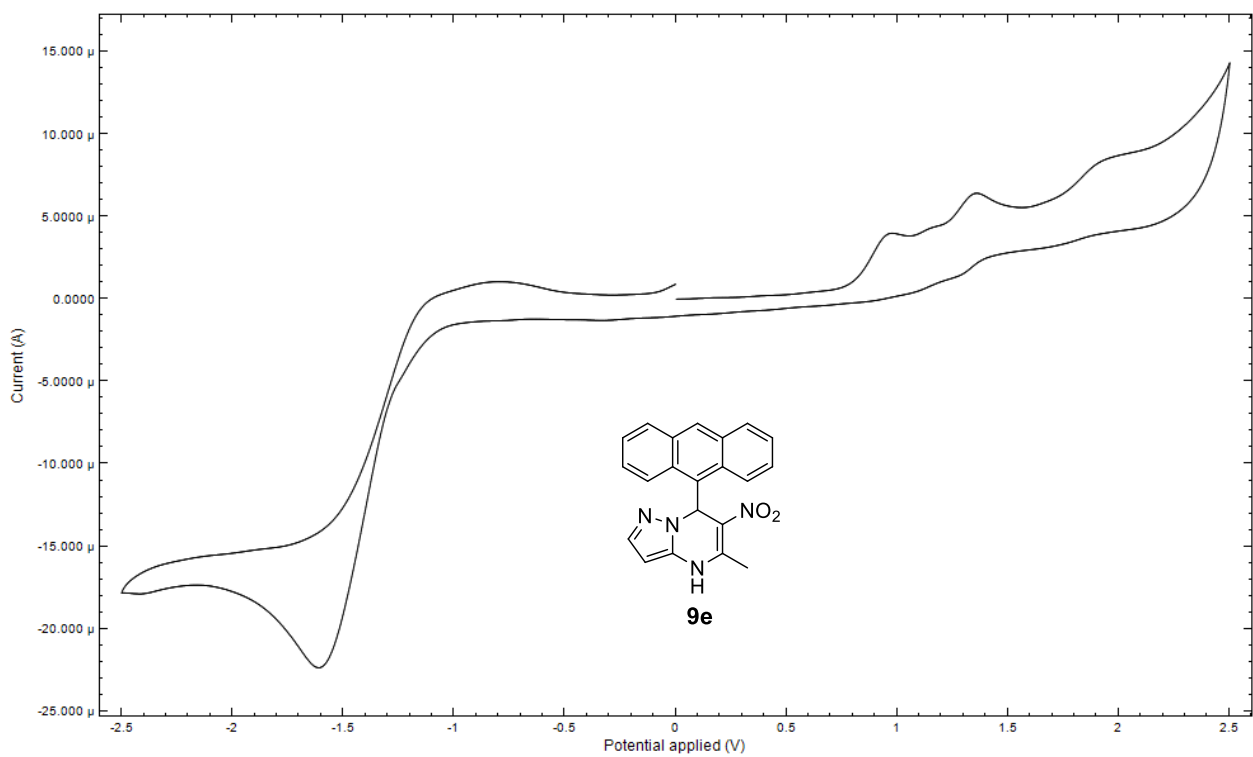


**9e**

Циклические вольтамперограммы соединений **7a,9b-9e**







## Заключение

При выполнении диссертационной работы получены следующие результаты:

❖ Разработан новый метод синтеза 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов. Исследована толерантность этой мультикомпонентной реакции, а также реакционный путь процесса. На основании полученных ключевых полупродуктов были установлены различные реакционные пути процесса, зависящие от типа используемого кислотного катализатора – кислоты Льюиса или кислоты Бренстеда;

❖ Разработана методика алкилирования полученных 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов. Установлено, что наличие метильного заместителя в положении 5 азоло[1,5-*a*]пиримидинов существенно влияет на протекание алкилирования вследствие наличия избыточных пространственных затруднений;

❖ Разработан метод окисления полученных 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов. Были опровергнуты литературные данные о невозможности окисления подобного рода структур. На основании выделенных побочных продуктов окисления, квантово-химических расчетов и электрохимического окисления был предположен механизм окисления и окислительной деструкции рассматриваемых структур;

❖ Была создана библиотека соединений ряда 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов с целью исследования их на способность ингибирования СК2, а также цитотоксических свойств в отношении опухолевых и нормальных клеток. В результате биологических испытаний было установлено, что рассматриваемые соединения ингибируют как ферментативную активность СК2, так и жизнеспособность опухолевых клеток. На основании полученных результатов были выявлены наиболее перспективные структуры для дальнейшего исследования подобных свойств, а также сделаны некоторые выводы о зависимости структура/активность.

### Перспективы дальнейшей разработки темы

Дальнейшее развитие темы может быть связано с более глубоким изучением механизмов разработанной мультикомпонентной реакции с целью внесения новых знаний в фундаментальную базу схожих превращений, а также получения энантиомерно чистых 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов. С химической точки зрения интересным представляется рассмотрение конкурирующих реакций восстановления нитрогруппы и двойной связи в 4,7-дигидро-производных, а также разработка дальнейших способов модификации ароматических 6-нитроазоло[1,5-*a*]пиримидинов. Помимо этого, безусловно интересным представляется исследование аналогичных противоопухолевых свойств 6-нитроазоло[1,5-*a*]пиримидинов, и в целом дальнейший поиск биологически перспективных молекул в полученных рядах соединений.

### Список сокращений

ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ИК	Инфракрасный
РНК	Рибонуклеиновая кислота
Р.м.	Реакционная масса
РСА	Рентгеноструктурный анализ
Экв	Эквивалент
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
В	Основание (base)
BSA	Бычий сывороточный альбумин (Bovine serum albumin)
DCE	1,2-Дихлорэтан (1,2-Dichloroethane)
DDQ	Дихлордицианобензохинон (2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone)
DIPEA	Диизопропилэтиламин (N,N-Diisopropylethylamine)
DMF	Диметилформамид (Dimethylformamide)
DMSO	Диметилсульфоксид (Dimethyl sulfoxide)
dr	Диастереомерное соотношение (Diastereomeric ratio)
ee	Энантиомерный избыток (Enantiomeric excess)
PEG	Полиэтиленгликоль (Polyethylene glycol)
PEGMA-g-TEGBDIM	Привитая тетраэтиленгликоль-метакрилатом ионная жидкость на основе дикатионного имидазолия на основе полиэтиленгликоль-метакрилата (Polyethylene glycol methacrylate-grafted tetra-ethylene glycol-bridged dicationic imidazolium based ionic liquid)
PG	Защитная группа (Protection group)
Py	Пиридин (Pyridine)
SET	Перенос одного электрона (Single electron transfer)
ТВАВ	Тетрабутиламмоний бромид (Tetrabutylammonium bromide)
TCA	Трихлоруксусная кислота (Trichloroacetic acid)
TFA	Трифторуксусная кислота (Trifluoroacetic acid)
THF	Тетрагидрофуран (Tetrahydrofuran)

## Список литературы

1. Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines-based fluorophores: a comprehensive theoretical-experimental study / A. Tigreros, S.-L. Aranzazu, N.-F. Bravo [et al.] // RSC Advances. – 2020. – Vol. 10. – P. 39542-39552.
2. Tigreros, A. Cyanide chemosensors based on 3-dicyanovinylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines: Effects of peripheral 4-anisyl group substitution on the photophysical properties / J.C. Castillo, J. Portilla // Talanta. – . 2020. Vol. 215. – P. 120905.
3. Oxidative C-H/C-H Cross-Coupling of [1,2,4]Triazolo[1,5-*a*]pyrimidines with Indoles and Pyrroles: Discovering Excited-State Intramolecular Proton Transfer (ESIPT) Fluorophores / M. Zhang, R. Cheng, J. Lan [et ar.] // Org Lett. – 2019. – Vol. 21, № 11. – P. 4058–4062.
4. Integrated pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine–hemicyanine system as a colorimetric and fluorometric chemosensor for cyanide recognition in water / A. Tigreros, H.-A. Rosero, J.-C. Castillo, J. Portilla // Talanta. – 2019. – Vol. 196. P. 395–401.
5. Platinum(II) Complexes with Bulky Disubstitute Triazolopyrimidines as Promising Materials for Anticancer Agents / I. Łakomska, D. Śmiłowicz, M. Jakubowski [et al.] // Materials. 2020. – Vol. 13, № 23. – P. 5312.
6. Anti-diabetic and anti-parasitic properties of a family of luminescent zinc coordination compounds based on the 7-amino-5-methyl-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine ligand / G. M. Esteban-Parra, E. S. Sebastián, J. Cepeda [et al.] // J. Inorg. Biochem. – 2020. – Vol. 212. – P. 111235.
7. First dinuclear rhodium(II) complexes with triazolopyrimidines and the prospect of their potential biological use / M. Fandzloch, A. W. Augustyniak, L. Dobrzańska [et al.] // J. Inorg. Biochem. – 2020. – Vol. 210. – P. 111072.
8. Structural optimization of pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives as potent and highly selective DPP-4 inhibitors / J. Shen, X. Deng, R. Sun [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2020. – Vol. 208. – P. 112850.
9. An efficient and targeted synthetic approach towards new highly substituted 6-amino-pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines with  $\alpha$ -glucosidase inhibitory activity / F. Peytam, M. Adib, R. Shourgeshty [et al.] // Scientific reports. – 2020. – Vol. 10. P. – 2595.
10. Discovery and pharmacological characterization of N-[2-({2-[(2*S*)-2-cyanopyrrolidin-1-yl]-2-oxoethyl}amino)-2-methylpropyl]-2-methylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine-6-carboxamide hydrochloride (anagliptin hydrochloride salt) as a potent and selective DPP-IV inhibitor / N. Kato, M. Oka, T. Murase [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2011. – Vol. 19, № 23. – P. 7221–7227.

