

Федеральное государственное учреждение науки
Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского
Уральского отделения Российской академии наук

На правах рукописи

ГАЗИЗОВ Денис Аликович

Синтез и свойства азоло[*a*]аннелированных птеридинов

1.4.3. Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
кандидат химических наук,
Горбунов Евгений Борисович

Екатеринбург — 2023

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. Синтез и модификация пирроло- и азоанолированных птерицинов	9
(Литературный обзор)	9
1.1. Важнейшие природные представители пирроло- и азооптерицинов	9
1.2. Методы синтеза птерицинов аннолированных пятичленными азотистыми гетероциклами	11
1.2.1. Синтезы на основе производных птерицина (аннолирование ПАГ).....	12
1.2.2. Синтезы на основе аннолированных пиримидинов или пиазинов (аннолирование пиазина/пиримидина).....	21
1.2.3. Синтезы на основе взаимодействия функционализированных производных ПАГ и пиримидина/пиазина (формирование пиримидинового/пиазинового цикла).....	26
1.3. Модификация азооптерициновой системы с использованием методологии нуклеофильного замещения водорода	34
1.3.1. Нуклеофильное присоединение к птерицинам: образование σ^H -аддуктов	35
1.3.2. Окислительное нуклеофильное замещение водорода в птерицинах	38
1.3.3. Элиминационное нуклеофильное замещение водорода в птерицинах.....	42
ГЛАВА 2. Обсуждение результатов	47
2.1. Новые подходы к азоопиримидин-6,7-диаминам	47
2.2. Реакции циклизации азоо[<i>a</i>]пиримидин-6,7-диаминов	62
2.3. Нуклеофильное ароматическое замещение водорода в азооптерицинах: C-H функционализация π -избыточными C-нуклеофилами	66
2.4. Физические свойства синтезированных соединений	76
2.4.1. Изучение влияния заместителей в птерициновом цикле на фотофизические свойства 5-, 5,7- и 5,7,8-замещенных 2-трифторметил-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]птерицинов	76
2.4.2. Изучение влияние заместителя в триазольном цикле на фотофизические свойства 2,7,8-замещенных-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]птерицинов.....	78
2.4.3. Детальное исследование физических свойств триазоло[1,5- <i>a</i>]птерицинов на примере соединений ряда 181a-181c	82
2.5. Биологические свойства синтезированных соединений.....	89
2.5.1. Исследование антибактериальных и противогрибковых свойств трициклических производных триазоло[1,5- <i>a</i>]пиримидинов.....	89
2.5.2. Экспресс исследование противовирусной активности соединений по отношению к вирусу гриппа A/PR/8/34 (H1N1).....	90

2.5.3. Молекулярное моделирование и исследование противовирусной активности производных азолоазинов в отношении вируса гриппа и новой коронавирусной инфекции SARS-COV-2.....	91
ГЛАВА 3. Экспериментальная часть.....	96
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	139
ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ СОКРАЩЕНИЙ.....	140
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	142
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. МАСС-СПЕКТРЫ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ.	159
ПРИЛОЖЕНИЕ 2. ДАННЫЕ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ.....	168
ПРИЛОЖЕНИЕ 3. КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЕ РАСЧЕТЫ.....	178
ПРИЛОЖЕНИЕ 4. ФОТОФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.....	189

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования Полициклические производные пиримидина всегда привлекали особое внимание исследователей благодаря широкому спектру полезных свойств данного класса соединений. В литературе имеются данные о противовоспалительной и антибактериальной активности пиразоло[4,3-*g*]птеридинов [1]. 7-Аминоазоло[4,3-*f*]- и [1,5-*f*]птеридиноны зарекомендовали себя как противоопухолевые агенты [2], а 4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-*f*]птеридины в качестве ингибиторов к хроматинсвязывающему белку BRD4 [3] и др. Среди множества изученных производных пиримидина азоло[*a*]аннелированные птеридины представляют собой особый, важный и малоизученный класс соединений, свидетельством чему является исключительно низкая информативность литературы о таких гетероциклах. Так, в доступной печати присутствует менее десяти примеров синтеза азоло[*a*]птеридинов, в двух из которых повествуется о соединениях данного ряда в качестве ингибиторов серин/треониновых протеинкиназ и серотониновых рецепторов [4, 5].

Азоло[*a*]птеридиновая система формально объединяет в себе два перспективных гетероциклических фрагмента: азоло[1,5-*a*]пиримидиновый и птеридиновый. В настоящее время синтез и биологические свойства различных производных азоло[1,5-*a*]пиримидинов очень активно исследуются. Только за последние 5 лет (2018–2022) опубликовано более 1000 статей и патентов (на основании поиска по базе данных SciFinder). Свойства природных и синтетических производных птеридина (пиразино[2,3-*d*]пиримидин) также широко известны [6]. Область применения таких соединений отнюдь не ограничивается использованием в качестве биологически активных веществ, они также могут быть использованы в качестве материалов для органической электроники. Например, азоло[1,5-*a*]пиримидины являются перспективными флуорофорами [7–11], а производные птеридина используют в качестве флуоресцентных лигандов [12–14] для анализа ДНК и РНК, органических катализаторов [15–17], полупроводников [18] и окислительно-восстановительных центров для аккумуляторных батарей [19, 20].

На основании вышеизложенного можно сделать заключение о целесообразности разработки современных методов синтеза и модификации азоло[*a*]аннелированных производных птеридина, а также исследования этого нового класса гетероциклических соединений в отношении полезных биологических и физико-химических свойств.

Целью диссертационной работы являлась разработка способов синтеза новых азоло[*a*]птеридинов, исследование их реакционной способности в реакции нуклеофильного

ароматического замещения водорода с π -избыточными C-нуклеофилами и изучение свойств полученных соединений.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи**:

1. Разработать методы синтеза широкого ряда новых азолопиримидин-6,7-диаминов: ключевых соединений для получения азолоптеридинов.
2. Синтезировать полициклические системы, включающие азолопиримидиновый фрагмент, в том числе азоло[*a*]птеридины.
3. Исследовать синтетический потенциал реакции нуклеофильного ароматического замещения водорода для модификации азоло[*a*]птеридинов π -избыточными C-нуклеофилами.
4. Изучить биологические и фотофизические свойства синтезированных соединений.

Научная новизна и теоретическая значимость работы:

1. Разработано два подхода для синтеза ключевых азоло[*a*]пиримидин-6,7-диаминов:
 - В рамках первого предложено два метода синтеза стартовых азоло[*a*]пиримидин-7-аминов. Показано, что в случае взаимодействия некоторых аминоазолов с 1,1-диэтоксипропионитрилом реакция протекает неселективно, с образованием смеси региоизомеров. Продемонстрирована возможность превращения [4,3-*a*]-изомеров в ключевые [1,5-*a*]-производные в результате перегруппировки Димрота в основных условиях. В качестве альтернативного пути разработан региоселективный метод получения азолопиримидин-7-аминов, гетероциклизацией аминоазолов с (2*E*)-(3-морфолин-4-ил)-акрилонитрилом. Подобраны оптимальные условия нитрования 7-аминоазолопиримидинов и восстановления 6-нитро-7-аминопроизводных.
 - В рамках второго подхода разработан простой и удобный метод получения широкого ряда азолопиримидин-6,7-диаминов методом восстановительного гидронолиза азо-группы в ряду легко получаемых 6-[2-(Ar)дiazенил]азоло[1,5-*a*]пиримидин-7-аминов.
2. Продемонстрирован синтетический потенциал полученных вицинальных диаминов в реакциях гетероциклизации с образованием пяти- или шестичленных аннелированных циклов.
3. Исследована реакционная способность азолоптеридинов в реакциях с ароматическими C-нуклеофилами:
 - Установлено, что, в зависимости от условий, реакция азолоптеридинов с нуклеофилами приводит либо к 5-замещенным-4,5-дигидро-производным азолоптеридина, продуктам моноприсоединения, или к продуктам неожиданной внутримолекулярной перегруппировки – 5,7-дизамещенным-6,7,8,9-тетрагидроазолоптеридинам.

- Проведено окислительное дегидрирование полученных sH-аддуктов действием DDQ или п-хлоранила, которое приводило к продуктам нуклеофильного ароматического замещения водорода.
 - Предложен “one-pot” подход для двойной CН-функционализации азолоптеридинового каркаса без выделения промежуточных аддуктов.
4. Исследованы фотофизические свойства полученных донорно-акцепторных систем, с азолоптеридиновым фрагментом в качестве акцептора:
- Базовые фотофизические свойства (спектры поглощения и испускания, коэффициент молярной экстинкции, квантовый выход флуоресценции) тридцати одного нового соединения были исследованы.
 - Систематически оценено влияние заместителей в азольном и азиновых циклах на фотофизические свойства исследуемых систем.
 - Для трех соединений серии 18 были изучены дополнительные свойства: термические (термогравиметрический анализ), сольватохромные, флуоресцентные (времена жизни возбужденных состояний), электрохимические (циклическая вольтамперометрия), а также измерена подвижность носителей заряда (CELIV).
5. Исследованы антибактериальная, антимикотическая и противовирусная активности, а также цитотоксичность ряда синтезированных соединений, содержащих азолопиримидиновый фрагмент.

Практическая значимость работы

Разработан эффективный препаративный метод синтеза новых азоло[*a*]пиримидин-6,7-диаминов, который обеспечивает высокие выходы, легкость очистки, толерантность к исходным аминокетонам и возможность регенерации побочных продуктов. На основе полученных орто-диаминов синтезирован широкий ряд полициклических гетероциклических соединений, включающих азоло[*a*]пиримидиновый фрагмент.

С использованием разработанных методов модификации азоло[*a*]птеридинов синтезирован ряд разнообразных моно-, ди- и три-(гет)арилзамещенных азолоптеридинов, обладающих высокими квантовыми выходами флуоресценции и полупроводниковыми свойствами. Кроме того, показана возможность широко изменять фотофизические свойства полученных систем за счет варьирования заместителей.

В рамках исследований биологической активности продемонстрирована противовирусная активность 2-фенилпиразоло[1,5-*a*]птеридина, умеренная антибактериальная и противогрибковая активность двух триазоло[5,1-*b*]пуринов, а также получены данные о цитотоксичности 12-ти новых соединений.

Личный вклад автора состоит в поиске и систематизации литературной информации о методах синтеза азолоптеридинов и модификации птеридинового фрагмента с помощью методологии нуклеофильного замещения водорода; разработке новых методов синтеза ранее неизвестных гетероциклических систем и всестороннем исследовании их свойств; обработке и анализе полученных результатов.

Методология и методы диссертационного исследования.

В работе были использованы методы современного органического синтеза, особое внимание уделено подходу нуклеофильного ароматического замещения водорода. Строение и чистота полученных соединений доказаны с применением современных методов спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F , двумерных корреляций (^1H - ^{13}C HSQC и HMBC), ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, ГЖХ-МС, ВЭЖХ, тонкослойной хроматографии и элементного анализа. Структура некоторых новых соединений дополнительно подтверждена с привлечением метода рентгеноструктурного анализа (РСА). Фотофизические свойства полученных соединений исследованы методами УФ и флуоресцентной спектроскопии. Электрохимические свойства исследованы методом циклической вольтамперометрии. Полупроводниковые свойства исследованы методами CELIV (экстракция носителей заряда линейным наращиванием напряжения).

Высокая степень достоверности результатов обеспечена применением стандартных методов исследования, использованием сертифицированного оборудования ЦКП “Спектроскопия и анализ органических соединений” при ИОС УрО РАН и подтверждается воспроизводимостью экспериментальных данных.

Положения, выносимые на защиту:

- направленный синтез производных азоло[*a*]пиримидин-6,7-диаминов в качестве билдинг-блоков для получения поликонденсированных гетероциклических систем, включающих азолопиримидиновый фрагмент;
- реакции гетероциклизации полученных диаминов с электрофилами;
- синтез азоло[*a*]птеридинов, включающих (гет)арильные заместители, с использованием методологии нуклеофильного ароматического замещения водорода;
- фотофизические свойства полученных соединений;
- биологическая активность полученных соединений.

Апробация результатов.

У Всероссийская конференция с международным участием по органической химии, 10-14 сентября 2018 г., Владикавказ, Республика Северная Осетия – Алания; Международная (российско-индийская) научно-практическая конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов»

(MOSM2018): материалы, 15-17 октября 2018 г., Екатеринбург; 4-ая Российская конференция по медицинской химии МедХим-Россия, 9-14 июня 2019 г., Екатеринбург; Всероссийская конференция «Химия нитросоединений и родственных азот-кислородных систем» (АКС-2019), 23-25 октября 2019 г., Москва; Международная конференция «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии», 18-21 ноября 2020 г., Екатеринбург.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках соглашения с Институтом органической химии им. Зелинского РАН № 075-15-2020-803.

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 4 статьи в журналах, входящих в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК РФ и индексируемых международными библиографическими базами данных (Scopus, Web of Science), а также 5 тезисов и материалов докладов, представленных на российских и международных конференциях.

Объем и структура работы. Диссертация выполнена на 194 страницах, состоит из введения, трех глав: литературный обзор (глава 1), обсуждение результатов (глава 2), экспериментальная часть (глава 3), заключения, перечня используемых обозначений и сокращений, списка литературы и четырёх приложений. Работа содержит 89 схем, 14 таблиц, 37 рисунков. Библиографический список цитируемой литературы состоит из 203 наименований.

Благодарность. Автор выражает благодарность научному руководителю к.х.н Е.Б. Горбунову, к.х.н. Г.Л. Русинову и коллективу лаборатории гетероциклических соединений за ценные советы и помощь в работе, а также всем сотрудникам ИОС УрО РАН и кафедры органической и биомолекулярной химии ХТИ УрФУ за всестороннее содействие в проведении исследований; сотрудникам ЦКП УрО РАН и заведующему лабораторией комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов в составе ЦКП УрФУ к.х.н. О.С. Ельцову за проведение физико-химических исследований.

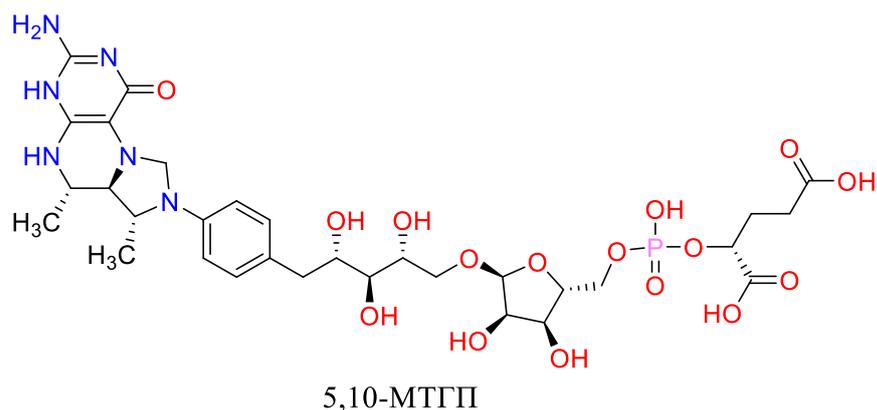


Рисунок 1.2 — Структурная формула 5,10-метилена-5,6,7,8-тетрагидрометаноптерина

Помимо коферментов, птеридины, обычно имеющие яркую окраску, представлены в природе в качестве пигментов. Как, например, пигменты, отвечающие за красное окрашивание глаз плодовой мухи *Drosophila melanogaster*, которые были впервые выделены в 1940 году как смесь пяти соединений. Структуры компонентов смеси, включающих АП фрагмент основного — дрозоптерина и второстепенного — аурозоптерина (рисунок 1.3), были установлены в 1978 и 1993 годах соответственно. Оба пигмента были выделены в виде рацемических смесей [26].

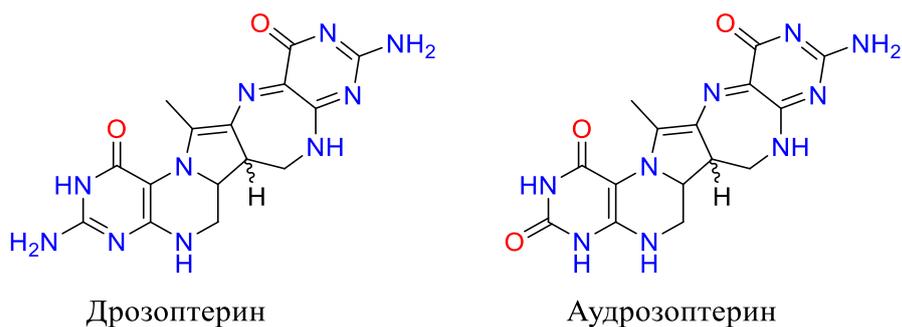


Рисунок 1.3 — Структурные формулы пигментов *Drosophila melanogaster*

Еще одним представителем природных АП является руссуптеридин-желтый IV (рисунок 1.4) — пигмент, обнаруженный в грибах вида *Russula sardonia*. В отличие от других природных АП, содержащих [f]-аннелированный птеридиновый фрагмент, представлен как [g]-аннелированное производное (рисунок 4) [27, 28].

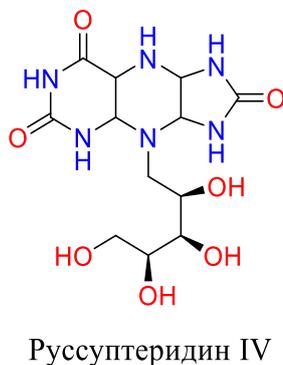


Рисунок 1.4 — Структурная формула пигмента руссуптеридина-желтого IV

Несмотря на небольшое распространение в природе, важность и разнообразие выполняемых АП функций дает основание утверждать, что синтез их неприродных аналогов для получения биологически активных соединений и перспективных органических материалов является актуальной задачей.

Принимая во внимание вышесказанное, в литературном обзоре мы решили рассмотреть методы синтеза пирроло- и азолоптерицинов, а также подробно осветить более перспективный, на наш взгляд, подход для модификации птерициновой части молекулы — ароматическое нуклеофильное замещение водорода (S_N^H).

1.2. Методы синтеза птерицинов аннелированных пятичленными азотистыми гетероциклами

В птерициновой системе имеется 10 сторон для аннелирования нового цикла, которые нумеруются от а до j (рисунок 1.5). В литературе представлены все возможные варианты АП, за исключением каркасных структур, в которых пятичленный азотистый гетероцикл (ПАГ) формировался бы только по одной стороне, примыкающей к одному из узловых углеродных атомов ([d], [e], [i], [j]), в то же время, в литературе представлены пери-конденсированные производные [d, e] и [i, j], в которых данный цикл сформирован при участии двух связей птерициновой системы.

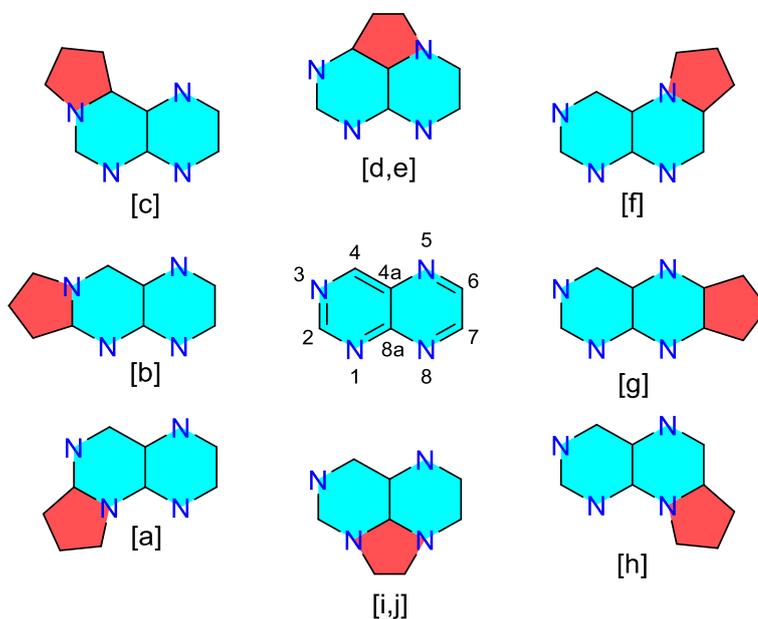


Рисунок 1.5 — Структурные типы представленных в литературе АП

Известные методы синтеза конденсированных АП формально можно разделить на три группы: 1) синтезы на основе птерицина (аннелирование ПАГ); 2) синтезы на основе аннелированных пиримидинов или пиазинов (аннелирование пиазина/пиримидина); 3) синтезы на основе взаимодействия функционализированных производных ПАГ и пиримидина/пиазина (формирование пиримидинового/пиазинового цикла). Стоит

отметить, что большая часть публикаций по синтезу аннелированных птерицинов до 2010 года включительно почти исчерпывающе представлена в обзоре А.В. Гулевской и А.Ф. Пожарского [29]. Принимая во внимание этот факт, в данном обзоре мы решили не повторять уже проделанную работу и на основе выделенных выше групп осветить только главные подходы к синтезу птерицинов аннелированных пирролом и азолами, дополнив уже существующий обзор более свежими (после 2010 года) источниками, а также более детально остановиться на интересных, на наш взгляд, примерах.

1.2.1. Синтезы на основе производных птерицина (аннелирование ПАГ)

Исследования, посвященные [f]-аннелированным птерицинам, наиболее широко представлены в литературе из-за присутствия этого фрагмента в соединениях природного происхождения. Так, в результате работы с производными неоптерина **Л1**, **Л3**, **Л5**, **Л8**, **Л11** различные пирроло[f]птерицины были получены в качестве основных **Л2**, **Л4**, **Л12** или побочных **Л7**, **Л10** продуктов (Схема 1.1) [30, 31]. Впервые направленное получение пирроланнелированного птерицина — 9-гидрокси-пирроло[5,6-f]птерицина **Л2** — было осуществлено внутримолекулярной циклизацией производного неоптерина **Л1** в полифосфорной кислоте [32].

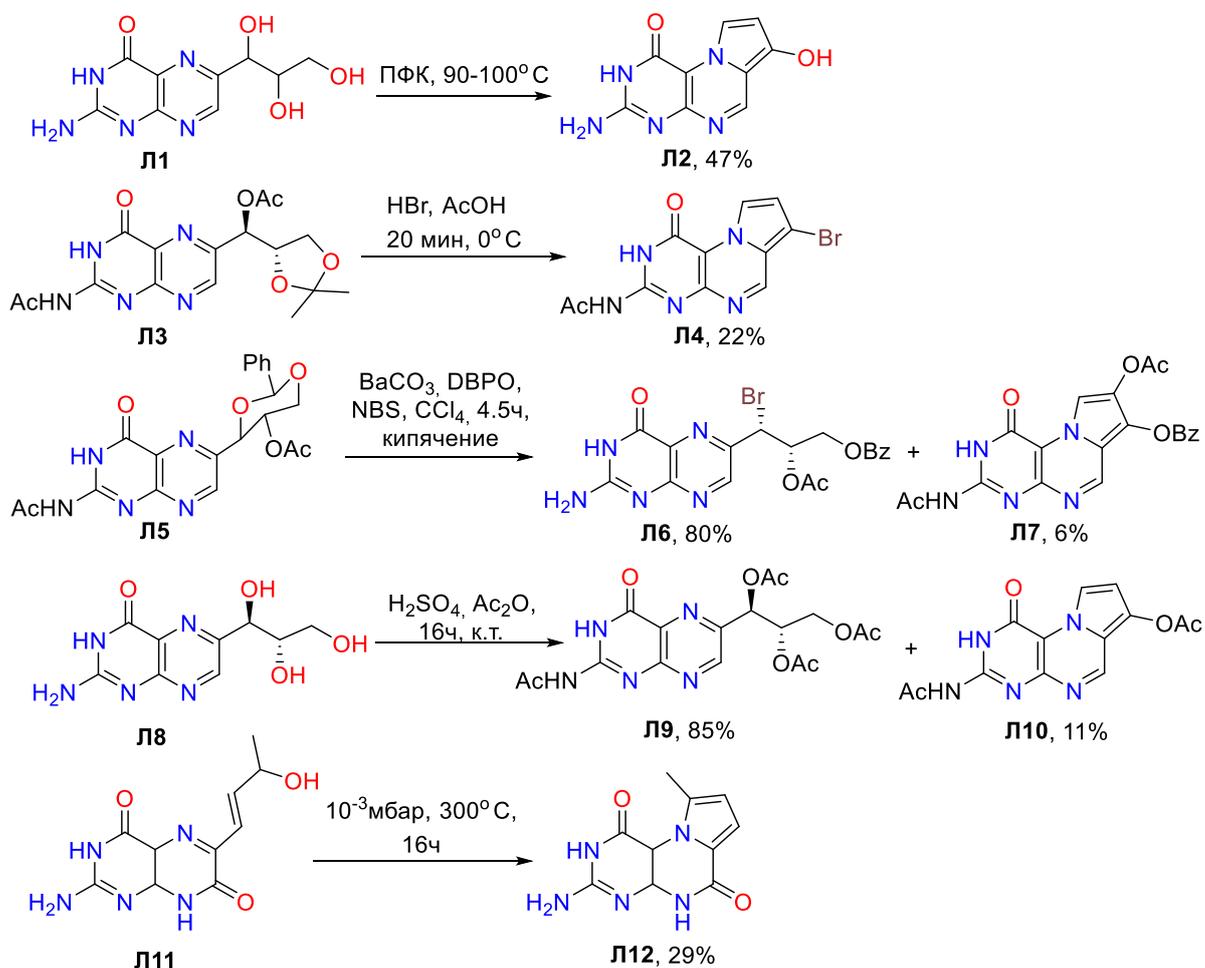


Схема 1.1

Остальные литературные примеры аннелирования пиррола к птерициновому остову представлены для [g]-производных и будут обсуждены ниже [33–38].

Хлорпроизводные люмазина были успешно использованы в ряде работ для синтеза пирроло[g]птерицинов. Например, нуклеофильное замещение атома хлора этил саркозинатом в 7-хлор-1,3-диметиллюмазине **Л13** с последующим гомолитическим ацилированием образующегося **Л14** пропиональдегидом в системе FeSO₄/трет-бутилгидропероксид (реакция Фентона) и альдольной конденсацией, приводили к 2-карбэтокси-3-этил-1,6,8-триметилпирроло[3,2-g]люмазину **Л15** (Схема 1.2) [36].

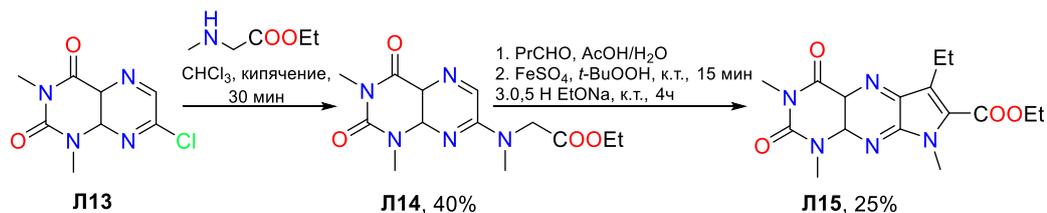


Схема 1.2

Кросс-сочетание 6-хлор-1,3-диметиллюмазина **Л16** с терминальными алкинами в условиях реакции Соногашира приводило к 6-алкинильным производным **Л17** с хорошими выходами. Окислительное аминирование последних первичными алкиламинами сопровождалось замыканием пиррольного цикла с образованием 1-R'-2-R-6,8-диметилпирроло[3,2-g]птерицин-5,7-(6H,8H)-дионов **Л18** [37]. При проведении реакции с третбутиламином было обнаружено значительное количество о-аминоацетиленового производного **Л19а** в реакционной смеси, что может быть связано со стерическими затруднениями для дальнейшей атаки амино-трет-бутильного фрагмента при замыкании пиррольного цикла. Авторы предположили, что во всех остальных случаях реакция также проходит с образованием аминокпроизводных подобных **Л19а**, которые впоследствии спонтанно циклизируются в продукты **Л18**. Для доказательства была проведена реакция кросс-сочетания 6-хлоро-7-метиламинолюмазина **Л20** с фенилацетиленом, которая приводила исключительно к пиррольному производному **Л18** с выходом 81% (Схема 1.3).

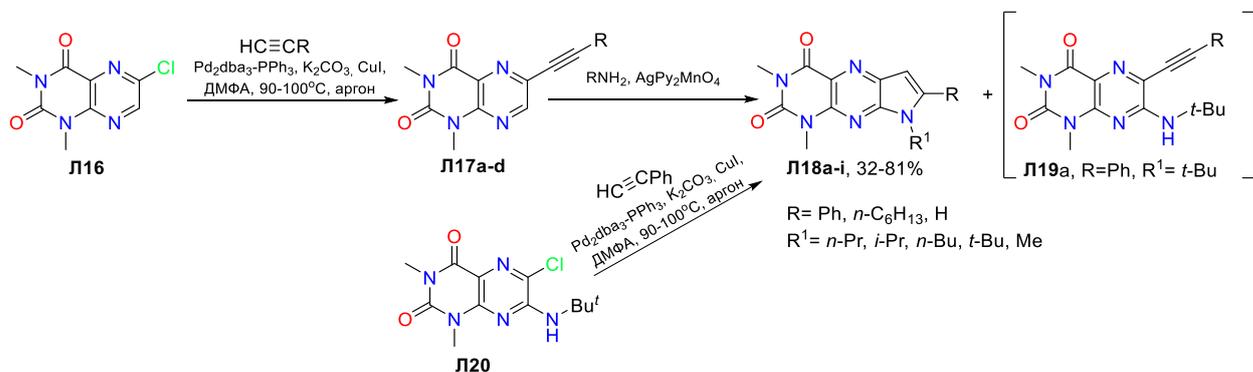


Схема 1.3

Другой подход с использованием 6-хлор-7-(фенилэтинил)люмазина **Л21** представлен в публикации [38]. В данной работе этим же коллективом была осуществлена попытка проведения нуклеофильного замещения атома хлора для получения *o*-аминоацетилено производных, подобных **Л18а**. Однако, продуктом реакции, в случае пропиламина, оказался енамин **Л22**, тогда как в случае бутиламина, при более продолжительном нагревании, удалось сразу получить пирролоптеридин **Л23а**, который также образуется через соответствующее енаминовое производное. Пропильный енамин **Л22** в дальнейшем также был превращен в пирролопроизводное **Л23б** при обработке K_2CO_3 в ДМФА (Схема 1.4)

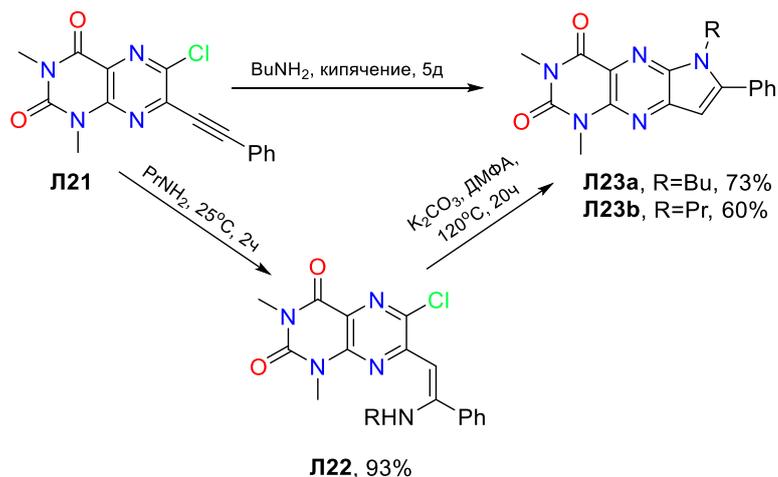


Схема 1.4

Интересный пример аннелирования пиррольного цикла к катиону птеридиния **Л24** был представлен в статье [35]. Образование продукта **Л25** происходит в результате тандемного присоединения динуклеофилов к активированной молекуле птеридина (Схема 1.5).

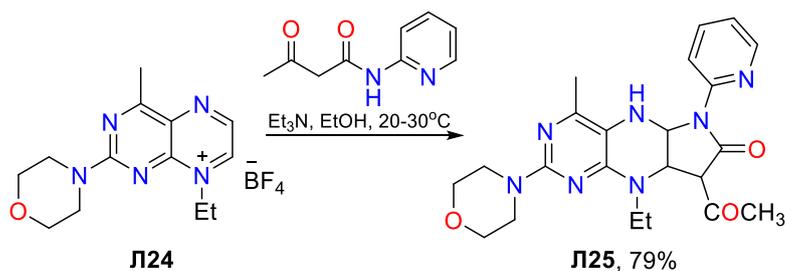


Схема 1.5

Единственный пример аннелирования пиразольного цикла к птеридиновой системе показан для соединений **Л26** и **Л27** (Схема 1.6), которые можно рассматривать как 1,3-бифункциональные электрофилы из-за наличия в молекуле этоксикарбонильной группы и нуклеофуга в соседнем положении. Так, их реакцией с гидразинами были получены пиразоло[4,3-*g*]люмазины **Л28а,b** и изомерные пиразоло[3,4-*g*]люмазины **Л29а,b** [36].

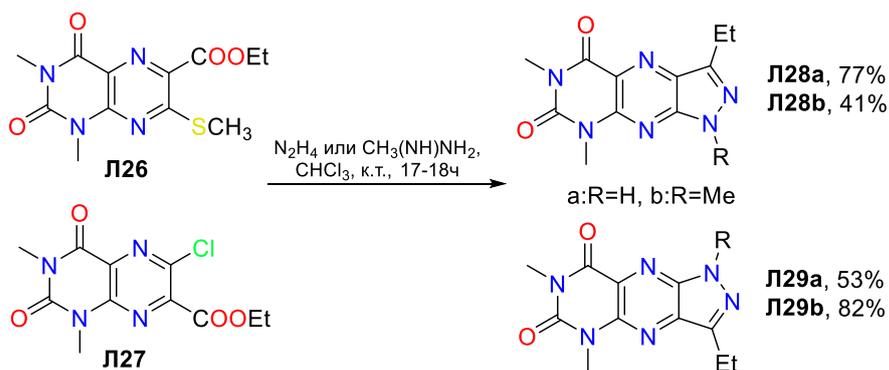


Схема 1.6

Подобный подход был использован для аннелирования имидазола к пиримидиновому циклу птеридиновой системы. Так, реакцией N-этоксикарбонилметильных производных **Л30a,b** с гидразингидратом с хорошими выходами могут быть получены 1-аминоимидазо[2,1-*b*]птеридин-2,5(1H,3H)-дионы **Л31a,b** (Схема 1.7) [39].

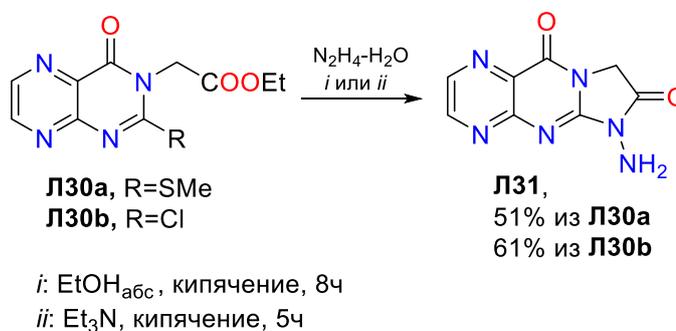


Схема 1.7

Другой пример модификации пиримидинового цикла был представлен в публикации Сугимото и соавторов в 1979 году [40]. Авторы обнаружили, что обработка 4-амино-2-метилтиоптеридинов **Л32a,b** хлорацетальдегидом **Л33** при pH 6-7 приводит к образованию интенсивно флуоресцирующих соединений **Л34a,b** с умеренными выходами (Схема 1.8).

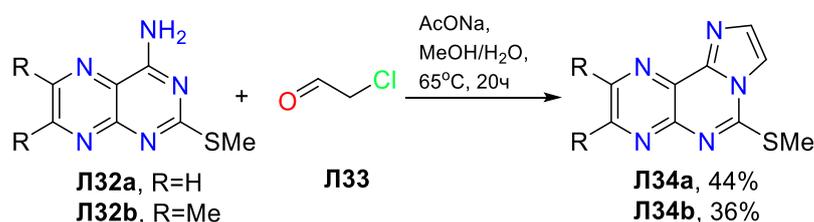


Схема 1.8

В 1996 году был осуществлен интересный синтез небольшого ряда 1-иодометил-4-*R*-1,2-дигидроимидазо[1,2-*a*]птеридин-5(4*H*)-онов **Л36a-c** (Схема 1.9) из 2-аллиламиноптеридин-4(3*H*)-онов **Л35a-c**, обработка которых йодом приводила к получению промежуточной соли йодирана, самопроизвольно подвергающейся внутримолекулярной циклизации с образованием аннелированного дигидроимидазольного цикла [41].

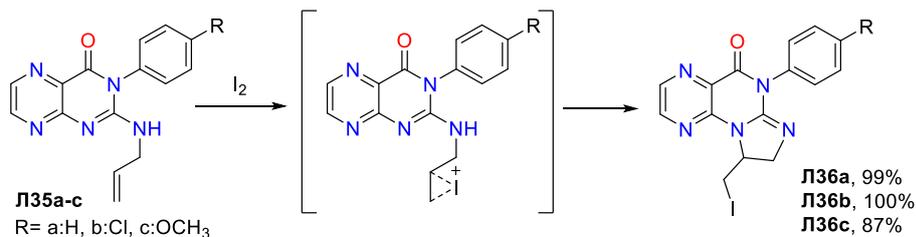


Схема 1.9

Аннелирование имидазола к пиазиновому циклу также продемонстрировано немногочисленными примерами. Ранее мы отмечали, что синтез азоло[*f*]аннелированных птерицинов относительно широко освещен в литературе. Первым таким примером стал синтез природного соединения - N⁵,N¹⁰-метилентетрагидрофолиевой кислоты (5-МГТФ) из бициклического производного Л37 (Схема 1.10), обработкой последнего муравьиной кислотой в присутствии β-меркаптоэтанола [42].

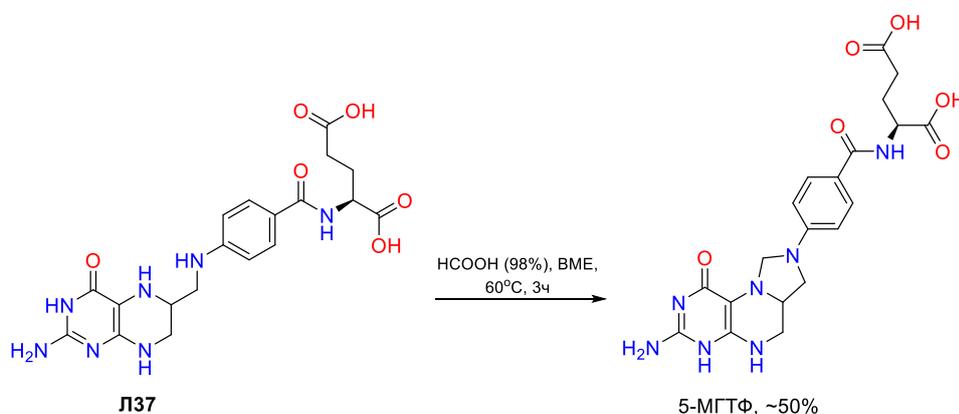


Схема 1.10

Современный подход к получению имидазо[*f*]птерицинов представлен в работах Кирьянова и Ишимото [43, 44]. Ими было показано, что активация птерицинов Л38a,b диэтилхлорфосфатом с последующим присоединением генерируемых *in situ* анионов и циклизацией образующихся продуктов замещения приводит к трициклическим продуктам Л39,40 (Схема 1.11).

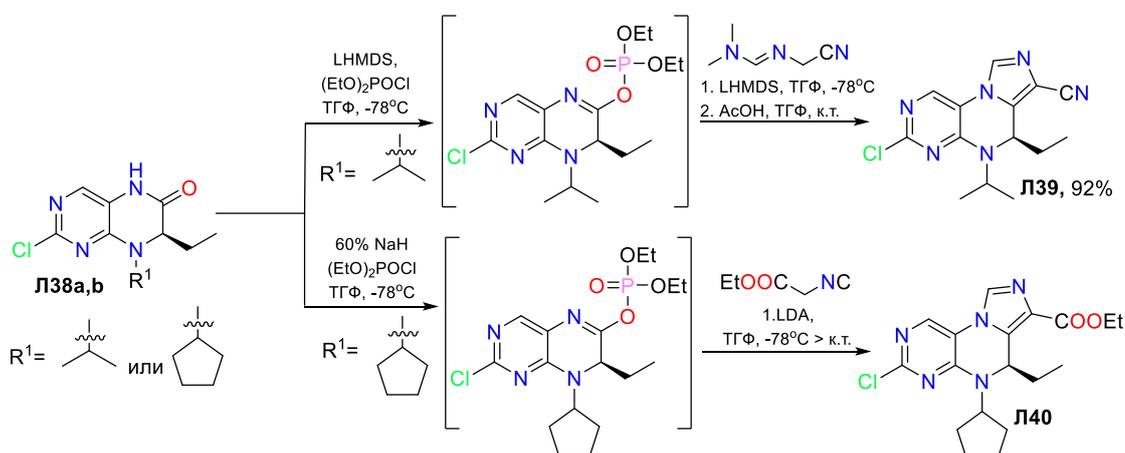


Схема 1.11

В труде [45] авторы показали возможность получения [g]-аннелированного производного **Л42** из 4,7-диамино-2-фенилптеридин-6-карбоксамид **Л41** в присутствии гипобромита калия в ДМФА. Реакция протекает через стадию образования изоцианатного производного, которое получается в результате перегруппировки Гофмана исходного карбоксамиды, и последующей внутримолекулярной нуклеофильной атаки, приводящей к продукту циклизации **Л42** (Схема 1.12).

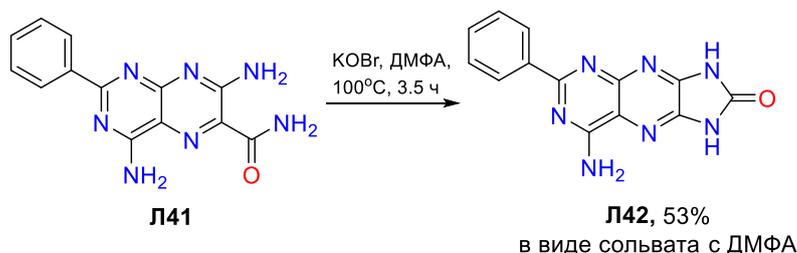


Схема 1.12

Использование вицинальных диамино-производных **Л43a,b** для получения имидазо[g]птеридинов встречается в двух источниках **Л44-47** (Схема 1.13) [46, 47].

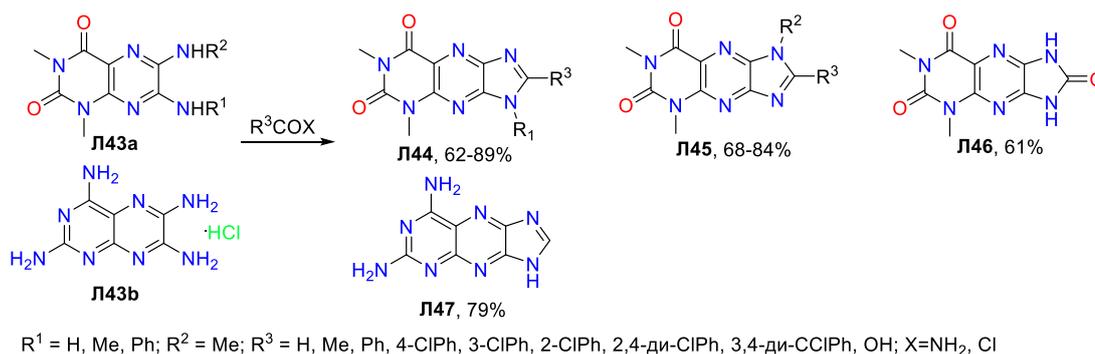


Схема 1.13

Синтез пери-конденсированной системы имидазо[*i,j*]птеридина, представленный в литературе, осуществляется из производных, содержащих β -гидроксиэтильный заместитель у атома азота в пиазиновом или пиримидиновом кольце (Схема 1.14). Активацию гидроксильной группы к нуклеофильному замещению проводят обработкой тионилхлоридом [48–50] или метансульфохлоридом [51], последующая внутримолекулярная циклизация приводит к соответствующим продуктам. В случае [g]-бензаннелированных производных **Л48** образуются птеридиновые соли **Л49**, которые впоследствии могут быть восстановлены. В работе [52] было показано, что 7-оксо-7,8-дигидролюмазины **Л51a-c** циклизуются без активации при кипячении в ДМФА, а производные **Л53** с 1- β -мезилоксетильным заместителем в пиримидиновом цикле при длительном кипячении в пиридине или толуоле.

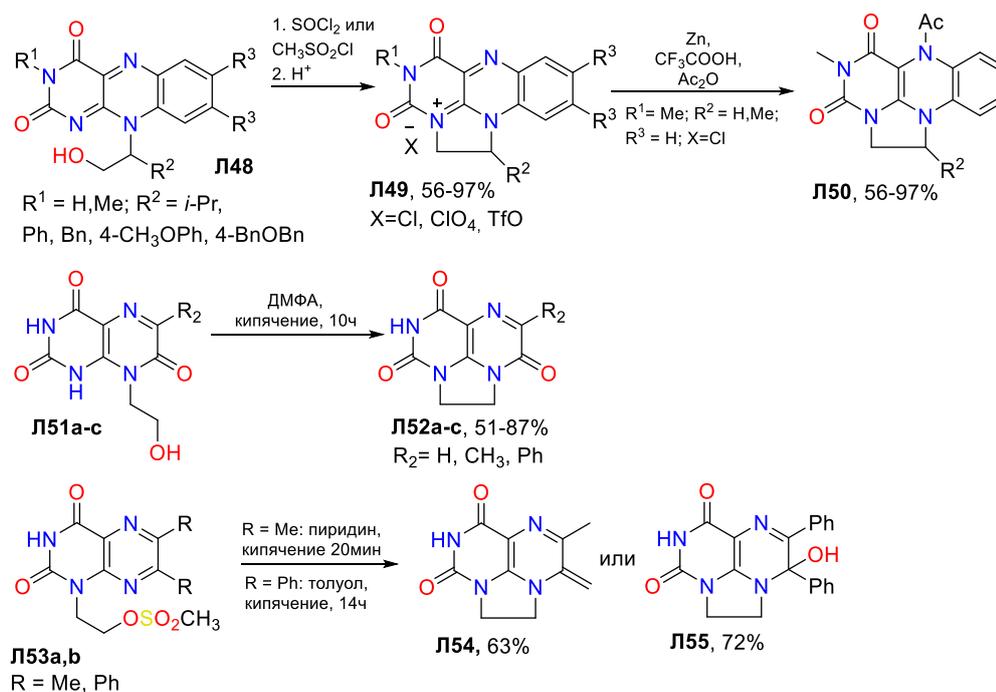


Схема 1.14

Наиболее широко представленным классом АП являются триазолоаннелированные птеридины (ТП). Классический подход для получения данной системы заключается в *inco*-замещении гидразином легкоуходящей группы в птеридине с образованием гидразин-производного и его последующей циклизации с соответствующим электрофильным источником одноуглеродного фрагмента (Схемы 1.15a,b) [2, 3, 53–62].

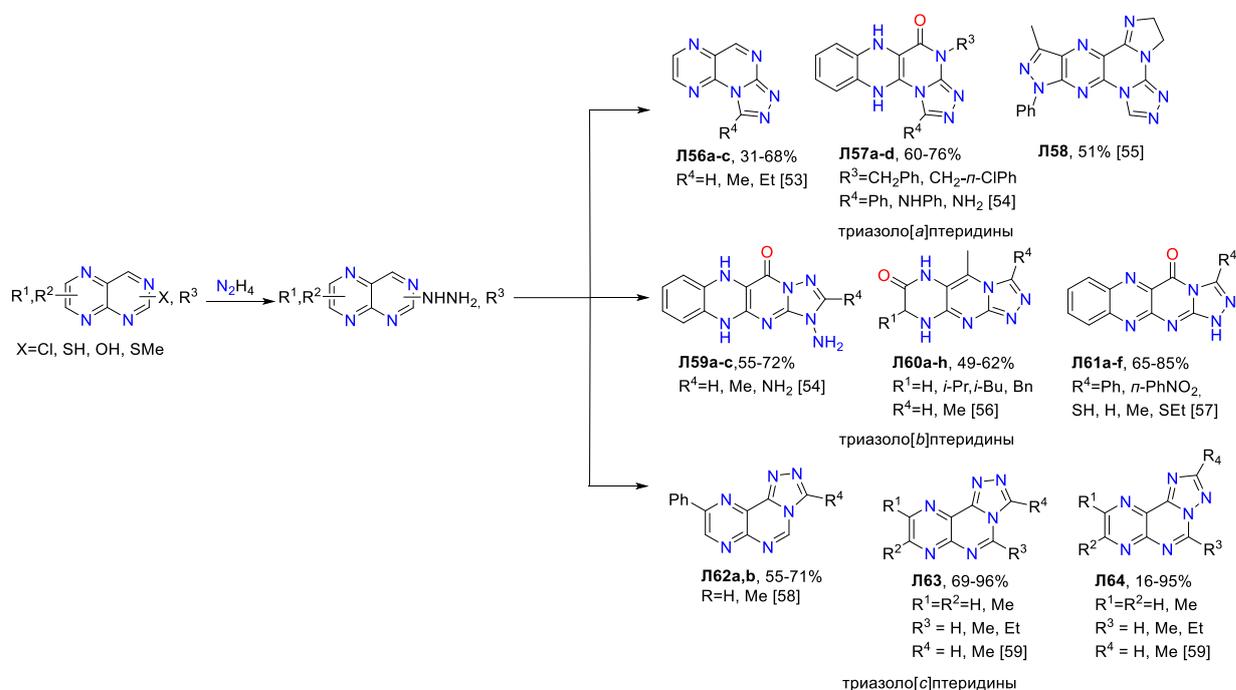


Схема 1.15a

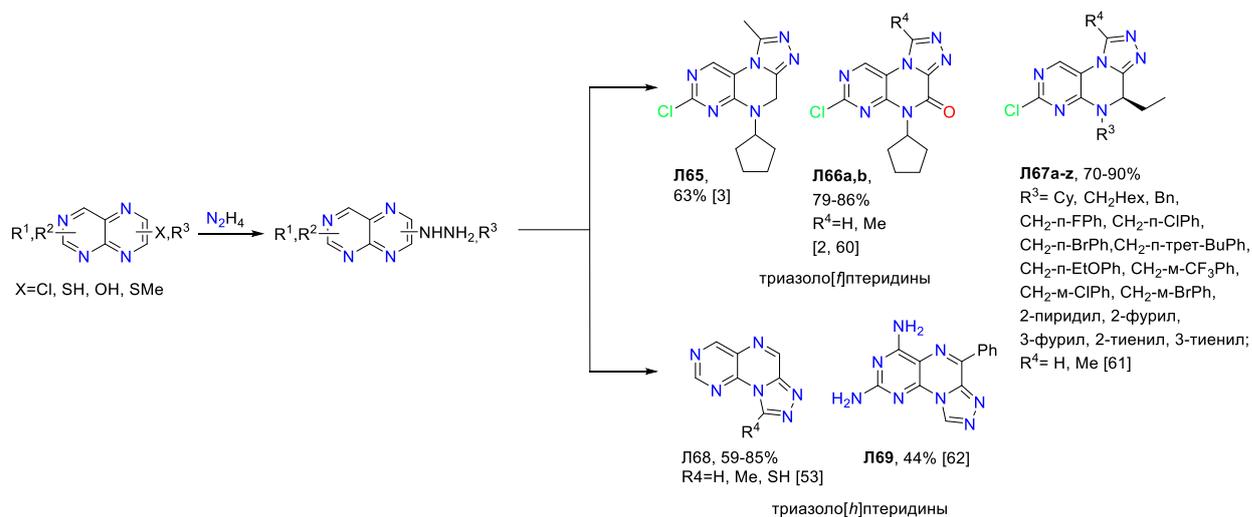


Схема 1.15b

С помощью данного подхода можно получить почти все представленные в литературе ТП, исключение составляют [g]-производные. На схеме 1.15a представлены литературные данные для производных, аннелированных по пиримидиновому циклу, а на схеме 1.15b по пиразиновому. Стоит отметить, что триазоло[1,5-с]птеридины **Л64** (схема 1.15a) образуются в результате перегруппировки Димрота [4,3-с]-изомеров при кипячении в соответствующем растворителе (ДМФА, АсОН, $HC(OEt)_3$).

Другие литературные примеры являются единичными и будут кратко обсуждены ниже. Так, например, подходы близкие к представленному ранее классическому методу также основаны на получении ключевого N-N-C-N фрагмента и последующей циклизации в соответствующих условиях (Схема 1.16).

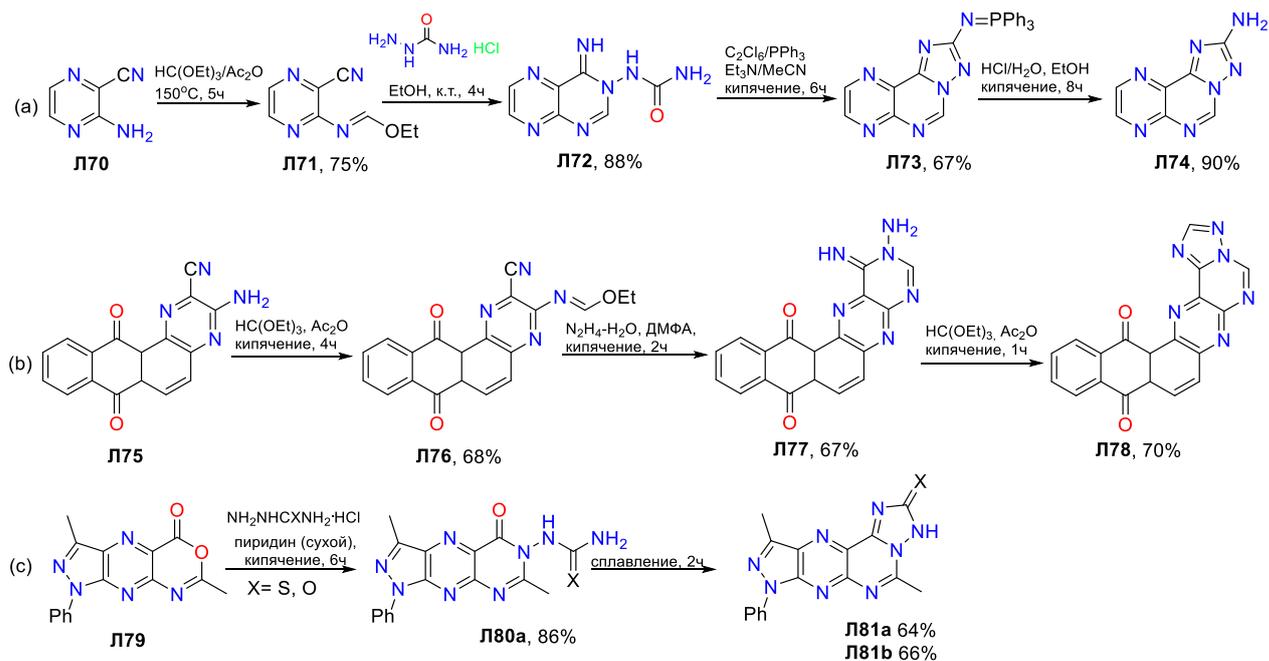


Схема 1.16

В схемах (а) и (б) взаимодействием аминоцианопиразинов **Л70,75** с триэтилортоформиатом получают соответствующие этоксиметиленамино-производные **Л71,76**. Соединение **Л71**, реагируя с семикарбазидом, образует уреидо-производное иминоптеридина **Л72**, циклизация которого в условиях реакции Аппеля и следующий за этим гидролиз, приводят к 2-амино[1,2,4]триазоло[1,5-с]птеридину **Л74** [63]. Во втором примере **Л76** обрабатывают гидразин-гидратом в ДМФА, что приводит к 4-амино-5-имино производному **Л77**, кипячение которого в смеси триэтилортоформиат/уксусный ангидрид приводит к целевому продукту **Л78** [64]. Ключевым соединением для получения пиразоло[4,3-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]птеридин-2(3*H*)-она (тиона) **Л81a(b)** является оксазинон **Л79**. Представленный оксазинон легко реагирует с гидрохлоридом (тио)семикарбазида с образованием продукта аннелирования **Л81a(b)**. В случае семикарбазида кипячение в пиридине приводит к промежуточному соединению **Л80** (Схема 1.16, (с)) [1].

Единственный литературный пример получения ТП, где на финальном этапе гетероциклизации образуется связь N-N, представлен для триазоло[5,1-*h*]птеридина **Л85** [53]. Взаимодействие 7-аминоптеридина **Л82** с диметилацеталем диметилформаида приводит к образованию диметилформаида **Л83**, который успешно подвергается переаминированию гидрохлоридом гидроксиламина с образованием гидроксиформаида **Л84**, а дегидратация последнего в полифосфорной кислоте дает требуемый продукт (Схема 1.17).

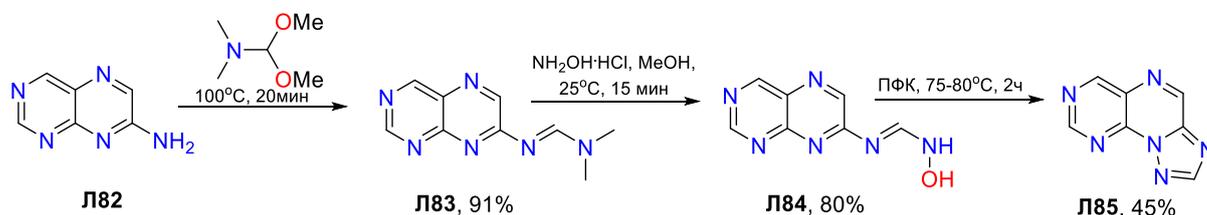


Схема 1.17

Реакция птеридина **Л86** с гидразоилгалогенидами **Л87** в ТГФ в присутствии Et_3N приводит к образованию только одного продукта **Л88** [65, 66]. Авторы предполагают, что механизм реакции включает начальное образование эфиров тиогидразоната **I**, которые претерпевают миграцию $\text{S} \rightarrow \text{N}$ с образованием тиогидразидов **III** через спироциклоаддукт **II** (Схема 1.18).

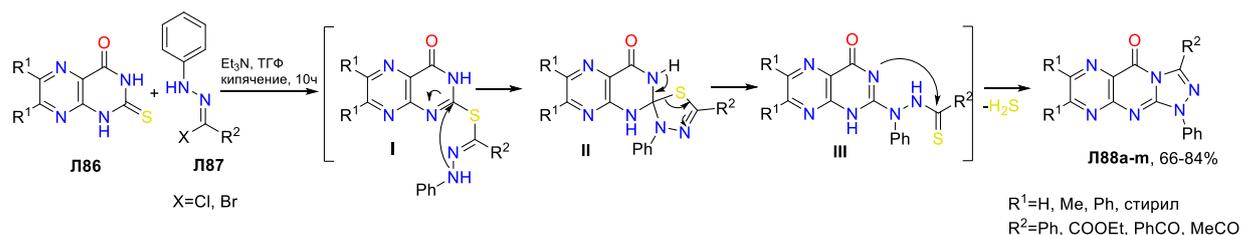


Схема 1.18

1.2.2. Синтезы на основе аннелированных пиримидинов или пиразинов (аннелирование пиразина/пиримидина)

Методы синтеза АП из аннелированных ПАГ пиримидинов или пиразинов являются самыми немногочисленными в литературе.

Оригинальный метод получения пирроло[1,2-*f*]птеридинов был предложен Хори и соавторами [67–69]. Взаимодействием илидов 1,3,7,9-тетраалкилксантиний *n*-толуолсульфонатов **I**, генерируемых путем депротонирования **Л90** *n*-бутиллитием в ТГФ, с диметилацетилендикарбоксилатом или метилпропиолатом, были получены трициклические продукты **Л91**. Механизм образования **Л91** можно рассматривать следующим образом: первоначально происходит 1,3-диполярное циклоприсоединение с образованием интермедиата **II**, раскрытие имидазольного цикла в котором приводит к образованию **IV**, который впоследствии рециклизуется в продукт (Схема 1.19).

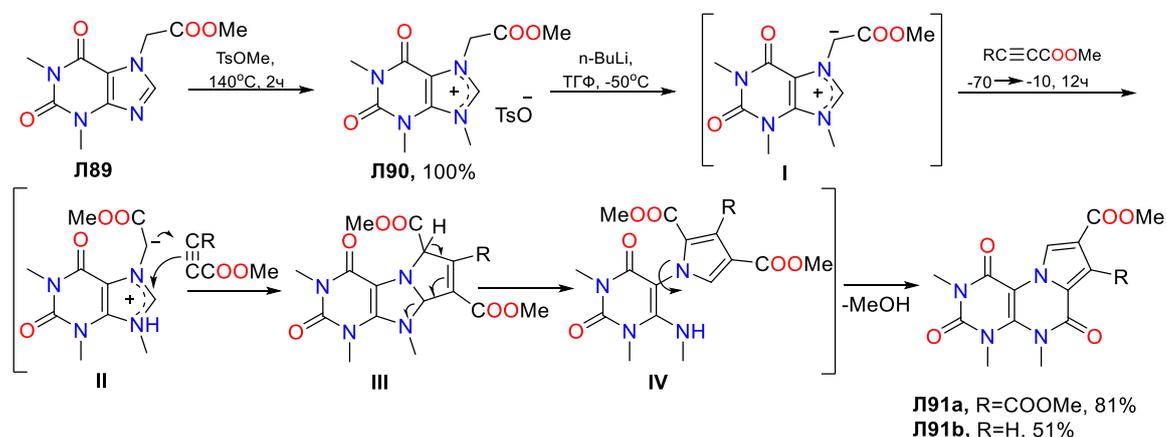


Схема 1.19

Соединения, содержащие аминокянопиразиновый фрагмент, широко применяются для построения пиримидинового цикла в синтезе птеридинов. Так, в работах [55, 70, 71] была показана возможность циклизации **Л93a,b** и **Л95** в различные пирроло- и имидазо[*g*]птеридины **Л94,97,98** (Схема 1.20).

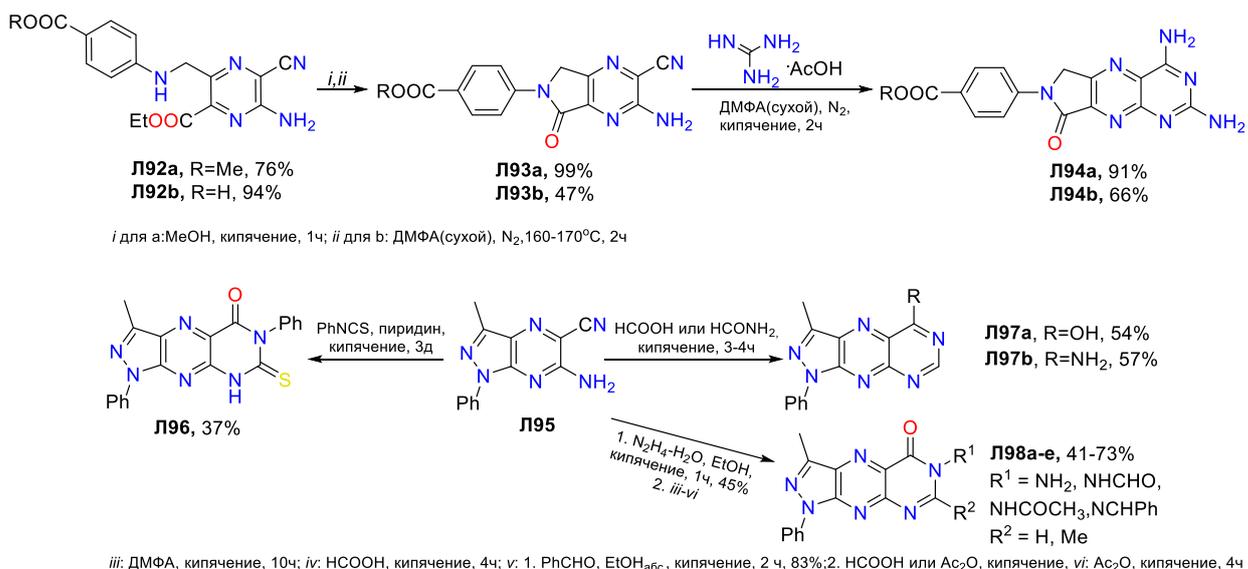


Схема 1.20

Выше упоминался подход (Схема 1.16), в котором оксазинон **Л79** использовался для аннелирования триазольного цикла при реакции с гидроклоридом (тио)семикарбазида. В статье [1] авторы показали, что аналогичный подход также может быть успешно использован для получения пиразоло[4,3-*g*]птеридиновой системы **Л99a-o** при реакции **Л79** с различными *N*-нуклеофилами (Схема 1.21).

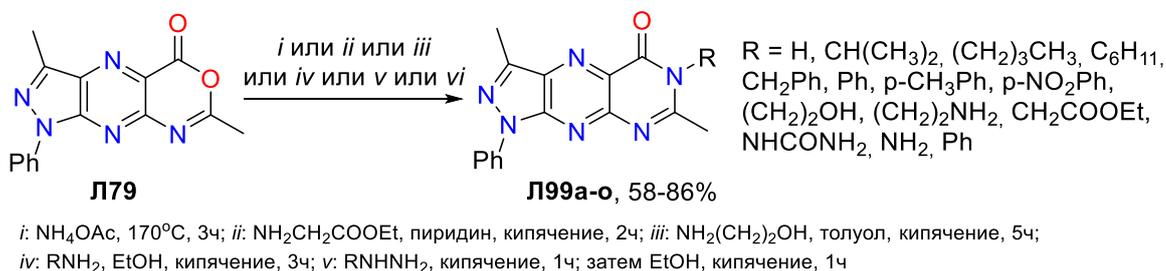


Схема 1.21

Вицинальные диамины являются привилегированными «строительными» блоками для синтеза гетероциклических соединений. Циклизация 2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиримидин-6,7-диаминов **Л100**, полученных восстановлением соответствующих нитропроизводных, с 1,2-дикарбонильными соединениями, была использована Кларком и соавторами в 1971 году для первого получения азоло[*b*]аннелированного птеридина [72] (схема 1.22).

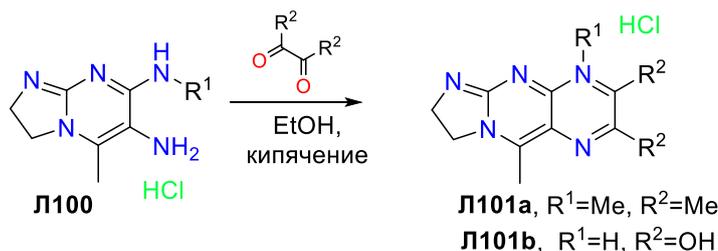


Схема 1.22

Пример синтеза пиразоло[1,5-*a*]птеридиновой системы из орто-диаминов представлен в патенте 2010 года [4] (схема 1.23). Предложенный подход заключался в превращении этил 7-амино-2-метилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилата **Л104**, полученного взаимодействием 3-метил-5-аминопиразола **Л102** с этоксиметиленциануксусным эфиром **Л103**, при его последовательной обработке гидразин-гидратом, а затем нитритом натрия до 7-метил-1,3-дигидро-пиразоло[5,1-*b*]пурин-2-она **Л106**. Его последующий кислотный гидролиз приводил к диамину **Л107**, конденсация которого с соответствующим 1,2-дикарбонильным соединением давала пиразолоаннелированное производное **Л108**. Ряд его последующих превращений, включающих стадии хлордезоксигенирования, кросс-сочетания и расщепления по Габриэлю, позволил получить производное **Л109**, которое авторы позиционировали как ингибитор семейства серин/треониновых протеинкиназ (Akt/PKB) [57].

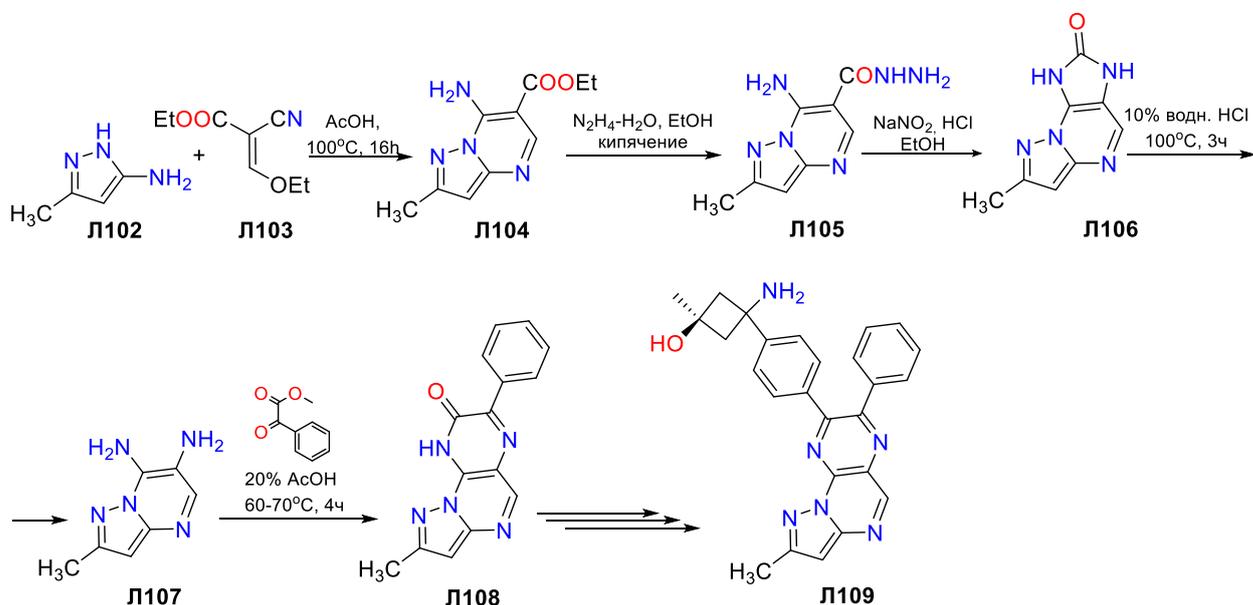


Схема 1.23

Другой пример синтеза пиразоло[1,5-*a*]птеридина с использованием этилендиамина для аннелирования пиразинового цикла был представлен Иватченко и соавторами в 2013 году [5]. При взаимодействии аминопиразола **Л110** с этиловым эфиром 2-хлорацетоуксусной кислоты авторы получили продукт конденсации **Л112**. Его хлордезоксигенирование и последующее замещение атомов галогена в дихлорпроизводном **Л113** приводило к образованию 5,6,9-триметил-2-(метилтио)-3-(фенилсульфонил)-6,7,8,9-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]птеридина **Л114** (Схема 1.24). Соединение **Л114** проявило себя как умеренно активный антагонист 5-НТ₆ рецепторов, которые являются терапевтической мишенью для разработки лекарственных средств с нейротропной активностью [73, 74].

хлорэтил)амино-5-нитропириимидина **Л123**, результатом которого стала смесь из трех продуктов. Первые два соединения представляли собой уже известные **Л120,121**, в то время как третьим продуктом был 4-хлоро-8-(β-хлорэтил)-5,6,7,8-тетрагидроптеридин **Л122**, образование которого предполагалось ранее. Было показано, что последний в растворе EtOH при кипении количественно циклизуется в **Л121** в течение нескольких минут (Схема 1.26) [75].

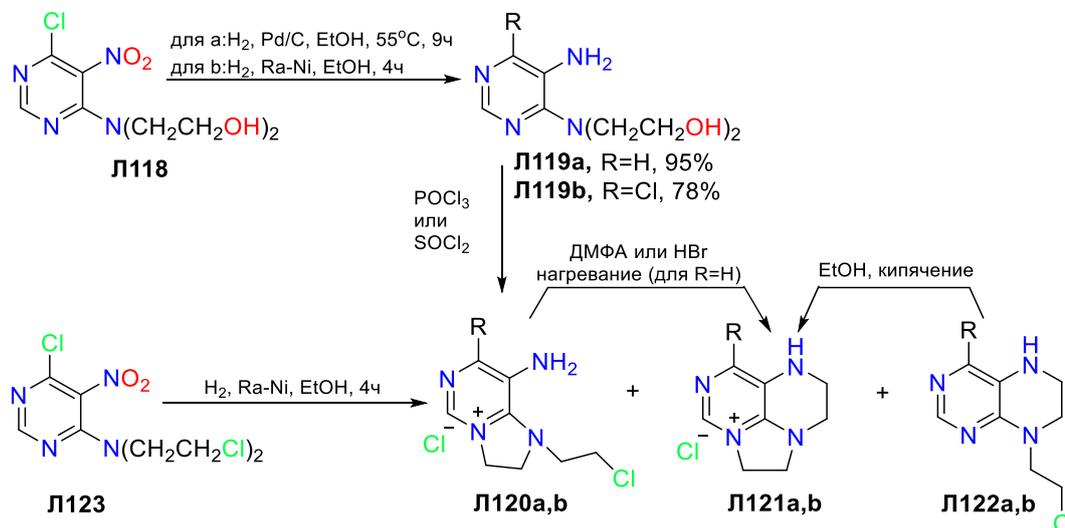


Схема 1.26

Синтез пирроло[*d,e*]птеридинов представлен в литературе только двумя примерами. В первом, превращение соединения **Л124** в производные **Л127а-с** проводили следующим образом: алкилировали 2-(*N,N*-диметиламино)этилхлоридом в условиях межфазного катализа в присутствии гидроксида натрия, полученное соединение **Л125** затем превращалось в гидроксипроизводное **Л126**, которое затем циклизовали в присутствии оксихлорида фосфора (Схема 1.27) [76].

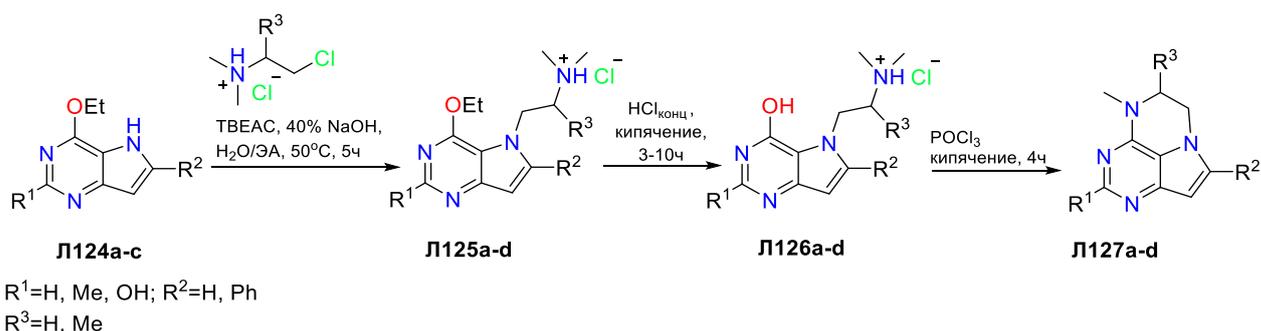


Схема 1.27

Во втором примере, синтез 5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*de*]птеридина **Л127** начинается с 2-хлор-*N*-(2-гидроксиэтил)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амина **Л129**, полученного нуклеофильным замещением хлора в 4-ом положении 2,4-дихлор-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидина **Л128** в реакции с этаноламином. Последующее восстановительное дегалогенирование атома хлора во 2-ом положении приводит к соединению **Л130**. Дальнейшая

циклизация (2-гидроксиэтил)аминопроизводного **Л130** до трициклического соединения **Л127** была осуществлена в условиях реакции Мицунобу (схема 1.28) [77].

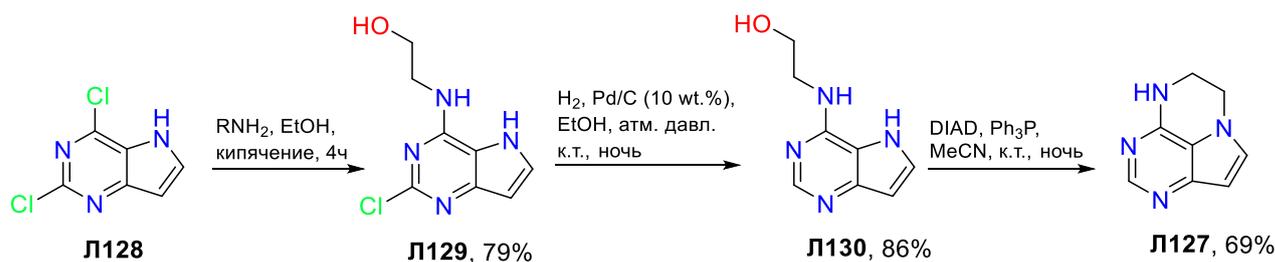


Схема 1.28

1.2.3. Синтезы на основе взаимодействия функционализированных производных ПАГ и пиримидина/пиразина (формирование пиримидинового/пиразинового цикла)

Производные орто-диамино-замещенных пиримидинов активно используются в литературе для одновременного аннелирования пиразинового и азольного/пиррольного цикла. Пример такого аннелирования к 1,3-диметилурацилу **Л131а** в одну стадию, реакцией его 5,6-диамино-производного с гликозидом **Л132** был представлен в статье [78]. (Схема 1.29). Также в ходе взаимодействия вицинальных диаминов **Л131** с метилизатином и бензоизатином могут быть получены соответствующие тетра- и пентациклические производные в виде смесей региоизомеров [79, 80], а конденсация с 4,5-диимино-1,3-диметилимидазолидин-2-оном в уксусной кислоте — эффективный способ получения имидазо[*g*]птеридинов [81].

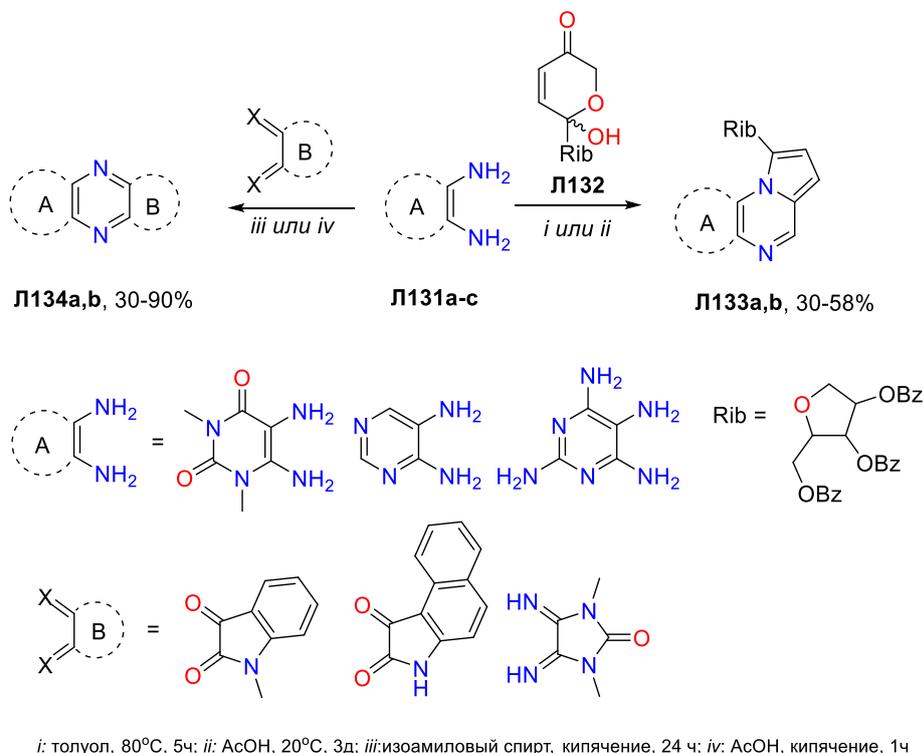


Схема 1.29

Орто-аминонитро соединения также применяются для получения АП [82–84]. Так, реакция Эрлиха-Сакса в условиях микроволновой активации была проведена для получения пиразоло[4,3-*g*]люмазина **Л137** (Схема 1.30) из 4-нитрозо-1-фенил-3-метил-5-аминопиразола **Л135** и барбитуровой кислоты **Л136** [83].

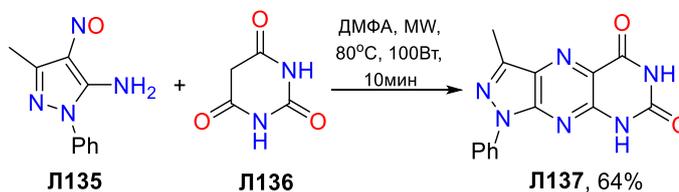


Схема 1.30

В другом примере 6-Амино-5-нитрозоурацил **Л138** реагирует с 2-тиогидантоином **Л139**, приводя к азометину **Л140**, который подвергается циклизации в имидазо[4,5-*g*]птеридин **Л141** при кипячении в основной среде (схема 1.31) [84].

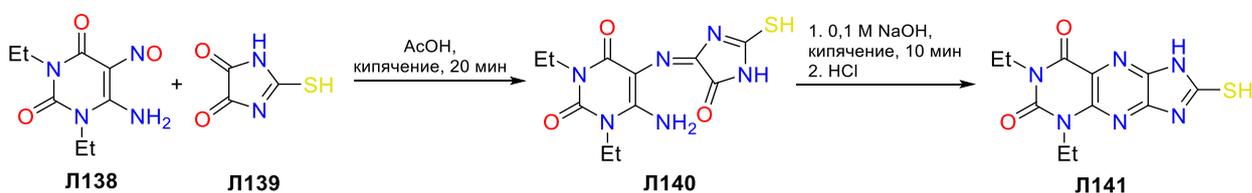


Схема 1.31

Подобный промежуточный азометин образуется при реакции оксадиазинонов **Л142** и **Л143** с карбанионами **Л144,145**, генерируемыми *in situ* при обработке гидридом натрия в ТГФ [85]. Процесс заключается в нуклеофильной атаке карбаниона на атом азота с разрывом связи N-O, элиминировании CO₂ и образовании промежуточных оснований Шиффа **Л146,147**, которые в щелочной среде циклизуются в 1-фенил-3,6,8-триметилпиразоло[4,3-*g*]птеридин-5,7-дион **Л148** (Схема 1.32).

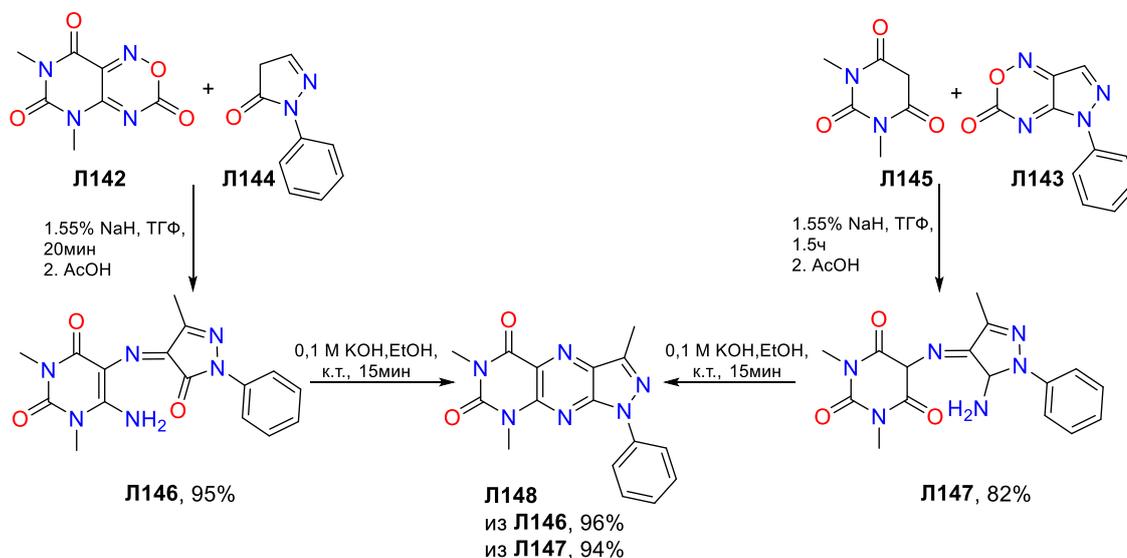


Схема 1.32

Производные, содержащие 2-амино-3-цианопиразиновый фрагмент или его синтетические аналоги, успешно применяются в реакциях циклизации для одностадийного аннелирования пиридинового и азольного циклов (Схема 1.33) [39, 64, 86, 87].

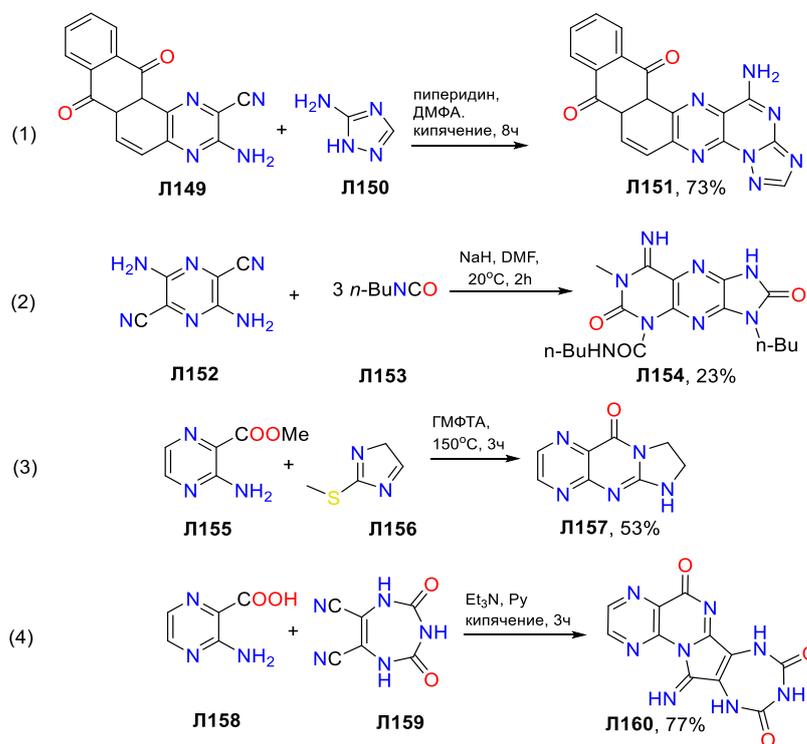


Схема 1.33

Одностадийное аннелирование пиразинового цикла и ПАГ к галоген-производным пиридина представлено в литературе несколькими примерами получения (бенз)имидазо- и пирроло[2,1-*h*]птеридинов (Схема 1.34) [88–90]. В первом случае циклизация 5-нитро-6-хлорпиридинов Л161 с метилен-активным толазолином Л162 приводит к N-оксидным производным имидазо[2,1-*h*]птеридина Л163. Во втором примере показано, что в присутствии каталитического количества CuI (реакция Ульмана) и спартеина, 2-формилпиррол Л165 может быть сконденсирован с о-аминоидопиридином Л164 с образованием замещенного пирролоптеридина Л166.