11. [1,2,4]Triazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivative (Mol-5) is a new NS5-RdRp inhibitor of DENV2 proliferation and DENV2-induced inflammation / Y. Wan, W. Wu, S. Guo [et al.] // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2020. – Vol. 41, № 5. – P. 706–718.
12. Design and Synthesis of 2-(1-Alkylaminoalkyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines as New Respiratory Syncytial Virus Fusion Protein Inhibitors / T. Yamaguchi-Sasaki, Y. Tamura, Y. Ogata [et al.] // *Chem. Pharm. Bull.* – 2020. – Vol. 68, № 4. – P. 345–362.
13. A Broad Anti-influenza Hybrid Small Molecule That Potently Disrupts the Interaction of Polymerase Acidic Protein–Basic Protein 1 (PA-PB1) Subunits / S. Massari, G. Nannetti, J. Desantis [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 58, № 9. – P. 3830-3842.
14. Synthesis and evaluation of 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines as antibacterial agents against *Enterococcus faecium* / H. Wang, M. Lee, Z. Peng [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 58, № 10. – P. 4194–4203.
15. The synthesis and evaluation of triazolopyrimidines as anti-tubercular agents / E. S. Zuniga, A. Korkegian, S. Mullen [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* 2017. – Vol. 25, № 15. – P. 3922–3946.
16. Synthesis and in vitro anti-epileptic activities of novel [1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7(4H)-one derivatives / J. Ding, F.-D. Cao, Y.-R. Geng [et al.] // *J. Asian. Nat. Prod. Res.* – 2019. – Vol. 21, № 12. – P. 1190–1204.
17. Characterization of the interaction of indiplon, a novel pyrazolopyrimidine sedative-hypnotic, with the GABAA receptor / S. K. Sullivan, R. E. Petroski, G. Verge [et al.] // *J. Pharm. Exp. Ther.* – 2004. – Vol. 311, № 2. – P. 537–546.
18. Discovery of [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines derivatives as potential anticancer agents / J.-L. Huo, S. Wang, X.H. Yuan // *Eur. J. Med. Chem.* – 2021. Vol. 211. – P. 113108.
19. Optimization of pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines lead to the identification of a highly selective casein kinase 2 inhibitor / A. Krämer, C. G. Kurz, B.-T. Berger [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2020. – Vol. 208. P. 112770.
20. Structure-Based Design, Synthesis, and Biological Evaluation of New Triazolo[1,5-*a*]Pyrimidine Derivatives as Highly Potent and Orally Active ABCB1 Modulators / S. Wang, S.-Q. Wang, Q.-X. Teng [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2020. – Vol. 63, № 24. – P. 15979–15996.
21. Design, synthesis, and bioevaluation of pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives as tubulin polymerization inhibitors targeting the colchicine binding site with potent anticancer activities / G. Li, Y. Wang, L. Li [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2020. – Vol. 202. – P. 112519.



22. Efficacy and Tolerability of Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine RET Kinase Inhibitors for the Treatment of Lung Adenocarcinoma / C. J. N. Mathison, D. Chianelli, P. V. Rucker [et al.] // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2020. – Vol. 11, № 4. – P. 558–565.
23. Triazolopyrimidinium salts: discovery of a new class of agents for cancer therapy / M. Badolato, F. Manetti, A. Garofalo, F. Aiello // *Future Med. Chem.* – 2020. – Vol. 12, № 5. P. 387–402.
24. Evaluation of the Structure–Activity Relationship of Microtubule-Targeting 1,2,4-Triazolo[1,5-*a*]pyrimidines Identifies New Candidates for Neurodegenerative Tauopathies / K. Oukoloff, G. Nzou, C. Varricchio [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2021. – Vol. 64, № 2. – P. 1073–1102.
25. A novel compound, RS-1178, specifically inhibits neuronal cell death mediated by  $\beta$ -amyloid-induced macrophage activation in vitro / S. Uryu, S. Tokuhiro, T. Murasugi, T. Oda // *Brain Res.* – 2002. – Vol. 946, № 2. – P. 298–306.
26. Brain-Penetrant, Orally Bioavailable Microtubule-Stabilizing Small Molecules Are Potential Candidate Therapeutics for Alzheimer’s Disease and Related Tauopathies / K. Lou, Y. Yao, A. T. Hoye [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 57, № 14. – P. 6116-6127.
27. Rusinov, V. L. Biologically active azolo-1,2,4-triazines and azolopyrimidines / V. L. Rusinov, V. N. Charushin, O. N. Chupakhin // *Russ. Chem. Bull.* – 2018. Vol. 67, № 4. P. 573–599.
28. Патент 2529487. Российская Федерация, Патент РФ RU2529487 C1. МПК7 С 07 D 487/04. 5-Метил-6-нитро-7-оксо-4,7- дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидинид L-аргининия моногидрат / Chupakhin O. N., Charushin V. N., Rusinov V. L., Ulomskii E. N., Kotovskaya S. K., Kiselev O. I., Deeva E. G., Savateev K. V., Borisov S. S. – № 2013116765/04; заявл. 15.04.2013; опубл. 27.09.2014.
29. Новый противовирусный препарат «Триазид». Результаты I фазы клинического исследования / Э. Г. Деева, Ю. И. Шевчик, А. А. Шалджан [и др.] // *Разработка и Регистрация Лекарственных Средств.* – 2018. – № 3. – С. 172 – 180.
30. 6-Nitrotriazolo[1,5-*a*]pyrimidines as promising structures for pharmacotherapy of septic conditions / K. V. Savateev, E. N. Ulomsky, V. V. Fedotov [et al.] // *Russ. J. Bioorg. Chem.* – 2017. – Vol. 43, № 4. – P. 421–428.
31. Structural analogs of adenosine receptor inhibitors in the series of 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines / K. V. Savateev, E. N. Ulomsky, V. L. Rusinov [et al.] // *Russ. Chem. Bull.* – 2015. – Vol. 64, № 6. – P. 1378–1384.

32. Synthesis and biological evaluation of 6-nitro-1,2,4-triazoloazines containing polyphenol fragments possessing antioxidant and antiviral activity / E. N. Ulomskiy, A. V. Ivanova, E. B. Gorbunov [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2020. – Vol. 30, № 13. – P. 127216.
33. The antioxidant screening of potential materials for drugs based on 6-nitro-1,2,4-triazoloazines containing natural polyphenol fragments / A. Ivanova, E. Gerasimova, E. Gazizullina [et al.] // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2020. – Vol. 412, № 21. – P. 5147–5155.
34. Synthesis and evaluation of anti-tumor activity of novel triazolo[1,5-*a*] pyrimidine on cancer cells by induction of cellular apoptosis and inhibition of epithelial-to-mesenchymal transition process / F. Safari, M. Bayat, S. Nasri, S. Korami // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2020. – Vol. 30, № 10. – P. 127111.
35. 6-Nitroazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7(4*H*)-ones as Antidiabetic Agents / A. A. Spasov, D. A. Babkov, V. A. Sysoeva [et al.] // *Arch. Pharm.* – 2017. – Vol. 350, № 12. – P. 1700226.
36. A New Family of Fused Azolo[1,5-*a*]pteridines and Azolo[5,1-*b*]purines / D. A. Gazizov, E. B. Gorbunov, G. L. Rusinov [et al.] // *ACS Omega.* – 2020. – Vol. 5, № 29. – P. 18226–18233.
37. 8-Alkyl[1,2,4]Triazolo[5,1-*b*]Purines / K. V. Savateev, E. N. Ulomsky, S. S. Borisov [et al.] // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2014. – Vol. 50, № 6. – P. 953–961.
38. A PASE Approach to the Synthesis of Benzimidazopurines as Polycondensed Purine Derivatives / V. V. Fedotov, E. N. Ulomsky, K. V. Savateev [et al.] // *Synthesis.* – 2020. – Vol. 52, № 23. – P. 3622–3631.
39. Synthesis of 2*H*-azolo[1,5-*a*][1,2,3]triazolo[4,5-*e*]pyrimidines / E. B. Gorbunov, G. L. Rusinov, E. N. Ulomskii [et al.] // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2015. – Vol. 51, № 5. – P. 491–495.
40. Design of fused systems based on  $\sigma^H$ -adducts of 6-nitro-1,2,4- triazolo[1,5-*a*]pyrimidine with  $\pi$ -excessive heteroaromatic compounds / E. B. Gorbunov, G. L. Rusinov, O. N. Chupakhin, V. N. Charushin // *Russ. Chem. Bull.* – 2009. – Vol. 58, № 6. – P. 1309–1314.
41. Cardiovascular activity of nitro derivatives of azolo[1,5-*a*]pyrimidine / V. L. Rusinov, T. L. Pilicheva, O. N. Chupakhin [et al.] // *Pharm. Chem. J.* – 1986. – Vol. 20, № 8. – P. 550–554.
42. Antimicrobial activity of nitro derivatives of azolo[1,5-*a*]pyrimidine and azolo[5,1-*c*][1,2,4]triazine / V. L. Rusinov, A. V. Myasnikov, T. L. Pilicheva [et al.] // *Pharm. Chem. J.* – 1990. – Vol. 24, № 1. – P. 52–54.