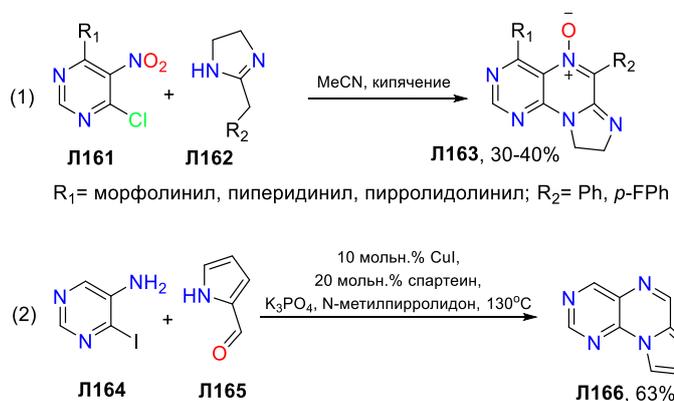


Схема 1.34

Конденсация 2-(алкиламинометил)бензимидазолов **Л167** с 5-бром или 5-бром-5-нитробарбитуровой кислотой **Л168a,b** приводит к бензимидазо[2,1-*h*]птеридинам **Л169**, в случае с нитро-производным реакция идет в две стадии через образование продукта замещения **Л170**, который циклизуется в основных условиях (Схема 1.35) [90].

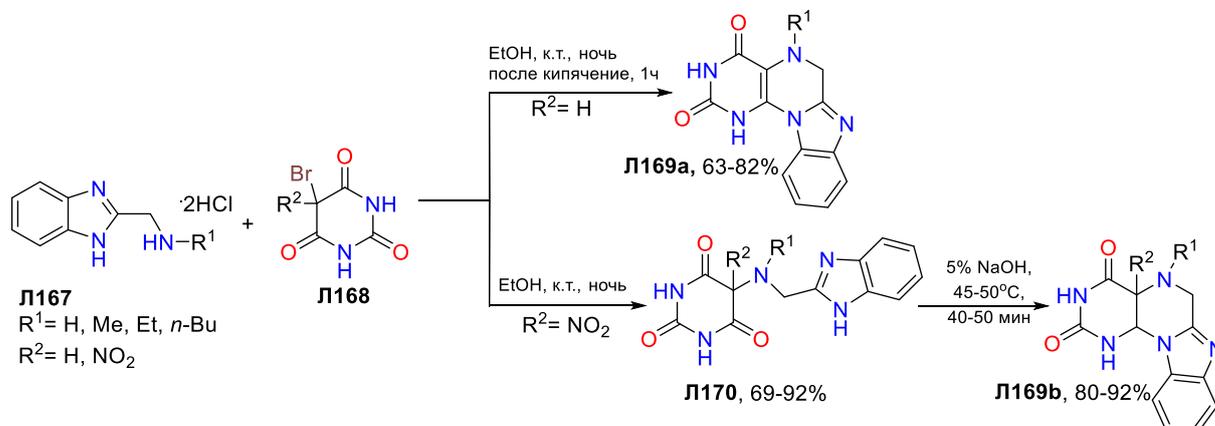
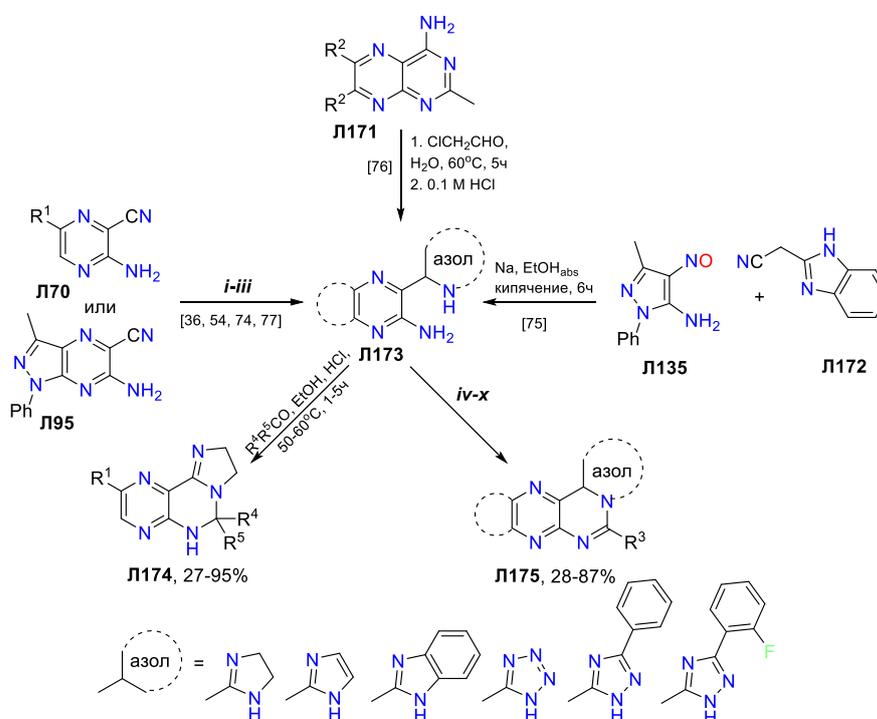


Схема 1.35

Реакция азолилзамещенных аминопиразинов **Л173** с электрофильными источниками одноуглеродного фрагмента является универсальными методом синтеза азоло[с]птеридинов **Л174,175** [55, 71, 91–94]. Наиболее распространенным является построение азольного цикла на основе циано-группы уже знакомых нам 3-аминопиразин-2-карбонитрилов **Л70**, **Л95** и их производных, остальные примеры единичны и представлены на Схеме 1.36.



R¹ = H, Br; R² = H, Me, Et; R³ = H, Me, Et, Ph, OH, SH, ; R⁴, R⁵ = H, Me, Et, Ph, *p*-NO₂Ph

i: RCONHNH₂, Ph₂O, кипячение, 3-6ч; *ii*: этилендиамин, CS₂, 100°C, 6ч; *iii*: NaN₃, NH₄Cl, ДМФА, 100°C, 8ч; *iv*: HC(OEt)₃ или HC(OEt)₂/ДМФА, кипячение, 3-24ч; *v*: CH₃COCl, пиридин, кипячение, 6ч; *vi*: Ac₂O или PhCOCl, Py или Py/ДМФА, кипячение, 3-5ч; *vii*: CS₂, Py, кипячение 6-30ч; *viii*: NH₂COOEt, кипячение, 24ч; *ix*: R³C(OEt)₃, PhMe или CF₃COOH, кипячение, 2-24ч; *x*: HCOOH или AcOH, кипячение, 4ч;

Схема 1.36

Наряду с производными пиразина, азолилзамещенные аминопириимидины также используются в синтезе АП. В данном случае основным подходом к их получению является ароматическое нуклеофильное замещение ПАГ подвижного атома галогена в пириимидиновом цикле (1, 2, 4) (Схема 1.37). В примере (3) введение пиррольного заместителя осуществляли взаимодействием 2,5-диметокситетрагидрофурана с 3,6-дихлорпириимидин-5-амином Л183.

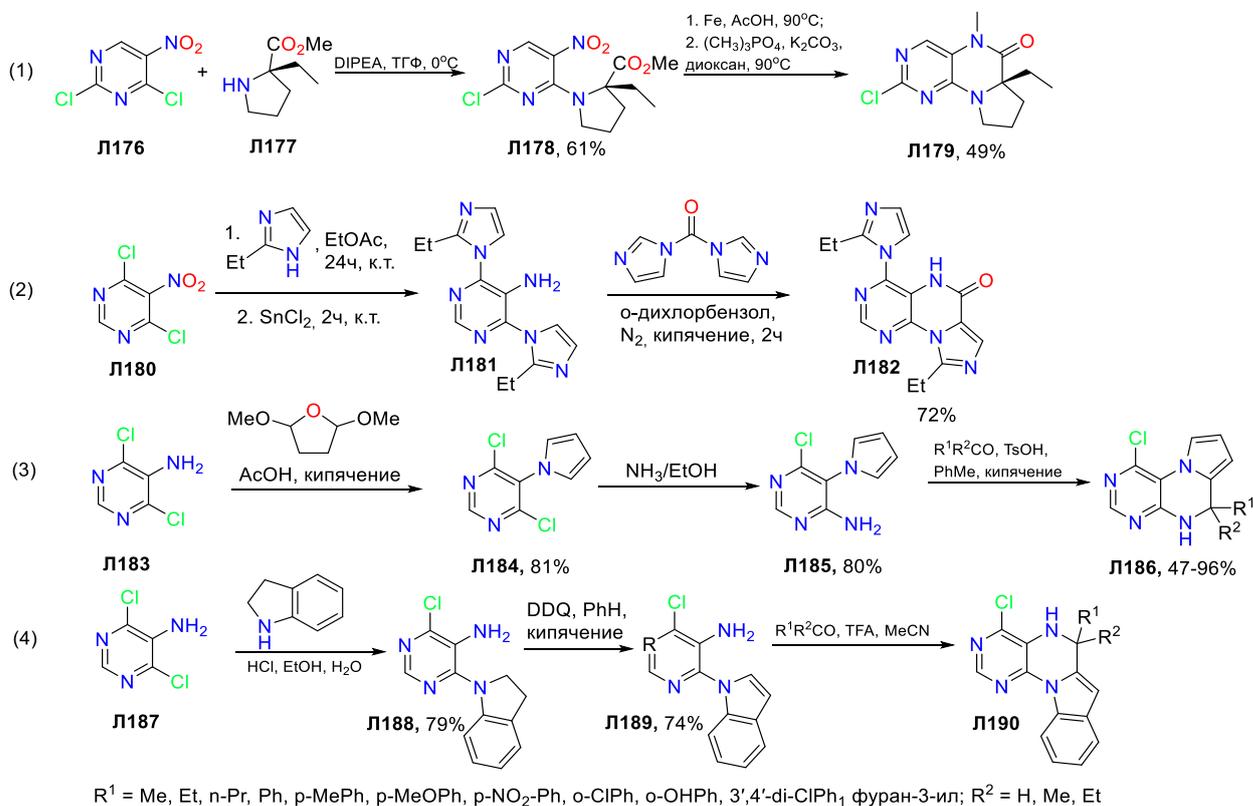


Схема 1.37

В результате, полученные таким образом орто-аминоазолил производные, подвергают дальнейшей гетероциклизации одним из представленных методов. В примере (1) одностадийная внутримолекулярная восстановительная циклизация и алкилирование приводят к пирроло-производному Л179 (Схема 1.63 (1)) [95]. Во втором примере взаимодействие с N,N'-карбонилдиимидазолом позволяет получить соответствующее производное Л182 [96]. Очень эффективная методология построения пирроло[1,2-*f*]- (Л186) и индоло[2,1-*h*]птеридинов Л190 была предложена китайскими химиками (схема 1.37 (3,4)). Механизм аналогичен реакции Пикте-Шпенглера и включает образование иминного интермедиата, его протонирование и электрофильную циклизацию [97, 98].

В продолжении работы по синтезу конденсированных гетероциклов, этим же авторским коллективом были обнаружены тандемная циклизация типа Пикте-Шпенглера и перегруппировка Смайlsa [99]. Взаимодействие аминоальдегида 4-хлор-5-пиррол-1-илпириимидина Л193 с аминами в кислых условиях дает продукты реакции циклизации по типу Пикте-Шпенглера — diazepины I, которые легко подвергаются N-N перегруппировке

Смайлса с образованием новых производных пирроло[1,2-*f*]птеридина **Л194** (Схема 1.38). Авторы отмечают, что реакция чувствительна к электронным эффектам в *орто*-положении ароматических аминов. В дальнейшем предложенная стратегия была расширена на пиримидиновые системы **Л196** способные к O-N перегруппировке [100].

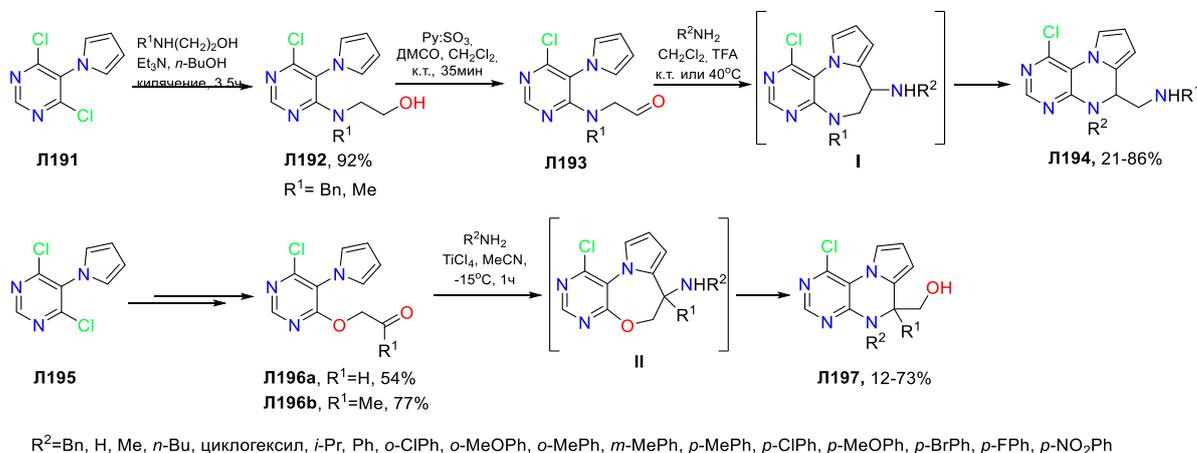


Схема 1.38

Для понимания механизма описанной тандемной циклизации и последующей перегруппировки Смайлса авторы исследовали стереохимию реакции с использованием хирального субстрата **Л200**, который получали в реакционной смеси *in situ* (Схема 1.39). При взаимодействии полученного альдегида **Л200** с различными анилинами в условиях катализа трифторуксусной кислотой была показана предпочтительность образования *цис*-продукта циклизации. Для доказательства протекания реакции через промежуточное образование имина продемонстрирована невозможность получения продукта **Л202d** напрямую через реакцию нуклеофильного замещения в гидроксипроизводном **Л201**. Следующим шагом стало изучение перегруппировки Смайлса. На примере соединения **Л202d** авторы продемонстрировали, что для обоих стереоизомеров, а также для их смеси, перегруппировка ведет к образованию единственного стереоизомера **Л204** и небольшого количества побочного продукта элиминирования **Л203**. Стоит отметить, что скорость протекания реакции для *транс*-изомера выше, чем для *цис*-изомера.

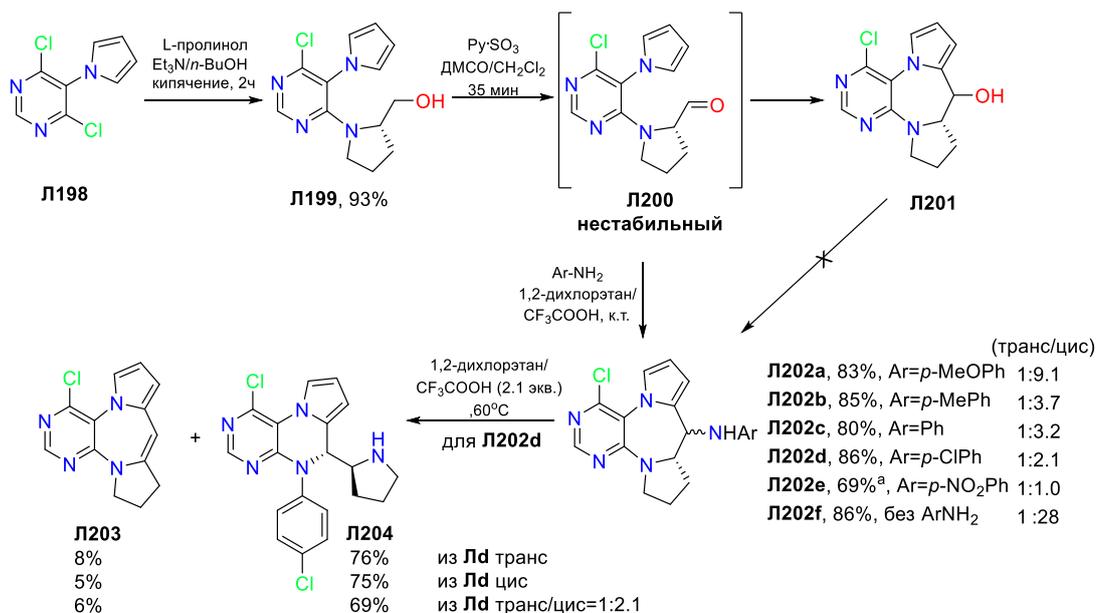


Схема 1.39

Для объяснения данных наблюдений авторы, анализируя молекулярные модели *цис*- и *транс*-изомеров, выдвигают предположение, что *цис*-изомер предварительно превращается в *транс*-изомер через образование карбокатиона **I** (Схема 1.40).

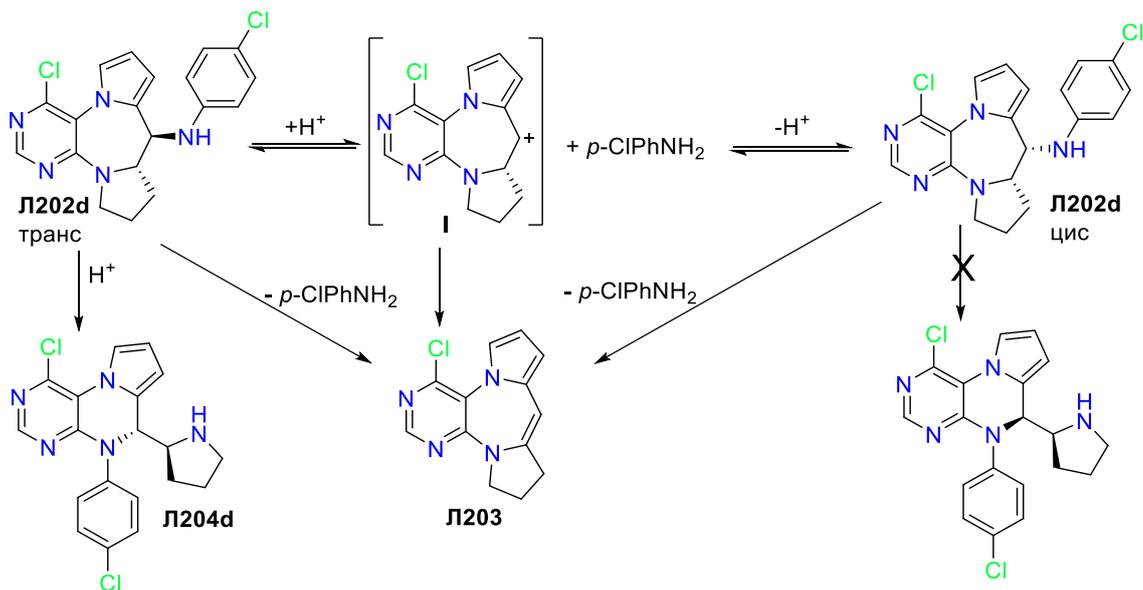


Схема 1.40

Выдвинутая гипотеза была подтверждена конкурентной перегруппировкой стереоизомерной смеси Л202d в присутствии эквивалента *p*-метоксианилина (Схема 1.41), которая показала, что помимо продукта перегруппировки образуется значительное количество продукта обмена анилинового остатка Л202a. Данный факт позволил сделать однозначный вывод о протекании реакции через образование карбокатиона.

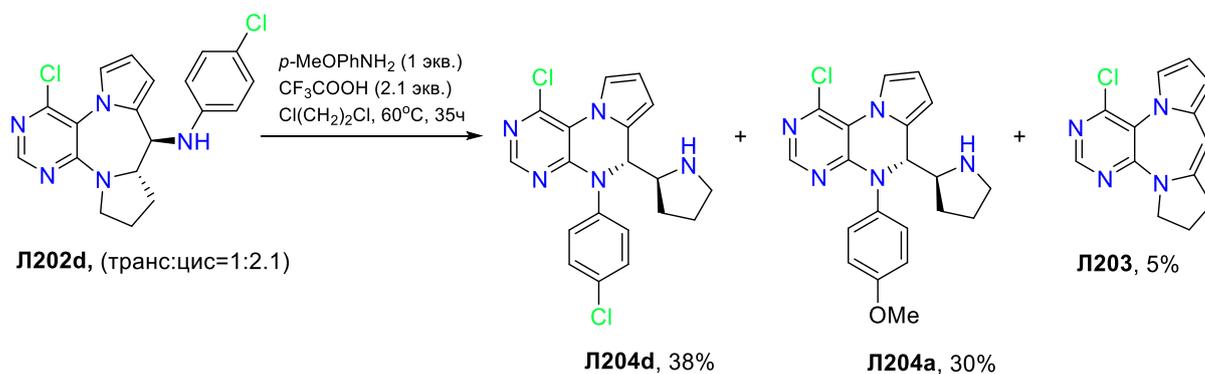


Схема 1.41

Позднее этот же коллектив продемонстрировал осуществимость нуклеофильного замещения и последующей перегруппировки для гидрокси-производных **Л205**, не содержащих второй аннелированный цикл, при взаимодействии с ариламинами в условиях кислотного катализа (Схема 1.42). Авторы отмечают, что для алифатических аминов образование продукта перегруппировки не наблюдалось [101].

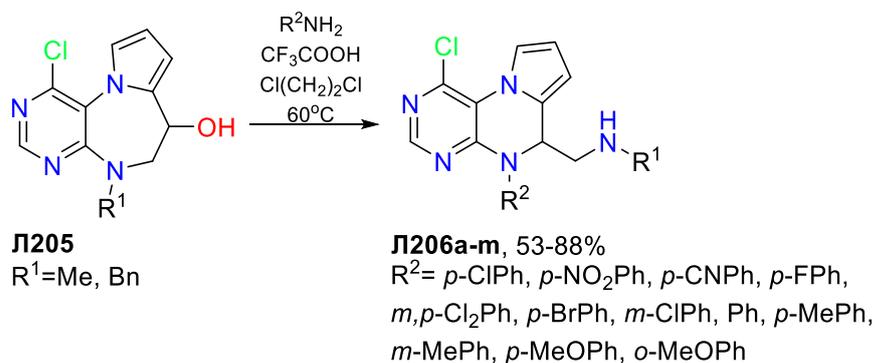


Схема 1.42

Интересный пример одностадийного аннелирования пиримидинового и имидазольного цикла представлен в работе Окавы [102]. Реакцией ранее полученного иминофосфорана **Л207a** с арилизоцианатом посредством межмолекулярной реакции аза-Виттига и последующей гетероциклизации был получен 6-фенилимидазо[2,1-*b*]птеридин-7,10(6*H*,8*H*)-дион **Л208**. (Схема 1.43). В тоже время для производных **Л207b,c**, имеющих проп-2-енильную функцию, данная реакция первоначально приводит к птеридин-4-(3*H*)-онам **Л209a,b**. Имидазо[2,1-*b*]птеридины **Л210a-b** могут быть получены в виде смеси диастереомеров через промежуточный йодониевый катион при обработке **Л209a,b** йодом и гидрокарбонатом натрия в ТГФ при комнатной температуре в течение 1 часа.

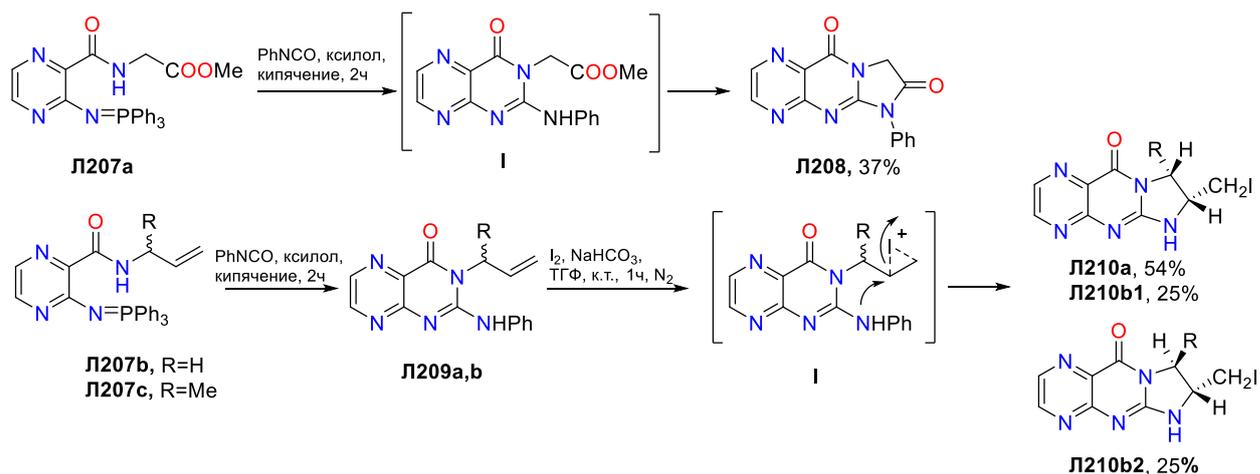


Схема 1.43

В другой работе аллильное производное пиазина **Л211** было использовано для одностадийного синтеза имидазолбензоптеридина **Л212** (Схема 1.44). Авторы провели внутримолекулярную циклизацию соединения **Л211** посредством его взаимодействия с фенилселенил хлоридом в ацетонитриле в присутствии трифторметансульфокислоты и воды [103].

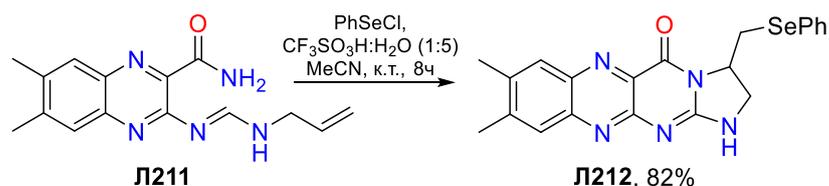


Схема 1.44

1.3. Модификация азолоптеридиновой системы с использованием методологии нуклеофильного замещения водорода

Литературные примеры модификации АП довольно немногочисленны и сводятся к частным случаям модификации птеридиновой или пиррольной/азольной частей молекулы, либо превращениям, не связанным с прямой функционализацией каркаса. Принимая во внимание этот факт, мы решили обсудить способы модификации исключительно консервативной, птеридиновой, части АП и подробно остановиться на литературных примерах, использующих методологию нуклеофильного ароматического замещения водорода.

В целом, примеры основных методов модификации птеридиновой системы фигурировали ранее при обсуждении построения АП. Наиболее важные методы: нуклеофильное замещение легкоуходящих групп (схемы 1.2, 1.6, 1.15 и т.д.); металл-катализируемые кросс-сочетания [104, 105] (схема 1.3); электрофильные реакции по атомам

азота, например, алкилирование [106] (см. схема 1.14); радикальные реакции [107, 108] (Схема 1.2); нуклеофильное ароматическое замещение водорода (схема 1.5)

Среди перечисленных методов нуклеофильное ароматическое замещение водорода (S_N^H) заслуживает отдельного внимания, так как является специфическим и эффективным синтетическим инструментом для прямой С-Н-функционализации π -дефицитных (гетеро)ароматических структур. Преимущества данного метода перед другими современными мощными инструментами модификации молекул, такими как металл-катализируемые кросс-сочетания, заключаются в отсутствии катализа переходными металлами и, в большинстве случаев, необязательности применения легко уходящих групп в структуре исходных субстратов. Более того, при наличии в модифицируемой молекуле нуклеофугных групп (LG) присоединение нуклеофильных реагентов с образованием σ^{LG} -аддуктов происходит медленнее, чем образование σ^H -аддуктов. Обычно реализация стадии присоединения требует соответствующей активации либо нуклеофила, посредством генерирования аниона, либо модифицируемого субстрата. Подобная активация в птеридинах может быть достигнута за счет получения их катионных форм ($C=NH^{+-}$, $C=NR^{+-}$) и N-оксидов ($C=N^+-O^-$). Устойчивость образующихся аддуктов изменяется в широких пределах, большинство аддуктов с азагетероциклами достаточно стабильны и, в определенных условиях, могут быть выделены в индивидуальном виде. Дальнейшее их превращение в продукты нуклеофильного замещения водорода может происходить через окислительный ($S_N^H AO$) или элиминационный ($S_N^H AE$) процессы [109].

1.3.1. Нуклеофильное присоединение к птеридинам: образование σ^H -аддуктов

Предпосылки к применению подхода нуклеофильного замещения водорода для модификации птеридиновой системы были заложены в ряде работ по исследованию нуклеофильного присоединения. Первоначально Альберт и соавторы в 1961 году обнаружили и доказали факт обратимого присоединения воды к гидроксипроизводному птеридина, что послужило отправной точкой для цикла работ, посвященных присоединению различных нуклеофилов к птеридинам [110–127]. Было показано, что производные птеридина образуют ковалентные продукты присоединения с такими нуклеофилами, как амины, бисульфит натрия, доноры Михаэля, спирты, вода, тиофенолы и даже другие птеридины. Во многих случаях авторам удавалось выделить образовавшиеся аддукты, однако направленные попытки дальнейшей ароматизации ими не предпринимались. Положение присоединения зависело от ряда факторов, важнейшие из которых — расположение/тип заместителей, природа нуклеофила и метод активации (Схема 1.45).

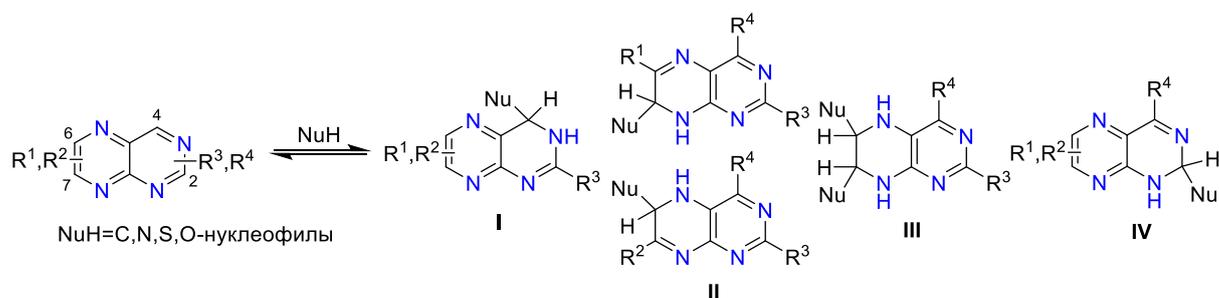


Схема 1.45

Общая тенденция присоединения нуклеофилов сводится к тому, что положение 4 в незамещенном птеридине является кинетически наиболее благоприятным для реакции, однако наличие заместителей в цикле может значительным образом влиять на ее результат. Так, было показано, что наличие гидроксигрупп в одном из двух положений пиразинового цикла способствует образованию продуктов присоединения типа **II** [112, 115]. Конечными продуктами реакции птеридина или его катиона в условиях термодинамического контроля являются ди-аддукты типа **III** [117, 118, 120]. Последние также образуются при наличии заместителя в положении 4 цикла [122]. Заместитель в положении 2 не оказывает значительного влияния на направление атаки [114, 116, 118]. Примеры получения аддуктов типа **IV** в литературе представлены исключительно в случае использования кватернизованных солей птеридиния [128].

В работе Казанцевой и соавторов [128] было показано, что изомерные кватернизованные соли алкил птеридиния **Л213,214** легко присоединяют N, O-нуклеофилы по соответствующим активированным положениям C₂(**I**) и C₇(**II**), а в случае с этиламином происходит присоединение по обоим положениям пиразинового цикла с образованием ди-аддукта **III** (Схема 1.46) Продукты присоединения оказались нестабильны, но фиксировались в спектрах ЯМР реакционной смеси при низких температурах.

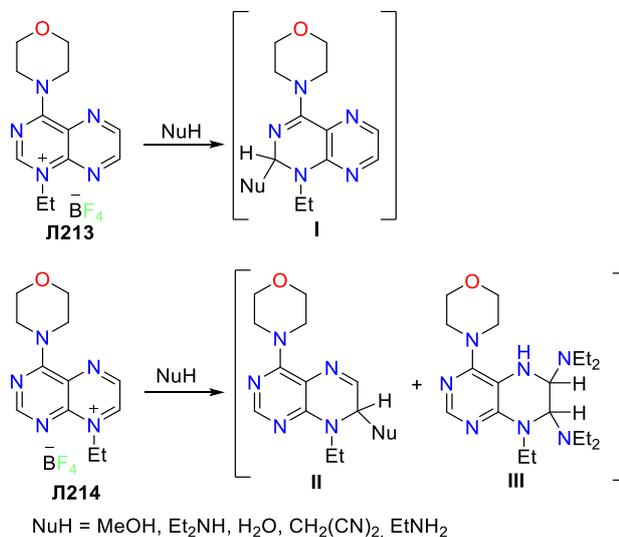


Схема 1.46

В продолжение исследования реакционной способности четвертичных солей птеридиния авторы продемонстрировали, что взаимодействие 2-морфолино-4-метил-8-этилптеридиний борфторида **Л24** с 1,3-динуклеофилами приводит к образованию аннелированных пиррольного **Л25** и имидазольного **Л215** бис-аддуктов птеридина, которые оказались стабильны и были выделены с высокими выходами (Схема 1.47) [35].

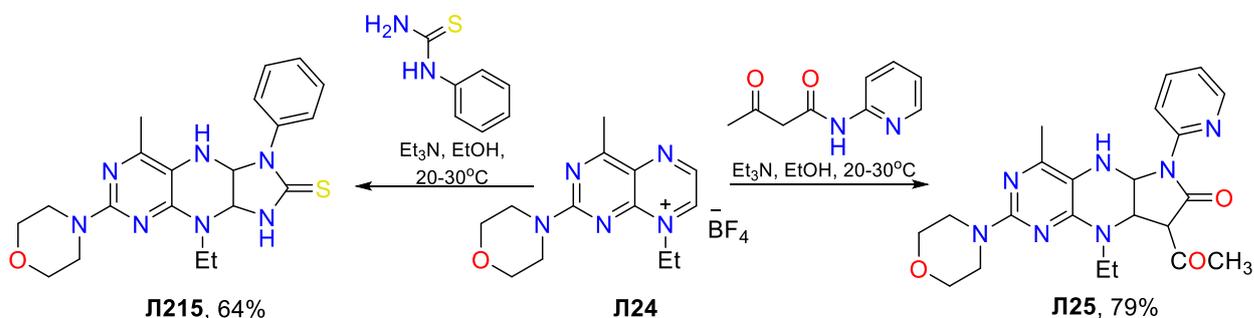
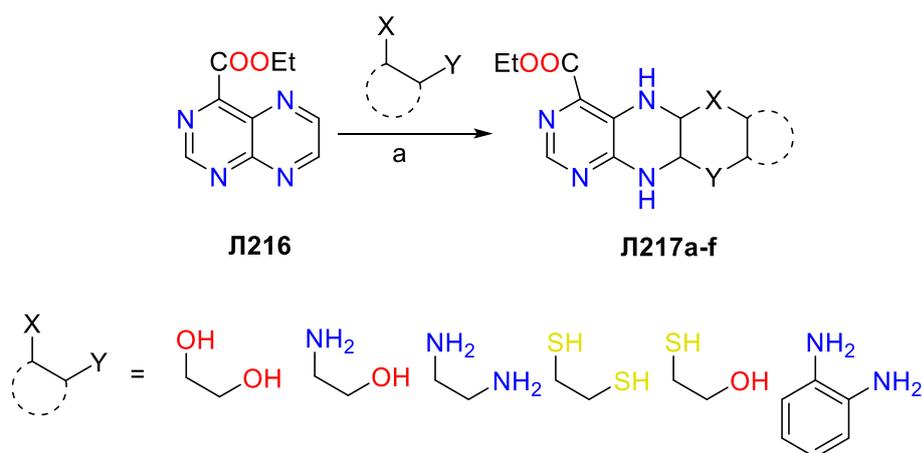


Схема 1.47

Образование подобных устойчивых бис-аддуктов **Л217a-f** также было продемонстрировано в реакции неактивированного этил птеридин-4-карбоксилата **Л216** с 1,4-динуклеофилами (Схема 1.48) [127].



a: Реакция с этиленгликолем проводилась в условия активации HCl, в отсутствии кислоты продуктом реакции был диаддукт(1:2)

Схема 1.48

Интересным примером является взаимодействие птеридина **Л218** с СН-активными соединениями, содержащими ацетильный фрагмент, приводящее к стабильным бис-аддуктам птеридина **Л219a-c** при наличии свободного 4-ого положения цикла [125]. (Схема 1.49)

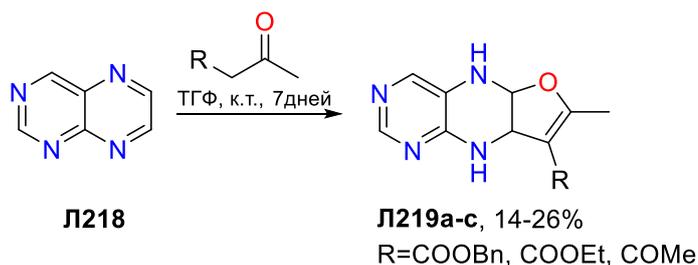


Схема 1.49

Несмотря на базу для развития подхода нуклеофильного ароматического замещения водорода в птерицидиновой системе, заложенную исследователями при изучении образования σ^H -аддуктов, в настоящее время применение S_N^H методологии в птерицинах пока не нашло широкого применения и ограничивается единичными литературными примерами.

Как упоминалось ранее, вторым этапом получения продуктов реакции S_N^H является ароматизация образующихся на первой стадии σ^H -аддуктов, которая может происходить через окислительное или элиминационное удаление формального гидрид-аниона из гетероциклической системы.

1.3.2. Окислительное нуклеофильное замещение водорода в птерицинах

Окислительный метод ароматизации аддуктов является наиболее распространенным, и в этом случае успех реакции зависит от правильного выбора окислительного агента. Часто, особенно при кислотной активации субстрата, в роли окислителя может выступать кислород воздуха, что достаточно удобно из-за необязательности выделения промежуточных аддуктов. В прочих случаях исследователям предоставлен широкий выбор окислителей органической и неорганической природы.

Примером реакции S_N^H , в которой в качестве окислителя выступает кислород воздуха, может послужить работа Ю. А. Азева и соавторов [129], где взаимодействием 1,3-диметиллюмазина **Л220** с рядом π -избыточных C-нуклеофилов в уксусной кислоте были получены продукты нуклеофильного замещения водорода **Л221a-d** с умеренными выходами (Схема 1.50).

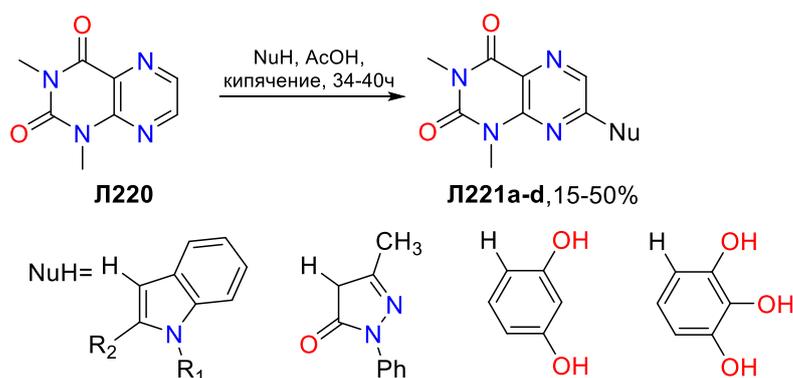


Схема 1.50

Другим примером является реакция птеридин-4-она **Л222b** с кумаринами **Л223a-f** в трифторуксусной кислоте, напрямую приводящая к образованию окисленных продуктов S_N^H **Л225ba-bf** (Схема 1.51). В то же время, реакция родственного птеридин-4,6-диона **Л222a** в подобных условиях протекает с образованием устойчивых дигидроаддуктов **Л224aa-af**, последующее окисление которых позволяет получить соответствующие ароматические

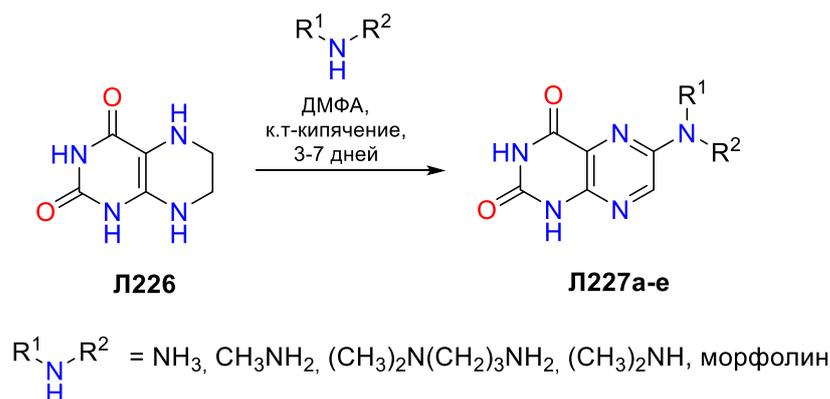


Схема 1.52

Важный прорыв в этой области был совершен Ван дер Пласом в 1981 году [133]. Он предложил удобный подход гомогенного окислительного аминирования тетразинов в растворе жидкого аммиака или алифатических алкиламинов в присутствии перманганата калия при пониженных температурах. Данная методика получила широкое распространение для модификации *p*-дефицитных систем, поскольку открыла перспективы достаточно мягкого прямого аминирования субстратов, содержащих лабильные группы. Позднее, под его руководством, было опубликовано несколько работ, относящихся к аминированию замещенных птерицинов [134–136]. Суммарный результат этих работ проиллюстрирован на схеме 1.53. Окислительное аминирование птерицинов **Л228a-c**, содержащих различные заместители, было успешно проведено с выходами ключевых продуктов от умеренных до высоких. Внимание заслуживает тот факт, что в этих условиях атом хлора в позиции 2 остается интактным и не претерпевает нуклеофильного замещения.

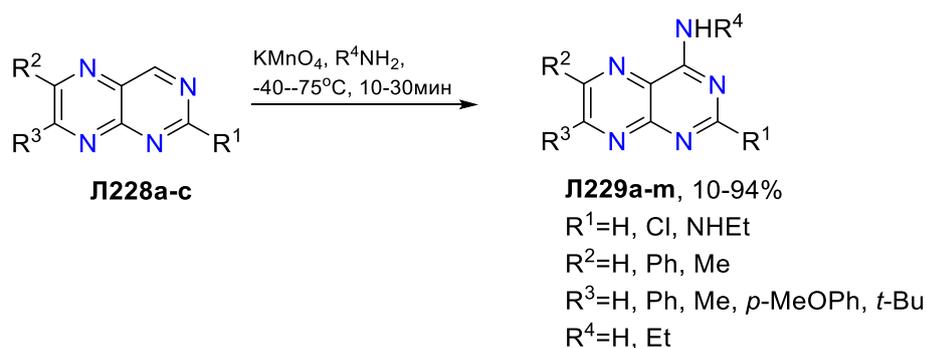


Схема 1.53

Несмотря на многочисленные достоинства метода, предложенного ван дер Пласом, он все же обладает существенными недостатками. Первый — использование вводимого в реакцию амина в качестве растворителя, что делает возможным применение исключительно жидких и недорогих аминов. Второй — ограниченная растворимость или полная нерастворимость перманганата калия во многих аминах. Для преодоления этих недостатков в качестве альтернативы KMnO_4 для окислительного аминирования в работах Гулевской А.В. и

Пожарского А.Ф. был предложен комплекс перманганата серебра с пиридином ($\text{AgPy}_2\text{MnO}_4$), который достаточно прост в получении и отлично растворяется в аминах, а также во многих органических растворителях.

Так, например, с использованием $\text{AgPy}_2\text{MnO}_4$ удалось ввести трет-бутиламин, пиперидин и морфолин в 7-положение молекулы 1,3-диметиллюмазина **Л230** (Схема 1.54), в то время как использование KMnO_4 ограничивалось его плохой растворимостью в представленных аминах [137].

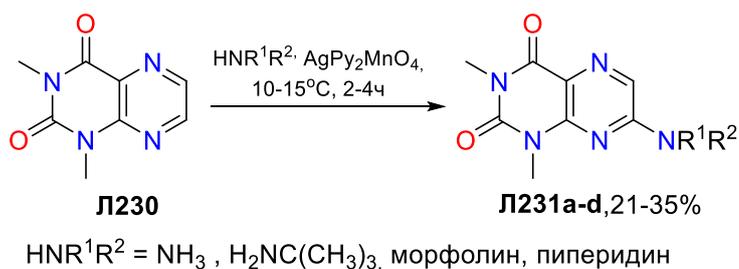


Схема 1.54

Этот же авторский коллектив впоследствии провел сравнение двух окислителей для реакции аминирования 1,3-диметилптеридин-2,4,6-(1*H*,3*H*,5*H*)-триона **Л232a** первичными и вторичными алкиламинами с образованием 7-алкиламинопроизводных **Л233a-k** (Схема 1.55). Комплекс $\text{AgPy}_2\text{MnO}_4$ в большинстве случаев обеспечивал лучшие выходы ключевых продуктов. Исключениями стали продукты алкилирования **Л232a** пропиламином или трет-бутиламином, которые авторам не удалось выделить, несмотря на полную конверсию исходного соединения. Дополнительный эксперимент по окислительному аминированию метил-производного **Л232b**, в котором невозможна таутомерия и образование анионной или лактимной формы, позволил сделать вывод, что азинон **Л232a** также вступает в реакцию в виде нейтральной лактамной формы [138].

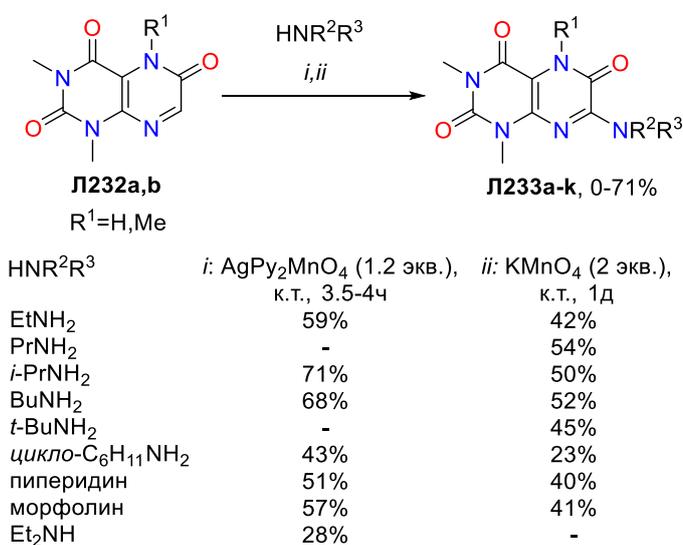


Схема 1.55

Пример получения пирроланнелированного птеридина с помощью окислительного аминирования 6-(алкин-1-ил)люмазинов **Л17a,b** первичными алкиламинами с использованием $\text{AgPy}_2\text{MnO}_4$ (схема 1.56) был представлен [37] ранее (см. схему 1.3).

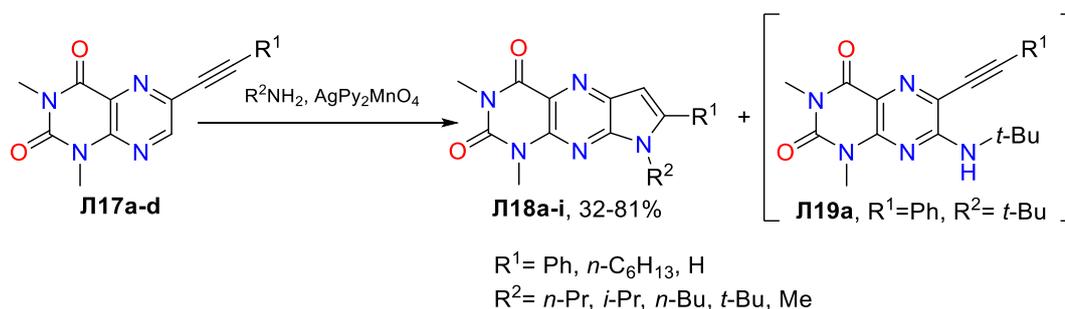


Схема 1.56

1.3.3. Элиминационное нуклеофильное замещение водорода в птеридинах

Второй тип реакций $\text{S}_\text{N}^\text{H}$ базируется на элиминационном пути трансформации σ^H – аддуктов. В этом случае предполагается, что удаление двух электронов происходит с помощью вспомогательной анионной группы, которая присутствует в структуре модифицируемого субстрата (кине-, теле-замещение) или используемого нуклеофила (викариозное нуклеофильно замещение).

N-оксиды птеридинов являются отличным примером включения вспомогательной группы в молекулу субстрата, что позволяет, например, легко провести аминирование в 6-положение 1,3-диметиллюмазин-5-оксида **Л234** вторичными аминами с количественными выходами (Схема 1.57) [139].

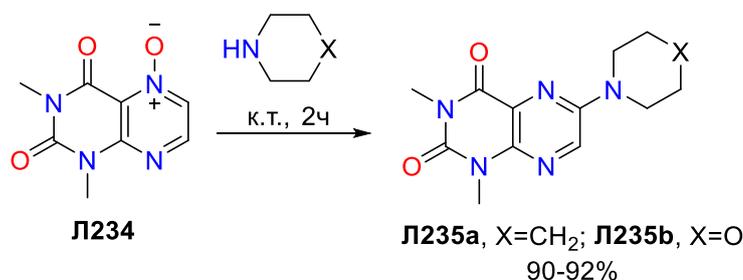


Схема 1.57

Присоединение происходит в α -положение к атому азота N-оксидной группы, что дает возможность направлять функционализацию в нужное положение пиразинового цикла посредством получения соответствующих N-оксидных производных. Примером функционализации 7-ого положения служит взаимодействие птерин-8-оксида **Л236** с этилцианоацетатом или 2,4-диаминоптеридина **Л238** с пирролидином [140] (Схема 1.58).

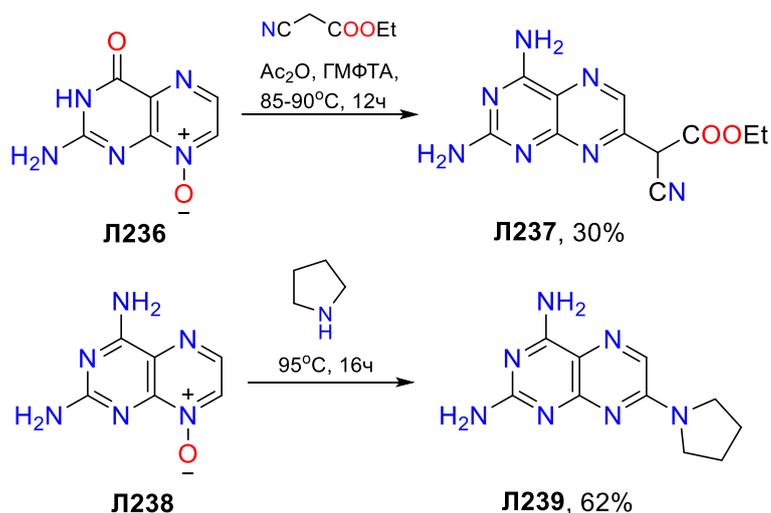


Схема 1.58

Впоследствии была предпринята попытка ввести представленные N-оксиды **Л236** в классическую для подобных систем перегруппировку Катады. Их обработка смесью трифторуксусная кислота/трифторуксусный ангидрид и последующий щелочной гидролиз, к удивлению авторов, приводили к образованию ксантоптерина **Л240** вместо ожидаемого классического продукта — изоксантоптерина (Схема 1.59). Была выдвинута гипотеза, что подобное преобразование объясняется образованием интермедиата **II**, который претерпевает аллильную перегруппировку, обусловленную, вероятно, значительным гетеролизом N-трифторацетильной связи. 2,4-Диаминоптеридин-8-оксид также подвергается подобному превращению, но в более жестких условиях и с выходом 63%.

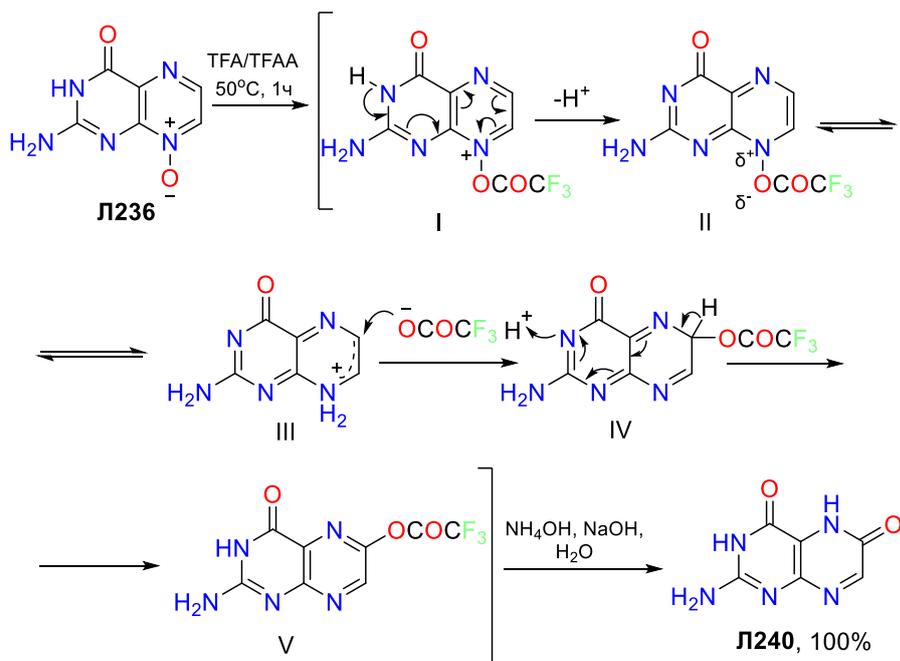


Схема 1.59

В другой работе этот же авторский коллектив расширил сферу применения предложенной β -перегруппировки птеридин-N-оксидов **Л236**, таким образом, их реакцией с

ацетилхлоридом в трифторуксусной кислоте были получены функциональные 6-хлорпроизводные **Л241a,b** (Схема 1.60) [141].

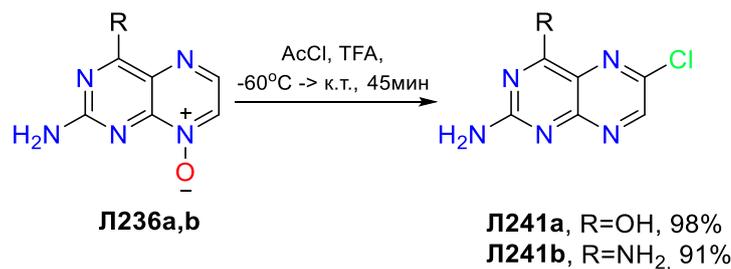


Схема 1.60

Еще одним интересным превращением N-оксидов птеридинов **Л242** является их взаимодействие с электрон-дефицитными диполярфилами **a-c**, и, хотя оно происходит по механизму 1,3-диполярного циклоприсоединения, единственный образующийся продукт **Л243** является результатом замещения водорода (Схема 1.61). Авторы отмечают, что реакции с другими диенофилами, такими как енамины, енольные эфиры, алкены и алкины давали сложные смеси и не исследовались. Так как не удалось зафиксировать промежуточный изоксазол и получить информацию о эндо/экзо-селективности реакции, региоселективность присоединения была предсказана полуэмпирическими расчетами на примере реакции с метилакрилатом **a** [142].

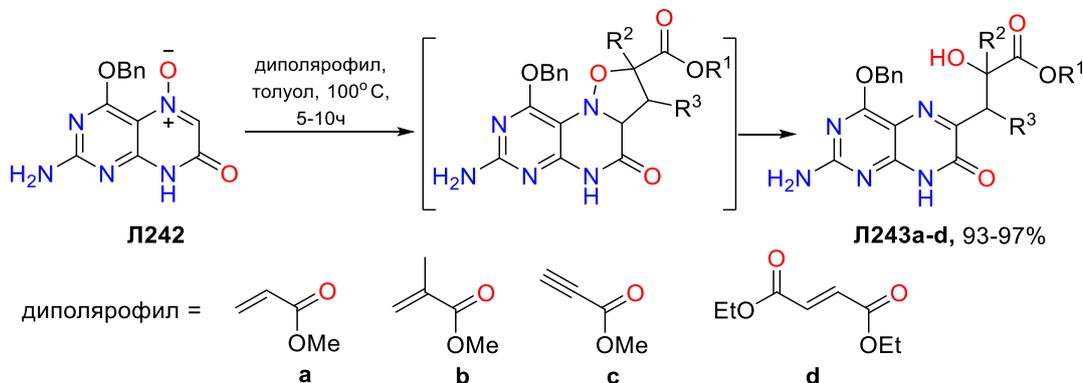


Схема 1.61

Использование подхода викариозного нуклеофильного замещения, широко освещенного Макошей для нитроароматических соединений [143, 144], в птеридинах встречается всего в двух работах. Суть данного подхода сводится к использованию нуклеофилов, содержащих уходящую группу при нуклеофильном центре, что позволяет получать продукты замещения посредством β -элиминирования, без использования окислителя. Первоначальные попытки использования данной методологии в незамещенном птеридине были безуспешны из-за его недостаточной стабильности в сильноосновных средах. Впоследствии авторами были получены более стабильные 7-метил и 7-фенил производные **Л244a,b**. Их взаимодействие с вторичными карбанионами хлорметил-пара-толил и

хлорметил-трет-бутил сульфонов, а также трет-бутил хлорацетата **Л245** протекало гладко с образованием продуктов замещения по 4-ому положению цикла **Л246** (Схема 1.62) [145].

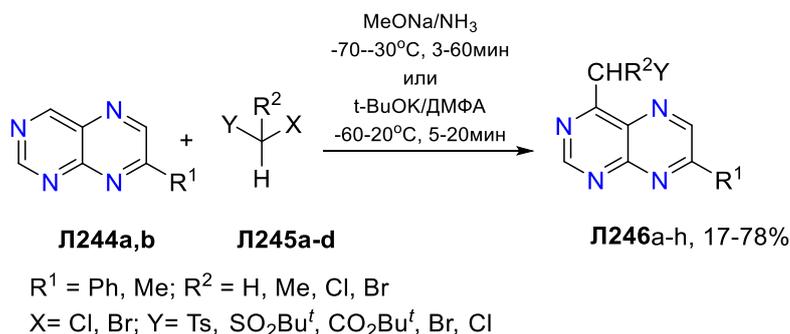


Схема 1.62

В случае реакции с трет-бутил хлорацетатом полученный продукт существовал предпочтительно в N-протонированной таутомерной форме с экзо-циклической двойной связью **Л246с'** (Схема 1.63).

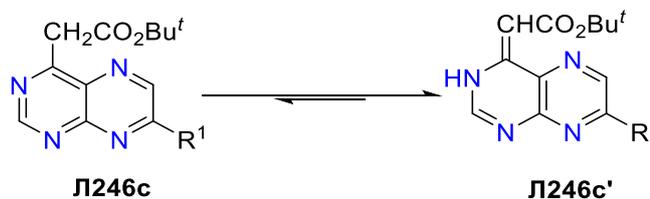


Схема 1.63

Реакция птеридинов **Л244a,b** с бромформом и хлороформом в жидком аммиаке в присутствии метоксида натрия приводила к образованию σ^H -аддуктов. При присоединении трихлорметил-аниона к птеридину **Л244b** образуется C-6 аддукт **Л247b**, в то же время реакция с птеридином **Л244a** приводит к смеси двух изомерных C-4 аддуктов **Л247a/Л247a'** в соотношении 1:4 (Схема 1.64). Реакция с бромформом для **Л244a** протекает подобным образом, но соотношение образующихся изомеров смещается в сторону изомера **Л247a**. Обработка изомерных смесей трет-бутилатом калия в смеси ДМФА/ТГФ позволяет получить продукты **Л246** (Схема 1.62), которые также могут быть получены напрямую при изначальном проведении реакции с трет-бутилатом калия в смеси ДМФА/ТГФ.

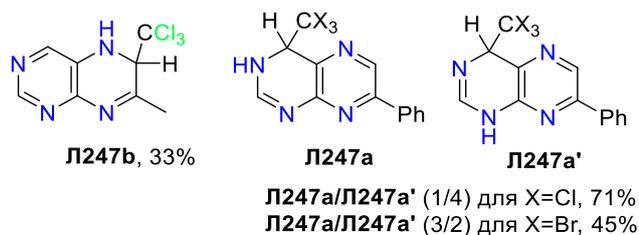


Схема 1.64

Другим примером викариозного нуклеофильного замещения водорода в птеридинах является получение тиофенаннелированных птеридинов **Л250a,b** при взаимодействии их

дибромвинилпроизводных **Л249a,b** с тритиокарбонатом [37]. Предположительно, механизм реакции заключается в сопряженном присоединении тритиокарбонат-аниона с последующей нуклеофильной атакой атома серы по положению 7 птеридиновой системы, способствующей последовательному или одновременному отщеплению сероуглерода и бромид-аниона и окончательной реароматизации системы за счет элиминирования бромоводорода (Схема 1.65) [146].

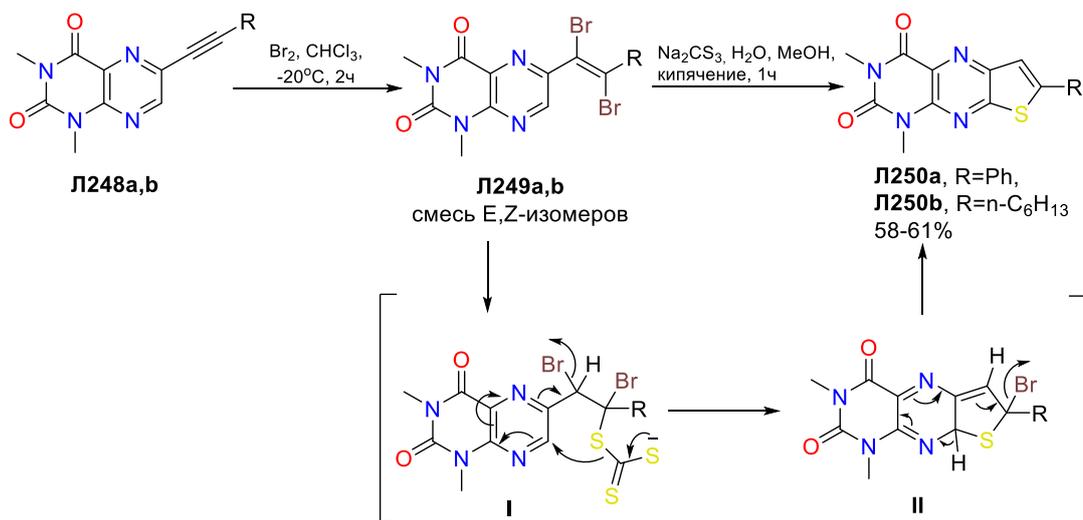


Схема 1.65

ГЛАВА 2. Обсуждение результатов

В данном разделе работы представлены результаты разработки новых методов синтеза и модификации азолоаннелированных птерицинов. Первая часть посвящена синтезу ранее неописанных азолопиримидин-6,7-диаминов — универсальных билдинг-блоков для построения гетероароматических систем, в том числе и азоло[*a*]птерицинов. Во второй части исследована реакционная способность полученных вицинальных диаминов в реакциях гетероциклизации. В третьей части представлены методы модификации полученных азолоптерицинов с использованием методологии нуклеофильного замещения водорода. В четвертой и пятой частях отражены результаты изучения физико-химических свойств и биологической активности синтезированных соединений.

2.1. Новые подходы к азолопиримидин-6,7-диаминам

Первоначально рассматриваемый подход к ключевым диаминам заключался в получении азолопиримидин-7-аминов из соответствующих аминоазолов, их нитровании и последующем восстановлении нитрогруппы в образующихся 6-нитропроизводных (Схема 2.1).

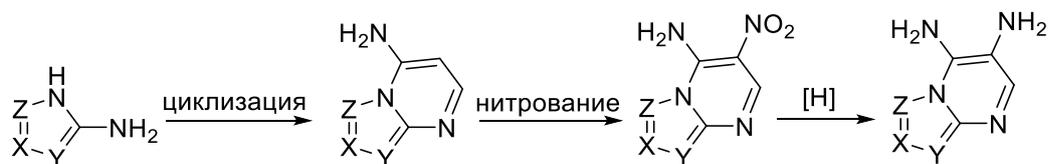
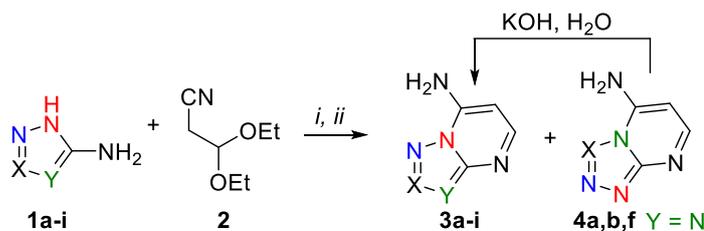


Схема 2.1

На первом этапе для получения азолопиримидин-7-аминов было изучено взаимодействие ряда аминоазолов **1a-i** с коммерчески доступным 3,3-диэтоксипропионитрилом **2** в качестве бис-электрофила. Для выбора оптимальных условий синтеза было исследовано взаимодействие ацетала **2** с аминоазолами **1a-h** в различных растворителях. Установлено, что проведение реакции в уксусной кислоте сопровождается частичным ацелированием исходных аминоазолов **1**, что существенно снижает выход целевых продуктов. Система пиридин-уксусная кислота также оказалась непригодна. Лучшие результаты были получены при проведении синтеза в диметилформамиде, этаноле и диоксане (выходы продуктов сопоставимы). По данным ^1H ЯМР спектров установлено, что для соединений **1a,b,f** реакция проходила нерегиоселективно и наряду с ожидаемыми продуктами **3** образуются изомерные азоло[4,3-*a*]пиримидины **4a,b,f**. (Схема 2.2)



	соотношение продуктов**	
a: X=CH, Y=N; 71%*	1	19
b: X=C-SMe, Y=N; 86%*	19	1
c: X=C-CF ₃ , Y=N; 65%	1	-
d: X=C-(тиофен-2-ил), Y=N; 83%	1	-
e: X=C-(фуран-2-ил), Y=N; 68%	1	-
f: X=C-CH ₃ , Y=N; 60%*	2	3
g: X=CH, Y=C-COOEt; 88%	1	-
h: X=CH, Y=C-CN; 83%	1	-
i: X=Y=N; 67%	1	-

Для **a** *i* = EtOH, HCl, кипячение, 3 ч

Для **b-h** *ii* = диоксан, HCl, кипячение, 2,5-3 ч

*выход указан для продуктов **3**, полученных после основной обработки смесей и перегруппировки изомера **4**

**установлено на основании данных ЯМР спектроскопии

Схема 2.2

С аминазолами **1a** и **1f** региоизомерные продукты **4a,f** преобладали в реакционной смеси, их содержание составляло 95% и 60%, соответственно, а для соединения **1b** доля изомера **4b** была около 5% (соотношение продуктов установлено на основании данных спектров ¹H ЯМР). Мы предположили возможность осуществления перегруппировки Димрота одного из полученных компонентов смеси в термодинамически наиболее устойчивый изомер. Действительно, как было показано, обработка смесей **3a,4a** и **3f,4f** водным раствором KOH (~2%), а для смеси **3b,4b** водно-спиртовым раствором KOH (1%) сопровождалась перегруппировкой Димрота [4,3-*a*]-изомеров **4** в продукты **3a,b,f**, что позволило получить их в качестве индивидуальных соединений.

В литературе способность к перегруппировке Димрота описывается как общее свойство азаиндолизинов, заключающееся в перестановке двух гетероатомов циклической системы, которая происходит, как правило, в основных или кислых условиях [147, 148]. Предполагаемый механизм перегруппировки представлен на рисунке 2.1. Начальная стадия реакции, катализируемой основанием, включает нуклеофильную атаку гидроксид-иона в положение 5 с последующим раскрытием пиримидинового цикла, таутомеризацией образующегося интермедиата и его рециклизацией.

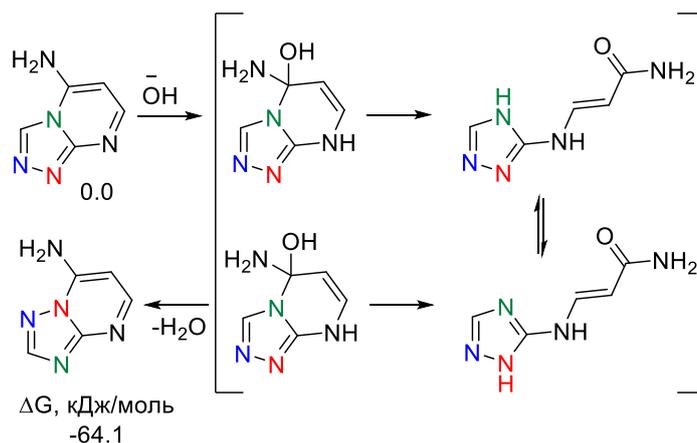


Рисунок 2.1 – Предполагаемый механизм перегруппировки, катализируемой основанием

Данные квантово-химических расчетов подтверждают большую стабильность [1,5-*a*]-изомера. Расчет свободной энергии Гиббса был выполнен для оптимальных геометрий изомеров **3a** и **4a**, оптимизацию проводили с использованием функционала B3LYP с дисперсионными поправками Гримме D3 и базисным набором def2-TZVP без учёта влияния окружения (приложение 3, рисунок 1, таблицы 1, 2).

Строение синтезированных соединений подтверждается данными спектров ЯМР, ИК и элементного анализа. В ИК спектрах соединений **3a-i** имеются характерные полосы поглощения аминогруппы в области 3210-3430 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹H всех соединений присутствуют уширенный синглет двух протонов аминогруппы в области 7.9-8.5 м.д., два дублета пиримидиновых протонов Н-5 и Н-6 в области 8.0-9.0 м.д. и 6.2-6.7 м.д., соответственно, а также сигналы, характерные для азольной части молекулы.

Вначале для доказательства строения региоизомерных продуктов, а также протекания перегруппировки Димрота были использованы корреляционные методы ¹H-¹³C HSQC и ¹H-¹³C HMBC на примере выделенных в индивидуальном виде соединений **3a** и **4a**. Ключевые взаимодействия в спектрах соединений **3a**, **4a** наглядно изображены на рисунке 2.2. Как видно из рисунка полученные данные не позволяют достоверно соотнести структуры полученных соединений из-за схожести наблюдаемых спин-спиновых взаимодействий. Подробное обсуждение спектров представлено ниже.

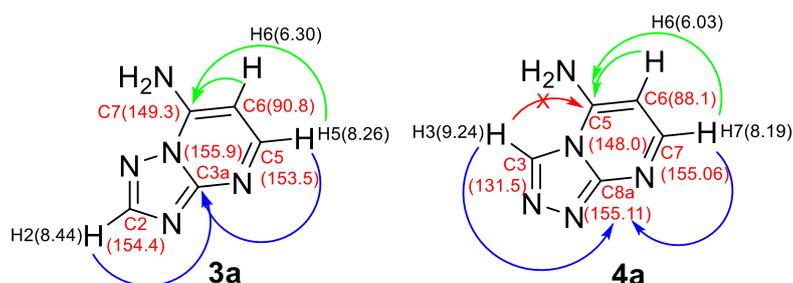


Рисунок 2.2 – Ключевые взаимодействия в спектрах ¹H-¹³C HSQC и ¹H-¹³C HMBC соединений **3a** и **4a**

В спектре ^1H - ^{13}C HSQC [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-амина (**3a**) однозначно установлено положение сигналов атома углерода C-2 (154.4 м.д.), имеющего корреляционный пик с единственным синглетом H-2 (8.44 м.д.); C-6 (90.8 м.д.), который соответствует более сильнопольному сигналу из-за донорного влияния аминогруппы; C-5 (153.5 м.д.) положение которого было выявлено методом исключения. С помощью спектра ^1H - ^{13}C HMBC (рисунок 2.3) установлено положение сигнала атома C-7 (149.3 м.д.), который имеет кросс-пики с сигналами протонов H-5 (8.26 м.д.) и H-6 (6.30 м.д.); сигнала узлового атома C-3a, который имеет кросс-пики с сигналом триазольного протона H-2 (8.44 м.д.) и пиримидинового H-5 (8.26 м.д.), что не противоречит структуре, представленной на рисунке 2.2.

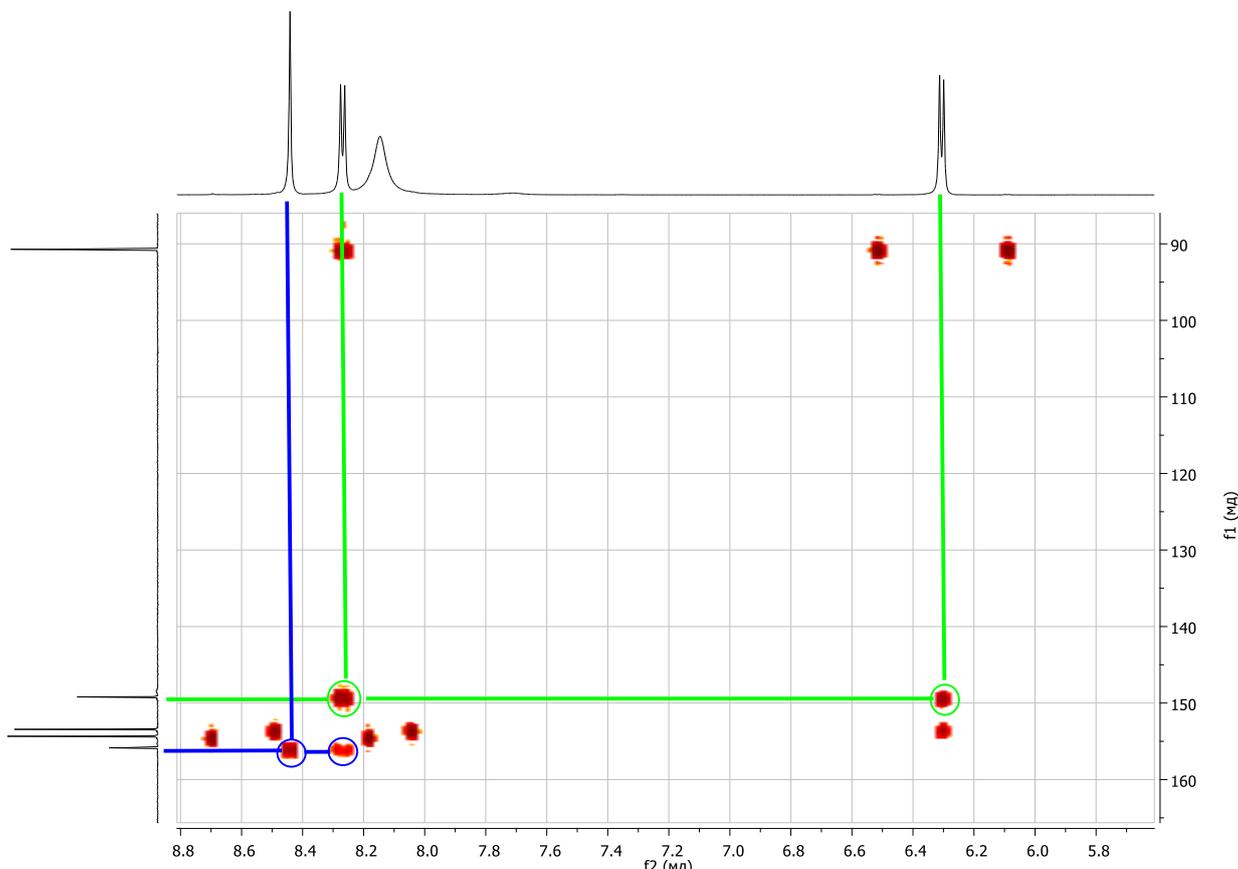


Рисунок 2.3 – 2D ЯМР ^1H - ^{13}C HMBC (600 МГц, ДМСО-*d*6) спектр соединения **3a**

В спектре ^1H - ^{13}C HSQC [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидин-5-амина (**4a**) (рисунок 2.4), по аналогии с соединением **3a**, однозначно установлено положение сигналов атомов углерода C-3 (131.5 м.д.), C-6 (88.1 м.д.) и C-7 (155.06 м.д.). В спектре ^1H - ^{13}C HMBC (рисунок 2.4) сигналы пиримидиновых протонов H-6 (6.03 м.д.) и H-7 (8.19 м.д.) имеют кросс-пики с ядром атома C-5 (148.0 м.д.), что делает возможным четко установить его положение. Для единственного протона триазольного цикла H-3 (9.24 м.д.) в данном случае также наблюдается кросс-пик с сигналом узлового атома C-8a (155.1 м.д.), положение которого, в свою очередь, установлено по резонансному сигналу с H-7 (8.19 м.д.). В то же время для H-3 (9.24 м.д.) отсутствует

ключевое взаимодействие с ядром атома C-5 (147.9 м.д.), которое бы позволяло однозначно присвоить ему структуру **4a**.

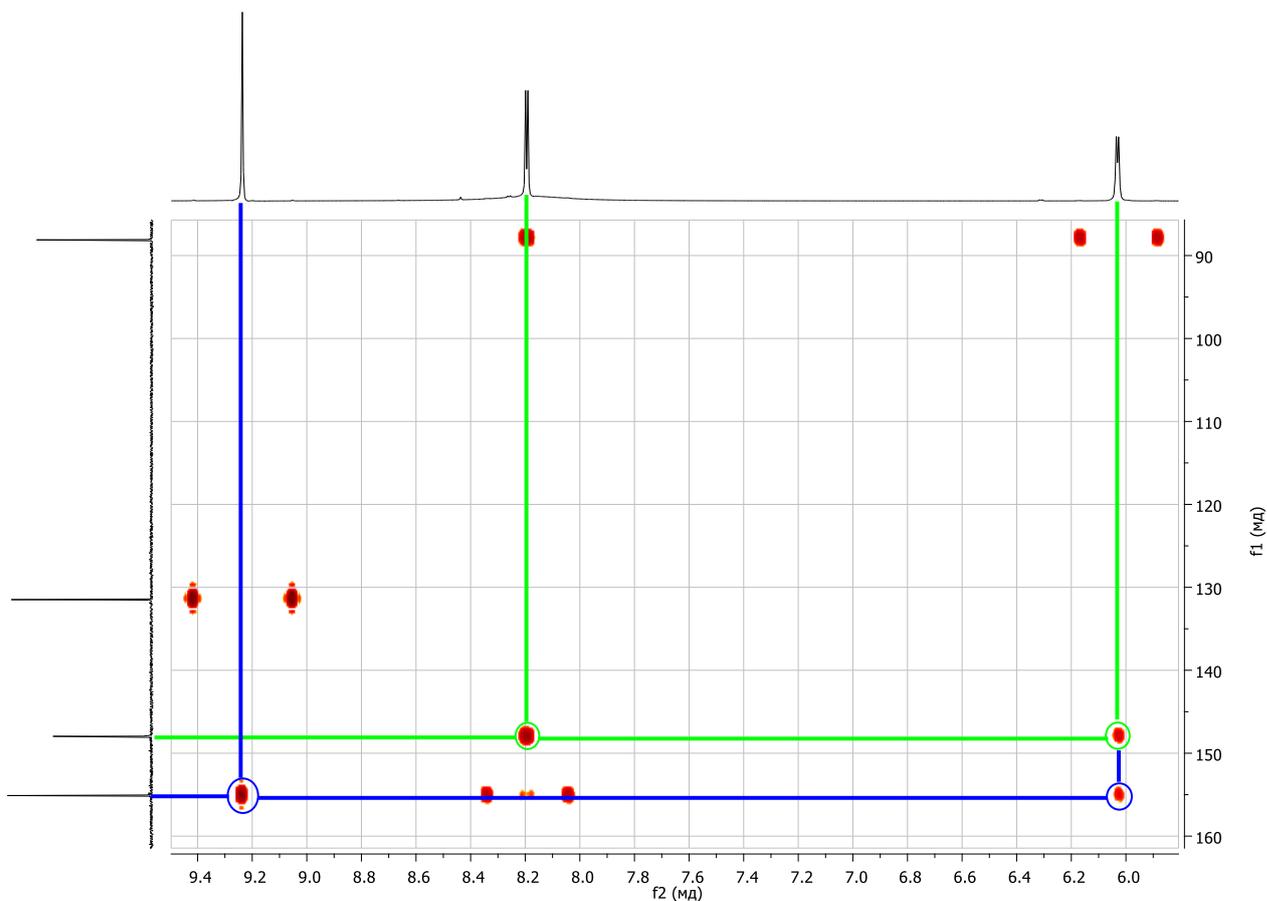


Рисунок 2.4 – 2D ЯМР ^1H – ^{13}C HMQC (600 МГц, ДМСО-*d*6) спектр соединения **4a**

Однозначное доказательство структуры региоизомеров было получено с применением метода рентгеноструктурного анализа для кристаллов [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-амина **3a** (рентгеноструктурные данные ранее уже были представлены в литературе [149]) и гидрохлорида [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидин-5-амина **4a** (Рисунок 2.5).

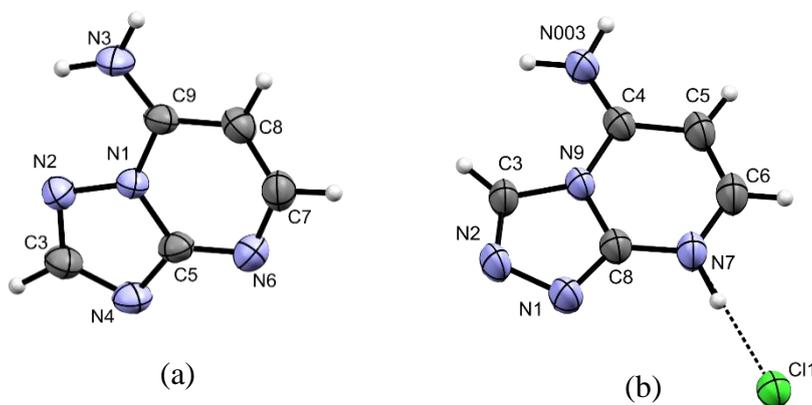


Рисунок 2.5 – Молекулярная структура соединений **3a** (a, CCDC831829) и **4a** (b, CCDC2238121) в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.

Несмотря на удобство предложенного подхода для получения азолопиримидинов из

некоторых аминоазолов, необходимость дополнительной стадии перегруппировки в некоторых случаях, а также высокая цена диэтоксипропионитрила послужили причиной разработки альтернативного метода синтеза базовых аминоазолопиримидинов.

В литературе представлено три примера региоселективного синтеза триазолопиримидин-7-аминов, в которых в качестве 1,3-бисэлектрофилов использовались β -цианоенамины [148, 150, 151]. Литературную процедуру [152] применяли для получения (2*E*)-(3-морфолин-4-ил)акрилонитрила **5** - продукта трехкомпонентной конденсации циануксусной кислоты с морфолином и триэтилортоформиатом. В таких растворителях, как ацетонитрил, ДМФА, уксусная кислота, продукты **3** были получены с выходами 30-40%. Однако использование смеси пиридин-уксусная кислота (в молярном соотношении 1:1) позволило увеличить их выход до 60-80% (Схема 2.3).

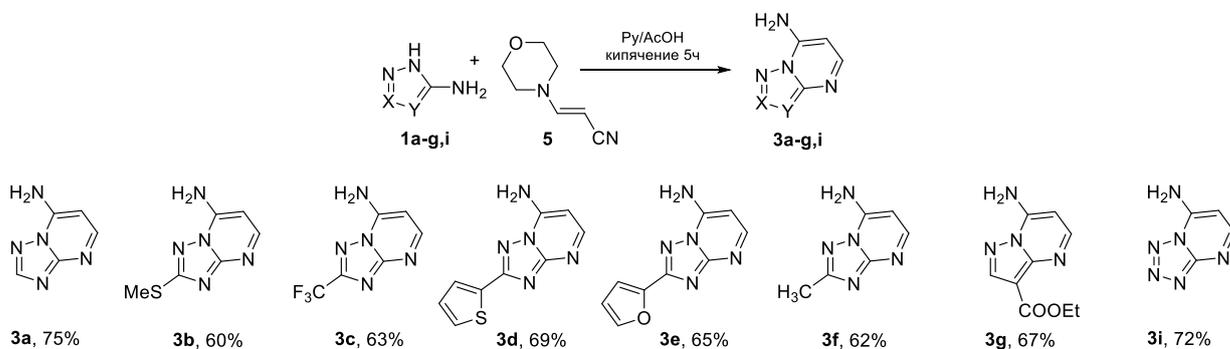


Схема 2.3

Вторым этапом синтеза стало нитрование полученных азолопиримидинов **3**. Известно, что нитрование в пиримидиновое кольцо затруднено и требует, как правило, наличия нескольких донорных групп. Более чем половину века назад Макисуми с коллегами было показано, что нитрование [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-амина (**3a**) дымящей азотной кислотой в серной и уксусной кислотах при 10-15°C не приводит к желаемому продукту нитрования [153]. Однако позднее Линч с коллегами сообщили о нитровании близкого по структуре, но менее акцепторного пиразоло[1,5-*a*]пиримидина ацетилнитратом (смесью дымящей азотной кислоты и уксусного ангидрида) при 5-10°C с образованием 6-нитропиразоло[1,5-*a*]пиримидина [154].

Оптимизацию методики проводили на примере нитрования [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-амина **3a** (Схема 2.4). Первоначальный подбор нитрующего агента показал, что использование ацетилнитрата и тетрафторбората нитрония не является эффективным. Использование нитрующей смеси при комнатной температуре, даже при увеличении времени протекания реакции до 24 часов приводит к образованию только следовых количеств целевого продукта, однако уже при 60°C и нагревании при этой температуре в течении 15 часов удается выделить нитропроизводное **6a** с выходом 89%. Последующая оптимизация температуры

показала, что её повышение не провоцирует побочные процессы и незначительно влияет на выход продукта, в то же время существенно сокращая время протекания реакции (Таблица 2.1).

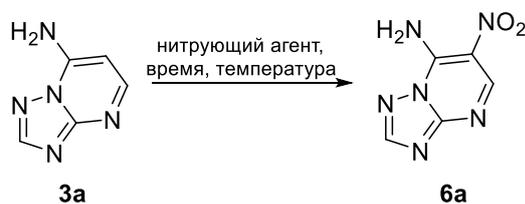


Схема 2.4

Таблица 2.1 – Параметры реакции нитрования соединения **3a**

№	Нитрующий агент	T (°C)	время (ч)	выход (%)
1	HNO ₃ :Ac ₂ O (1:2)	20	3	– ^a
2	NO ₂ BF ₄ в ацетонитриле	20	24	– ^a
3	NO ₂ BF ₄ в ацетонитриле	82	12	– ^a
4	3 экв. HNO ₃ :H ₂ SO ₄ (1:6) ^b	20	24	следы ^c
5	3 экв. HNO ₃ :H ₂ SO ₄ (1:6) ^b	60	15	89
6	3 экв. HNO ₃ :H ₂ SO ₄ (1:6) ^b	80	4	92
7	3 экв. HNO ₃ :H ₂ SO ₄ (1:6) ^b	100	3	87

^a нет реакции; ^b мольное соотношение; ^c обнаружен по ТСХ

Выбор нитрующей смеси с мольным соотношением 1:6 (HNO₃:H₂SO₄) был обусловлен способностью избытка серной кислоты снизить окислительные свойства смеси. Как видно из таблицы 2.1, условия 6 являются оптимальными, и они были использованы для нитрования триазолопиримидинов **3b,c,f** (Схема 2.5).