43. Synthesis of 2*H*-azolo[1,5-*a*][1,2,3]triazolo[4,5-*e*]pyrimidines / E. B. Gorbunov, G. L. Rusinov, E. N. Ulomskiy // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2015. – Vol. 51, № 5. – P. 491–495.
44. Synthesis and biological evaluation of 6-nitro-1,2,4-triazoloazines containing polyphenol fragments possessing antioxidant and antiviral activity / E. N. Ulomskiy, A. V. Ivanova, E. B. Gorbunov [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2020. – Vol. 30, № 13. – P. 127216.
45. Synthesis and study of cardiovascular activity of 6-nitro-7-oxo-4,7-dihydroazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives / V. L. Rusinov, A. Yu. Petrov, T. L. Pilicheva // *Pharm. Chem. J.* – 1986. – Vol. 20, № 2. – P. 113–117.
46. Azolo[1,5-*a*]pyrimidines and Their Condensed Analogs with Anticoagulant Activity / K. V. Savateev, V. V. Fedotov, V. L. Rusinov // *Molecules.* – 2022. Vol. 27, № 1. – P. 274.
47. A three-component cyclocondensation reaction for the synthesis of new triazolo[1,5-*a*]pyrimidine scaffolds using 3-aminotriazole, aldehydes and ketene N,S-acetal / S. Karami, M. Bayat, S. Nasri, F. Mirzaei // *Mol. Divers.* – 2021. – Vol. 25, № 4. – P. 2053–2062.
48. 6-Nitro- and 6-Bromo Derivatives of 4,7-Dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-one / T. P. Kofman, T. A. Uvarova, G. Yu. Kartseva, T. L. Uspenskaya // *Russ. J. Org. Chem.* – 1997. – Vol. 33, № 12. – P. 1784–1793.
49. Biological activities of [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines and analogs / S. Pinheiro, E. M. C. Pinheiro, E. M. F. Muri [et al.] // *Med. Chem. Res.* – 2020. – Vol. 29, № 10. – P. 1751–1776.
50. 1,2,4-Triazolo[1,5-*a*]pyrimidines in drug design / K. Oukoloff, B. Lucero, K. R. Francisco [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019. – Vol. 165. – P. 332–346.
51. Fischer, G. Recent advances in 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine chemistry / G. Fischer // *Adv. Heterocycl. Chem.* – 2019. – Vol. 128. – P. 1–101.
52. Simple route to new oxadiazaboroles and oxadiazoles via amidoximes / M. V. Pilipecz, T. R. Varga, P. Králl [et al.] // *Synth. Commun.* – 2020. – Vol. 50, № 11. – P. 1712–1723.
53. Mannich condensations of activated cyclic enamines / A. Alekszi-Kaszás, P. Nemes, G. Tóth [et al.] // *Synth. Commun.* – 2018. – Vol. 48, № 16. – P. 2099–2111.
54. Cascade reaction of isatins with nitro-substituted enamines: highly selective synthesis of functionalized (*Z*)-3-(1-(arylamino)-2-oxoarylidene)indolin-2-ones / C.-H. Zhang, R. Huang, X. Qing [et al.] // *Chem. Commun.* – 2020. – Vol. 56, № 24. – P. 3488–3491.
55. Siddaraju, Y. Iodine-Catalyzed Cross Dehydrogenative Coupling Reaction: Sulfenylation of Enaminones Using Dimethyl Sulfoxide as an Oxidant / Y. Siddaraju, K. R. Prabhu // *J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 82, № 6. – P. 3084–3093.

56. Synthesis and properties of the salts of 1-nitropropan-2-one and 1-nitrobutan-2-one / V. L. Rusinov, R. A. Drokin, D. V. Tiufiakov [et al.] // *Mend. Commun.* – 2020. – Vol. 30, № 2. – P. 177–179.
57. Ogasawara, S. Multistep Continuous-Flow Synthesis of (–)-Oseltamivir / S. Ogasawara, Y. Hayashi // *Synthesis.* – 2016. – Vol. 49, № 2. – P. 424–428.
58. Synthesis of Chiral 3,4-Disubstituted Pyrrolidines with Antibacterial Properties / L. Rodriguez, R. Fišera, B. Gaálová [et al.] // *Eur. J. Org. Chem.* – 2020. – Vol. 2020, № 17. – P. 2565–2575.
59. Organocatalytic asymmetric Michael addition of pyrazoleamides to  $\beta$ -phthalimidonitroethene / Y. Luo, K.-X. Xie, D.-F. Yue [et al.] // *Tetrahedron.* – 2017. – Vol. 73, № 43. – P. 6217–6222.
60. 3-Aryl-4-nitrobenzothiochromans S,S-dioxide: From Calcium-Channel Modulators Properties to Multidrug-Resistance Reverting Activity / M. Nicucci, M. Viale, A. Chiarini [et al.] // *Molecules.* – 2020. – Vol. 25. – P. 1056.
61. Serotonin Analogues as Inhibitors of Breast Cancer Cell Growth / J. Jose, C. D. J. Tavares, N. D. Ebelt [et al.] // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2017. – Vol. 8, № 10. – P. 1072–1076.
62. Tryptamine derivatives disarm colistin resistance in polymyxin-resistant gram-negative bacteria / W. T. Barker, C. E. Chandler, R. J. Melander [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2019. – Vol. 27, № 9. – P. 1776–1788.
63. 1-Benzylspiro[piperidine-4,1'-pyrido[3,4-*b*]indole] 'co-potentiators' for minimal function CFTR mutants / J.-H. Son, P.-W. Phuan, J. S. Zhu [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2021. – Vol. 209. – P. 112888.
64. Synthetic Analogues of the Snail Toxin 6-Bromo-2-mercaptotryptamine Dimer (BrMT) Reveal That Lipid Bilayer Perturbation Does Not Underlie Its Modulation of Voltage-Gated Potassium Channels / C. Dockendorff, D. M. Gandhi, I. H. Kimball [et al.] // *Biochemistry.* – 2018. – Vol. 57, № 18. – P. 2733–2743.
65. Asymmetric Bioreduction of  $\beta$ -Acylaminonitroalkenes: Easy Access to Chiral Building Blocks with Two Vicinal Nitrogen-Containing Functional Groups / E. Brenna, M. Crotti, F. G. Gatti [et al.] // *ChemCatChem.* – 2017. – Vol. 9, № 13. – P. 2480–2487.
66. Nickel-catalyzed asymmetric hydrogenation of  $\beta$ -acylamino nitroolefins: an efficient approach to chiral amines / W. Gao, H. Lv, T. Zhang [et al.] // *Chem. Sci.* – 2017. – Vol. 8, № 9. – P. 6419–6422.