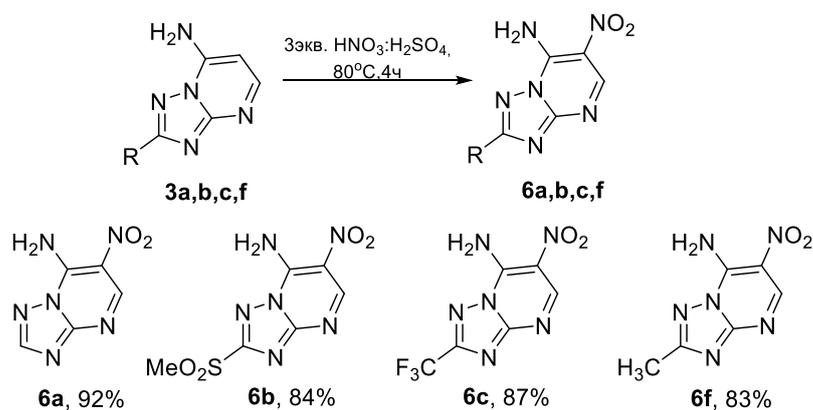


Схема 2.5

Во всех случаях процесс нитрования протекает гладко и с хорошими выходами, окисление аминогруппы не наблюдается, что позволяет исключить дополнительные стадии введения и снятия защитных групп. В случае азолопиримидина **3b** в предложенных условиях

наблюдается полное окисление метилсульфанильной группы до соответствующего сульфона **6b**, причем при использовании меньшего избытка нитрующей смеси образуется смесь метилсульфоксидного и метилсульфонильного производных, что подтверждается данными спектров ЯМР ^1H (рисунок 2.6) и масс-спектров высокого разрешения (приложение 1, рисунок 1).

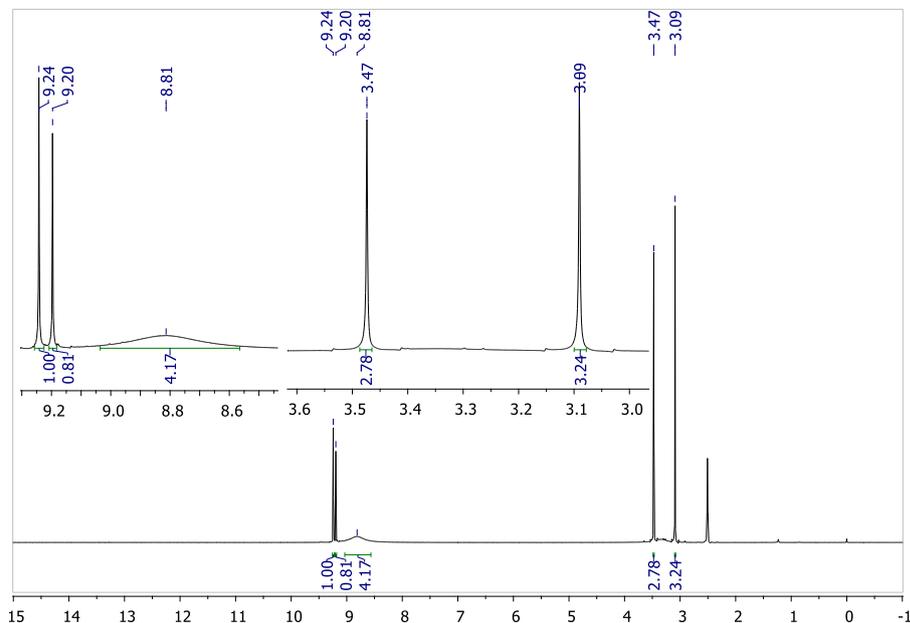


Рисунок 2.6 – Спектр ^1H ЯМР смеси метилсульфоксидного и метилсульфонильного продуктов при нитровании соединения **3b** 1,5 экв. нитрующей смеси при 80°C в течении 6 часов.

При нитровании пиразолопиримидин-7-аминов **3g,h**, содержащих электроноакцепторные группы в 3-ем положении пиразольного цикла, было обнаружено, что даже при комнатной температуре реакция приводит к продукту нитрования по пиримидиновому и пиразольному циклам **7** (Схема 2.6, а). В литературе встречаются случаи такого поведения конденсированных пиразолов, содержащих этоксикарбонильный фрагмент в 3-ем положении [155]. Предположительно механизм реакции заключается в гидролизе до соответствующего карбоксильного производного, его декарбоксилировании и последующем нитровании. Данное предположение косвенно подтверждается нами обнаружением следовых количеств амидного и декарбоксилированного производных в масс-спектрах соединения **7** полученного из аминов **3h** и **3g** (приложение 1, рисунки 2-5). При дальнейшем подборе условий на примере пиразолопиримидина **3g** нами установлено, что его обработка избытком нитрующей смеси (2 экв.) с использованием нитрата калия, приводит исключительно к продукту нитрования по пиразольному циклу **8**, а применение ацетилнитрата, успешно примененного Линчем [154], позволяет селективно получить продукт электрофильного замещения водорода в пиримидиновом цикле **9**, хотя и с низким выходом (Схема 2.6, b).

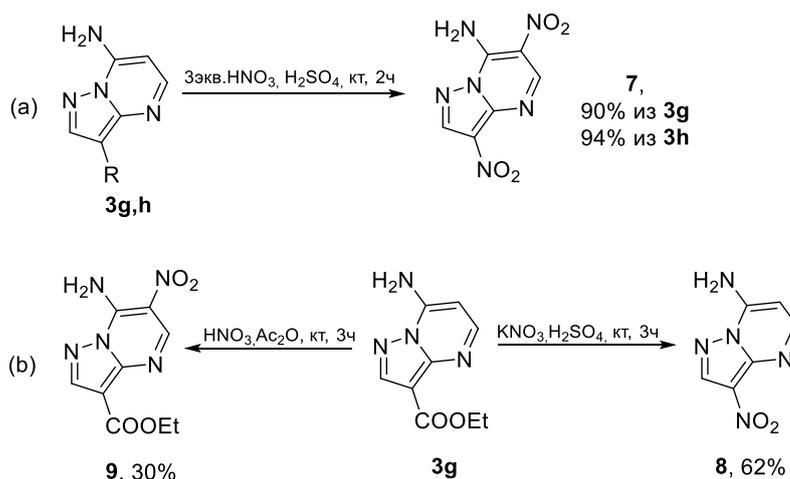


Схема 2.6

Попытки нитрования производных **3d** и **3e**, содержащих фурильный и тиенильный заместитель во 2-ом положении триазольного цикла, не предпринимались, ввиду очевидной побочной реакции нитрования по вышеуказанным заместителям, что в дальнейшем осложняло бы их применение в реакциях циклизации.

Последующее восстановление нитрогруппы в полученных нитропроизводных **6a,b,c,f** в атмосфере H_2 при давлении 5 бар и Pd/C (5мас.%) в качестве катализатора приводит к образованию ключевых вицинальных гетероароматических диаминов **10** с высокими выходами (Схема 2.7).

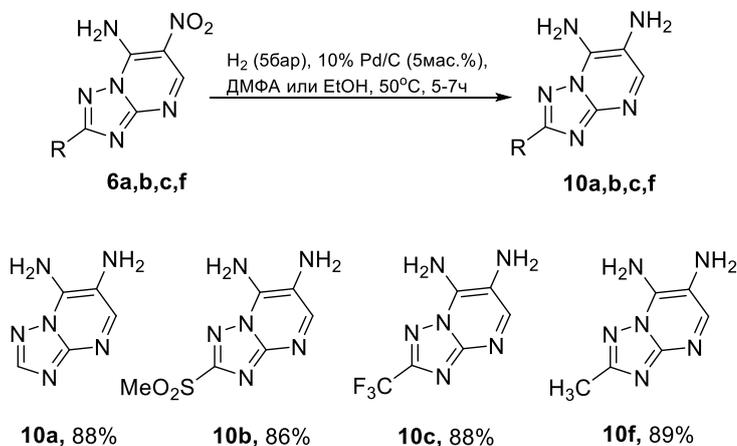


Схема 2.7

Таким образом, нами впервые был предложен метод синтеза ряда ранее не описанных диаминов **10**, которые могут быть использованы в качестве “строительных” блоков в синтезе конденсированных систем, содержащих триазоло[1,5-*a*]пиримидиновый фрагмент. Несмотря на эффективность данного подхода для нескольких аминотриазолов, стадия нитрования накладывает значительные ограничения на заместители в азольном цикле и, как было показано на примере пиразолопиримидинов, азольную систему в целом.

Принимая во внимание все особенности и недостатки вышеописанного метода

конденсации-нитрования, целесообразным был поиск новых, оптимальных и синтетически удобных, способов синтеза подобного рода соединений. В рамках поиска альтернативного подхода к диаминам **10**, мы предположили, что для разработки общего метода целесообразно использовать реакцию, в которой нитрогруппа или её синтетический эквивалент в реакции восстановления будут введены в молекулу на стадии циклизации аминоазолов с соответствующим трехуглеродным бис-электрофилом (Схема 2.8).

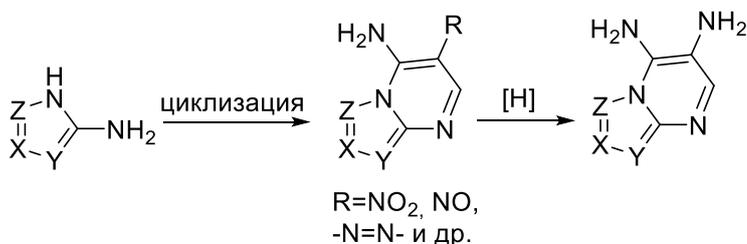
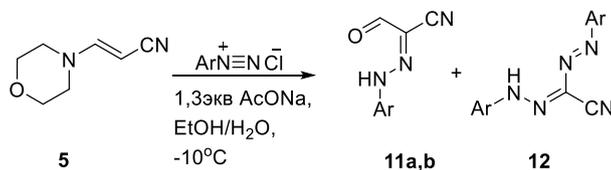


Схема 2.8

При анализе литературы мы обнаружили способ получения 2-*R*-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6,7-диаминов с помощью простой стадии восстановительного расщепления азо-группы в предшествующих 6-(арилдiazенил)-7-амино производных, которые в свою очередь были получены реакцией 1,3-бис-электрофила, содержащего азо- и циано-группы, с аминопиразолами [156]. В данном случае азо-группа выступает в качестве синтетического эквивалента нитро-группы в реакции восстановления, что позволяет избежать применения нитрования, а также использования нестабильных нитро-соединений, таких как нитроацетонитрил, нитроацетальдегид, метаэтановая кислота и их производные.

В качестве доступного стартового реагента для получения 1,3-бис-электрофила, мы выбрали ранее использованный нами (3-морфолин-4-ил)акрилонитрил **5**. Его взаимодействие с хлоридом пара-толилдиазония, по методике представленной в литературе [157], приводило к образованию желаемого 2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-3-оксо-пропионитрила **11a** с выходом 56% и 2-[2-(4-метилфенил)дiazенил]-2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-ацетонитрила **12**, в качестве побочного продукта (Схема 2.9, условия (а)).



Ar = *p*-Tolyl (a), Ph(a')

Условия реакции:

(а) *p*-толуидин (1 экв.), NaNO₂ (1.2 экв.), HCl (3 экв.), AcONa (1.3 экв.);

(b) *p*-толуидин (1 экв.), NaNO₂ (1.2 экв.), HCl (3 экв.);

(с) ArNH₂ (1 экв.), NaNO₂ (1.2 экв.), HCl (3 экв.), AcONa (0.8 экв.); 82%(a), 76%(a')

Схема 2.9

Очевидно, что побочный продукт **12** образуется в результате реакции Яппа-Клингемана (Схема 2.10), которой вероятно способствует избыток основания, генерирующий карбанион

IV, посредством депротонирования α -атома углерода иона иминия **I**, последний взаимодействует со второй молекулой соли толилдиазония, приводя к образованию интермедиата **V**, гидролиз которого приводит к альдегиду **VII**. Далее образовавшийся альдегид **VII** в условиях основного катализа декарбоксилируется до формазана **12**. Вторым возможным путём образования промежуточного альдегида **VII** является взаимодействие депротонированного продукта **11** со второй молекулой толилдиазоний хлорида [158, 159].

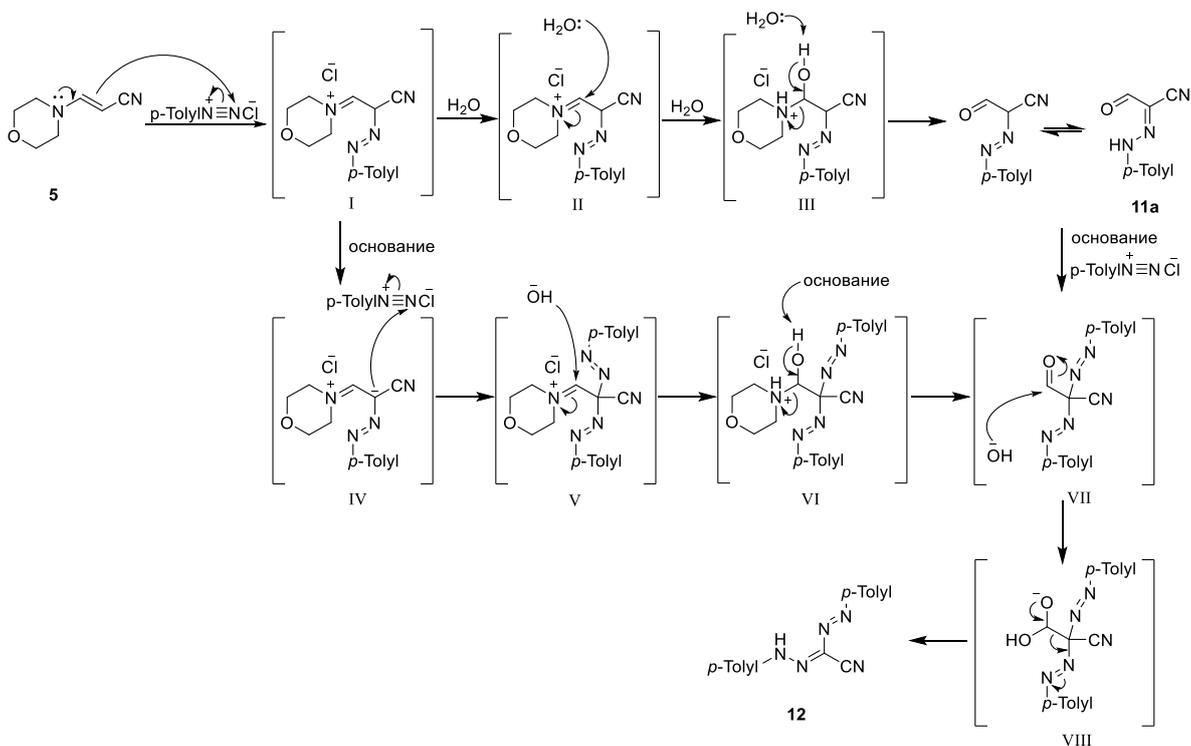


Схема 2.10

Для подтверждения выдвинутого предположения мы провели реакцию в отсутствии основания, что позволило нам получить продукт **11a** без образования формазана, однако выход составил всего 29%, что, скорее всего, связано с побочной реакцией гидролиза енамина в данных условиях (Схема 2.9, условия (b)). В результате оптимизации условий, нами было показано, что уменьшение количества ацетата натрия, наряду с использованием водных растворов вместо водно-спиртовых, позволяет получить 2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-3-оксо-пропионитрил **11a** с выходом 82%. (Схема 2.9, условия (c)). Оптимальные условия также были использованы для получения фенильного производного **11b**.

Последующей реакцией гидразонов **11** с рядом аминоазолов **1a-p** в ДМФА или эквимольной смеси Р_у/АсОН при 120/150°C были получены соответствующие продукты конденсации **13**. Во всех случаях, кроме азола **1i**, реакция в ДМФА проходит гладко, продукты циклизации выпадают из реакционной смеси, что делает их выделение чрезвычайно простым

(Схема 2.11). Реакцией аминотетразола **1i** с гидразоном **11a** в уксусной кислоте был получен соответствующий тетразолопиримидин **13i** с выходом 73%.

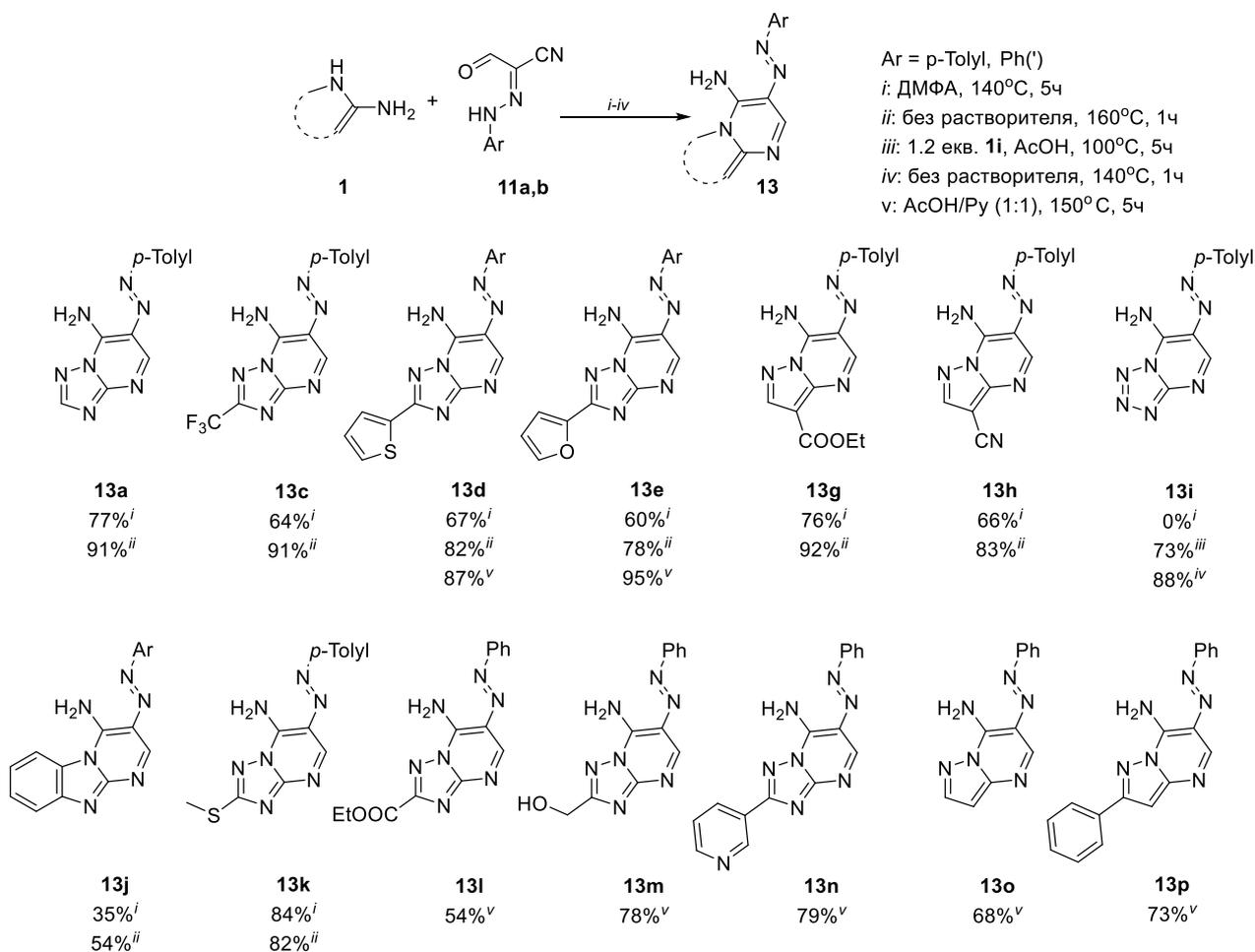


Схема 2.11

В рамках оптимизации условий, с учётом мировой тенденции к зеленым процессам, мы предприняли попытку получения структур **13** в условиях отсутствия растворителя. В качестве модельной реакции, мы провели взаимодействие эквимольных количеств аминазола **1c** и гидразона **11a** при нагревании до 160°C с ВЭЖХ контролем. Нагревание реакционной смеси проводили непрерывно (без выдержки) при механическом перемешивании с отбором проб при достижении необходимой температуры (120°C, 140°C, 160°C). Было показано, что уже после тщательного растирания исходных соединений в ступке фиксируется образование порядка 2% продукта **13c** (ВЭЖХ, по отношению к исходному соединению **11a**, приложение 2, рисунок 3), последующее ступенчатое нагревание и выдержка в течении часа при 160°C позволили получить продукт с чистотой 98,6%. Содержание продукта при достижении контрольных точек составляло: 81,8% - 120°C; 92,6% - 140°C; 97,5% - 160°C (приложение 2, рисунки 3-7). Стоит отметить, что реакция проходит твердофазно, без образования расплава, что требует тщательного перемешивания исходных реагентов для более эффективного массопереноса. При расширении данного подхода на другие аминазолы мы остановили свой выбор на 160°C

и выдержке 1 час в качестве оптимальных условий проведения реакции, так как в некоторых случаях проведение реакции при более низкой температуре, даже при продолжительной выдержке, не обеспечивало полной конверсии исходных соединений.

Использование оптимальных условий позволило получить желаемые азолопиримидины **13** с высокой степенью чистоты 92-100% (по данным ВЭЖХ, приложение 2, рисунки 8-15), что позволяет использовать их без последующей очистки. В случае незамещённого аминотриазола **1a** при сплавлении образовывалась смесь из двух продуктов, предположительно [1,5-*a*] и [4,3-*a*] региоизмеров в соотношении 87/12, согласно данным ^1H ЯМР (рисунок 2.7) и ВЭЖХ (приложение 2, рисунок 8). Обработка этой смеси 1% водно-спиртовым при комнатной температуре в течение ночи раствором КОН увеличивает долю [1,5-*a*]-изомера, приводя к соотношению 98/2, что позволяет сделать вывод о протекании перегруппировки Димрота (приложение 2, рисунок 9). При проведении циклизации в ДМФА [4,3-*a*]-изомер также фиксируется по ЯМР после 2 часов, дальнейшее нагревание приводит исключительно к [1,5-*a*] продукту, что говорит о возможности протекания перегруппировки в отсутствие кислотно-щелочного катализа. Из-за плохой растворимости полученной смеси и протекания перегруппировки при нагревании, нам не удалось выделить [4,3-*a*] изомер в чистом виде, однако ранее мы уже продемонстрировали тенденцию незамещённого аминотриазола образовывать [4,3-*a*]-изомер в реакции с 3,3-диэтоксипропионитрилом, что согласуется с нашим предположением о протекании перегруппировки.

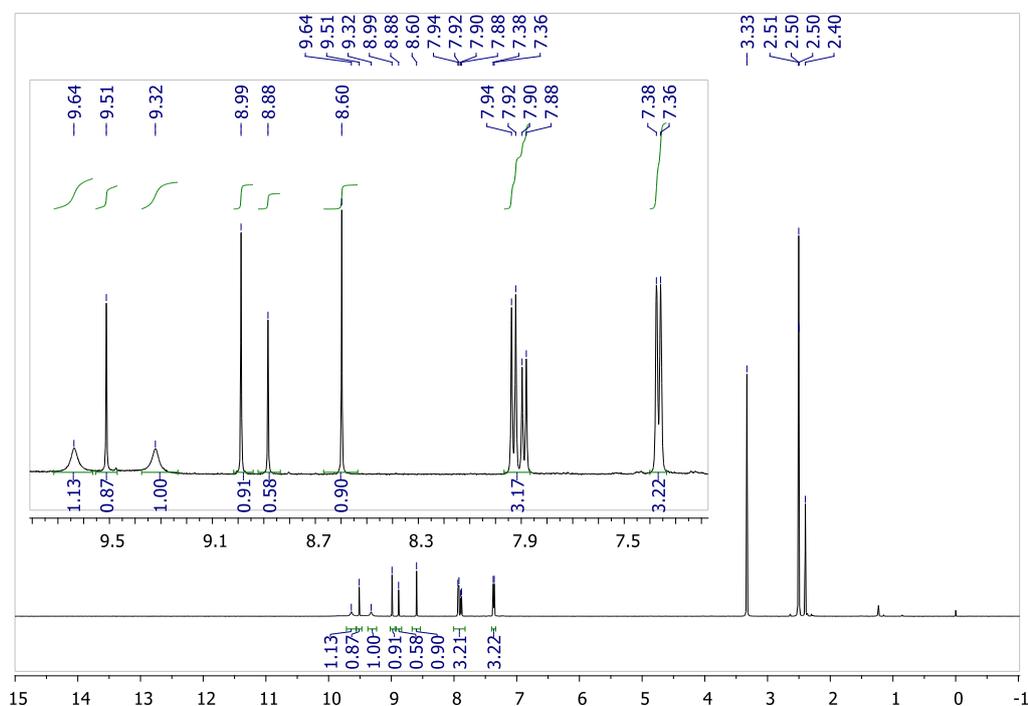


Рисунок 2.7 – Спектр ^1H ЯМР смеси [1,5-*a*] и [4,3-*a*]-изомеров.

Несмотря на все положительные аспекты проведения реакции без растворителя, существует два значительных минуса. Первый — необходимость привлечения

дополнительных методов контроля прохождения реакции. Второй — необходимость предварительного измельчения и последующего тщательного перемешивания исходных реагентов для обеспечения эффективного взаимодействия.

Структура синтезированных соединений подтверждается данными спектров ЯМР и элементного анализа. Из-за ограниченной растворимости спектры соединений **13g,j,k** записаны в смеси $\text{CDCl}_3/\text{CF}_3\text{COOD}$, а в случае **13m,n** спектры ^{13}C ЯМР зарегистрировать не удалось, поэтому для этих соединений дополнительно представлены данные масс-спектров высокого разрешения. В спектре ЯМР ^1H соединения **13i** в $\text{DMSO}-d_6$ наблюдается три набора сигналов, что может свидетельствовать об азидо-тетразольной таутомерии. Использование в качестве растворителя CDCl_3 позволяет зафиксировать в спектре исключительно азидную форму, что подтверждается данными ИК спектроскопии в CHCl_3 (рисунок 2.8).

Следующим шагом нашей работы стал гидрогенолиз азо-связи соединений **13** в присутствии Pd/C в атмосфере водорода при давлении 3-5 бар. Реакция протекает в мягких условиях и с высокими выходами ключевых диаминов **10** (Схема 2.12). Следует отметить, что *n*-толуидин или анилин выделяются как единственный побочный продукт и после незначительной очистки могут быть повторно использованы для получения гидразона **11**. При восстановлении соединения **13i** в EtOH наряду с гидрогенолизом азо-связи происходит разрушение тетразольного цикла с образованием 1,2,4-триаминопиримидина **10i**.

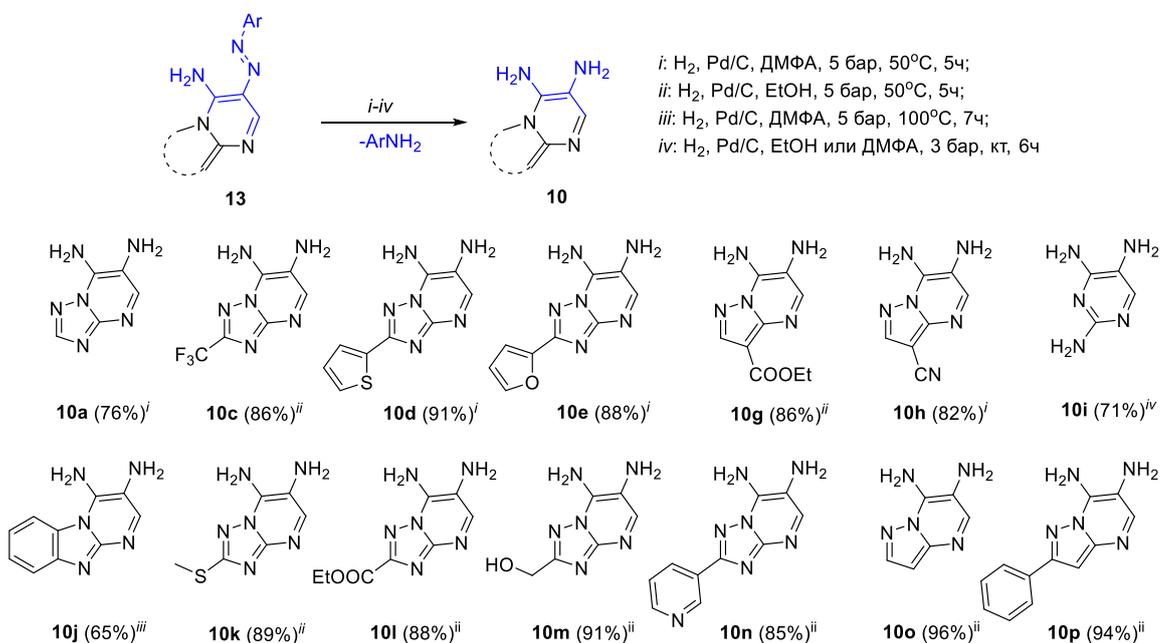


Схема 2.12

Предполагая, что смещение равновесия в сторону тетразольной формы будет способствовать сохранению аннелированного тетразольного цикла, мы решили оценить влияние растворителя на азидо-тетразольное равновесие (рисунок 2.8, а). Так, в ИК спектрах, записанных в растворах бензола, CHCl_3 , диоксана, ДМФА, EtOH и в твердом виде, в области

2133-2137 cm^{-1} во всех случаях фиксировалась полоса азидогруппы. Но, для раствора ДМФА, последующая его выдержка в течение 24 часов при комнатной температуре приводила к исчезновению полосы азидогруппы (рисунок 2.8, b). Несмотря на это, попытка восстановления соединения **13i** в ДМФА с предварительной выдержкой полученного раствора также приводила к триамину **10i**.

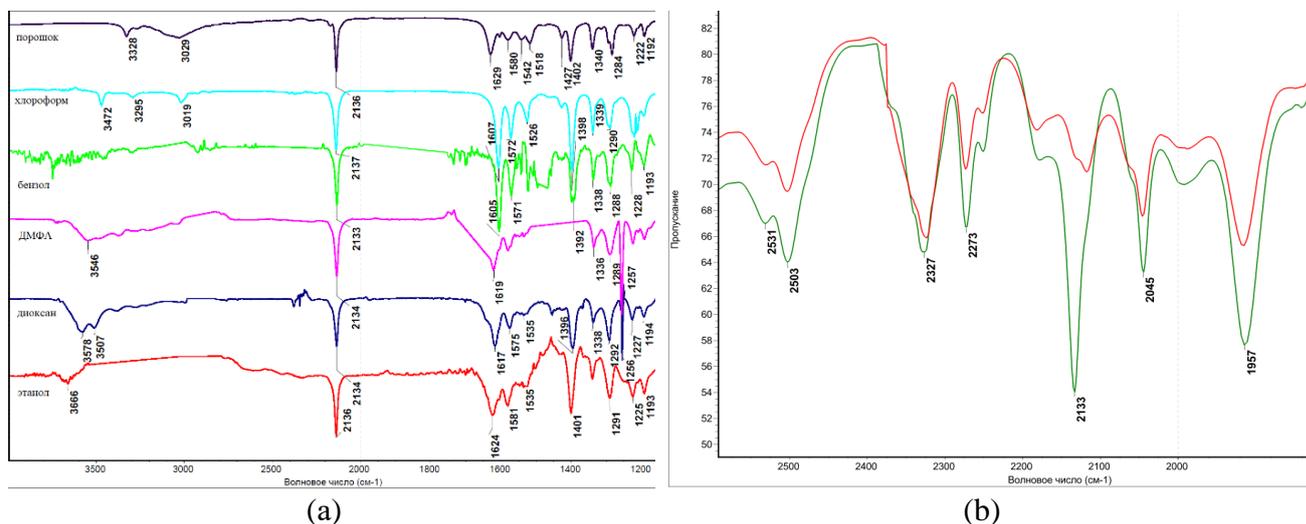


Рисунок 2.8 – ИК-спектры соединения **13i** в различных растворителях (a) и в ДМФА (b) до (зеленая линия) и после (красная линия) выдержки в течении 24 часов.

Для подтверждения воспроизводимости и экономической целесообразности разработанного протокола при масштабировании, а также возможности использования соединений **13** без предварительной очистки, был проведен синтез 2-трифторметил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидина-6,7-диамина **10c** в граммовых количествах без выделения промежуточного соединения **13c** (Схема 2.13).

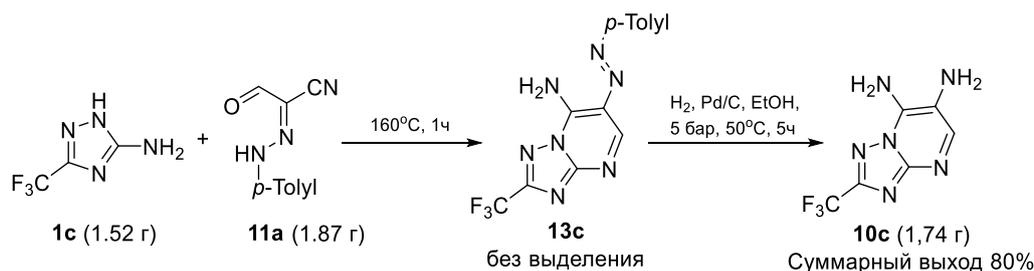


Схема 2.13

Таким образом, вторая предложенная нами синтетическая стратегия обеспечивает хорошие выходы целевых диаминов без дополнительной очистки на стадии циклизации. Кроме того, высокая толерантность к стартовым аминоазолам, а также возможность регенерации образующегося анилина или *n*-тоулидина обеспечивают практическую значимость разработанного протокола.

2.2. Реакции циклизации азола[а]пиримидин-6,7-диаминов

В качестве демонстрации синтетического потенциала полученных диаминов, мы исследовали их реакционную способность при взаимодействии с различными электрофилами. Так, нами была проведена циклоконденсация диаминов **10** с глиоксалем в условиях кислотной активации, результатом которой стало получение широкого ряда азола[а]птеридинов **14** (Схема 2.14).

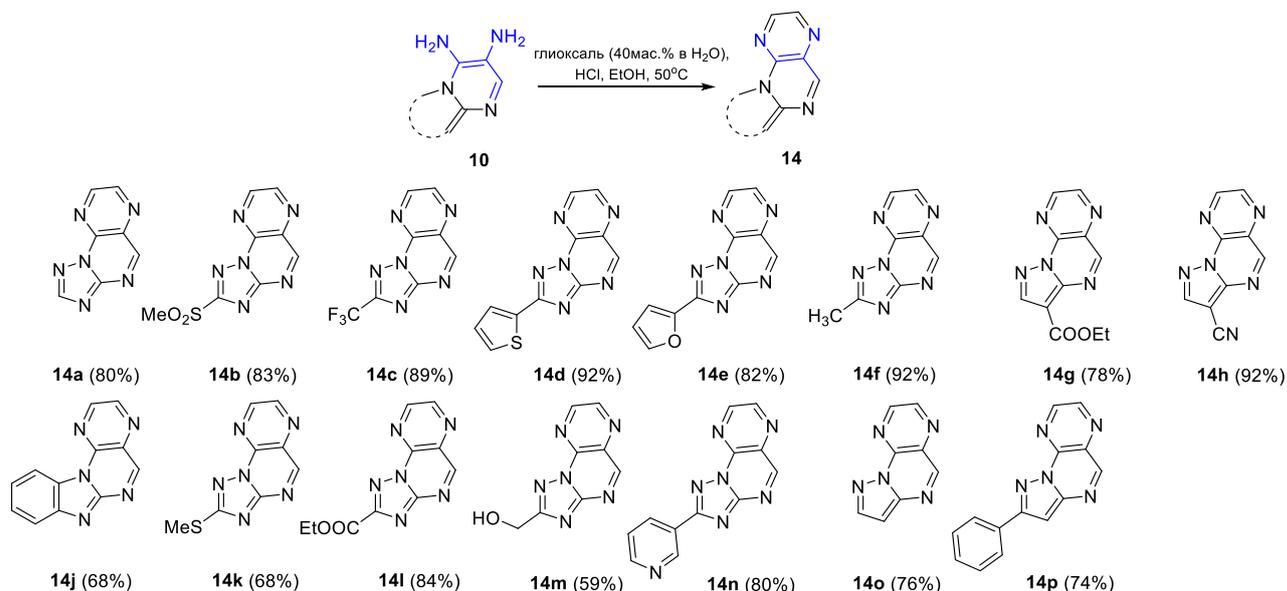


Схема 2.14

В отсутствие кислотного катализа реакция осложняется образованием труднорастворимого осадка, основным составляющим которого на основании масс-спектра является димерное производное, образованное двумя молекулами диамина и глиоксалем (приложение 1, рисунок 6). Структура продуктов **14a** и **14j** была дополнительно подтверждена данными рентгеноструктурного анализа (рисунок 2.9).

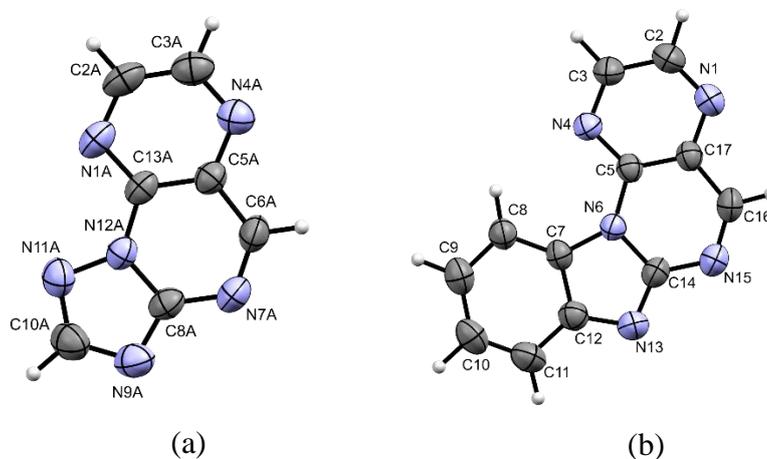


Рисунок 2.9 - Общий вид соединений **14a** (а, CCDC1978879), **14j** (b, CCDC2060388) в тепловых эллипсоидах 50% вероятности по данным PCA

Методы синтеза азолааннелированных пуринов представлены в литературе довольно

ограниченным рядом примеров, что обуславливает необходимость разработки эффективных и удобных способов получения этих структур. Нами было установлено, что кипячение диаминов **10** в муравьиной кислоте (97%) останавливается на стадии формилирования аминогруппы в 6-положении, и не приводит к формированию аннелированного имидазольного цикла, хотя, по литературным данным, этот подход был успешно реализован для родственных структур, содержащих алкиламиногруппу в 7-ом положении гетероциклической системы [160]. В то же время использование триэтилортоформиата в уксусной кислоте позволило успешно получить желаемые триазоло[5,1-*b*]пурины **15a,b,c,f** с высокими выходами (Схема 2.15).

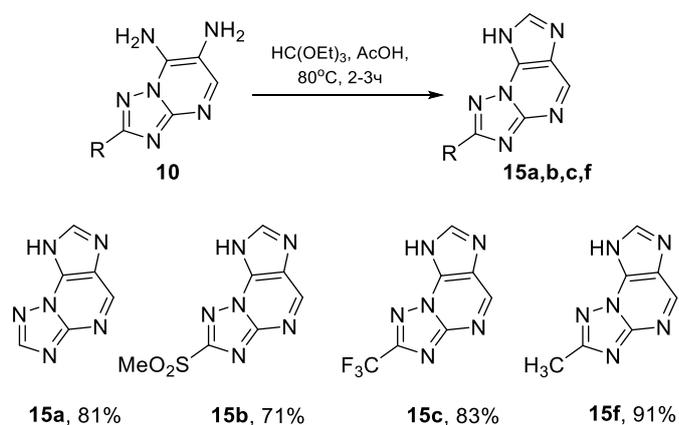


Схема 2.15

В данном случае оптимальными условиями для получения структур **15** являются циклизация с триэтилортоформиатом (3 экв.) в ледяной уксусной кислоте (в случае с **15b** смеси уксусной кислоты с ДМФА). Использование меньшего количества ортоэфира приводит к образованию продуктов ацилирования.

Также была показана “*one-pot*” циклизация диаминов **10** с CS_2 и последующим селективным алкилированием образующихся тионов до соответствующих производных **16** (Схема 2.16).

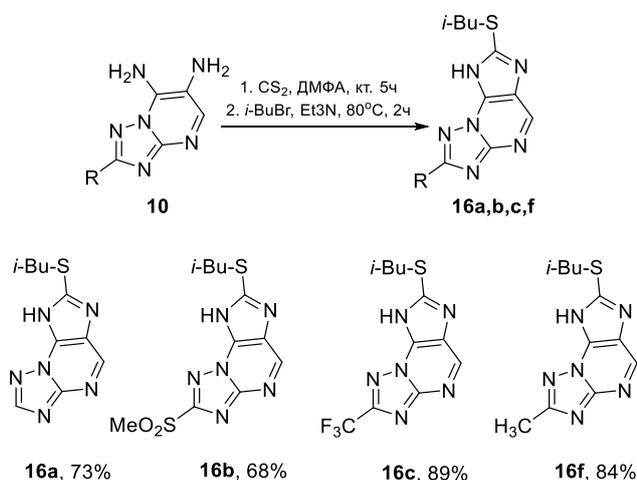


Схема 2.16

В литературе существует лишь один пример синтеза родственных структур [161], авторы утверждают, что алкилирование протекает исключительно по атому азота в 3 положении, что противоречит полученным нами данным. Для наших соединений алкилирование ожидается проходить по атому серы, что доказано на примере соединения **10c** с использованием корреляционных методов ^1H - ^{13}C HSQC и ^1H - ^{13}C HMBC, ключевые взаимодействия изображены на рисунке 2.10.

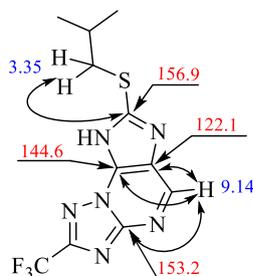


Рисунок 2.10 – Ключевые взаимодействия в спектре ^1H - ^{13}C HMBC соединения **16c**

В спектре ^1H - ^{13}C HSQC однозначно установлено положение сигналов атомов углерода изобутильного заместителя: метильных (21.4 м.д.), метинового (28.0 м.д.) и метиленового (39.7 м.д.), протоны которых имеют характерные сигналы в спектрах ^1H ЯМР. Также обнаружен резонансный сигнал атома C-4 (141.1 м.д.) с пиримидиновым протоном Н-4 (9.14 м.д.).

При анализе спектра ^1H - ^{13}C HMBC по наличию взаимодействия с сигналом ключевого протона Н-4, установлено положение сигналов атомов C-5a (153.2 м.д.), C-1a (144.6 м.д.), C-3a (122.1 м.д.), которые можно идентифицировать из-за различного влияния окружения. При условии алкилирования по одному из атомов азота имидазольного цикла в спектре HMBC наблюдалось бы спин-спиновое взаимодействие сигнала метиленовых протонов изобутильного заместителя с сигналом атома C-1a (144.6 м.д.) или C-3a (122.1 м.д.), однако оно отсутствует, кроме того, для этих протонов фиксируется взаимодействие с ядром атома C-2 (156.9 м.д.). Из всего вышеизложенного можно сделать однозначный вывод о получении структуры с алкильным заместителем при атоме серы.

На примере диамина **10b** показана возможность синтеза *2H*-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]пиримидина **17** в результате диазотирования, сопровождающегося последующим внутримолекулярным азосочетанием (Схема 2.17).

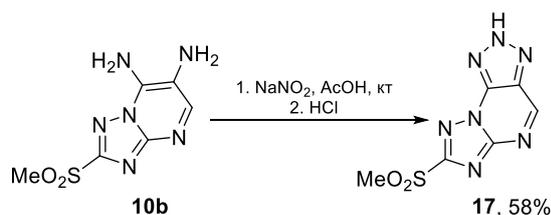


Схема 2.17

Дополнительно мы провели синтез донорно-акцепторных систем на основе полученных 2-*R*-триазолопиримидин-6,7-диаминов **10**, путем их взаимодействия с рядом коммерчески доступных замещенных 1,2-дикарбонильных соединений. Известно, что азолопиримидиновый каркас - перспективная акцепторная система для создания люминесцентных молекул, в том числе с механохромными свойствами [8–10]. Принимая это во внимание, данный ряд будет интересен для последующей оценки влияния заместителей в положениях 2, 7 и 8 азолоптеридиновой системы на фотофизические свойства новых соединений **18** (Схема 2.18).

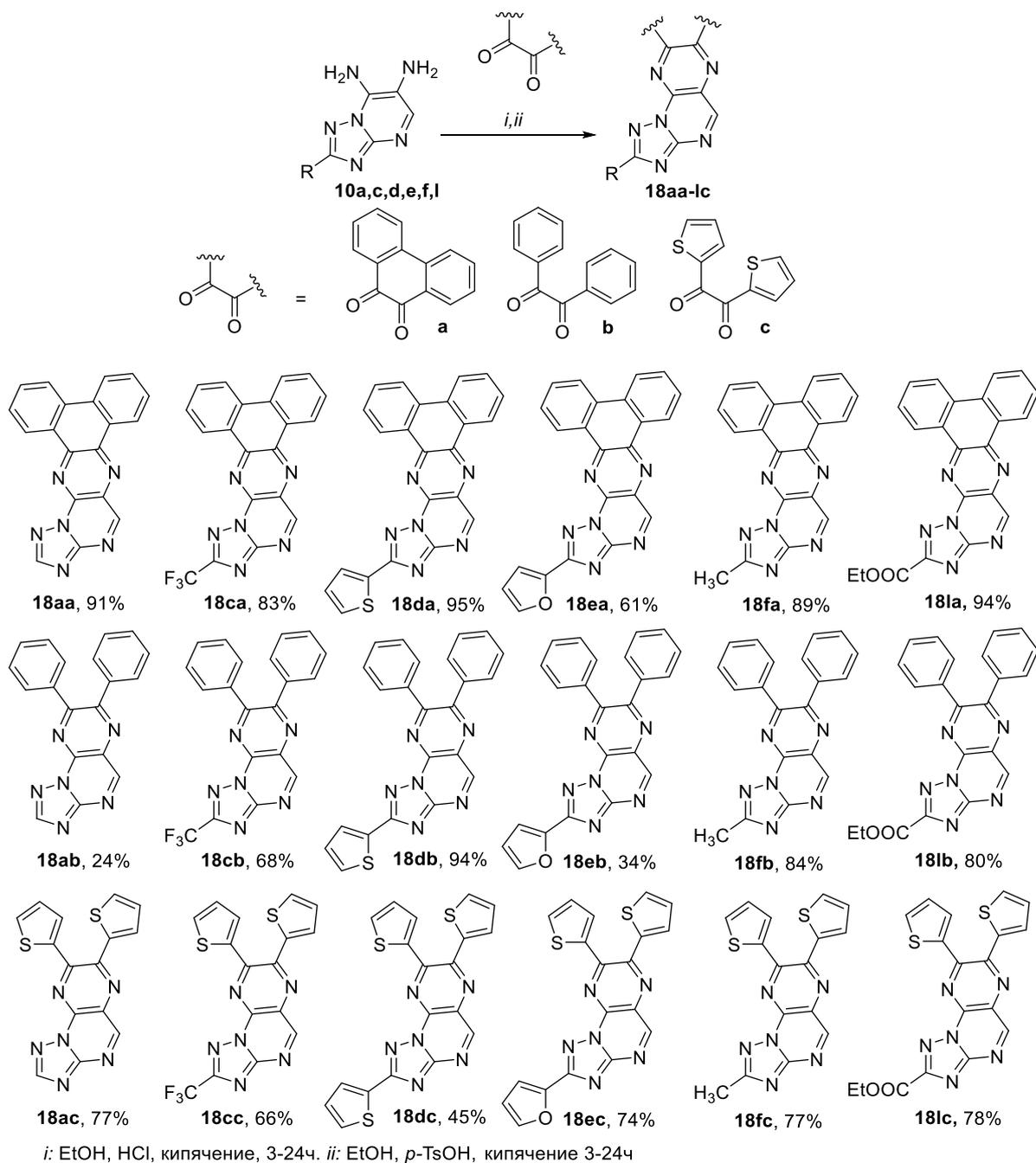


Схема 2.18

2.3. Нуклеофильное ароматическое замещение водорода в азолоптеридинах: С-Н функционализация π -избыточными С-нуклеофилами

В рамках данного раздела рассмотрены возможности модификации азолоптеридиновой системы (гетеро)ароматическими π -избыточными С-нуклеофилами с использованием методологии S_N^H АО.

В качестве модели для исследований была выбрана молекула 2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]птеридина **14c** (Рисунок 2.11). Теоретически, в этой гетероциклической системе, атака нуклеофила может проходить по трем положениям (C5, C7, C8), что объясняет интерес изучения региоселективности реакции. Для первоначальной оценки относительной реакционной способности нами были рассчитаны частичные заряды для атомов соединения **14c** с использованием анализа распределения электронной плотности по Малликену (МРА). Результаты расчетов показывают, что положение C5 имеет наибольший положительный частичный заряд и, соответственно, является более предпочтительным для нуклеофильной атаки (Рисунок 2.10, (a)). Известно, что сжатая функция Фукуи, получаемая из DFT расчетов, успешно используется для предсказания наиболее нуклеофильного (атом с наибольшим значением f^-) и электрофильного (атом с наибольшим значением f^+) положения (гетеро)ароматических соединений [162–165]. Функция Фукуи для нуклеофильной атаки (f^-) соединения **14c** была рассчитана на основе данных МРА (Рисунок 2.13, (b); Приложение 3, рисунок 2, таблица 3). По данным расчетов максимальное значение f^+ также наблюдалось для атома C5 (0.123).

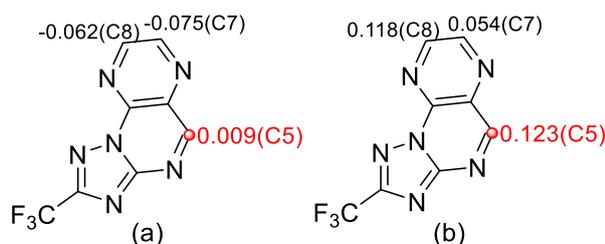


Рисунок 2.11 – Расчетное распределение зарядов (a) и функция Фукуи (f^+ , b) для реакционных центров соединения **14c** в MeCN.

При проведении реакции было установлено, что экспериментальные данные согласуются с расчетами. Во всех случаях первичная нуклеофильная атака протекает по пиримидиновому циклу (C5). Так, найдено, что азолоптеридин **14c** образует продукты моноприсоединения **19a,b** при кипячении с пирролом или индолом в ацетонитриле с высоким и умеренным выходом, соответственно (Схема 2.19). В то же время, для образования аддуктов **19c,d** при реакции с менее нуклеофильными полифенолами требуется дополнительная кислотная активация. Кислотного катализ (эквив. HCl) реакции птеридина **14c** с индолом позволяет увеличить выход продукта **19b** и значительно сократить время, однако при

продолжительном выдерживании наблюдается образование побочного соединения, предположительно продукта двойного присоединения. Попытки введения других нуклеофилов (фуран, тиофен, карбазол, 1,2,3-диметоксибензол) без активации не увенчались успехом, а использование кислотного катализа (кат. или эквив. кол-ва HCl, HClO₄, CF₃COOH, BF₃·Et₂O) для этих нуклеофилов либо не способствовало протеканию реакции, либо приводило к образованию трудноразделимых смесей и осмолению. Последующая ароматизация выделенных аддуктов до продуктов S_N^H на примере **19a,b,c** была осуществлена действием DDQ в диоксане. (Схема 2.19). Строение соединения **20a** было доказано данными РСА (рисунок 2.12).

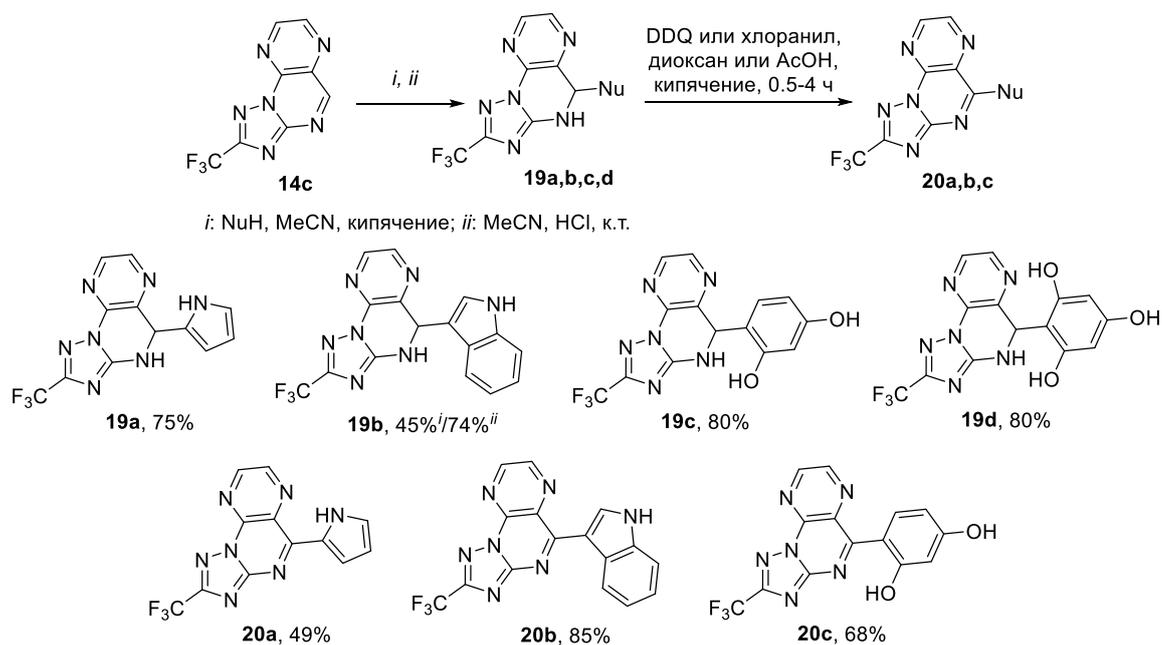


Схема 2.19

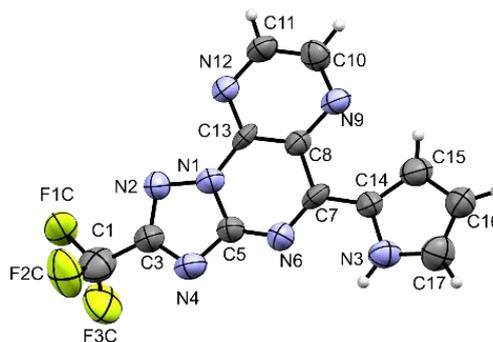


Рисунок 2.12 - Общий вид соединения **20a** (CCDC2183959) в тепловых эллипсоидах 50% вероятности по данным РСА

Стоит отметить, что выделенные σ^H -аддукты **19a,b,c,d** являются достаточно стабильными соединениями, незначительно окисляющимися кислородом воздуха в твердом виде. Для оценки относительной стабильности σ^H -аддуктов методом циклической вольтамперометрии (ЦВА) на примере продуктов **19a,b,c** была исследована способность к

электроокислению. Во всех случаях вольтамперограммы характеризуются необратимым окислением, для аддуктов **19a** и **19b** наблюдаются два анодных пика с потенциалами $E_{proх}^{19a} = 0.966$ В, 1.161 В и $E_{proх}^{19b} = 0.898$ В, 1.177 В соответственно, а **19c** характеризуется единственным окислительным пиком $E_{proх}^{19c} = 1.069$ В (рисунок 2.13).

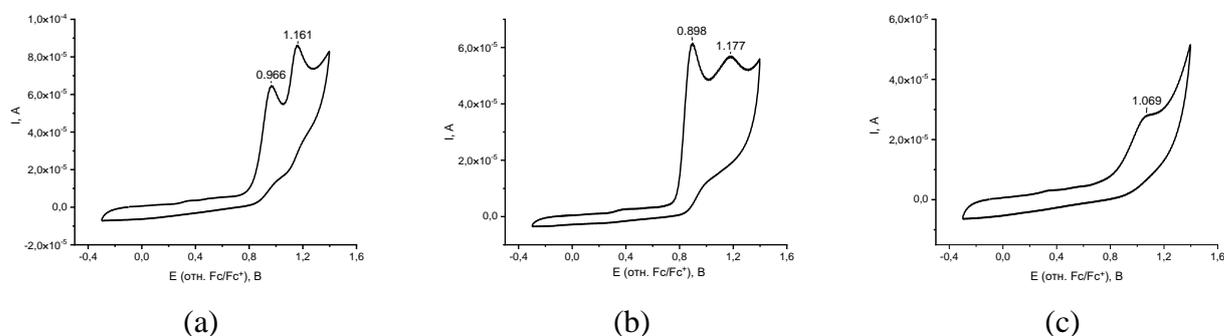


Рисунок 2.13 – Вольтамперограммы соединений **19a** (a), **19b** (b), **19c** (c)

На основании полученных электрохимических данных, для представленных соединений была приближенно рассчитана энергия непосредственно участвующей в процессе окисления НОМО. Также нами дополнительно были проведены квантово-механические расчеты распределения электронной плотности и энергии граничных орбиталей (приложение 3, таблица 6). Данные представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Энергия НОМО соединений **19a,b,c**

Соединение	19a	19b	19c
$E_{НОМО(эксп.)}^a$, эВ	-6.066	-5.998	-6.169
$E_{НОМО(теор.)}$, эВ	-6.273	-6.137	-6.325

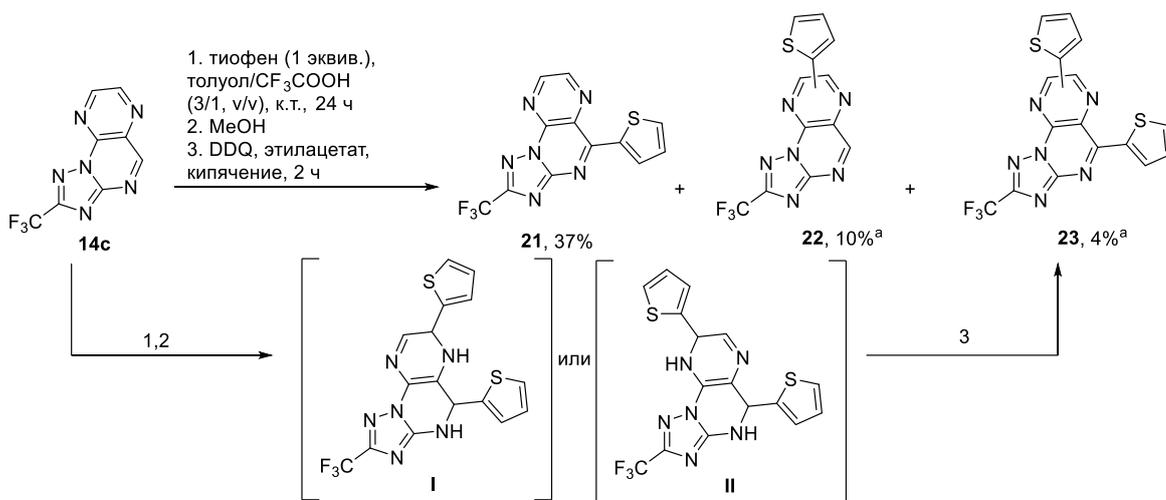
^a $E_{НОМО(эксп.)} = - [E_{peak}^{OX} + 5.1]$ [166].

Как видно из таблицы, расчетные данные коррелируют со значениями, полученными из электрохимического эксперимента. Согласно расчётам, для соединений **19a**, **19b** электронная плотность НОМО преимущественно локализована на донорном заместителе в пиримидиновом цикле,

а в случае с **19c** делокализована по всему гетероциклическому каркасу.

В рамках дальнейшего поиска условий реакции для введения тиофена, который оказался инертен в ранее предложенных условиях, мы обнаружили, что взаимодействие эквивалента тиофена с триазолоптеридином **14c** в системе толуол:CF₃COOH (1:1, v/v) приводит к сложной смеси продуктов, последующее окисление которой позволяет упростить картину и идентифицировать 3 продукта реакции (Схема 2.20). Основным продуктом, ожидаемо, является продукт моно-замещения по свободному положению пиримидинового цикла **21**, но, наряду с ним, в реакционной смеси присутствуют продукты моно-замещения, по одному из положений пиразинового цикла **22**, и двойного замещения **23**. Продукт **21** был выделен в аналитически чистом виде, в то время как структура продуктов **22**, **23** была

предположена на основе данных LC-HRMS (приложение 1, рисунок 7) и спектров ЯМР ^1H , ^{19}F (рисунок 2.14).



^a Продукты **22** и **23** выделены как смесь 5:1 соответственно, соотношение определено по данным ^1H NMR

Схема 2.20

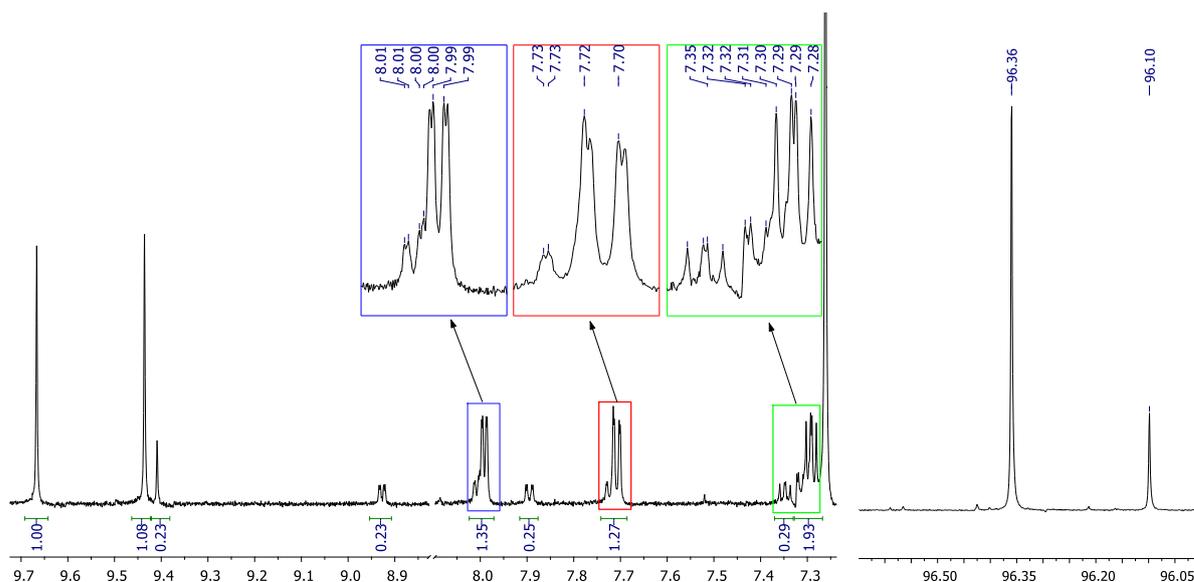


Рисунок 2.14 – Спектры ^1H и ^{19}F ЯМР смеси продуктов **22** и **23**.

Мы предположили, что образование соединения **23** происходит через один из промежуточных продуктов двойного присоединения **I** или **II**. Чтобы однозначно определить положение вторичной атаки и выяснить структуру образующегося промежуточного соединения, мы провели реакцию с избытком тиофена (3 эквивалента) в CF_3COOH и атмосфере Ar , чтобы исключить нежелательное окисление лабильного аддукта кислородом воздуха. В результате реакции наблюдалось образование преимущественно одного продукта **24a** (выход 71%, схема 2.21), который оказался относительно стабильным в твердом виде. Однако структура полученного соединения по данным спектра ^1H ЯМР не соответствовала сигналам AX и AMX систем, которые можно было бы наблюдать в случае образования одного

из ди-аддуктов **I** или **II**, а представляла бы собой более сложную картину, включающую сигналы неароматических протонов сильно-связанных спиновых систем (наподобие АВХ), которые находились в области 3.8-5 м.д (Рисунок 2.15 (**24a**)). Продукты с подобными паттернами сигналов также были выделены при кислотном катализе реакции триазолоптеридина **14c** с 2 эквивалентами пиррола или индола (Рисунок 2.15 (**24b,c**)).

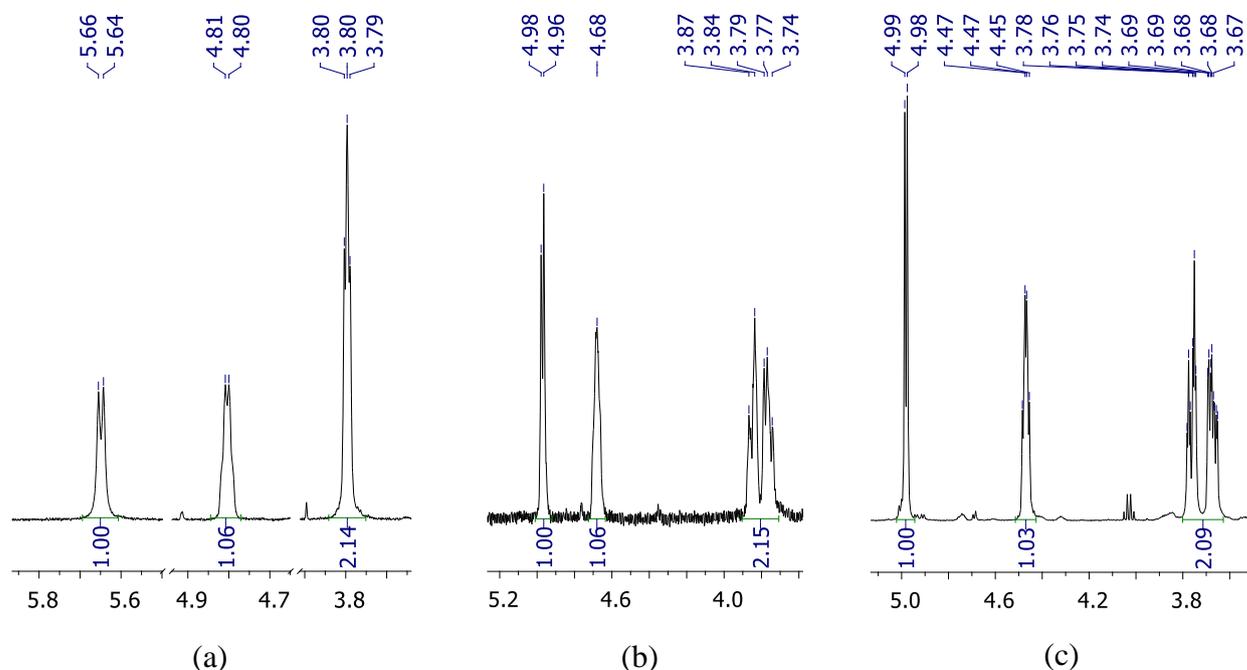


Рисунок 2.15 – Ключевые сигналы в спектрах ^1H ЯМР соединений **24a** (а), **24b** (b), **24c** (с)

На основании полученных данных, мы предположили, что тетрагидроптеридины структуры **24** (Схема 2.21) образуются в результате внутримолекулярной перегруппировки, движущей силой которой является энергетически выгодная ароматизация пиримидинового цикла. Согласно DFT расчетам на примере **24a**, выигрыш в энергии составляет ~25 ккал/моль (Приложение 3: рисунки 3, 4 и таблицы 4, 5).

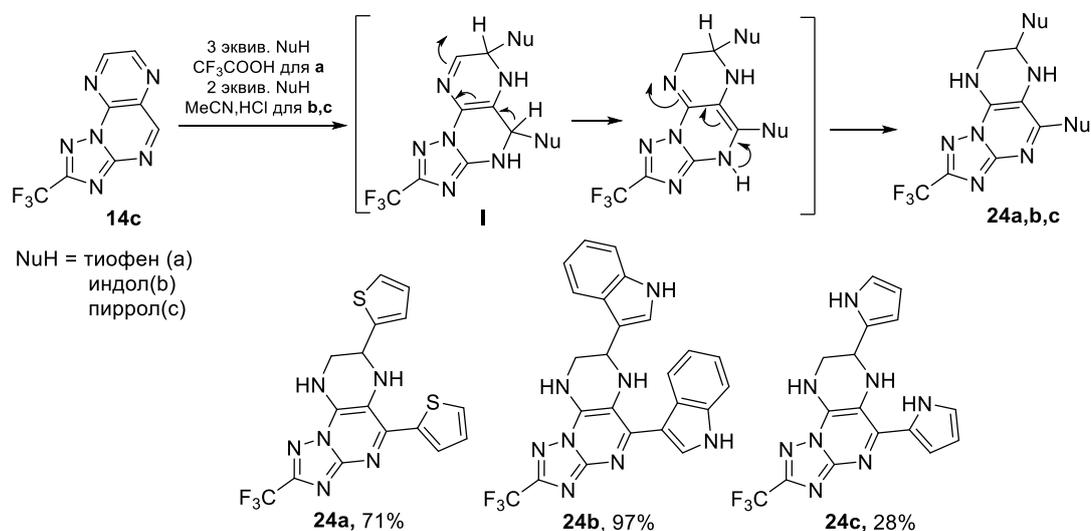


Схема 2.21

Для однозначного установления структуры соединений **24a,b,c** мы попытались вырастить кристалл **24b** медленным упариванием его раствора в ДМФА, однако структура полученного образца представляла собой ароматический продукт двойного нуклеофильного замещения водорода **23b** (Рисунок 2.16), который образовался в результате окисления лабильного аддукта **24b** кислородом воздуха при длительном выдерживании (~3 недели). Как видно из рисунка, вторая атака нуклеофилом проходит по положению C7 азолоптеридина (C10 на рисунке). Направленное химическое окисление аддукта **24b** в **23b** представлено ниже на схеме 2.22.

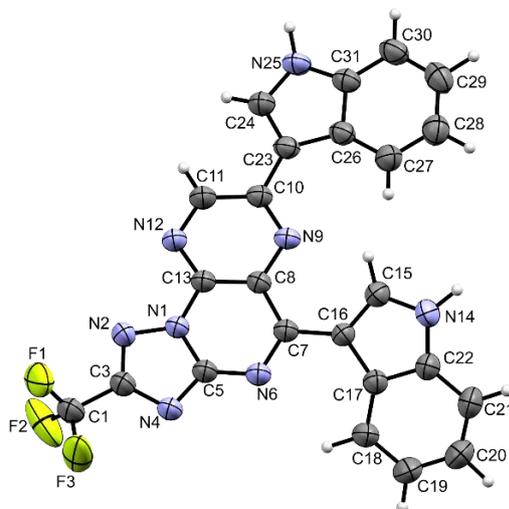


Рисунок 2.16 – Молекулярная структура соединения **23b** (CCDC2183956) в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний ($p = 50\%$)

Впоследствии нам всё же удалось вырастить кристалл, но для соединения **24a**, при медленном упаривании его раствора в хлороформе в инертной атмосфере аргона, что позволило однозначно доказать структуру образующихся аддуктов (Рисунок 2.17).

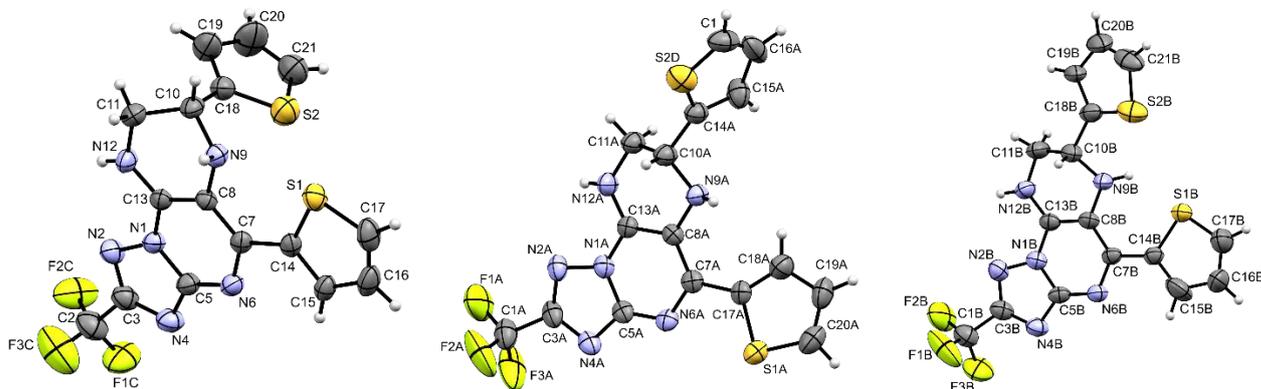


Рисунок 2.17 – Молекулярная структура соединения **24a** (CCDC2183958) в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний ($p = 50\%$)

По данным PCA три независимые молекулы соединения **24a** кристаллизуются в центросимметричной пространственной группе триклинной системы. Низкое качество

данных ($R_1=0.0754$ для рефлексов с $I>2\sigma(I)$) позволяет установить лишь общие конфигурации молекул без детальной молекулярной геометрии. Независимые молекулы неплоские и демонстрируют различные вариации конформаций. Нумерация атомов для второй и третьей молекул имеет дополнительные индексы «А» и «В» соответственно. В первой молекуле тиенильный заместитель при пиримидиновом кольце расположен приблизительно компланарно плоскости азагетероцикла, а при тетрагидропиразининовом - в псевдоаксиальном положении. Молекула образует укороченные centrosymmetricные π - π контакты с молекулой [2-х, 1-у, 2-з] и связана с ближайшими молекулами межмолекулярными Н-связями типа NH...N. Во второй и третьей молекулах тиенильный заместитель при пиримидиновом кольце расположен в плоскости азагетероцикла и разупорядочен по двум положениям с соотношением 0,8/0,2. Тиенильный заместитель при тетрагидропиразининовом фрагменте находится в псевдоэкваториальном положении. Положения атомов C10А и C10В, связанных с тиенильными заместителями, разупорядочены, в результате чего для этих атомов наблюдаются как R-, так и S-конфигурации. Вторая молекула в кристалле образует как укороченные centrosymmetricные π - π -контакты, так и межмолекулярную Н-связь, третья молекула образует только Н-связи типа NH...N и NH...S.

В продолжении оценки относительной стабильности аддуктов, электрохимическое поведение полученных тетрагидропроизводных было исследовано на примере соединений **24a,24b** (рисунок 2.18).

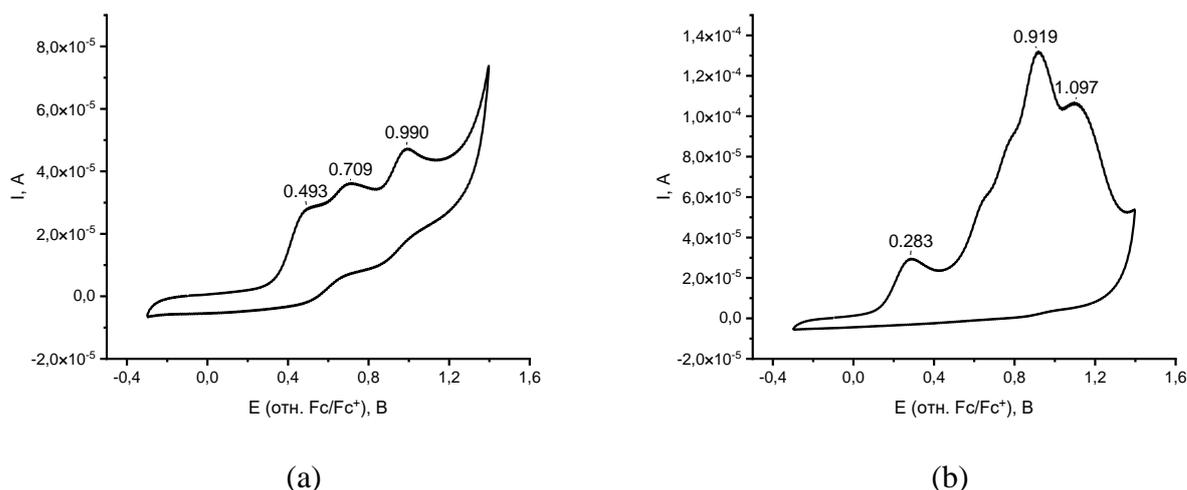


Рисунок 2.18 - Вольтамперограммы соединений **23a** (а), **23b** (b).

Данные ЦВА однозначно указывают на необратимость процесса окисления. В целом, вольтамперограммы демонстрируют более сложную картину и значительно более низкие значения потенциалов окисления в сравнении с дигидро-аддуктами **19**, для обоих соединений явно наблюдаются три пика окисления. Значение потенциала первого анодного пика для тетрагидро-производных **23a** и **23b** составляет 0.493 В ($E_{НОМО} \sim -5.593$ эВ) и 0.283 В ($E_{НОМО} \sim$

-5.383 эВ), соответственно. Полученные из электрохимического эксперимента значения энергии НОМО отлично коррелируют с данными теоретических расчетов (приложение 3, таблица 6).

Таким образом, на основе полученных электрохимических данных можно сделать вывод, что стабильность аддуктов зависит от электронодонорных свойств заместителей, так, в ряду резорцин<пиррол<индол для моноаддуктов и тиофен<индол для тетрагидропроизводных при увеличении донорных свойств заместителей стабильность снижается. Кроме того, можно отметить, что тетрагидро-производные подвергаются окислению значительно легче дигидро-аддуктов.

Последующее окисление производных **24** с использованием DDQ (Схема 2.22) привело к соответствующим продуктам двойного S_N^H **23a,b**, для пиррольного производного **24c** данный подход оказался неэффективным, нам удалось выделить только следовые количества **23c**.

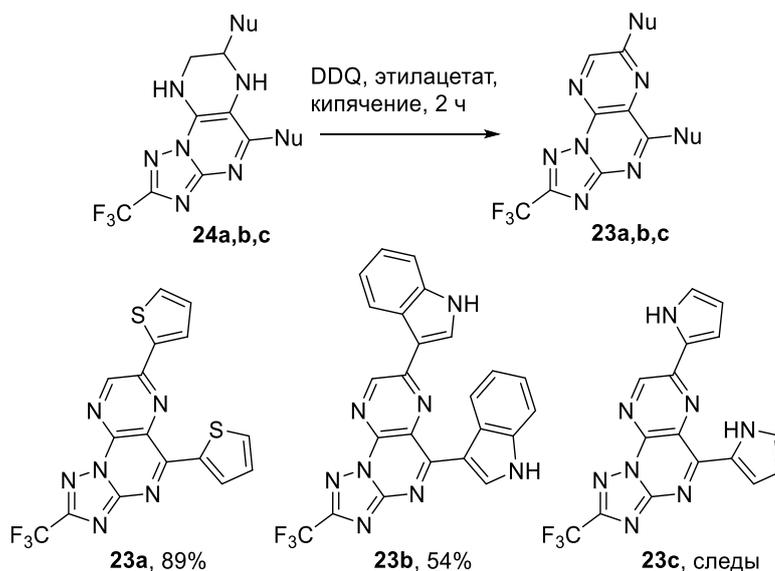


Схема 2.22

Ввиду лабильности получаемых тетрагидро-производных **24** и потерь при выделении, мы решили провести реакцию без выделения промежуточных аддуктов с использованием в качестве реакционной среды трифторуксусной кислоты. В результате, при реакции **14c** с тиофеном, суммарный выход целевого продукта **23a** увеличился с 63% до 92%. В дальнейшем мы исследовали возможность использования предложенного one-pot подхода для нуклеофилов **b-f** (Схема 2.23). Для ацидофобных индола, пиррола подход оказался неэффективен. В остальных случаях удалось получить желаемые продукты **23** с умеренными и высокими выходами. Стоит отметить, что для нуклеофилов **d,e,f** реакция также проходила через образование тетрагидро-пиразиновых производных, которые фиксировались в спектрах ^1H ЯМР.

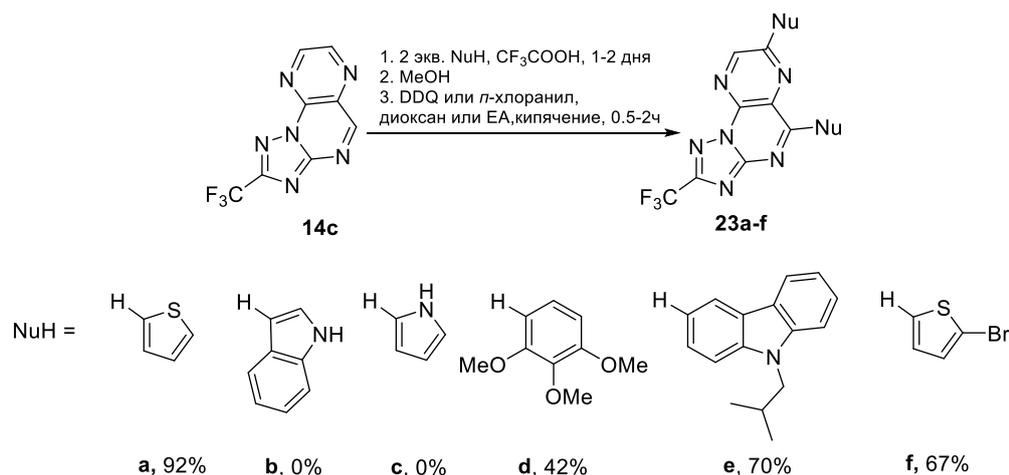
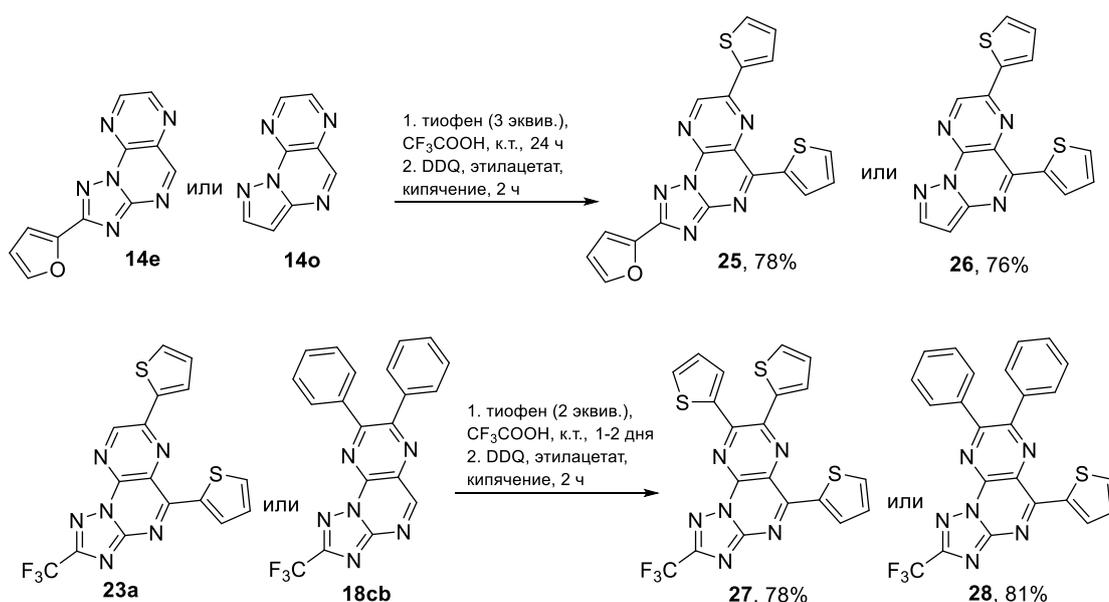


Схема 2.23

Для дальнейшей демонстрации возможностей подхода мы провели СН-функционализацию тиофеном ряда различных азолоптеридинов (Схема 2.24). Так, в ранее предложенных условиях удалось успешно провести двойную модификацию триазолоаннелированного производного **14e**, содержащего донорный фрагмент в триазольном цикле, и пиразолоаннелированного производного **14o**. Взаимодействием 5,7- и 7,8-дизамещенных производных **23a** и **18cb** с тиофеном были получены продукты исчерпывающего гетарилирования **27** и **28**. Результатом реакции 7-замещенного производного **29** в ранее предложенных условиях являлась смесь продуктов моно- и ди-замещения в соотношении 1:1.7, соответственно, согласно данным ЯМР ¹H (рисунок 2.19) и LC-HRMS (приложение 1, рисунок 8). Использование большего избытка тиофена и более продолжительное время реакции позволили увеличить долю продукта **31** и выделить его в индивидуальном виде с выходом 50%.



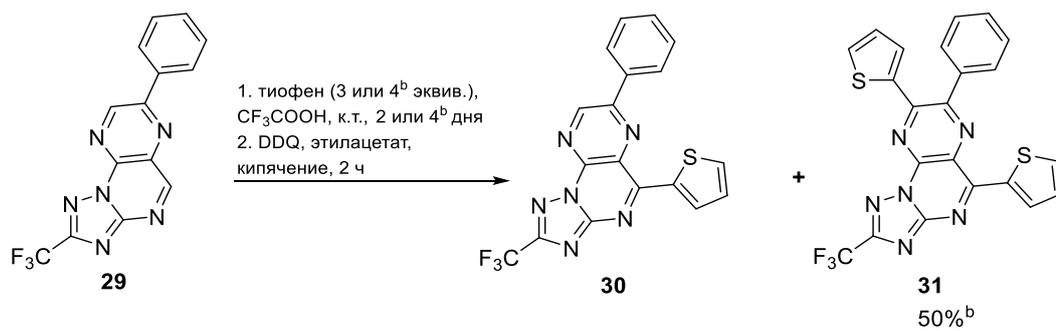
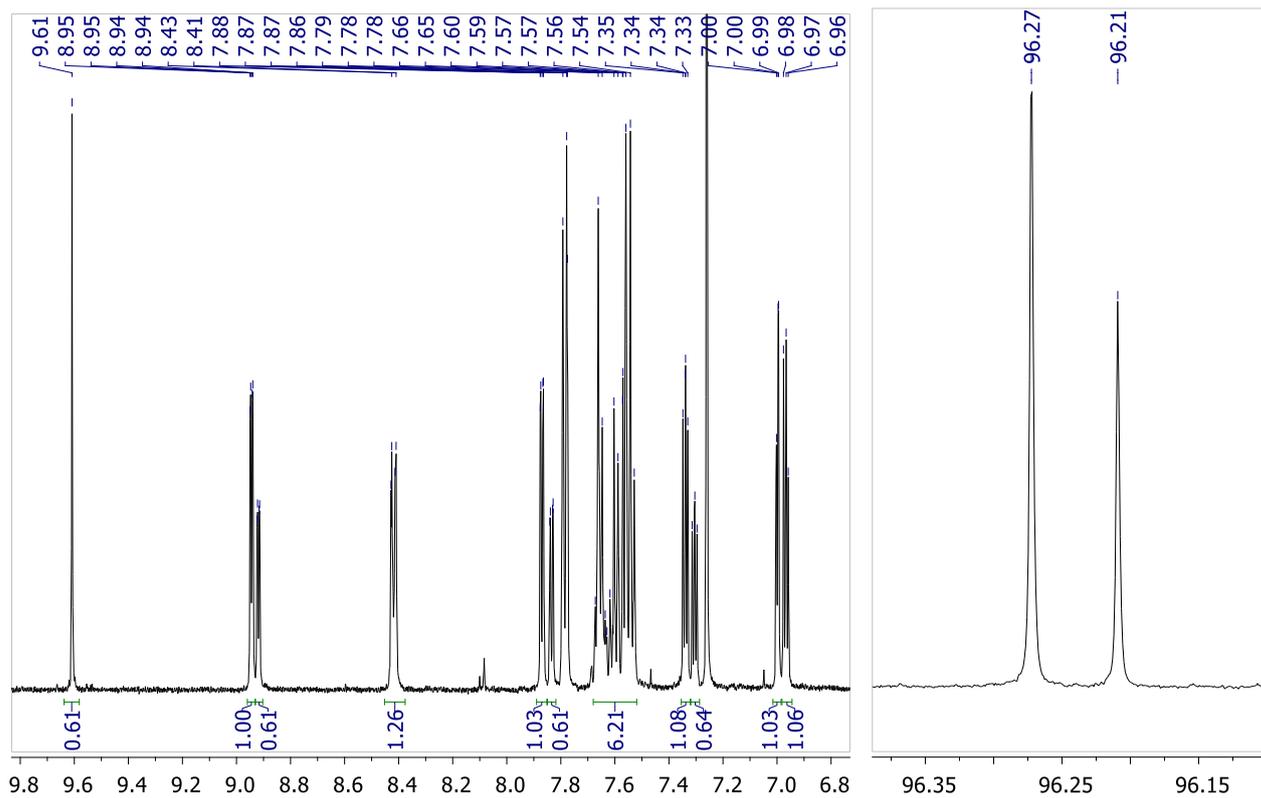


Схема 2.24

Рисунок 2.19 – Спектры ¹H и ¹⁹F ЯМР смеси продуктов **30** и **31**.