67. A Continuous-Flow, Two-Step, Metal-Free Process for the Synthesis of Differently Substituted Chiral 1,2-Diamino Derivatives / M. Pirola, M. E. Compostella, L. Raimondi [et al.] // *Synthesis*. – 2018. – Vol. 50, № 07. – P. 1430–1438.
68. Zhang, B. A Poly(ethylene glycol)-Supported Multiple Hydrogen Bond Catalyst for the Asymmetric Transfer Hydrogenation of  $\beta$ -Acylamino Nitroolefins / B, Zhang, L. Shi // *Catal. Lett.* – 2019. – Vol. 149, № 10. – P. 2836–2843.
69. Synthesis of 4-Hetarylisoxazoles from Amino Acid-Derived Halogenoximes and Push-Pull Enamines / B. A. Chalyk, K. V. Hrebenuk, K. S. Gavrilenko [et al.] // *Eur. J. Org. Chem.* – 2018. – Vol. 2018, № 40. – P. 5585–5595.
70. Trost, B.M. A Deprotonation Approach to the Unprecedented Amino-Trimethylenemethane Chemistry: Regio-, Diastereo-, and Enantioselective Synthesis of Complex Amino Cycles / B. M. Trost, Y. Wang // *Angew. Chem.* – 2018. – Vol. 130, № 34. – P. 11191–11195.
71. Trost, B.M. Elaborating Complex Heteroaryl-Containing Cycles via Enantioselective Palladium-Catalyzed Cycloadditions / B. M. Trost, Z. Jiao, C.-I. Hung // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2019. – Vol. 58, № 42. – P. 15154–15158.
72. Trost, B.M. Pd-Catalyzed Regio-, Diastereo-, and Enantioselective [3 + 2] Cycloaddition Reactions: Access to Chiral Cyclopentyl Sulfones / B. M. Trost, C. Zhu, C. C. Ence // *Org. Lett.* – 2021. – Vol. 23, № 7. – P. 2460–2464.
73. Trost, B.M. Synthesis of the Aminocyclitol Core of Jogyamycin via an Enantioselective Pd-Catalyzed Trimethylenemethane (TMM) Cycloaddition / B. M. Trost, L. Zhang, T. M. Lam // *Org. Lett.* – 2018. – Vol. 20, № 13. – P. 3938–3942.
74. Enantio- and Diastereoselective Synthesis of Chiral Allenes by Palladium-Catalyzed Asymmetric [3+2] Cycloaddition Reactions / B. M. Trost, D. Zell, C. Hohn [et al.] // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2018. – Vol. 57, № 39. – P. 12916–12920.
75. Palladium-catalyzed enantioselective cycloadditions of aliphatic 1,4-dipoles: Access to chiral cyclohexanes and spiro [2.4] heptanes / B. M. Trost, Z. Jiao, Y. Liu [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 2020. – Vol. 142, № 43. – P. 18628–18636.
76. Construction of highly enantioenriched spirocyclopentaneoxindoles containing four consecutive stereocenters via thiourea-catalyzed asymmetric Michael–Henry cascade reactions / Y. Du, J. Li, K. Chen [et al.] // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 13, № 1. – P. 1342–1349.
77. Synthesis and Optical Properties of Alkaloid Quindoline, Its Structural Analogues and Substituted  $\delta$ -Carbolines / V. Yu. Shuvalov, A. S. Rupp, A. S. Fisyuk [et al.] // *ChemistrySelect*. – 2019. – Vol. 4, № 5. – P. 1696–1699.

78. Synthesis of  $\delta$ -Carbolines and the Alkaloid Quindoline through a Molybdenum-Catalyzed Cadogan Cyclization and their Photoluminescent Properties / V. Yu. Shuvalov, A. S. Rupp, A. K. Kuratova // *Synlett.* – 2019. – Vol. 30, № 8. – P. 919–923.
79. Reactions of 1-[(dimethylamino)methyl]naphthalen-2-ols with cyclic push-pull nitroenamines / A. V. Lukashenko, D. V. Osipov, V. A. Osyanin, Yu. N. Klimochkin // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2018. – Vol. 53, № 12. – P. 1369–1372.
80. Lindsay, A.C. Synthesis of 3-nitroindoles by sequential paired electrolysis / A. C. Lindsay, P. A. Kilmartin, J. Sperry // *Org. Biomol. Chem.* – 2021. – Vol. 19, № 36. – P. 7903–7913.
81. 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ)-Mediated  $C(sp^2)$ – $C(sp^3)$  Cross-Dehydrogenative Coupling Reaction:  $\alpha$ -Alkylation of Push-Pull Enamines and  $\alpha$ -Oxo Ketene Dithioacetals / D. Cheng, L. Wu, Z. Deng [et al.] // *Adv. Synth. Catal.* – 2017. – Vol. 359, № 24. – P. 4317–4321.
82. Copper-Catalyzed N-Arylation of Nitroenamines with Diaryliodonium Salts / K. Aradi, Á. Mészáros, B. L. Tóth [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 82, № 22. – P. 11752–11764.
83. Nitroketene *N,S*-acetals: synergistic building blocks for the synthesis of heterocycles / Saigal, S. Khan, H. Rahman [et al.] // *RSC Adv.* – 2019. – Vol. 9, № 25. – P. 14477–14502.
84. Hosseini, H. An efficient synthesis of new imidazo[1,2-*a*]pyridine-6-carbohydrazide and pyrido[1,2-*a*]pyrimidine-7-carbohydrazide derivatives via a five-component cascade reaction / H. Hosseini, M. Bayat // *RSC Adv.* – 2019. – Vol. 9, № 13. – P. 7218–7227.
85. Bayat, M. Synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridine-6-carbohydrazides and 1H-pyrido[1,2-*a*]pyrimidine-7-carbohydrazides / M. Bayat, F. S. Hosseini // *Tetrahedron Lett.* – 2017. – Vol. 58, № 16. – P. 1616–1621.
86. Bayat, M. Rapid synthesis of (E)-5-amino-*N'*-benzylidene-8-nitro-7-aryl-3,7-dihydro-2H-thiazolo[3,2-*a*]pyridine-6-carbohydrazide derivatives / M. Bayat, F. S. Hosseini // *J. Sulfur Chem.* – 2018. – Vol. 39, № 3. – P. 279–293.
87. Razavi, Z.S. Synthesis of highly functionalized thiazolo[3,2-*a*]pyridine derivatives via a five-component cascade reaction based on nitroketene *N,S*-acetal / Z.S. Razavi, M. Bayat, H. Hosseini // *RSC Adv.* – 2020. – Vol. 10, № 52. – P. 31039–31048.
88. Hosseini, H. Synthesis of 5-amino-*N'*-(9H-fluoren-9-ylidene)-8-nitro-7-aryl-1,2,3,7-tetrahydroimidazo[1,2-*a*]pyridine-6-carbohydrazide derivatives based on heterocyclic ketene amins / H. Hosseini, M. Bayat // *RSC Adv.* – 2018. – Vol. 8, № 72. – P. 41218–41225.

89. Diastereoselective synthesis and molecular docking studies of novel fused tetrahydropyridine derivatives as new inhibitors of HIV protease / A. A. Mohammadi, S. Taheri, A. Amouzegar [et al.] // *J. Mol. Struct.* – 2017. – Vol. 1139. – P. 166–174.
90. Nasri, S. Solvent-controlled dehydration and diastereoselective formation of indenone-fused thiazolo[3,2-*a*]pyridines *via* a one-pot four-component reaction / S. Nasri, F. S. Hisseini, M. Bayat // *Tetrahedron.* – 2018. – Vol. 74, № 33. – P. 4409–4417.
91. Bayat, M. Stereoselective synthesis of indenone-fused heterocyclic compounds via a one-pot four-component reaction / M. Bayat, F. S. Hosseini, B. Notash // *Tetrahedron.* – 2017. – Vol. 73, № 8. – P. 1196–1204.
92. Bayat, M. Synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridine, pyrido[1,2-*a*]pyrimidine, and 3-cyanocoumarin / M. Bayat, M. Rezaei // *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly.* – 2017. – Vol. 148, № 12. – P. 2097–2106.
93. Bayat, M. Synthesis of new types of pyrrolo/pyrido[1,2-*a*][1,3]diazepines based on seven-membered ring HKA *via* a one-pot three-component reaction / M. Bayat, M. Rezaei // *J. Iran. Chem. Soc.* – 2018. – Vol. 15, № 4. – P. 769–777.
94. Synthesis of Functionalized Bicyclic Pyridones Containing the Dithiocarbamate Group Using Thioazlactones, Diamines, and Nitroketene Dithioacetal / M. Saeedi, M. Khoshdoun, S. Taheri // *SynOpen.* – 2021. – Vol. 5, № 2. – P. 108–113.
95. Mohammadi, A.A. An Efficient One-Pot Four-Component Synthesis of Some New Spirooxindole Dihydropyridine Using Alum as a Heterogeneous Green Catalyst / A. A. Mohammadi, S. Taheri, A. Amouzegar // *J. Heterocycl. Chem.* – 2017. – Vol. 54, № 3. – P. 2085–2089.
96. Bayat, M. A Simple One-Pot Synthesis of Fully Substituted 1*H*-Pyridone[1,2-*a*]-Fused-1,3-Diazaheterocycles / M. Bayat, M. Rezaei, L.-G. Zhu // *J. Heterocycl. Chem.* – 2017. – Vol. 54, № 5. – P. 2748–2754.
97. Zhang, Z. Synthesis of pyridopyrimidine derivatives based on benzenesulfonyl acetonitrile compounds *via* a one-pot sequential four-component domino reaction and microwave-mediated molecular cyclization / Z. Zhang, A. Yuan, C. Zheng // *Synth. Commun.* – 2018. – Vol. 48, № 23. – P. 2973–2982.
98. A chemoselective synthesis and biological evaluation of novel benzo[*g*]thiazolo[3,2-*a*]quinolone derivatives / M. Bayat, F. Safari, S. Nasri, F. S. Hosseini // *Monatsh. Chem.* – 2019. – Vol. 150, № 4. – P. 703–710.
99. Alizadeh, A. A one-pot synthetic strategy for the construction of chromenoimidazopyridines and chromenopyridopyrimidines containing intramolecular

- hydrogen bonds / A. Alizadeh, F. Bayat, L.-G. Zhu // *J. Iran. Chem. Soc.* – 2018. – Vol. 15, № 2. – P. 337–342.
100. Vala, M.M. Synthesis of highly functionalized hydropyridones: thiazolo[3,2-*a*]pyridin-5-one-6-carbohydrazones and tetrahydroimidazo[1,2-*a*]pyridin-5-one-2-carbohydrazones / M. M. Vala, M. Bayat, Y. Bayat // *J. Sulfur Chem.* – 2020. – Vol. 41, № 5. – P. 542–560.
  101. Catalyst-free multicomponent formation of novel acylpyrrole-containing 6-iminohexahydro-1*h*-pyrido-[1,2-*a*]pyrimidine derivatives / X. Wu, Z. Zhao, Y. Song, C. Guo // *Heterocycles.* – 2017. – Vol. 94, № 9. – P. 1736–1747.
  102. Esmailzade Rostami, M. Calix[4]arene-based Multifunctional Ligand as Potent Protein Binding Agent / M. Esmailzade Rostami, B. Gorji, R. Zadmand // *J. Heterocycl. Chem.* – 2018. – Vol. 55, № 11. – P. 2532–2537.
  103. Alizadeh, A. An efficient one-pot synthesis of highly substituted[1,8]naphthyridin-1-phenyl-1-ethanone derivatives via a four-component reaction / A. Alizadeh, A. Roosta, M. R. Halvagar // *J. Iran. Chem. Soc.* – 2017. – Vol. 14, № 10. – P. 2157–2165.
  104. Alizadeh, A. Efficient access to pyrido[1,2-*a*]pyrimidines and imidazo[1,2-*a*]pyridines through Knoevenagel reaction/aza-ene addition/intramolecular cyclization / A. Alizadeh, A. Roosta, R. Rezaiyehraad // *J. Iran. Chem. Soc.* – 2020. – Vol. 17, № 5. – P. 1123–1130.
  105. Quinoline conjugated imidazopyridine and pyridopyrimidine synthesis in water as highly selective fluoride sensors via a catalyst-free four-component reaction / A. Rezvanian, F. Noorakhtar, G. M. Ziarani, F. Mahajer // *Monatsh. Chem.* – 2020. – Vol. 151, № 10. – P. 1581–1589.
  106. Electro-organic synthesis of tetrahydroimidazo[1,2-*a*]pyridin-5(1*H*)-one via a multicomponent reaction / M. R. Asghariganjeh, A. A. Mohammadi, E. Tahanpesar, A. Rayatzadeh, S. Makarem // *Mol. Divers.* – 2021. – Vol. 25, № 1. – P. 509–516.
  107. Rezvanian, A. Sequential four-component protocol for the synthesis of pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-6-one derivatives in water / A. Rezvanian, F. Amoozadkhalili, A. Roosta // *Chem. Papers.* – 2021. – Vol. 75, № 6. – P. 2417–2424.
  108. Rahimi, F. Synthesis of spiroimidazopyridineoxindole, spiropyridopyrimidineoxindole and spiropyridodiazepineoxindole derivatives based on heterocyclic ketene amins *via* a four-component reaction / F. Rahimi, M. Bayat, H. Hosseini // *RSC Adv.* – 2019. – Vol. 9, № 29. – P. 16384–16389.
  109. Hosseini, F.S. Simple synthesis of 5-amino-8-nitro-7-aryl-3,7-dihydro-2*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyridine-6-carboxamide derivatives // *J. Sulfur Chem.* – 2018. – Vol. 39, № 6. – P. 622–632.



110. Hosseini, F.S. Synthesis of New 5-amino-7-(aryl)-1,2,3,7-tetrahydro-8-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine-6-carboxamide and 6-amino-2,3,4,8-tetrahydro-9-nitro-8-(aryl)-1*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidine-7-carboxamide Derivatives / F. S. Hosseini, M. Bayat // *Curr. Org. Synth.* – 2018. – Vol. 15, № 7. – P. 982–988.
111. Poomathi, N. An efficient and eco-friendly synthesis of 2-pyridones and functionalized azaxanthone frameworks via indium triflate catalyzed domino reaction / N. Poomathi, P. T. Perumal, S. Ramakrishna // *Green Chem.* – 2017. – Vol. 19, № 11. – P. 2524–2529.
112. Efficient reactions for the synthesis of pyrazolo[3,4-*b*]pyridine and pyrano[2,3-*c*]pyrazole derivatives from *N*-methyl-1-(methylthio)-2-nitroethen-1-amine / Y. Ji, L. Li, G. Zhu [et al.] // *J. Heterocycl. Chem.* – 2020. – Vol. 57, № 4. – P. 1781–1796.
113. Microwave irradiation: a green approach for the synthesis of functionalized *N*-methyl-1,4-dihydropyridines / M. M. Khan, Saigal, S. Khan [et al.] // *RSC Adv.* – 2018. – Vol. 8, № 73. – P. 41892–41903.
114. Anaikutti, P. Dual active 1, 4-dihydropyridine derivatives: Design, green synthesis and in vitro anti-cancer and anti-oxidant studies / P. Anaikutti, P. Makam // *Bioorg. Chem.* – 2020. – Vol. 105. – P. 104379.
115. Simple one-pot multicomponent approach to polyfunctionalized 2-amino-1-methyl-6-(methylthio)-5-nitro-4-aryl-1,4-dihydropyridine-3-carbonitriles / K. Hajiyeva, A. Ismiev, M. Franz [et al.] // *Synth. Commun.* – 2017. – Vol. 47, № 22. – P. 2031–2035.
116. Synthesis and evaluation of the antitumor activity of highly functionalised pyridin-2-ones and pyrimidin-4-ones / X.-X. Du, R. Huang, C.-L. Yang [et al.] // *RSC Adv.* – 2017. – Vol. 7, № 64. – P. 40067–40073.
117. Three-Component Site-Selective Synthesis of Highly Substituted 5*H*-Chromeno-[4,3-*b*]pyridines / C.-H. Zhang, R. Huang, X.-M. Hu [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2018. – Vol. 83, № 9. – P. 4981–4989.
118. Cascade Reaction of Isatins with 1,1-Enediamines: Synthesis of Multisubstituted Quinoline-4-carboxamides / B.-Q. Wang, C.-H. Zhang, X.-X. Tian // *Org. Lett.* – 2018. – Vol. 20, № 3. – P. 660–663.
119. One-Pot Synthesis of Multisubstituted Chromone-Fused Bicyclic Pyridine Compounds / C. Liang, W. Baoqu, Z. Yucheng [et al.] // *Chin. J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 37, № 6. – P. 1433.
120. Safari, E. Highly efficient, one-pot synthesis of novel bis-spirooxindoles with skeletal diversity via sequential multi-component reaction in PEG-400 as a biodegradable solvent / E. Safari, A. Maryamabadi, A. Hasaninejad // *RSC Adv.* – 2017. – Vol. 7, № 63. – P. 39502–39511.