2.4. Физические свойства синтезированных соединений

2.4.1. Изучение влияния заместителей в птеридиновом цикле на фотофизические свойства 5-, 5,7- и 5,7,8-замещенных 2-трифторметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]птеридинов

Следующим этапом работы стало изучение базовых фотофизических свойств некоторых из полученных соединений.

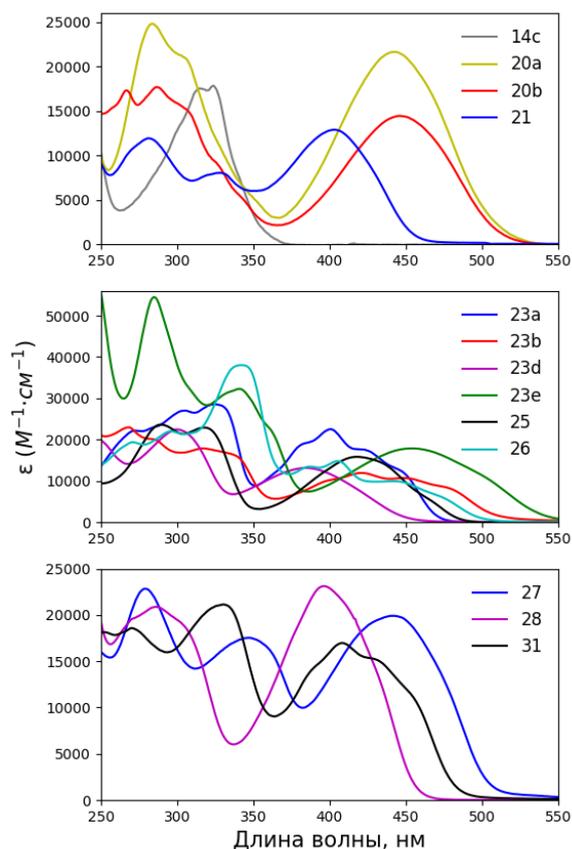


Рисунок 2.20 – Спектры поглощения растворов замещенных азолоптеридинов в CHCl_3 в УФ/видимом диапазоне.

Положение максимума длинноволновой полосы поглощения зависит от донорных свойств заместителей и размера сопряженной системы, что наглядно представлено на рисунке 2.20. Так, например, в ряду монозамещенных соединений (**20a**, **20b**, **21**) наименьшее батохромное смещение по сравнению с **14c** демонстрирует тиенильное производное **21** (403 нм), в то время как максимум длинноволнового поглощения пирролил- и индолил-производных составляет 442 и 446 нм, соответственно. Для соединений **23a**, **23b**, **25**, **26**, **31**, в которых, за исключением **23b**, в качестве донора выступает тиофен, наблюдается грубая колебательная структура длинноволновой полосы поглощения, обусловленная электронно-колебательными переходами [167]. В то же время для моно- и три-тиенил-замещенных производных **21** и **27** колебательная структура отсутствует.

Спектры поглощения (рисунок 2.20) и испускания (рисунок 2.21) соединений **14c**, **20a**, **20b**, **21**, **23a**, **23b**, **23d**, **23e**, **25-28**, **31** были зарегистрированы в CHCl_3 , основные результаты представлены в Таблице 2.3. Для **14c** в спектре поглощения в УФ/видимом диапазоне наблюдается одна полоса поглощения в области 290-340 нм ($\epsilon=17900 \text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$), которая соответствует $\pi\rightarrow\pi^*$ переходу. Введение донорных заместителей в пиримидиновый и пиразиновый циклы приводит к появлению бесструктурных и широких полос поглощения с максимумами в области 250-360 нм, связанных в основном с разрешенными $\pi\rightarrow\pi^*$ -переходами ($\epsilon \sim 8100\text{-}54500 \text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$), а также длинноволновой полосы поглощения с максимумом 384-454 нм, которая, вероятно, обусловлена внутримолекулярным переносом заряда (ICT) ($\epsilon \sim 10000\text{-}23200 \text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$).

Положение максимума длинноволновой полосы

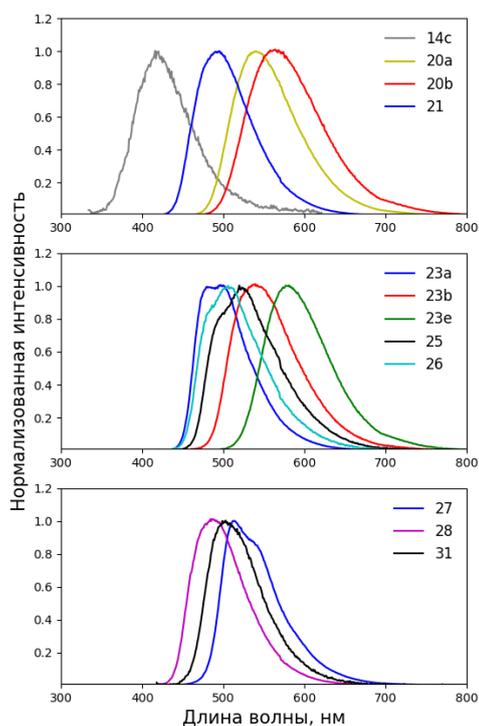


Рисунок 2.21 – Спектры эмиссии растворов замещенных азолоптеридинов в CHCl_3 .

Спектры эмиссии демонстрируют схожие со спектрами поглощения паттерны поведения. В общем, введение донорных заместителей выражается в батохромном сдвиге полосы эмиссии на $\Delta = 64\text{-}165$ нм (таблица 2.3, рисунок 2.21) по сравнению с триазолоптеридином **14c**. Наибольшее смещение наблюдается для ди-карбазолильного производного **23e**, а наименьшее – для ди-тиенильного **23a**. Для спектров эмиссии соединений **23a**, **25-27**, **31** также наблюдается грубая вибронная структура, наиболее ярко выраженная в случае соединения **23a**. Спектр **23a** в хлороформе содержит две полосы испускания с интервалом энергий 0.09 эВ (753 cm^{-1}). В целом, представленные соединения демонстрируют довольно высокие квантовые выходы 7-85%.

Таблица 2.3 – Основные фотофизические свойства соединений **14c**, **20a**, **20b**, **21**, **23a**, **23b**, **23d**, **23e**, **25-28**, **31**

Соединение	Поглощение	Фотолюминесценция			Сдвиг Стокса, cm^{-1} (нм)	E_{0-0} , эВ
	λ (нм)/ ϵ ($10^{-3} \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)	Возбуждение λ_{max} (нм)	Испускание, λ_{max} (нм)	Φ_{F}^a		
14c	324/17.9; 315/17.7	324; 315	416	< 0.01	6826 (92)	3.45
20a	442/21.6; 284/24.8	442; 284	540	0.35	4106 (98)	2.51
20b	446/14.5; 286/17.7; 267/17.3	446; 286; 267	564	0.19	4691 (118)	2.46
21	403/12.9; 328/8.1; 281/12.0	403; 328; 281	495	0.85	4612 (92)	2.77
23a	422/17.6; 400/22.5; 324/28.5; 306/26.9; 273/22.1	422; 400; 324; 306; 273	480; 498	0.19	4550 (80)	2.71
23b	449/10.8; 421/11.9; 316/17.8; 269/22.8	449; 421; 316; 269	539	0.29	5200 (118)	2.49
23d	384/13.2; 300/22.5	384; 300	-	-	-	-
23e	454/17.9; 341/32.3; 285/54.5	454; 341; 285	581	0.46	4815 (127)	2.34
25	418/15.9; 317/23.0; 289/23.7	418; 317; 289	520	0.35	4693 (102)	2.63
26	443/9.9; 405/14.6; 387/13.3; 343/39.2; 296/22.0; 271/19.4	443; 405; 387; 343; 296; 271	506	0.28	4929 (101)	2.63
27	441/19.9; 347/17.6; 280/22.7	441; 343; 283	514	0.11	3221 (73)	2.53
28	396/23.2; 287/20.8	396; 287	486	0.26	4676 (90)	2.78
31	408/17.0; 331/21.2; 272/18.6	408; 331; 272	503	0.07	4629 (95)	2.64

^a Абсолютный квантовый выход был измерен с использованием интегрирующей сферы SC-30 при комнатной температуре в CHCl_3 .

Колебательная структура спектров поглощения и флуоресценции данных соединений

обусловлена узким распределением молекулярных геометрий в основном и возбужденном состоянии [168]. Это, вероятно, обусловлено затрудненным вращением тиенильных заместителей из-за существенного внутримолекулярного взаимодействия S...N, которое благоприятствует плоским конформациям [169]. Данные РСА соединения **23a** согласуются с этим предположением (Рисунок 2.22). Как видно из рисунка, тиенильный заместитель в пиримидиновом цикле разупорядочен по двум положениям (50/50), благодаря возможной стабилизации за счет взаимодействия с атомом азота пиримидинового (N13) или пиразинового (N10) циклов, в то время как для заместителя в пиразиновом цикле реализуется единственное положение, которому способствует взаимодействие S1...N10. Литературные данные подтверждают стабилизирующую роль подобных S...N взаимодействий [169–171].

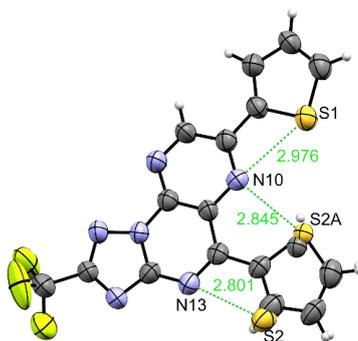


Рисунок 2.22 – Молекулярная структура соединения **23a** (CCDC2183957) в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний ($p = 50\%$)

Для прояснения природы возбужденного состояния были изучены сольватохромные свойства соединения **23a** (приложение 4, рисунок 1). Положение максимума поглощения ($\Delta = 10$ нм) и эмиссии ($\Delta = 29$ нм) оказались слабо чувствительно к полярности растворителя, что свидетельствует о небольшом изменении дипольного момента молекулы при возбуждении и преимущественно LE-характере возбужденного состояния [172–174]. Также интересно отметить, что колебательная структура спектра эмиссии проявляется исключительно в CHCl_3 .

2.4.2. Изучение влияние заместителя в триазольном цикле на фотофизические свойства 2,7,8-замещенных-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]птеридинов

Первоначально для оценки электронного эффекта заместителей в триазольном и пиразиновом циклах на распределение электронной плотности и энергетические уровни пограничных молекулярных орбиталей были проведены DFT расчеты (приложение 3, рисунки 5-7). Согласно полученным данным, наличие EDG в триазольном цикле почти не оказывает влияние на энергию LUMO во всех трех группах, в то время как энергия HOMO значительно повышается (примерно на 0.4-0.5 эВ) при наличии мезомерных доноров, таких как фуран и тиофен, в ряду соединений **18xa** и **18xb**, что значительно уменьшает ширину запрещенной зоны. Наличие EWG в триазольном кольце понижает энергию как уровня HOMO, так и LUMO.

В целом, энергия LUMO снижается больше и, следовательно, ширина запрещенной зоны также уменьшается по сравнению с **18ax**, но незначительно. Расчетные значения ширины запрещенной зоны приведены в Таблице 2.3 ($E_g(\text{DFT})$). На основании представления распределения электронной плотности в исследуемых соединениях видно, что для соединений **18dx**, **18ex** в каждом из рядов НОМО преимущественно локализована на донорном заместителе во 2-ом положении и частично триазолопиримидиновом фрагменте, что объясняет значительное повышение энергии НОМО в некоторых случаях. Тогда как в остальных соединениях из рядов **18xb** и **18xc** НОМО преимущественно локализуется на пиразиновом цикле и его заместителях, а в случае ряда **18xa** на аннелированном фенантроновом фрагменте. Электронная плотность LUMO, в свою очередь, во всех соединениях делокализована по триазолоптеридиновому каркасу и заместителю в 8-ом положении.

Впоследствии оптические свойства растворов соединений **18aa-1c** в хлороформе были изучены методами абсорбционной спектроскопии в УФ/видимом диапазоне (рисунок 2.23) и флуоресцентной спектроскопией (рисунок 2.24). Основные данные представлены в таблице 2.4.

Таблица 2.4 – Основные фотофизические свойства соединений **18aa-18lc**.

Соединения	Поглощение	Фотолюминесценция		E_{0-0} , эВ	$E_g^{\text{расч}}$, эВ
	λ , нм ($\epsilon \cdot 10^{-3}$, $M^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)	Испускание, λ_{max} (нм)	Φ_F^a		
18aa	425 (25.2); 404 (24.4); 323 (20.7); 310 (17.1); 296 (20.3); 286 (69.1)	505	0.07	2.81	3.46
18ca	425 (22.3); 405 (22.1); 325 (21.1); 312 (16.3); 297 (17.4); 287 (17.2)	520	0.07	2.76	3.39
18da	415 (19); 326 (54.2); 314 (46.5)	510	0.05	2.72	3.10
18ea	415 (17.9); 325 (44.9); 317 (42.5)	510	0.06	2.72	3.02
18fa	428 (23.4); 406 (22.9); 323 (19.6); 310 (16.8); 297 (22.7); 288 (22.4)	500	0.08	2.82	3.47
18la	425 (22.1); 404 (21.6); 325 (21.3); 312 (19.1); 291 (21.0)	509	0.06	2.79	3.43
18ab	385 (25.4); 280 (25.3)	453	0.16	2.99	3.64
18cb	385 (17.6); 280 (17.8)	458	0.23	2.96	3.58
18db	380 (16.2); 310 (39.6)	510	0.06	2.85	3.32
18eb	380 (16.2); 305 (39.6)	510	0.08	2.88	3.24
18fb	386 (17); 282 (19.6)	452	0.14	2.98	3.65
18lb	384(17.2); 284 (19.8)	451	0.21	2.97	3.62
18ac	425 (19.7); 325 (13.7); 273 (19.2)	498	0.03	2.64	3.25
18cc	430 (16.9); 321 (11.3); 275 (16.2)	503	0.04	2.62	3.22
18dc	430 (18.7); 310 (30.1); 250 (22.8)	500	0.03	2.62	3.18
18ec	428 (21.4); 313 (36.2); 262 (27.3)	500	0.03	2.62	3.24
18fc	426 (18.4); 319 (14.4); 275 (19.6)	509	0.03	2.64	3.30
18lc	428 (17.6); 323 (13.0); 276 (18.5)	500	0.03	2.63	3.23

^aКвантовый выход флуоресценции относительно 3-аминофталимида в этаноле ($\Phi_F = 60\%$). [175].

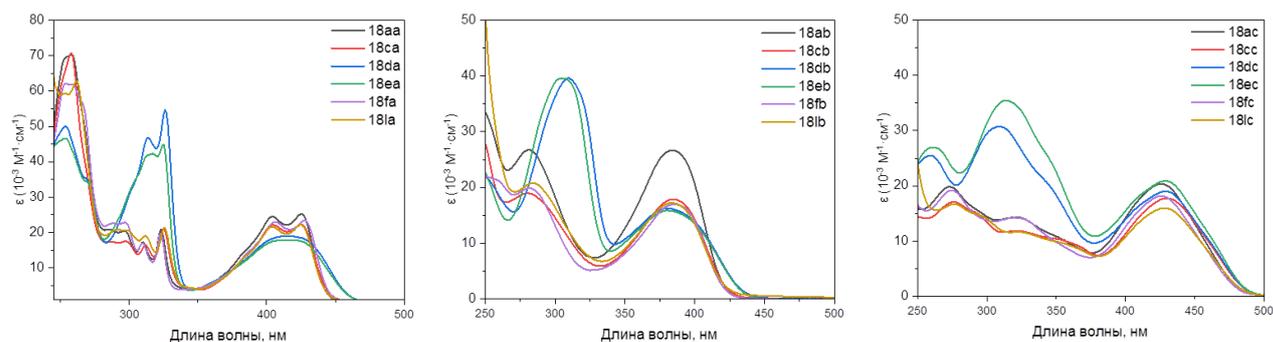


Рисунок 2.23 – Спектры поглощения соединений **18aa-18lc**

Все полученные соединения проявляют схожие паттерны поведения внутри соответствующей группы. В спектрах поглощения можно выделить две основные области с максимумами в диапазоне 270-330 нм ($\epsilon \sim 11000-55000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) и 380-430 нм ($\epsilon \sim 16000-25000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$). Пики поглощения, относящиеся к коротковолновому диапазону, соответствуют локальным разрешенным $\pi\text{-}\pi^*$ переходам, в то время как поглощение в длинноволновой области может быть обусловлено внутримолекулярным переносом заряда или иметь смешанный характер [176]. Наличие донорных тиенильного или фурильного заместителя в триазольном цикле приводит к почти двухкратному росту пика поглощения, соответствующего разрешенному $\pi\text{-}\pi^*$ переходу, в каждой из серии соединений **18xa**, **18xb**, **18xc**. При этом природа заместителя в этом положении практически не влияет на положение максимума длинноволновой полосы поглощения. Более значительное влияние оказывает увеличение донорной силы или цепи сопряжения в ряду заместителей дифенил<фенантрен~дителил, которое приводит к батохромному сдвигу максимума длинноволновой полосы поглощения – 380-390 нм < 400-425 нм ~ 425-430 нм соответственно. Спектры поглощения всех соединений демонстрируют характерную для соединений с переносом заряда широкую и бесструктурную длинноволновую полосу поглощения, кроме соединений **18aa**, **18ca**, **18fa**, **18la**, в случае которых можно выделить два четко выраженных близких по энергии ($\Delta \sim 0.15-0.16 \text{ эВ}$) пика.

Эмиссия растворов соединений **18aa-1c** в хлороформе наблюдается в диапазоне 450-520 нм (рисунок 2.24). Значения квантовых выходов флуоресценции исследуемых соединений в целом невысокие. Наибольшие значения наблюдаются в ряду **18xb** для соединений **18cb** (23%) и **18lb** (21%), содержащих акцепторные заместители в триазольном цикле. Заместитель в триазольном цикле также не оказывает значительного влияния на положение полосы испускания, за исключением соединений **18db** и **18eb**, для которых наблюдается значительное батохромное смещение ($\sim 50-60 \text{ нм}$) и снижение квантового выхода, в сравнении с другими соединениями ряда.

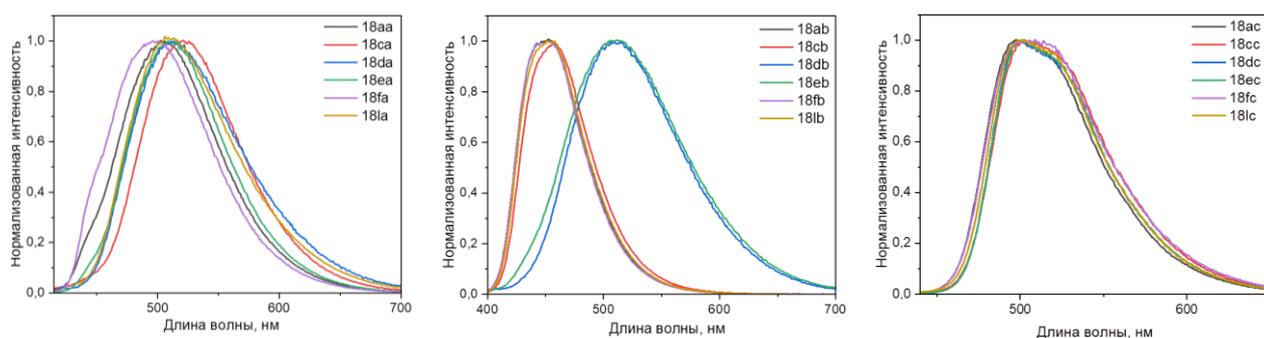


Рисунок 2.24 – Спектры испускания соединений **18aa-18fc**

Теоретически рассчитанные значения ширины фундаментальной запрещенной зоны (E_g^{calc}) хорошо коррелируют с полученными экспериментальными значениями оптической запрещенной зоны (E_{0-0}) принимая во внимание то, что последние соответствуют энергии экситона и не учитывают энергию связывания E_B (Таблица 2.4) [177].

Для лучшего понимания оптических свойств синтезированных соединений, их спектры поглощения были рассчитаны на уровне теории TD-DFT/B3LYP/6-31++G(d,p) с использованием сольватационной модели плотности (SMD) в растворе CHCl_3 [178]. В целом, рассчитанные спектры хорошо коррелируют с экспериментальными и точно воспроизводят положение основных пиков поглощения с погрешностью $\sim 10-15$ нм (приложение 3, таблица 7), но следует отметить два момента. Во-первых, для всех трех рядов соединений, содержащих мезомерные EDG в триазольном цикле **18dx**, **18ex**, помимо наблюдаемых экспериментально полос появляется более длинноволновая полоса с низкой силой осциллятора, которая соответствует переносу заряда с донорного заместителя и азольной части на птеридиновый фрагмент. Несмотря на известный недостаток TD-DFT занижать энергии переходов с переносом заряда, наличие подобного состояния позволяет логично объяснить наблюдаемое в эксперименте значительное смещение максимума испускания и снижение квантового выхода для соединений **18db** и **18eb**. Их экспериментальный длинноволновый максимум поглощения, вероятно, обусловлен разрешенным переходом S_0-S_2 , в то время как испускание происходит из состояния S_1 . Другой особенностью полученных данных является то, что для производных фенантренового ряда **18xa**, несмотря на точное определение положения длинноволнового пика, расчетная величина силы осциллятора значительно ниже.

На основании представленных выше теоретических и экспериментальных данных можно сделать вывод, что влияние на фотофизические свойства заместителя в триазольном кольце менее существенно, чем в пиразиновом кольце. Принимая это во внимание, мы решили провести более детальное исследование свойств представленных систем на примере трех соединений серии **18lx**, для них были дополнительно изучены поглощение в твердом виде, кинетика флуоресценции, сольватохромные, электрохимические и термические свойства, а также измерена подвижность переносчиков заряда.

2.4.3. Детальное исследование физических свойств триазоло[1,5-*a*]птеридинов на примере соединений ряда **18la-18lc**

На рис. 2.25 показаны спектры поглощения соединений **18la-1c** в тонких пленках (80 нм), которые были получены методом термовакuumного напыления. В твердом виде соединения демонстрируют батохромный сдвиг длинноволновых полос поглощения по сравнению с поглощением в растворе хлороформа на 9, 1 и 5 нм соответственно.

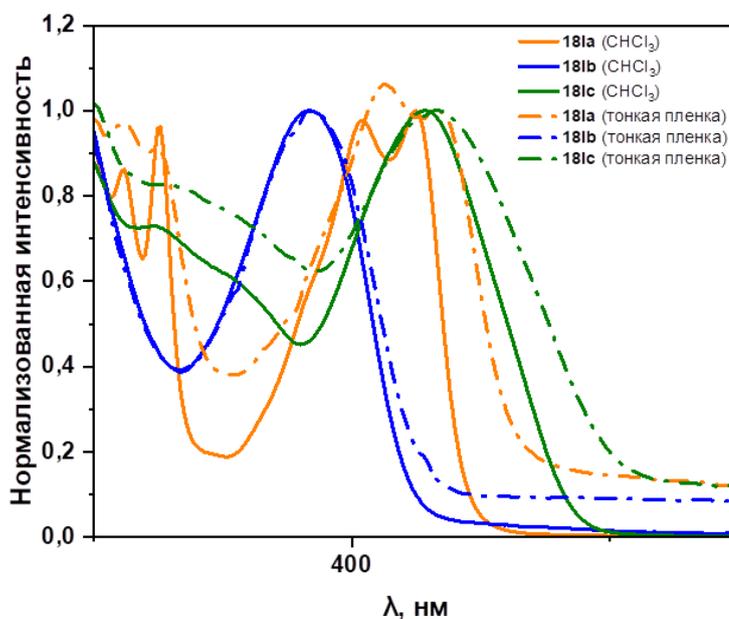


Рисунок 2.25 – Спектры поглощения **18la-1c** в тонких пленках и CHCl_3

Для лучшего понимания природы основного и возбужденного состояний, мы изучили влияние полярности среды на спектры поглощения и испускания выбранных соединений (приложение 4, рисунки 2-4, таблицы 1-3). Чтобы исключить специфические взаимодействия со средой, для исследования были выбраны апротонные растворители: диоксан, хлороформ, тетрагидрофуран и диметилформамид. Полученные результаты сведены в таблицу 2.5.

Таблица 2.5 – Максимумы поглощения и испускания соединений **18la-1c** в различных растворителях; дипольный момент

Соединение	λ_{abs} , нм					λ_{em} , нм				$\Delta\mu$,	$\Delta\mu_{\text{DFT}}$,
	диоксан	CHCl_3	ТГФ	ДМФА	пленка	диоксан	CHCl_3	ТГФ	ДМФА	Д	Д
18la	420	421	420	425	434	469	509	513	548	25.9	13.49
18lb	379	384	379	378	385	435	452	447	457	16.8	10.69
18lc	418	428	419	419	433	495	502	505	525	16.6	9.08

Как видно из таблицы, положение длинноволнового максимума поглощения трех красителей практически не зависит от полярности растворителя. Спектры испускания **18lb** и **18lc** также испытывали незначительное влияние (Δ сдвига Стокса ~ 1100 - 1200 cm^{-1} от диоксана к ДМФА) относительно **18la**, который демонстрировал более существенное батохромное смещение при повышении полярности среды (Δ сдвига Стокса $\sim 2794 \text{ cm}^{-1}$). Разность

дипольных моментов в возбужденном и основном состояниях ($\Delta\mu$) для соединений **18la**, **18lb**, **18lc** оценивалась по наклону графика зависимости сдвига Стокса от ориентационной поляризуемости растворителя с помощью уравнения Липперта-Матага (рисунок 2.26).

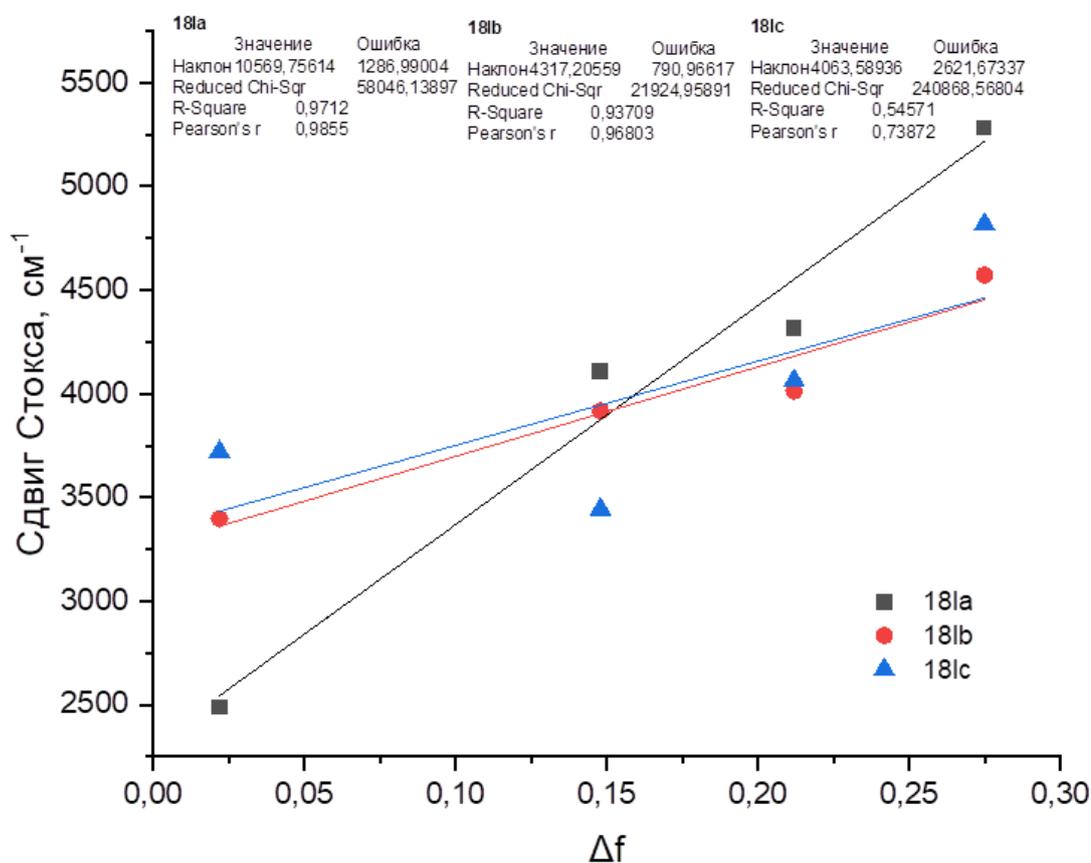


Рисунок 2.26 – График зависимости сдвига Стокса от ориентационной поляризуемости растворителя (Липперта-Матага) для соединений **18la-1c**

Согласно литературе [179] формула для расчета изменения дипольного момента (2.1) имеет следующий вид:

$$2 \times \Delta\mu^2 = \text{наклон} \times h \times c \times a^3, \quad (2.1)$$

где 'наклон' – угловой коэффициент линии регрессии;

h – постоянная Планка,

c – скорость света,

a – радиус Онзагера.

Радиус полости Онзагера для соединений **18la-1c** был получен по формуле 2.2 из объема GEPOL в расчете CPCM, реализованном в ORCA.

$$V = 4\pi a^3/3, \quad (2.2)$$

$$\mathbf{18la:} \quad a = \sqrt[3]{(2640.0635 \times 3/4\pi)} = 8.6 \text{ \AA},$$

$$\mathbf{18lb:} \quad a = \sqrt[3]{(2713.2698 \times 3/4\pi)} = 8.7 \text{ \AA},$$

$$\mathbf{18lc:} \quad a = \sqrt[3]{(2862.4202 \times 3/4\pi)} = 8.8 \text{ \AA}.$$

Таким образом, подставив константы в 2.1 получаем формулу 2.3, по которой, с использованием полученных значений было рассчитано изменение дипольного момента для соединений **18la-1c**:

$$\Delta\mu = \sqrt{\text{наклон} \times (6.626 \times 10^{-27} \text{ Г см}^2\text{с}^{-1}) \times (3 \times 10^{10} \text{ см/с}) \times (a(\text{см}))^3 \times 0.5}, \quad (2.3)$$

$$\Delta\mu(\mathbf{18la}) = \sqrt{10569.75614 \text{ см}^{-1} \times 9.939 \times 10^{-17} \text{ Г см}^3\text{с}^{-2} \times (8.6 \times 10^{-8} \text{ см})^3} = 25.85 \times 10^{-18} \text{ Г}^{1/2}\text{см}^{5/2}\text{с}^{-1} = 25.85 \times 10^{-18} \text{ единица заряда СГС см} = 25.9 \text{ Д},$$

$$\Delta\mu(\mathbf{18lb}) = \sqrt{4317.20559 \text{ см}^{-1} \times 9.939 \times 10^{-17} \text{ Г см}^3\text{с}^{-2} \times (8.7 \times 10^{-8} \text{ см})^3} = 16.81 \times 10^{-18} \text{ Г}^{1/2}\text{см}^{5/2}\text{с}^{-1} = 16.81 \times 10^{-18} \text{ единица заряда СГС см} = 16.8 \text{ Д},$$

$$\Delta\mu(\mathbf{18lc}) = \sqrt{4063.58936 \text{ см}^{-1} \times 9.939 \times 10^{-17} \text{ Г см}^3\text{с}^{-2} \times (8.8 \times 10^{-8} \text{ см})^3} = 16,59 \times 10^{-18} \text{ Г}^{1/2}\text{см}^{5/2}\text{с}^{-1} = 16,59 \times 10^{-18} \text{ единица заряда СГС см} = 16.6 \text{ Д}.$$

Наибольшее изменение дипольного момента фиксировалось для соединения **18la**, в то время как для **18lb** и **18lc** наблюдались сопоставимые значения. Изменение дипольного момента также было рассчитано на основании дипольных моментов для оптимизированных геометрий основного и возбужденного состояний ($\Delta\mu_{\text{DFT}}$, таблица 2.5; Приложение 3, таблица 8). Теоретически полученные значения оказались значительно меньше экспериментальных, однако имели ту же тенденцию. Анализируя результаты, можно сделать вывод, что переходы в исследуемых красителях имеют ICT характер, наиболее ярко выраженный для соединения **18la**.

Интересно отметить, что при исследовании сольватохромных свойств наблюдалось значительное изменение спектра поглощения **18la** в тетрагидрофуране и диоксане, которое выражалось в гипсохромном смещении, незначительном гиперхромном эффекте и уширении второго длинноволнового максимума, наряду со значительным снижением интенсивности самой длинноволновой полосы. Первоначально мы решили, что данный эффект связан с агрегацией и попытались оценить концентрационную зависимость наблюдаемого явления, однако в процессе проведения эксперимента было обнаружено, что базовый раствор обесцвечивается при хранении на дневном свете. Принимая во внимание этот факт, мы решили изучить изменение спектра поглощения во времени. Нами было показано, что при приготовлении и хранении раствора между измерениями в темном боксе спектр **18la** остается стабильным, в то время как хранение кюветы при дневном свете приводит к полному исчезновению длинноволновой полосы и обесцвечиванию раствора за два часа (рисунок 2.27).

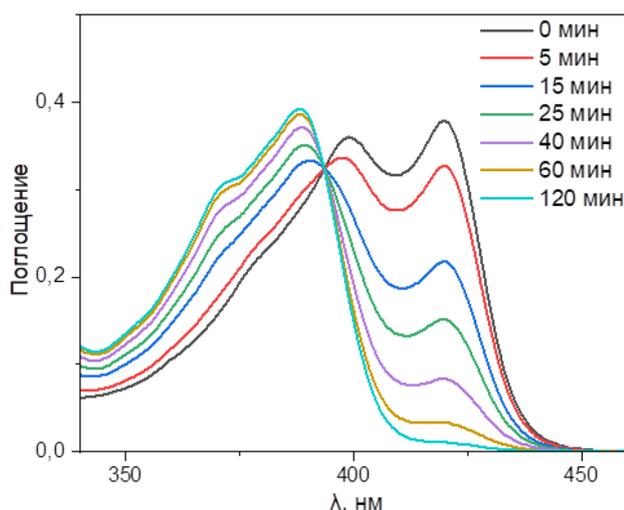


Рисунок 2.27 – Изменение спектра поглощения соединения **18la** в диоксане во времени (хранение между измерениями при дневном свете)

Исследование временных изменений спектров других соединений в диоксане показало, что соединения рядов **18xc** и **18xb** (приложение 4, рисунок 12) не демонстрируют значительных изменений в течении нескольких часов, в то время для ряда **18xa** во всех случаях наблюдается картина аналогичная **18la**. Впоследствии мы изучили спектры испускания растворов соединений ряда **18xa** предварительно выдержанных при дневном свете, для **18aa**, **18ca**, **18fa**, **18la** наблюдалась зависимость спектра испускания от длины волны возбуждения, а также в некоторых случаях наличие двух полос испускания (приложение 4, рисунки 5-10). Интересно, что спектры испускания соединений **18da** и **18ea** оставались неизменными, что опять же согласуется с ранее представленными расчетными данными о наличии запрещенного S_1 состояния с переносом заряда. Принимая во внимание вышесказанное, мы предположили возможность протекания реакции соединений **18xa** со следовыми количествами органических пероксидов в данных растворителях, несмотря на то что их присутствие не фиксировалось стандартными качественными методами обнаружения [180]. В качестве первого доказательства нами было показано, что при использовании абсолютного ТГФ (над NaK сплавом) спектр поглощения соединения остается стабильным во времени (приложение 4, рисунок 11). Дополнительно на примере соединения **18la**, с использованием HRMS, нам удалось зафиксировать молекулярный ион продукта замещения водорода радикалом диоксанила (приложение 1, рисунок 9). В заключении, используя литературный метод для количественного обнаружения стабильных органических пероксидов [181], мы определили, что фиксируемые концентрации лежат в пределах 100 м.д., что создает предпосылки к созданию тест-систем для определения органических пероксидов на основе полученных соединений.

Для оценки закономерностей изменения PLQY было измерено время жизни люминесценции растворов в хлороформе и рассчитаны константы скорости излучательной (k_r) и безызлучательной (k_{nr}) дезактивации возбужденных состояний (таблица 2.6).

Таблица 2.6 - Средние времена жизни в возбужденном состоянии (τ_{cp}), PLQY, значения k_r и k_{nr} для **18la-1c** в $CHCl_3$.

Соединение	Испускание, λ_{em} , нм	Φ_F	τ_{cp} , нс	$k_r \times 10^8, c^{-1}$	$k_{nr} \times 10^8, c^{-1}$
18la	509	0.06	5.64	0.11	1.72
18lb	451	0.21	1.15	1.83	6.88
18lc	500	0.03	0.39	0.77	24.90

Константа скорости излучательного перехода (k_r) была рассчитана по уравнению $k_r = \Phi_F/\tau$.

Константа скорости безызлучательного перехода (k_{nr}) была рассчитана по уравнению $k_{nr} = k_r[(1/\Phi_F)-1]$

Кинетика флуоресценции описывалась моноэкспоненциальными зависимостями (приложение 4, таблица 4, рисунки 13-15), за исключением соединения **18lc**, однако и в данном случае вклад второй компоненты был незначительным (6%) [182]. Времена жизни для соединений **18lb** и **18lc** значительно меньше, чем для жесткой сопряженной системы **18la**, что, вероятно, обусловлено безызлучательной релаксацией через колебательные моды. Наибольшее значение k_r было зафиксировано для соединения **18lb**. С другой стороны, возможность безызлучательных процессов выше для соединения **18lc**, содержащего тиенильные заместители, что может быть обусловлено колебательной релаксацией из-за снижения значения ширины запрещенной зоны [183].

Кривые термогравиметрического анализа соединений **18la-1c** на воздухе представлены на рисунке 2.28. Все соединения имеют двухстадийные процессы разложения и стабильны в интервале температур до 311–333 °С, что соответствует потере массы 5 %. Полученные данные показывают термоокислительную стабильность синтезированных молекул, что является преимуществом для многих приложений, особенно в оптоэлектронных устройствах.

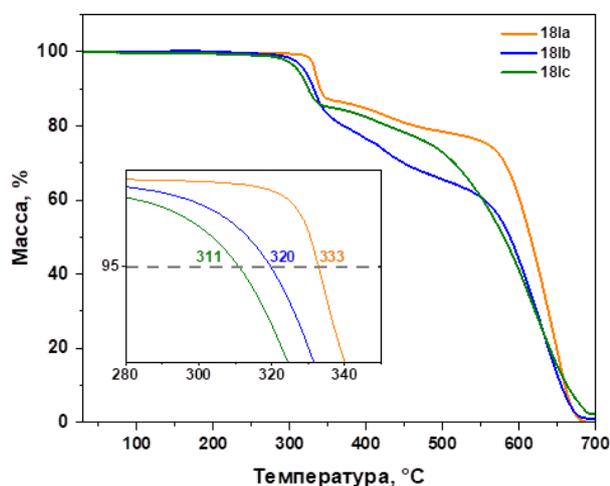


Рисунок 2.28 - Кривые ТГА для **18la-1c** (на вставке увеличенный фрагмент, показывающий температуру разложения при 5%-ной потере массы).

Для эффективной инжекции электронов полупроводники должны иметь подходящий уровень LUMO. Обычно понижение энергии LUMO способствует инжекции, однако стоит отметить, что значительно понижение сильно влияет на стабильность соединения [184]. Электрохимические исследования соединений **18la-1c** методом циклической вольтамперометрии были проведены для экспериментального определения уровней пограничных молекулярных орбиталей (рисунок 2.29, таблица 2.7).

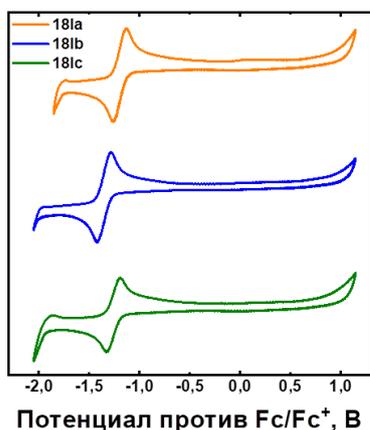


Рисунок 2.29 – Вольтамперограммы для растворов **18la-1c** в CH_2Cl_2

Таблица 2.7 – Электрохимические свойства **18la-1c** в растворе CH_2Cl_2

Соединение	$E_{\text{onset}}^{\text{red}}$, В	$E_{\text{LUMO}}^{\text{el}}$, эВ	$E_{\text{LUMO}}^{\text{DFT}}$, эВ	$\sim E_{\text{HOMO}}^{\text{calc}}$, эВ
18la	-1.11	-3.99	-3.16	-6.78
18lb	-1.26	-3.84	-2.97	-6.81
18lc	-1.16	-3.94	-3.11	-6.57

Потенциал восстановления ($E_{\text{onset}}^{\text{red}}$) приведен относительно внешнего стандарта Fc/Fc^+ . Энергия LUMO была получена на основании электрохимических данных, принимая, что энергия Fc/Fc^+ 5.1 эВ относительно вакуума. E_{LUMO} (эВ) = $-[E_{\text{onset}}^{\text{red}} + 5.1]$ [166]. $E_{\text{HOMO}}^{\text{calc}}$ было получено из $E_{\text{LUMO}}^{\text{el}}$ и E_{0-0} .

Как видно из рисунка, в катодной области все три соединения характеризуются обратимым восстановлением, в то время как в анодной области, в диапазоне окна электрохимической стабильности вспомогательного электролита, окисление не происходит. В соответствии с потенциалами начала восстановления ($E_{\text{onset}}^{\text{red}}$) были рассчитаны энергетические уровни LUMO, которые сведены в таблицу 2.7. Близкие значения потенциалов восстановления для всех исследованных соединений указывают на один и тот же центр восстановления, предположительно пиразиновый цикл птеридинового фрагмента [185–187].

С учетом значений ширины запрещенной зоны соединений **18la-1c** ($2,63 \text{ эВ} < E_{0-0} < 2,97 \text{ эВ}$) эти материалы можно отнести к широкозонным полупроводникам. Так, подвижность носителей заряда для этих соединений была измерена методом экстракции заряда линейно возрастающим напряжением (CELIV) [188] в диодной структуре $\text{ITO}/\text{SiO}_2/\text{18la-1c}/\text{Al}$. Исследование проводилось в Институте физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина на базе лаборатории электронных и фотонных процессов в полимерных наноматериалах.

Исследованные соединения **18la-1c** обладали амбиполярной подвижностью носителей заряда, но подвижность электронов в тонких пленках оказалась в 1,1-1,5 раза выше, чем у дырок (таблица 2.8). Уменьшение подвижности носителей заряда в ряду **18la** – **18lb** – **18lc**

связано, по-видимому, с увеличением двугранного угла между заместителями и планарным ядром триазолоптеридина. Известно, что чем больше площадь молекулярной плоскости, тем лучше межмолекулярные π - π -взаимодействия, и, как следствие, больше перекрытие между молекулярными орбиталями, локализованными на соседних молекулах, что, в свою очередь, улучшает межмолекулярный перенос электрона [189]. На рисунке 2.30 показан переходный ток электронов в тонкой пленке соединения **18lc**.