121. Green synthesis of novel spiro-indenoquinoxaline derivatives and their cholinesterases inhibition activity / A. Maryamabadi, A. Hasaninejad, N. Nowrouzi, G. Mohebbi // *Bioorg. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 25, № 7. – P. 2057–2064.
122. An Environmentally Benign Cascade Reaction of 1,1-Enediamines (EDAMs) for Site-Selective Synthesis of Highly Functionalized 2,10-Dihydro-1*H*-imidazo[1',2':1,6]pyrido[2,3-*b*]indoles and Pyrroles / C.-H. Zhang, R. Huang, Z.-W. Zhang [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2021. – Vol. 86, № 8. – P. 5744–5756.
123. Highly Selective Synthesis of 2-Amino-4,6-diarylpyridine Derivatives by the Cascade Reaction of 1,1-Enediamines with  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones / Q. Luo, R. Huang, Q. Xiao [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2019. – Vol. 84, № 4. – P. 1999–2011.
124. Facile Three-Component Synthesis, Insecticidal and Antifungal Evaluation of Novel Dihydropyridine Derivatives / G.-Z. Yang, X.-F. Shang, P.-L. Cheng [et al.] // *Molecules.* – 2018. – Vol. 23, № 10. – P. 2422.
125. Sayyar, R. Organic Electrosynthesis as a New Facile and Green Method for One-pot Synthesis of Nanosized Particles of Octahydro-imidazo[1,2-*a*]quinolin-6-one Derivatives via a Multicomponent Reaction / R. Sayyar, S. Makarem, B. Mirza // *J. Heterocycl. Chem.* – 2019. – Vol. 56, № 6. – P. 1839–1843.
126. An environmentally benign multi-component reaction: regioselective synthesis of fluorinated 2-aminopyridines using diverse properties of the nitro group / X.-X. Du, Q.-X. Zi, Y.-M. Wu [et al.] // *Green Chem.* – 2019. – Vol. 21, № 6. – P. 1505–1516.
127. Zhu H.P. et al. Organocatalytic diastereoselective [3+2] cyclization of MBH carbonates with dinucleophiles: synthesis of bicyclic imidazoline derivatives that inhibit MDM2–p53 interaction / H.-P. Zhu, K. Xie, X.-H. He [et al.] // *Chem. Commun.* – 2019. – Vol. 55, № 76. – P. 11374–11377.
128. Bayat, M. Chemoselective synthesis of novel spiropyrano acenaphthylene derivatives via one-pot four-component reaction / M. Bayat, Z. Amiri // *Tetrahedron Lett.* – 2017. – Vol. 58, № 45. – P. 4260–4263.
129. Afsharnezhad, M. Efficient synthesis of new functionalized 2-(alkylamino)-3-nitro-4-(aryl)-4*H*-benzo[*g*]chromene-5,10-dione / M. Afsharnezhad, M. Bayat, F. S. Hosseini // *Mol Divers.* – 2020. – Vol. 24, № 2. – P. 379–389.
130. Hosseini, F.S. Rapid and catalyst free synthesis of new bis(benzo[*g*]chromene) and bis(pyrano[3,2-*c*]chromene) derivatives and optimization of reaction conditions using response surface methodology / F. S. Hosseini, M. Bayat, M. Afsharnezhad // *RSC Adv.* – 2019. – Vol. 9, № 67. – P. 39466–39474.

131. Mohammadi, A. Catalyst-free four-component domino synthetic approach toward versatile multicyclic spirooxindole pyran scaffolds / A. Mohammadi, M. Bayat, S. Nasri // RSC Adv. – 2019. – Vol. 9, № 29. – P. 16525–16533.
132. Ghadiri, S. A simple and environmentally benign synthesis of novel spiro[indoline-3,5'-pyrano[2,3-*d*]pyrimidine] derivatives in water / S. Ghadiri, M. Bayat, F. S. Hosseini // Monatsh. Chem. – 2019. – Vol. 150, № 6. – P. 1079–1084.
133. Ghadiri, S. Synthesis of Spiro[indoline-3,4'-pyrano[3,2-*c*]chromene]diones / S. Ghadiri, M. Bayat, F. S. Hosseini // J. Heterocycl. Chem. – 2018. – Vol. 55, № 12. – P. 2693–2697.
134. Sathish, K. Dimethylurea/L-tartaric acid as deep eutectic solvent for one-pot synthesis of 2-(methylamino)-3-nitrospiro-[chromene] and *N*-methyl-3-nitro-4*H* chromen-2-amines / K. Sathish, S. Nagaraju, D. Kashinath // Synth. Commun. – 2021. – Vol. 51, № 8. – P. 1242–1251.
135. One-pot practical method for synthesis of functionalized 4*H*-chromen-5-one derivatives under catalyst and solvent-free conditions / M. M. Khan, B. Saigal, S. Shareef [et al.] // Synth. Commun. – 2018. – Vol. 48, № 20. – P. 2683–2694.
136. A catalyst- and solvent-free protocol for the sustainable synthesis of fused 4*H*-pyran derivatives / Md. M. Khan, S. Shareef, Saigal, S. C. Sahoo // RSC Adv. – 2019. – Vol. 9, № 45. – P. 26393–26401.
137. Padmaja, P. Synthesis and Antiproliferative Activity of Novel Pyranocarbazoles / P. Padmaja, J. S. Anireddy, P. N. Reddy // Chem. Heterocycl. Compd. – 2018. – Vol. 54, № 8. – P. 812–818.
138. Reddy, B.R. Microwave assisted one-pot three-component synthesis of novel pyranocarbazole derivatives as antiproliferative agents and molecular docking studies / B. R. Reddy, P. N. Reddy // Asian J. Chem. – 2019. – Vol. 31, № 4. – P. 785–792.
139. Nagaraju, P. Microwave-assisted One-pot Synthesis of 7-Dimethylamino-4-Aryl-2-methylamino-3-nitro-4*H*-chromenes / P. Nagaraju, P. Padmaja, P. N. Reddy // Lett. Org. Chem. – 2018. – Vol. 16, № 6. – P. 468–473.
140. Khan, M.M. One-Pot Knoevenagel–Michael–Cyclization Cascade Reaction for the Synthesis of Functionalized Novel 4*H*-pyrans by Using ZnCl<sub>2</sub> as a Catalyst // J. Heterocycl. Chem. – 2019. – Vol. 56, № 3. – P. 1020–1029.
141. An Efficient and Facile Synthesis of tert-Butyl 2-(Methylamino)-3-nitro-5-oxo-4-aryl-7,8-dihydro-4*H*-pyrano[3,2-*c*]pyridine-6(5*H*)-carboxylate derivatives in [BMIM]BF<sub>4</sub> / Z. Pan, H. Xu, K. Mao [et al.] // J. Heterocycl. Chem. – 2019. – Vol. 56, № 4. – P. 1393–1402.

142. Multicomponent domino synthesis of 2-(tert-butyl)-4H-pyran-3-carbonitriles and their photophysical properties / J. Wang, Z. Zhao, Z. Li [et al.] // Chem. Heterocycl. Compd. – 2018. – Vol. 54, № 1. – P. 25–31.
143. Microwave-Assisted Three-Component Domino Synthesis of Polysubstituted 4H-Pyran Derivatives and Their Anticancer Activity / S. D. Hadiyal, N. D. Parmar, P. L. Kalavadiya [et al.] // Russ. J. Org. Chem. – 2020. – Vol. 56, № 4. – P. 671–678.
144.  $\alpha$ -Functionalized ketene *N,S*-acetals as two-carbon synthons in the reaction with 1,2-naphthoquinone 1-methide. Synthesis of 3-amino-1*H*-benzo[*f*]chromenes / A. V. Lukashenko, D. V. Osipov, V. A. Osyanin, Yu. N. Klimochkinn // Chem. Heterocycl. Compd. – 2020. – Vol. 56, № 5. – P. 521–528.
145. Choline hydroxide: An efficient and biodegradable catalyst for the synthesis of 2-amino-3-nitro-4*H*-chromene derivatives in an aqueous medium / S. K. Krishnammagari, K. T. Lim, B. G. Cho, Y. T. Jeong // Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem. – 2018. – Vol. 193, № 9. – P. 574–581.
146. A PASE Approach to the Synthesis of Benzimidazopurines as Polycondensed Purine Derivatives / V. V. Fedotov, E. N. Ulomsky, K. V. Savateev [et al.] // Synthesis. – 2020. – Vol. 52, № 23. – P. 3622–3631.
147. Polyethylene glycol methacrylate-grafted dicationic imidazolium-based ionic liquid: Heterogeneous catalyst for the synthesis of aryl-benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrimidine amines under solvent-free conditions / M. V. Reddy, K. R. Byeon, S. H. Park, D. W. Kim // Tetrahedron. – 2017. – Vol. 73, № 35. – P. 5289–5296.
148. Application of p-TSA in the one pot synthesis of *N*-methyl-3-nitro-aryl-benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrimidin-2-amine / A. M. Jadhav, Y. I. Kim, K. T. Lim, Y. T. Jeong // Tetrahedron Lett. – 2018. – Vol. 59, № 6. – P. 554–557.
149. Atar, A.B. FeF<sub>3</sub>-mediated tandem annulation: a highly efficient one-pot synthesis of functionalized *N*-methyl-3-nitro-4*H*-pyrimido[2,1-*b*][1,3] benzothiazole-2-amine derivatives under neat conditions / A. B. Atar, E. Han, J. Kang // Mol Divers. – 2020. – Vol. 24, № 2. – P. 443–453.
150. Rezaei, M. Synthesis of fused hydroxy dihydropyrroles and unexpected dihydropyrazine and dihydroquinoxaline derivatives based on heterocyclic ketene ainals / M. Rezaei, M. Bayat, B. Notash // J. Heterocycl. Chem. – 2020. – Vol. 57, № 2. – P. 880–891.
151. Bayat, M. A catalyst-free approach to regioselective synthesis of multi-functional 1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]fused[1,3]diazaheterocycle using ketene dithioacetals in water–ethanol media / M. Bayat, S. Nasri // Tetrahedron Lett. – 2017. – Vol. 58, № 32. – P. 3107–3111.

152. Balachandra, B. A Simple and Direct Synthesis of Pentasubstituted Pyrroles via [3+4] Annulation and Their *In Vitro* Evaluation as Thrombolytic Agents and Cytotoxicity Studies on L929 Cells / B. Balachandra, S. Shanmugam // *ChemistrySelect.* – 2018. – Vol. 3, № 7. – P. 2037–2044.
153. Facile one-pot synthesis of novel highly functionalized dihydro-1*H*-pyrrole derivatives catalyzed by molecular iodine / M. Khan, S. Khan, Saigal, A. Singh // *Tetrahedron Lett.* – 2019. – Vol. 60, № 35. – P. 150996.
154. Catalyst-Free Domino Protocol for the Chemoselective Synthesis of Multifunctionalised Pyrroles in Aqueous Media via Nitroketene-*N,S*-Acetal Chemistry / A. Chaundhary, J. M. Khurana, G. Khanna, M. Saroha // *ChemistrySelect.* – 2018. – Vol. 3, № 23. – P. 6334–6337.
155. Rahimi, F. A one-pot three-component approach to synthesis of novel dihydroxyoxoindeno[1,2-*b*]pyrrole derivatives / F. Rahimi, H. Hosseini, M. Bayat // *Tetrahedron Lett.* – 2018. – Vol. 59, № 9. – P. 818–822.
156. Siddiqui, S. Bovine serum albumin-silica functionalized  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanoparticles (BSA-Si@Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>): A highly efficient and magnetically recoverable heterogeneous catalyst for the synthesis of substituted pyrrole derivatives / S. Siddiqui, R. A. Rather, Z. N. Siddiqui // *Appl. Organomet. Chem.* – 2021. – Vol. 35, № 7. – P. e6232.
157. Multicomponent Cascade Reaction by Metal-Free Aerobic Oxidation for Synthesis of Highly Functionalized 2-Amino-4-coumarinyl-5-arylpyrroles / Q.-X. Zi, C.-L. Yang, K. Li [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2020. – Vol. 85, № 2. – P. 327–338.
158. Cascade Reaction of Morita-Baylis-Hillman Acetates with 1,1-Enediamines or Heterocyclic Ketene Aminals: Synthesis of Highly Functionalized 2-Aminopyrroles / J. Liu, Q. Li, Z.-M. Cao [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2019. – Vol. 84, № 3. – P. 1797-1807.
159. A Highly Efficient Synthesis of Pyrrolo[1,2-*a*]pyrimidine Derivatives Containing 1,3-Indandione Skeleton / A. Alizadeh, H. Ghasemzadeh, H.-P. Xiao // *ChemistrySelect.* – 2019. – Vol. 4, № 25. – P. 7446–7449.
160. Base-promoted relay reaction of heterocyclic ketene aminals with *o*-difluorobenzene derivatives for the highly site-selective synthesis of functionalized indoles / D.-Y. Luo, X.-M. Hu, R. Huang [et al.] // *Tetrahedron.* – 2021. – Vol. 92. – P. 132275.
161. Mojikhalifeh, S. Synthesis of 1,2,3,5-substituted pyrroles from  $\alpha$ -bromoacetophenones and 2-nitroethene-1,1-diamines / S. Mojikhalifeh, A. Hasaninejad // *Tetrahedron Lett.* – 2017. – Vol. 58, № 26. – P. 2574–2577.
162. Hasaninejad, A. Highly efficient, catalyst-free, one-pot, pseudo five-component synthesis of novel pyrazoline-containing Schiff bases, metal complexes formation and

- computational studies via DFT method / A. Hasaninejad, S. Mojikhalifeh, M. Beyrati // Appl. Organomet. Chem. – 2018. – Vol. 32, № 7. – P. e4380.
163. The structure modification of seven-membered aza-bridged neonicotinoids in order to investigate their impact on honey bees / Y. Chen, X. Cao, X. Chen [et al.] // J. Chem. Res. – 2021. – Vol. 45, № 9–10. – P. 835–844.
  164. Design, Synthesis, and Synergistic Activity of Eight-Membered Oxabridge Neonicotinoid Analogues / X. Zhang, Y. Wang, Z. Xu [et al.] // J. Agric. Food Chem. – 2021. – Vol. 69, № 10. P. 3005-3014.
  165. Synthesis, crystal structure, and biological evaluation of a novel eight-membered dinitration neonicotinoid analogues / X. Zhang, W. Yu, X/ Xu [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2021. – Vol. 43. – P. 127960.
  166. An environmentally benign double Michael addition reaction of heterocyclic ketene amins with quinone monoketals for diastereoselective synthesis of highly functionalized morphan derivatives in water / Y.-L. Ma, K.-M. Wang, R. Huang [et al.] // Green Chem. – 2017. – Vol. 19, № 15. – P. 3574–3584.
  167. Copper-Catalyzed Annulation Reaction of Alkenes and *N*-Alkyl(aryl)-1-(methylthio)-2-nitroethenamine: an Approach for the Synthesis of Isoxazole Derivatives / Z. Pan, K. Mao, G. Zhu [et al.] // J. Org. Chem. – 2020. – Vol. 85, № 5. – P. 3364–3373.
  168. Synthesis of Trisubstituted Isoxazoles from Nitroenamines and Aromatic Aldehydes / C. Lei, Z. Gao, X. Shao [et al.] // Chin. J. Chem. – 2017. – Vol. 35, № 10. – P. 1517–1521.
  169. Isoxazole-containing neonicotinoids: Design, synthesis, and insecticidal evaluation / C. Lei, L. Geng, X. Xu [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2018. – Vol. 28, № 4. – P. 831–833.
  170. Sagirli A. A new approach for the synthesis of fluorescent pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles / A. Sagirli // Synth. Commun. – 2020. – Vol. 50, № 21. – P. 3298–3307.
  171. Synthesis of Quinone Methide Substituted Neonicotinoid Derivatives via 1,6-Conjugate Addition of *N*-Benzyl Nitro Ketene Amins with *para*-Quinone Methides Accompanying Oxidation / B.-Q. Wang, Q. Luo, Q. Xiao [et al.] // ACS Sustain. Chem. Eng. – 2017. – Vol. 5, № 9. – P. 8382–8389.
  172. Isoindolin-1-one derivatives as urease inhibitors: Design, synthesis, biological evaluation, molecular docking and in-silico ADME evaluation / F. Peytam, M. Adib, S. Mahernia [et al.] // Bioorg. Chem. – 2019. – Vol. 87. – P. 1–11.
  173. Palladium-catalyzed cross-dehydrogenative-coupling of nitro-substituted internal alkenes with terminal alkenes / Y. Li, H. Liu, Z. Huang [et al.] // Tetrahedron Lett. – 2021. – Vol. 82. – P. 153396.

174. Identification and Profiling of Hydantoins - A Novel Class of Potent Antimycobacterial DprE1 Inhibitors / M. K. Rogacki, E. Pitta, O. Balabon [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2018. – Vol. 61, № 24. – P. 11221–11249.
175. Kalita, H.R. CuI as reusable catalyst for the Biginelli reaction / H. R. Kalita, P. Phukan // *Catal. Commun.* – 2007. – Vol. 8, № 2. – P. 179–182.
176. Dharma Rao, G.B. A facile one-pot five-component synthesis of glycoside annulated dihydropyrimidinone derivatives with 1,2,3-triazol linkage *via* transesterification/Biginelli/click reactions in aqueous medium / G. B. Dharma Rao, B. Anjaneyulu, M. P. Kaushik // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – Vol. 55, № 1. – P. 19–22.
177. Zinc chloride catalyzed multicomponent synthesis of pyrazolopyridocoumarin scaffolds / D. Shamala, K. Shivashankar, Chandra [et al.] // *J. Chem. Sci.* – 2019. – Vol. 131, № 4. – P. 1–8.
178. Heterogeneous recyclable nano-CeO<sub>2</sub> catalyst: efficient and eco-friendly synthesis of novel fused triazolo and tetrazolo pyrimidine derivatives in aqueous medium / L. Suresh, P. Sagar Vijar Kumar, T. Vinodkumar, G. V. P. Chandramouli // *RSC Adv.* – 2016. – Vol. 6, № 73. – P. 68788–68797.
179. Construction of a six-membered fused *N*-heterocyclic ring via a new 3-component reaction: synthesis of (pyrazolo)pyrimidines/pyridines / P. M. Kumar, K. S. Kumar, P. Kumar Mohakhud [et al.] // *Chem. Commun.* – 2012. Vol. 48, № 3. P. 431–433.
180. Alkynes as Synthetic Equivalents of Ketones and Aldehydes: A Hidden Entry into Carbonyl Chemistry / I. V. Alabugin, E. Gonzalez-Rodrigues, R. K. Kawade [et al.] // *Molecules.* – 2019. – Vol. 24, № 6. – P. 1036.
181. Base-catalyzed povarov reaction: An unusual [1,3] sigmatropic rearrangement to dihydropyrimidobenzimidazoles / C.-H. Chen, G. S. Yellol, P.-T. Lin, C.-M. Sun // *Org Lett.* – 2011. – Vol. 13, № 19. – P. 5120–5123.
182. An unusual aromatisation of dihydropyrimidines facilitated by reduction of the nitro group / G. L. Rusinov, E. B. Gorbunov, V. N. Charushin, O. N. Chupakhin // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48, № 33. – P. 5873–5876.
183. Electrochemical Oxidative Aromatization of 9-Substituted 9,10-Dihydroacridines: Cleavage of C–H vs C–X Bond / O. N. Chupakhin, A. V. Shchepochkin, V. N. Charushin [et al.] // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2019. – Vol. 55, № 10. – P. 956–963.
184. Gallardo, I. Thermodynamic Study of  $\sigma^H$  Complexes in Nucleophilic Aromatic Substitution Reactions: Relative Stabilities of Electrochemically Generated Radicals / I. Gallardo, G. Guirado // *Eur. J. Org. Chem.* – 2008. – Vol. 2008, № 14. – P. 2463–2472.

185. Kumar, P. Iodobenzene diacetate (IBD) catalyzed an quick oxidative aromatization of Hantzsch-1,4-dihydropyridines to pyridines under ultrasonic irradiation / P. Kumar, A. Kumar, K. Hussain // *Ultrason. Sonochem.* – 2012. – Vol. 19, № 4. – P. 729–735.
186. Arias-Gómez, A. Functional Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines: Current Approaches in Synthetic Transformations and Uses As an Antitumor Scaffold / A. Arias- Gómez, A. Godoy, J. Portilla // *Molecules.* – 2021. – Vol. 26, № 9. – P. 2708.
187. The genetics of the p53 pathway, apoptosis and cancer therapy / A. Vazquez, E. E. Bond, A. J. Levine, G. L. Bond // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2008. – Vol. 7, № 12. – P. 979–987.
188. Discovery and optimization of chromenotriazolopyrimidines as potent inhibitors of the mouse double minute 2-tumor protein 53 protein-protein interaction / J. G. Allen, M. P. Bourbeau, G. E. Wohlhieter [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 52, № 22. – P. 7044–7053.
189. Improvement of the synthesis and pharmacokinetic properties of chromenotriazolopyrimidine MDM<sub>2</sub>-p53 protein-protein inhibitors / H. P. Beck, M. DeGraffenreid, B. Fox [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – Vol. 21, № 9. – P. 2752–2755.
190. Development of a potent and selective chemical probe for the pleiotropic kinase CK2 / C. I. Wells, D. H. Drewry, J. E. Pickett [et al.] // *Cell. Chem. Biol.* – 2021. – Vol. 28, № 4. – P. 546-558.e10.
191. Chemical probes targeting the kinase CK2: a journey outside the catalytic box / J. Iegre, E. L. Atkinson, P. D. Brear [et al.] // *Org. Biomol. Chem.* – 2021. – Vol. 19, № 20. – P. 4380–4396.
192. Engelman, J.A. Targeting PI3K signalling in cancer: opportunities, challenges and limitations / J. A. Engelman // *Nat. Rev. Cancer.* – 2009. – Vol. 9, № 8. – P. 550–562.
193. Synthesis and structure–activity relationships of 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7(3*H*)-ones as novel series of potent  $\beta$  isoform selective phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors / R. M. Sanchez, K. Erhard, M. A. Hardwicke [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22, № 9. – P. 3198–3202.
194. Novel reversible methionine aminopeptidase-2 (MetAP-2) inhibitors based on purine and related bicyclic templates / T. Heinrich, H.-P. Buchstaller, B. Cezanne [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2017. – Vol. 27, № 3. – P. 551–556.
195. Casein Kinase II Alpha Subunit and C1-Inhibitor Are Independent Predictors of Outcome in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Lung / P. O-charoenrat, V. Rusch, S. G. Talbot [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2004. – Vol. 10, № 17. – P. 5792–5803.



196. Ortega, C.E. Mining CK2 in Cancer / C. E. Ortega, Y. Seidner, I. Dominguez // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 12. – P. e115609.
197. Elevated protein kinase CK2 activity in chromatin of head and neck tumors: association with malignant transformation / R. A. Faust, M. Gapany, P. Tristani [et al.] // Cancer Lett. – 1996. – Vol. 101, № 1. – P. 31–35.
198. Subcellular immunolocalization of protein kinase CK2 in normal and carcinoma cells / R. A. Faust, G. Niehans, M. Gapany // Int. J. Biochem. Cell. Biol. – 1999. – Vol. 31, № 9. P. 941–949.
199. Association of elevated protein kinase CK2 activity with aggressive behavior of squamous cell carcinoma of the head and neck / M. Gapany, R. A. Faust, S. Tawfic [et al.] // Mol. Med. – 1995. – Vol. 1, № 6. – P. 659.
200. Oncogenic potential of CK2 $\alpha$  and its regulatory role in EGF-induced HDAC2 expression in human liver cancer / H. S. Kim, Y. G. Chang, H. J. Bae [et al.] // FEBS J. – 2014. – Vol. 281, № 3. – P. 851–861.
201. Molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma identifies CSNK2A1, SPP1 and DEFB1 as promising novel prognostic markers / M. Rabjerg, H. Bjerregaard, U. Halekoh [et al.] // APMIS. – 2016. – Vol. 124, № 5. – P. 372–383.
202. Casein kinase 2 $\alpha$  regulates glioblastoma brain tumor-initiating cell growth through the  $\beta$ -catenin pathway / R. T. Nitta, S. Gholamin, A. H. Feroze // Oncogene. – 2015. – Vol. 34, № 28. – P. 3688–3699.
203. The selectivity of inhibitors of protein kinase CK2: an update / M. A. Pagano, J. Bain, Z. Kazimierczuk [et al.] // Biochem. J. – 2008. – Vol. 415, № 3. – P. 353–365.
204. Emergence of protein kinase CK2 as a key target in cancer therapy / J. H. Trembley, Z. Chen, G. Unger [et al.] // BioFactors. – 2010. – Vol. 36, № 3. – P. 187–195.
205. Potent and Selective CK2 Kinase Inhibitors with Effects on Wnt Pathway Signaling in Vivo / J. E. Dowling, M. Alimzhanov, L. Bao [et al.] // ACS Med. Chem. Lett. – 2016. – Vol. 7, № 3. – P. 300–305.
206. Kresse, G. Efficient iterative schemes for *ab initio* total-energy calculations using a plane-wave basis set / G. Kresse, J. Furthmüller // Phys. Rev. B. – 1996. – Vol. 54, № 16. – P. 11169.
207. Perdew, J.P. Generalized Gradient Approximation Made Simple / J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof // Phys. Rev. Lett. – 1996. – Vol. 77, № 18. – P. 3865.
208. A consistent and accurate *ab initio* parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu / S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg [et al.] // J. Chem. Phys. – 2010. – Vol. 132, № 15. – P. 154104.

209. Momma, K. VESTA 3 for three-dimensional visualization of crystal, volumetric and morphology data / K. Momma, F. Izumi // *J. Appl. Crystallogr.* – 2011. – Vol. 44, № 6. – P. 1272–1276.
210. Kohn, H. Model Studies on the Mechanism of Biotin-Dependent Carboxylations / H. Kohn // *J. Am. Chem. Soc.* – 1980. – Vol. 102, № 11. – P. 3928–3939.
211. In Vitro Cultivation of Human Tumors: Establishment of Cell Lines Derived From a Series of Solid Tumors / D. J. Giard, S. A. Aaronson, G. J. Todaro [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1973. – Vol. 51, № 5. – P. 1417–1423.
212. Rhim, J.S. Non-producer human cells induced by murine sarcoma virus / J. S. Rhim, H. Y. Cho, R. J. Huebner // *Int. J. Cancer.* – 1975. – Vol. 15, № 1. – P. 23–29.
213. Characterization of non-producer human cells induced by kirsten sarcoma virus / J. S. Rhim, H. Y. Cho, M. L. Vernon [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 1975. – Vol. 16, № 5. – P. 840–849.
214. Cultivation in vitro of cells derived from a human osteosarcoma / R. M. McAllister, M. B. Gardner, A. E. Greene [et al.] // *Cancer.* – 1971. – Vol. 27, № 2. – P. 397-402.
215. Cultivation in vitro of cells derived from a human rhabdomyosarcoma / R. M. McAllister, J. Melnyk, J. Z. Finklestein [et al.] // *Cancer.* – 1969. Vol. 24, № 3. – P. 520-526.
216. Characteristics of a human cell line transformed by DNA from human adenovirus type 5 / F. L. Graham, J. Smiley, W. C. Russel, R. Nairn // *J. Gen. Virol.* – 1977. – Vol. 36, № 1. – P. 59–72.
217. Dose-Response Analysis Using R / C. Ritz, F. Baty, J. C. Streibig, D. Gerhard // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 12. – P. e0146021.