Таблица 2.8 - Подвижности электронов и дырок в соединениях **18la-18lc**

Соединение	подвижность, $\times 10^{-4}$, $\text{cm}^2 \text{V}^{-1} \text{s}^{-1}$	
	электрон	дырка
18la	4.94	3.93
18lb	4.75	3.29
18lc	1.48	1.31

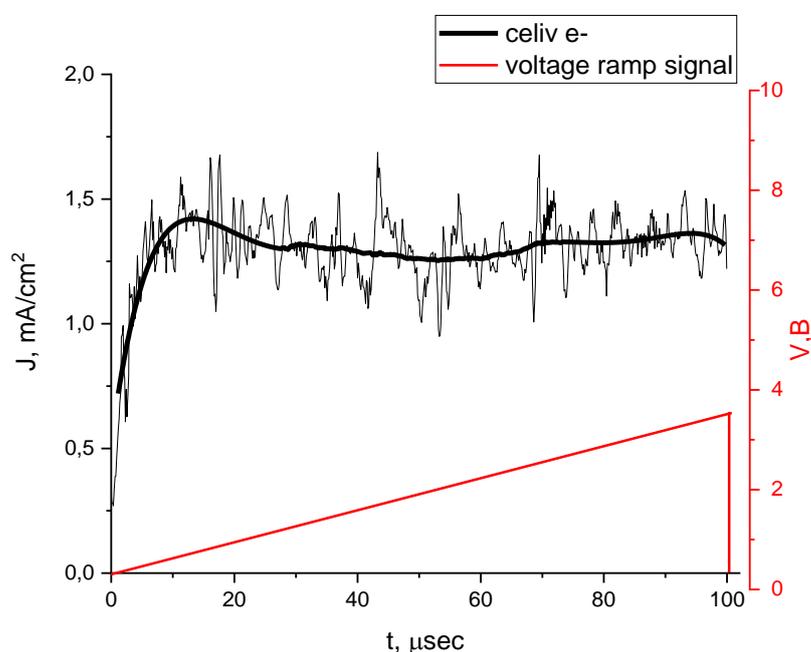


Рисунок 2.30 – Переходный ток электронов и дырок в тонкой пленке соединения **18lc**

Таким образом, новые материалы показали себя сильными акцепторами электронов (таблица 2.7). Их энергетические уровни LUMO близки по величине к уровням широко используемых нефуллереновых электроноакцепторных малых молекул ITIC [190] и Y6 [191] с уровнями LUMO -3,83 эВ и -4,10 эВ соответственно. Более того, значения подвижности электронов CELIV в пленках **18lx**, ITIC ($3,0 \times 10^{-4} \text{ cm}^2 \text{V}^{-1} \text{ s}^{-1}$ по SCLC [190]) и Y6 ($3,12 \times 10^{-4} \text{ cm}^2 \text{V}^{-1} \text{ s}^{-1}$ по CELIV [192]) также сопоставимы. В то же время, в отличие от ITIC и Y6, синтез соединений ряда **18** относительно прост и обеспечивает высокие выходы продукта, что делает их перспективными нефуллереновыми акцепторами для органических фотодиодов и солнечных элементов.

2.5. Биологические свойства синтезированных соединений

2.5.1. Исследование антибактериальных и противогрибковых свойств трициклических производных триазоло[1,5-а]пиримидинов

Исследование антибактериальной и противогрибковой активности проводились на базе Государственного бюджетного учреждения Свердловской области “Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии”. В рамках исследования антибактериальной активности первоначальный отбор проводили на основании активности в отношении контрольного штамма *Neisseria gonorrhoeae* ATCC 49226/NCTC 12700. В результате было показано, что представленные соединения не проявили или проявили незначительную антибактериальную активность (Таблица 2.9).

Таблица 2.9 – Антибактериальная активность соединений **14a-h**, **15a-c,f**, **16a,b,f**.

Соединение	МИК, мкг/мл	Соединение	МИК, мкг/мл
14a	>250	15a	>250
14b		15b	
14c		15c	
14d		15f	
14e		16a	62,5
14f		16b	>250
14g		16f	62,5
14h		Спектиномицин	15,6

Изучение антимикотической активности проводили в отношении девяти контрольных штаммов клинически значимых видов грибов. Результаты представлены в таблице 2.10. Из пятнадцати предоставленных соединений пять проявили антимикотическую активность различной степени выраженности. Производные птеридина **14c,e** проявили низкую антимикотическую активность (МИК 100 мкг/мл) в отношении одного вида дерматофитов *T. violaceum*, а **14d** в отношении двух видов *T. tonsurans* и *T. violaceum*. Наиболее выраженную антимикотическую активность проявили серусодержащие азолопурины **16b,f** они показали активность в отношении 6 видов дерматофитов (МИК 25, 50, 100 мкг/мл).

Таблица 2.10 – Противогрибковая активность соединений

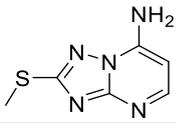
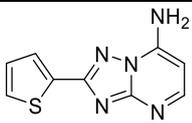
Соединение	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	<i>T. rubrum</i>	<i>T. gypseum</i>	<i>T. tonsurans</i>	<i>T. violaceum</i>	<i>T. interdigitale</i>	<i>T. schonlein</i>	<i>E. floccosum</i>	<i>M. canis</i>	<i>C. albicans</i>
14a	>200	>200	>200	200	>200	>200	>200	>200	>200
14b	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
14c	>200	>200	200	100	200	200	>200	200	>200
14d	200	>200	100	100	200	200	>200	200	200

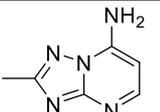
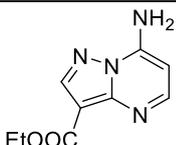
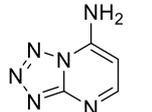
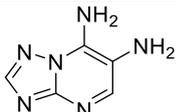
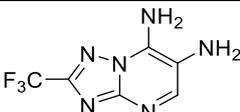
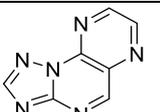
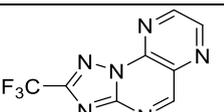
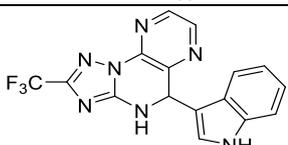
14e	200	>200	>200	100	>200	>200	>200	>200	>200
14f	>200	>200	200	200	>200	>200	>200	>200	>200
14g	200	>200	>200	200	>200	>200	>200	200	>200
14h	>200	>200	200	200	>200	>200	>200	>200	>200
15a	>200	>200	>200	200	>200	>200	>200	>200	>200
15b	>200	>200	>200	200	>200	>200	>200	>200	>200
15c	>200	>200	>200	200	>200	>200	>200	>200	>200
15f	>200	>200	>200	200	>200	>200	>200	>200	>200
16a	>200	>200	>200	200	>200	>200	>200	>200	>200
16b	>200	100	200	50	100	50	50	100	>200
16f	100	100	200	25	100	50	50	50	200
Тербинафин	0.001	0.001	0.001	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	6.25

2.5.2. Экспресс исследование противовирусной активности соединений по отношению к вирусу гриппа A/PR/8/34 (H1N1)

Исследование цитотоксичности и экспресс-тест противовирусной активности проводилось в ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера». В ходе выполнения эксперимента была проведена оценка активности соединений в отношении вируса гриппа штамм A/PR/8/34. В культуру клеток вносили исследуемый препарат в максимально переносимой концентрации (МПК=1/2 ЦТД₅₀) и вирус гриппа таким образом, чтобы множественность заражения составляла 1, после чего их инкубировали в течение 24 часов. По истечении срока инкубации наличие вируса в пробах определяли с помощью реакции гемагглютинации, для чего культуральную среду переносили в соответствующие лунки иммунологических планшетов с U-образным дном и добавляли равный объем 1% суспензии куриных эритроцитов в физиологическом растворе. По истечении 40 минут визуально оценивали наличие или отсутствие гемагглютинации в лунках. В случае положительной реакции гемагглютинации препарат получал статус «-». В случае отсутствия гемагглютинации препарат получал статус «+». Результаты представлены в таблице 2.11.

Таблица 2.11 – Результаты исследования цитотоксичности и противовирусной активности ряда азолазинов

Соединение	Структура	CC ₅₀ , мкг/мл MDCK	Экспресс оценка наличия противовирусной активности
3b		677	-
3d		322	-

3f		714	-
3g		592	-
3i		606	-
10a		574	-
10c		624	-
14a		642	+
14c		353	-
19b		707	+/-

^aконцентрация препарата, при которой погибает 50% клеток в неинфицированном монослое

На основании представленных данных можно сделать вывод о возможной противовирусной активности соединения **14a** и невысокой цитотоксичности большинства соединений, исключение составили соединения **3d** и **14c**, продемонстрировавшие более высокие значения по отношению к другим соединениям исследуемого ряда.

2.5.3. Молекулярное моделирование и исследование противовирусной активности производных азолазинов в отношении вируса гриппа и новой коронавирусной инфекции SARS-COV-2

Молекулярное моделирование методом докинга на белки-мишени вируса гриппа штамма A/Puerto Rico/1934 (H1N1) и новой коронавирусной инфекции SARS-COV-2 было проведено для 47 соединений (рисунок 2.31), часть из которых были синтезированы ранее, а другую предполагалось получить при необходимости из диаминов **10** (на рисунке 2.31 и в таблице 2.12 выделены красным).

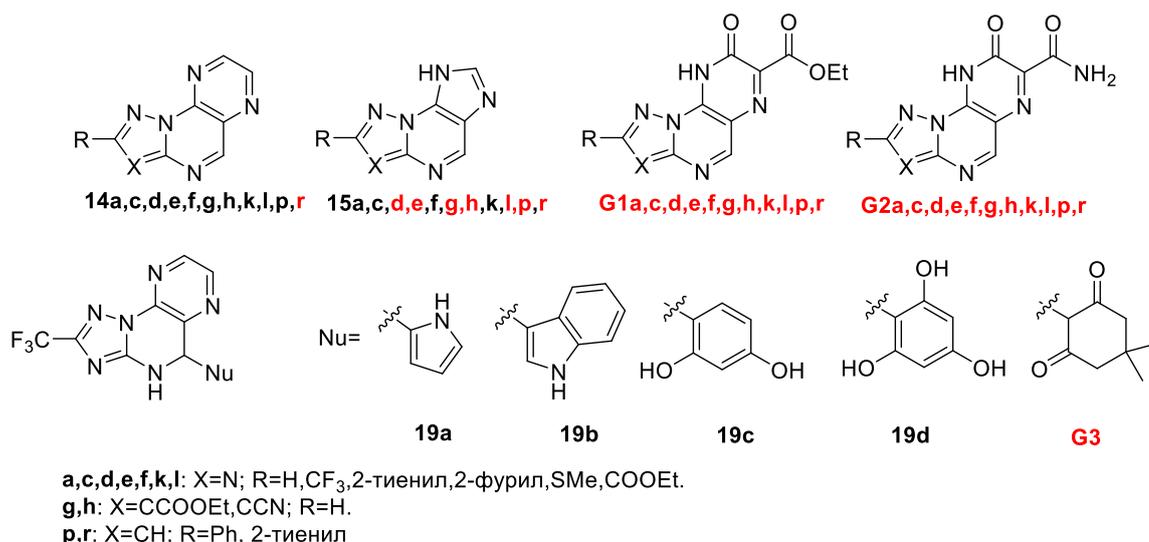


Рисунок 2.31 – Структуры соединений для молекулярного моделирования

Среди исследуемых 47 химических объектов были найдены следующие соединения-хиты. В отношении SARS-CoV-2 наилучшими расчетными показателями аффинности в отношении РНК-зависимой РНК-полимеразы RdRp SARS-COV-2 обладали соединения под шифрами **14p**, **G2d**, **G2r**. В отношении вируса гриппа штамма A/Puerto Rico/8/1934 (H1N1) одними из наиболее аффинных в ряду соединений стали **14p**, **G2d**, **G2r** упомянутые ранее, а также **19b**, **19d**, **G3**, **G1p**. Таким образом, вышеупомянутые соединения, прежде всего, были рекомендованы к проверке на противовирусную активность в отношении обозначенных вирусов.

Таблица 2.12 - Результаты молекулярного докинга

	Свободная энергия связывания, ккал/моль					Свободная энергия связывания, ккал/моль			
	A/Puerto Rico/8/1934 (H1N1)		SARS-COV-2			A/Puerto Rico/8/1934 (H1N1)		SARS-COV-2	
Белки-мишени PDB ID	1RU7	5FDG	6W63	7AAP	Белки-мишени PDB ID	1RU7	5FDG	6W63	7AAP
NL-1	-	-9,73	-	-	19a	-6,56	-6,92	-6,36	-6,14
NL-2	-7,82	-	-	-	19b	-8,14	-8,19	-7,55	-6,56
NL-2 (X77)			-9,18		19c	-6,87	-7,9	-8,82	-7,87
NL-3 (Favipiravir-RTP)	-	-	-	-9,23	19d	-8,64	-8,75	-7,55	-7,99
Triazavirin	-	-	-7,79	-8,38	G3	-6,3	-8,87	-7,68	-6,47

NL-1	-	-9,73	-	-	G1a	-5,87	-6,45	-6,66	-6,38
14a	-5,51	-5,65	-6,23	-6,11	G1c	-6,49	-6,99	-7,18	-6,71
14c	-5,92	-6,22	-6,33	-6,13	G1d	-8,1	-8,54	-7,83	-7,3
14d	-6,26	-8,63	-7	-6,84	G1e	-4,06	-6,86	-7,37	-6,91
14e	-6,1	-6,66	-6,39	-6,41	G1f	-6,69	-6,65	-6,62	-7,21
14f	-5,85	-6,46	-6,53	-6,64	G1g	-5,91	-6,99	-7,39	-6,34
14g	-6,55	-6,21	-6,5	-7,31	G1h	-6,57	-7,32	-6,82	-6,77
14h	-5,53	-6,41	-6,21	-6,22	G1k	-7,09	-7,6	-6,98	-6,14
14k	-6,34	-6,83	-6,74	-6,21	G1l	-7,35	-7,65	-6,7	-7,78
14l	-6,93	-6,65	-7,98	-6,46	G1p	-8,61	-8,11	-8,29	-7,05
14p	-10,03*	-8,86	-7,7	-9,47	G1r	-6,91	-8,12	-7,59	-6,72
14r	-6,24	-8,33	-7,38	-6,6	G2a	-6,73	-6,53	-6,73	-6,66
15a	-6,17	-5,62	-6,41	-6,13	G2c	-6,4	-6,04	-6,85	-6,47
15c	-6,14	-5,71	-6,38	-6,12	G2d	-8,45	-8,04	-7,83	-9,71*
15d	-6,39	-8,19	-6,82	-8,34	G2e	-6,75	-7,25	-6,94	-6,69
15e	-6,42	-6,84	-6,39	-6,25	G2f	-6,77	-7,78	-6,99	-6,65
15f	-6,36	-6,48	-6,52	-6,09	G2g	-6,93	-6,97	-7,04	-6,57
15g	-6,33	-7,31	-6,62	-7,26	G2h	-6,44	-6,6	-6,44	-6,26
15h	-5,54	-6,45	-5,98	-5,56	G2k	-7,05	-8,11	-7,11	-7,38
15k	-6,42	-7,08	-6,72	-6,46	G2l	-6,62	-7,6	-7,58	-7,36
15l	-6,32	-7,17	-6,77	-6,18	G2p	-6,33	-7,77	-7,25	-7,16
15p	-8,32	-8,38	-7,77	-6,26	G2r	-8,52	-7,92	-7,96	-9,4
15r	-6,39	-8,14	-6,94	-6,56					

Желтым отмечены наиболее активные в ряду соединения

Зеленым отмечены соединения-лидеры с большей активностью в сравнении с нативным лигандом

* отмечены безусловные лидеры по активности

Среди всех рассмотренных структур соединение-лидер **14p** проявило наибольшую аффинность к рецепторному сайту связывания гемагглютинаина (рисунок 2.32 (а)). В отличие от ранее рассчитанного известного эффектора рецепторного сайта гемагглютинаина (рисунок 2.32 (b)), соединение **14p** имеет совершенно иной профиль нековалентных взаимодействий с превалированием гидрофобных взаимодействий и π -стекинга. Также наблюдается

возможность взаимодействия с одной из ключевых аминокислот Gln226, пусть и в иной форме.

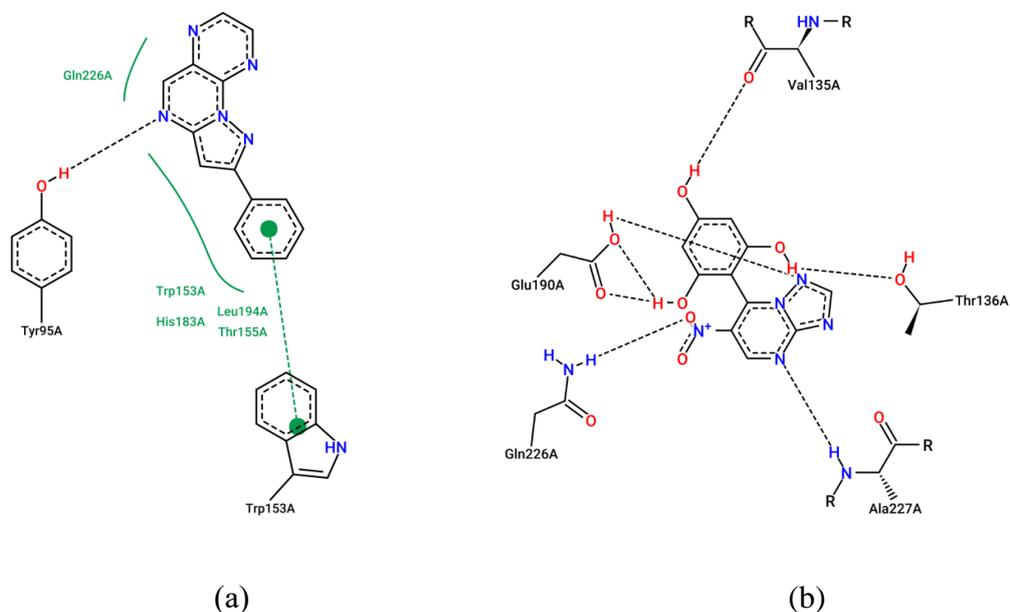


Рисунок 2.32 – Профиль нековалентных взаимодействий соединения-лидера **14p** в рецепторном сайте гемагглютинаина (а); профиль нековалентных взаимодействий известного эффектора рецепторного сайта гемагглютинаина (b).

Два соединения-лидера **14p** и **G2d** были переданы в ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора для изучения цитотоксичности и противовирусной активности в отношении вируса гриппа А/Н1N1 и вируса SARS-CoV-2. Результаты исследований представлены в таблицах 2.13 и 2.14.

Таблица 2.13 - Цитотоксическая и противовирусная активность соединений по результатам тестирования в культуре клеток MDCK в отношении вируса гриппа А/Н1N1*.

Соединение	Структура	CC ₅₀ MDCK, мкг/мл	IC ₅₀ H1N1, мкг/мл	SI (CC ₅₀ /IC ₅₀)
14p		>300	53.356	>5.62
G2d		>100	неактивен	-
Осельтамивир		865.04	0.048	18021
Ремантадин		41.126	неактивен	-

* штамм вируса гриппа А/California/04/2009 (H1N1)v прошел несколько пассажей и наработан в культуре клеток MDCK. CC₅₀ – 50 %-я цитотоксическая концентрация, при которой разрушаются 50 % клеток в неинфицированном монослое клеток MDCK; IC₅₀ – 50 %-я вирус-ингибирующая концентрация, при которой сохраняется 50 % клеток в инфицированном монослое клеток MDCK; SI – индекс селективности препарата (SI=CC₅₀/IC₅₀).

Как видно из таблицы соединение **14p** проявило противовирусную активность в отношении вируса гриппа А/Н1N1, однако величина индекса селективности (SI) менее 8 считается неприемлемой для соединений, которые могут быть перспективными в качестве противовирусных препаратов [193].

Скрининговое исследование противовирусной активности в отношении вируса SARS-CoV-2 на первом этапе проводили для одного значения концентрации 50мкМ в культуре клеток *Vero E6*. Результаты исследования представлены в таблице 2.14. Оценку противовирусной эффективности исследуемых образцов оценивалась колориметрическим методом, путем определения оптической плотности (ОП) раствора красителя, поглощенного живыми клетками в монослое [193, 194]. Соединение считалось активным, если сохранность монослоя превышала значение 50 %. На основании полученных данных можно судить об отсутствии активности соединений **14p** и **G2d** в отношении вируса SARS-CoV-2.

Таблица 2.14 – Противовирусная активность соединений **14p** и **G2d** в отношении вируса SARS-CoV-2 для значения концентрации 50 мкМ

Соединение	Противовирусная активность	
	Ср.знач. ОП	% сохранности монослоя
14p	0,074	25,69
G2d	0,066	22,92
Ремдесивир	0,539	102,28

ГЛАВА 3. Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H , ^{19}F , ^{13}C , а также корреляционные спектры ^1H - ^{13}C HSQC и HMBC зарегистрированы на спектрометрах Bruker DRX-400 (400 и 101 МГц, соответственно), Bruker AVANCE-500 (500, 471 и 126 МГц соответственно) или Bruker AVANCE NEO 600, укомплектованном широкополосным градиентным криодатчиком Prodig (600, 565 и 151 МГц, соответственно). Внутренний стандарт – SiMe_4 (для спектров ЯМР ^1H и ^{13}C) и C_6F_6 (для спектров ЯМР ^{19}F). Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе Perkin Elmer PE 2400 серия 2 CHNS-O. Масс-спектры высокого разрешения регистрировали на квадрупольном времяпролетном масс-спектрометре Bruker Daltonik MaXis Impact HD. Температуры плавления определены в открытых капиллярах на аппарате Stuart SMP3 без корректировки. Колоночную хроматографию выполняли с использованием силикагеля Alfa Aesar 0,040-0,063 мм (230-400 меш). Ход реакций и чистоту соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Sorbfil (Россия) при 254 или 365 нм.

Рентгеноструктурные эксперименты выполнены на автоматическом дифрактометре «Xcalibur 3» с CCD-детектором при $T=295(2)\text{K}$ по стандартной методике (MoK α -облучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование с шагом 1°). Решение и уточнение структур выполнено с помощью пакета программ Olex [195]. Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов для неводородных атомов в программе ShelXL [196]. Позиции атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены с использованием модели “наездника”.

Спектры поглощения регистрировали для $\sim 10^{-5}$ – 10^{-6} М растворов на спектрофотометре Shimadzu UV-2600. Спектры люминесценции и возбуждения регистрировали на спектрометре Varian CaryEclipse (США). Во всех случаях регистрацию спектров проводили при комнатной температуре с использованием стандартных кварцевых кювет с длиной оптического пути 1 см. Относительный квантовый выход флуоресценции определяли относительно 3-аминофталимида в этаноле в качестве стандарта ($\Phi_F = 60\%$) на спектрометре Varian CaryEclipse (США), возбуждение при 380 нм. Абсолютный квантовый выход измеряли на спектрофлуориметре FS5 (Edinburgh Instruments, Великобритания) с использованием интегрирующей сферы SC-30. Время жизни флуоресценции были измерены с использованием опции TCSPC спектрофлуориметра FS5 Edinburgh Instruments. Образец возбуждался пикосекундным импульсным диодным лазером EPL-375 с центром в точке 375 нм. Функция отклика прибора (IRF) была зарегистрирована в описанных условиях путем замены образца диффузором из кремнезема. Данные временного затухания были проанализированы с помощью нелинейного подбора методом наименьших квадратов с деконволюцией IRF с

использованием программного пакета Fluoracle. Сдвиг Стокса рассчитывали с учетом самой низкой по энергии полосы поглощения. ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Bruker Alpha, ZnSe (НПВО).

Циклическую вольтамперометрию проводили на потенциостате Metrohm Autolab PGSTAT302N в рабочей ячейке с трехэлектродной конфигурацией: платиновый рабочий электрод, стеклоглеродный вспомогательный электрод и псевдоэлектрод сравнения Ag/AgNO₃ в ацетонитриле. Измерения проводились в ацетонитриле или CH₂Cl₂ с тетрафторборатом тетрабутиламмония (0,1 М) в качестве фонового электролита при скорости сканирования 100 мВ/с в атмосфере аргона. Потенциал электрода сравнения калибровали с использованием окислительно-восстановительной пары ферроцен/ферроциний (Fc/Fc⁺).

Термогравиметрические исследования проводили на приборе ТГА/ДСК-1 анализатор Mettler Toledo при скорости нагрева 10°C/мин на воздухе (60 мл/мин).

Теоретические расчеты были выполнены в рамках метода функционала плотности (DFT) в программе Orca 5.0.3 [197]. Оптимизацию геометрии и расчёт энергии основного состояния проводили на уровне теории B3LYP [198] /6-311G(d,p) [199] или def2-TZVP [200] в приближении RIJCOSX с учетом дисперсионных взаимодействий D3BJ [201] в газовой фазе или хлороформе с использованием модели сольватации SMD [178]. Частотный анализ проводился на том же теоретическом уровне, чтобы убедиться, что оптимизированные геометрии соответствуют локальному минимуму на поверхности потенциальной энергии, все соединения характеризовались только реальными частотами колебаний. Спектры поглощения и геометрия S1 были рассчитаны методом TDDFT на том же теоретическом уровне.

Подвижность носителей определяли методом MIS-CELIV на образцах сэндвич-типа, приготовленных следующим образом. На стеклообразную подложку наносили проводящий слой ITO (смесь In₂O₃ и SnO₂), а затем слой SiO₂ толщиной 70 нм. Затем на него последовательно наносили слой исследуемого соединения (толщина слоя d = 100 нм) и слой Al (d = 80 нм) в качестве противоэлектрода. Изолирующий слой SiO₂ играл роль блокирующего слоя для обоих типов носителей заряда, т. е. препятствовал инжекции носителей заряда из ITO. При измерении переходного дырочного тока к ITO подавался линейно нарастающий положительный потенциал со скоростью A = 5·10⁴ В/с; это сопровождалось экстракцией дырок на алюминиевом электроде. Для измерения подвижности электронов меняли полярность приложенного к электроду потенциала. Характерное время (t_{max}), соответствующее максимальному переходному току проводимости, определяли с использованием сигнала тока, зарегистрированного на нагрузочном резисторе осциллографа DL-Analog Discovery (Digilent Co.). Подвижность носителей рассчитывалась с использованием выражения $\mu = 2d^2/(At_{\max}^2)$ [202].

Методика молекулярного моделирования

При подготовке белков из комплексов были удалены вспомогательные небелковые молекулы (вода, соли одновалентных металлов и др.). Сайты связывания определены автоматически относительно позиции нативных лигандов на расстоянии 3,5 Å или определены вручную (для рецепторного сайта гемагглютинаина). База соединений для расчёта подготовлена в DataWarrior с рассчитанной конформацией на полях MMFF94+ (1 конформер для 1 соединения). Валидация проведена методом редокинга нативных лигандов по их белкам. По результатам для всех нативных лигандов RMSD < 2Å. Докинг исследуемых лигандов проведён с параметрами, используемыми для валидации (Алгоритм: GADock, Разрешение: 0,1Å, Элитизм = 3, остальные настройки стандартные). Для соединений хитов по активности по каждому белку был проведён уточняющей расчёт с оптимизацией геометрии лигандов на полях UFF в ArgusLab.

Исследование биологической активности

Определение цитотоксичности исследуемых препаратов

Препараты взвешивали в количестве 2 мг и растворяли в 100 мкл ДМСО. Далее доводили полученный раствор средой до концентрации 1000 мкг/мл, и готовили из него серию 2-кратных разведений.

Односуточную культуру клеток MDCK, выращенную на 96-луночных планшетах (Orange Scientific, Китай), концентрация клеток $6 \cdot 10^4$ /лунку планшета, проверили визуально в инвертированном микроскопе на целостность монослоя. В работу отбирали планшеты, где сомкнутость клеток составляла 95% и выше. Планшеты двукратно отмывали теплой средой альфа-MEM, не содержащей сыворотки, после чего на клетки монослоя в планшете вносили разведения препаратов в соответствующей концентрации в объеме 100 мкл в каждую лунку в 3 повторах на каждую тестируемую концентрацию. Планшеты инкубировали 24 часа при температуре 37°C в присутствии 5% CO₂.

Оценка жизнеспособности клеток велась при помощи микротетразолиевого теста (МТТ). МТТ-тест основан на восстановлении МТТ (желтый водорастворимый тетразолиевый краситель) под действием дегидрогеназ живых клеток с образованием голубых кристаллов формазана, количество которого измеряется спектрофотометрически. Раствор МТТ готовили в физиологическом растворе в концентрации 0,5 мг/мл. Перед внесением раствора МТТ клетки промывали 0,1 мл физиологического раствора. Далее вносили 0,1 мл раствора МТТ в каждую лунку. После 1,5 часа контакта МТТ при 37°C при концентрации CO₂ 5% с клетками лунки промывали и заливали 0,1 мл этилового спирта 96%, после чего оптическую плотность в лунках измеряли на ридере Victor 2 1440 (Perkin Elmer, США) при длине волны 535 нм.

Основываясь на полученных данные, рассчитывали CC_{50} , то есть (дозу препарата в лунке, при которой погибает 50% клеток).

Экспрес-тест противовирусной активности в отношении вируса гриппа штамма A/Puerto Rico/1934 (H1N1)

В культуру клеток вносили исследуемый препарат в максимально переносимой концентрации ($MПК=1/2 CC_{50}$) и вирус гриппа таким образом, чтобы множественность заражения составляла 1, после чего их инкубировали в течение 24 часов.

По истечении срока инкубации наличие вируса в пробах определяли с помощью реакции гемагглютинации, для чего культуральную среду переносили в соответствующие лунки иммунологических планшетов с U-образным дном и добавляли равный объем 1% суспензии куриных эритроцитов в физиологическом растворе. По истечении 40 минут визуально оценивали наличие или отсутствие гемагглютинации в лунках.

Определение противовирусной активности и цитотоксичности в отношении вируса гриппа штамм A/California/04/2009 (H1N1)v (субтип A/H1N1pdm09)

Исследуемые образцы химических соединений предварительно растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) в концентрации 20 мг/мл и хранили в морозильной камере при минус 70°C. В лунки 96-луночных планшетов, содержащих монослой клеток MDCK в 100 мкл среды DMEM без сыворотки, сначала вносили по 50 мкл серийных разведений исследуемых соединений, а потом – по 50 мкл разведения вируса гриппа в дозе, вызывающей 100 %-е разрушение клеток в контрольном монослое без препаратов. Разведения вируса гриппа также готовили в среде DMEM без сыворотки.

Для оценки цитотоксичности и противовирусной активности испытуемых образцов в отношении вируса гриппа готовили пять 5-кратных разведений каждого препарата (400, 80, 16, 3,2 и 0,64 мкг/мл), а также контроль - 0 мкг/мл. Разведения препаратов готовили в питательной среде DMEM без сыворотки, и каждое разведение вносили в 4 лунки в объёме 50 мкл, в результате на 96-луночном планшете получали по 4 ряда лунок с пятью 5-кратными разведениями каждого препарата. По 2 ряда из 4-х использовали для оценки противовирусной активности, в эти лунки вносили по 50 мкл вирусосодержащей жидкости; а 2 оставшихся ряда использовали для оценки токсичности тестируемого образца, в эти лунки вносили 50 мкл питательной среды. Таким образом, общий объём жидкости в каждой лунке составлял 200 мкл, а начальная концентрация тестируемого вещества – 100,0 мкг/мл и далее соответственно 20,0; 4,0; 0,8; 0,16 и 0 мкг/мл.

При расширенном тестировании активных препаратов использовали восемь 3-кратных разведений в следующих концентрациях в лунках планшета: 100,0, 33,3, 11,1, 3,7, 1,2, 0,4, 0,04 и 0 мкг/мл. Для некоторых соединений, обладающих противовирусной активностью,

токсическая концентрация которых больше 100 мкг/мл, например у Осельтамивира, дополнительно проводили оценку их цитотоксичности, начиная с концентрации 1000 мкг/мл.

Токсическая активность соединений определялась по гибели клеток под воздействием препарата в лунках планшета, в которые вирус не вносили. В качестве контролей использовали монослой клеток в лунках планшета, в которые вносили вирус без соединений (контроль вируса) и монослой клеток в лунках, в которые не вносили ни вирус, ни соединения (контроль культуры клеток).

После инкубирования планшетов с клетками в присутствии вируса и препарата, только вируса или препарата, а также без вируса или препарата течение 3 суток монослой клеток окрашивали витальным красителем - нейтральным красным. В течение 1,5 часов краситель поглощался живыми клетками, теми, что не погибли от воздействия вируса или токсического действия испытуемого соединения. После удаления красителя и отмывки лунок от его несвязавшейся фракции раствором Хенкса добавляли лизирующий буфер: 0,01 М однозамещенный фосфорнокислый аммоний pH 3,5 (50 %) и этиловый спирт (50 %). В этом растворе мембраны клеток разрушаются, и краситель переходит в раствор. Количество красителя, адсорбированное живыми клетками монослоя и перешедшее в раствор, оценивали по его оптической плотности (ОП), которая является показателем количества неразрушенных клеток в монослое под влиянием вируса или препарата, что позволяет оценить токсичность и противовирусную активность испытуемых соединений.

ОП измеряли с использованием планшетного спектрофотометра Emax (Molecular Devices, США) при длине волны 490 нм. Результаты измерения оптической плотности в зависимости от концентрации препарата представлены в полулогарифмической системе координат. При этом по оси абсцисс (X) приведена концентрация препаратов в логарифмической шкале измерения, а по оси ординат (Y) – оптическая плотность в линейной шкале измерения. Учет результатов проводили с помощью программы SoftMax 4.0 (Molecular Devices, США), которая автоматически рассчитывала 50 % токсическую концентрацию (CC₅₀, в мкг/мл) и 50 % вирус-ингибирующую (эффективную) концентрацию (IC₅₀, в мкг/мл) препаратов. CC₅₀ – это концентрация вещества в питательной среде, при которой разрушаются (теряют жизнеспособность) 50 % клеток в неинфицированном монослое. IC₅₀ – это концентрация вещества в питательной среде, при которой не разрушаются (остаются жизнеспособными) 50 % клеток в инфицированном монослое.

На основании показателей CC₅₀ и IC₅₀ высчитывали индекс селективности (SI) или терапевтический индекс – величину, показывающую во сколько раз, токсическая концентрация препарата больше, чем его вирус-ингибирующая концентрация: $SI = CC_{50} : IC_{50}$.

Величина SI менее 8 считается неприемлемой для соединений, которые могут быть перспективными в качестве противовирусных препаратов.

Определение противовирусной активности в отношении вируса SARS-CoV-2

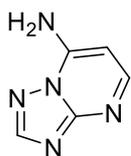
В лунки 96-луночных планшетов с клетками *Vero E6* вносили по 0,1 мл образца с концентрацией 50 мкМ (по 3 лунки на каждое соединение) и инкубировали в течение 2 ч при 37°C и 5 % CO₂. Затем производили инфицирование монослоя вирусосодержащей жидкостью (ВСЖ) в дозе 100 CC₅₀ в объеме 0,1 мл. Спустя 1 ч адсорбции (при 37°C и 5 % CO₂) ВСЖ удаляли и повторно вносили исследуемые соединения в той же концентрации (50 мкМ) в объеме 0,1 мл. В лунки с контролем вируса по той же схеме вместо исследуемых образцов вносили по 0,1 мл поддерживающей среды ДМЕМ.

Через 3-е суток инкубирования в атмосфере 5 % CO₂ при 37 °С планшеты с монослоем клеток просматривали под инвертированным микроскопом, чтобы убедиться в том, что в лунках с контролем вируса ЦПД достигало 85 % - 100 %. Далее культуральную среду удаляли и в каждую лунку планшета вносили витальный (прижизненный) краситель МТТ в объеме 0,75 мл с концентрацией 1 мг/мл, растворенный в ФСБ-Д (фосфатно-солевом буфере Дульбекко). Планшеты инкубировали в течение 90 мин при 37°C. Супернатант удаляли и кристаллы тетразолия растворяли в 0,1 мл ДМСО в течение 10 мин. Далее, на многофункциональном спектрофотометре в 96-луночных планшетах при длине волны 450 нм измеряли ОП, которая является показателем количества жизнеспособных клеток в монослое, сохраненных при ЦПД вируса или токсического действия исследуемого соединения.

Оценку влияния токсического или цитопатического действия на монослой клеток производили с использованием программного приложения Microsoft Excel. Относительную степень сохранности монослоя клеток рассчитывали по формуле: Сохранность монослоя (%) = среднее значение ОП опыта / среднее значение ОП контроля клеток × 100 %.

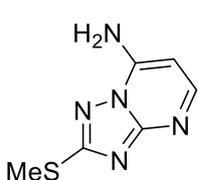
Общая методика получения соединений 3a-i

Метод А: К смеси 4.4 мл пиридина и 3.0 мл уксусной кислоты прибавляют при перемешивании 0.01 моль 5-аминоазола **1a-h** и 1.38 г (0.01 моль) цианоморфолиноэтилена (**2**). Полученную реакционную смесь кипятят при температуре 150°C в течение 5 ч. После кипячения смесь охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают небольшим количеством этилового спирта и сушат. **Метод Б:** К перемешиваемому при 50°C раствору/суспензии 0.01 моль соответствующего aminoazola **1a-h** в 15 мл растворителя (**3a**: этиловый спирт; **3b-h**: диоксан), прибавляют 1.5 мл (0.01 моль) 3,3-диэтоксипропионитрила (**4**), затем прибавляют 0.86 мл (0.01 моль) 36% раствора HCl. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2.5-3 ч., суспензию/раствор охлаждают до комнатной температуры и выделяют целевой продукт способами, указанными ниже.

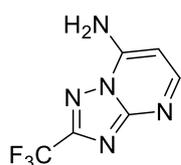


[1,2,4]Триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-амин (3а). Метод А: Выход 1.01 г (75%), бежевый порошок, т. пл. 276-279°C (CH₃CN). **Метод Б:** Полученную суспензию нейтрализуют триэтиламино, осадок фильтруют, промывают EtOH, CHCl₃ и сушат на воздухе. Сухой осадок растворяют в 20 мл H₂O и прибавляют раствор 0.561 г КОН в 10 мл H₂O, перемешивают при комнатной температуре ночь. Полученную суспензию нейтрализуют CH₃COOH до pH~7 и полностью упаривают, сухой остаток смывают EtOH, фильтруют и промывают EtOH. Выход 0.96 г (71%), белый порошок, т. пл. 276-278°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3244, 3298 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 6.30 (д, *J* = 5.5, H-6, 1H), 8.14 (уш.с, -NH₂, 2H), 8.26 (д, *J* = 5.5, H-5, 1H), 8.44 (с, 1H, H-2). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 90.8 (C-6), 149.3 (C-7), 153.5 (C-5), 154.4 (C-2), 155.9 (C-3a). Найдено, %: С 44.29; Н 3.88; N 52.10. C₅H₅N₅. Вычислено, %: С 44.44; Н 3.73; N 51.83.

Данные для кристалла **3а** (CCDC831829) C₅H₅N₅ (M = 135.14 г/моль): система моноклинная, пространственная группа P 2₁/c, a = 3.7584(5) Å, b = 11.9228(11) Å, c = 13.0390(12) Å, β = 97.974(10)°, V = 578.64(11) Å³, Z = 4, T = 295(2) К, μ (Mo K α) = 0.110 мм⁻¹, D_{calc} = 1.551 г/см³, на углах рассеяния 6.84° ≤ 2 Θ ≤ 61.60° собрано 5145 отражений, из них 1568 независимых (R_{int} = 0.0460, R_{sigma} = 0.0507), в том числе 897 с I > 2 σ (I) были использованы в расчетах. Окончательные факторы расхожимости R₁ = 0.0511, wR₂ = 0.1245 (I > 2 σ (I)) и R₁ = 0.1025, wR₂ = 0.1711 (все отражения). Goof по F² 1.002. Пики максимума/минимума остаточной электронной плотности 0.20/-0.24 еÅ⁻³.

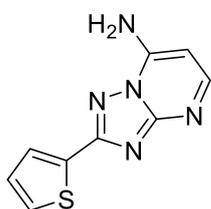


2-(Метилсульфанил)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-амин (3b). Метод А: Выход 1.08 г (60%), бежевый порошок, т. пл. 230-233°C (CH₃CN). **Метод Б:** Осадок отфильтровывают, сушат на воздухе. Сухой осадок растворяют в 50 мл смеси H₂O:EtOH (1:1) и прибавляют раствор 1.122 г КОН в 10 мл H₂O, перемешивают при 40°C ночь, после охлаждают до комнатной температуры и нейтрализуют CH₃COOH до pH~7, упаривают EtOH при пониженном давлении, осадок отфильтровывают и сушат в вакууме при 110°C над P₂O₅. Выход 1.56 г (86%), белый кристаллический порошок, т. пл. 231-233°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3274, 3308 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.64 (с, CH₃, 3H), 6.24 (д, *J* = 5.7, H-6, 1H), 8.05 (уш.с, -NH₂, 2H), 8.16 (д, *J* = 5.7, H-5, 1H). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 13.3 (CH₃), 91.1 (C-6), 148.2 (C-7), 152.9 (C-5), 156.4 (C-3a), 165.6 (C-2). Найдено, %: С 39.96; Н 3.93; N 38.68; S 17.54. C₆H₇N₅S. Вычислено, %: С 39.77; Н 3.89; N 38.65; S 17.69.



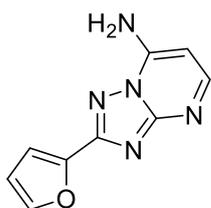
2-(Трифторметил)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-амин (3с). Метод А:

Выход 1.28 г (63%), белый порошок, т. пл. 233-235°C (*i*-PrOH). **Метод Б:** Полученный раствор нейтрализуют триэтиламино, после реакцию смесь упаривают при пониженном давлении, сухой остаток смывают CHCl_3 , осадок отфильтровывают. Полученный продукт кристаллизуют из *i*-PrOH. Выход 1.31 г (65%), белый порошок, т.пл. 233-235°C. ИК спектр ν , cm^{-1} : 1180 (C-F), 3312, 3331 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 6.45 (д, $J = 5.7$, H-6, 1H), 8.37 (д, $J = 5.7$, H-5, 1H), 8.51 (уш.с, $-\text{NH}_2$, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 92.8 (C-6), 119.6 (к, $J_{\text{CF}} = 271$, CF_3), 150.3 (C-7), 154.4 (к, $J_{\text{CF}} = 38$, C-2), 155.1 (C-5), 156.2 (C-3a). Найдено, %: C 35.26; H 1.81; N 34.28. $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}_3\text{N}_5$. Вычислено, %: C 35.48; H 1.98; N 34.48.



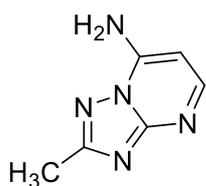
2-(Тиофен-2-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-амин (3d). Метод А:

Выход 1.49 г (69%), бежевый порошок, т. пл. >300°C (CH_3CN). **Метод Б:** Осадок отфильтровывают, сушат на воздухе. Сухой осадок растворяют в 40 мл EtOH и прибавляют триэтиламин до pH 8-9, осадок отфильтровывают, промывают CHCl_3 и сушат на воздухе. Выход 1.80 г (83%), белый порошок, т.пл. >300°C. ИК спектр ν , cm^{-1} : 3288, 3427 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 6.31 (д, $J = 5.5$, H-6, 1H), 7.22 (дд, $J = 5.0, 3.6$, H-4', 1H), 7.72 (д, $J = 5.0$, H-3', 1H), 7.83 (д, $J = 3.6$, H-5', 1H), 8.17 (уш.с, $-\text{NH}_2$, 2H), 8.25 (д, $J = 5.5$, H-5, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 91.4 (C-6), 127.9 (C-3'), 128.9 (C-4'), 128.9 (C-5'), 133.8 (C-2'), 149.5 (C-7), 153.6 (C-5), 156.5 (C-3a), 159.5 (C-2). Найдено, %: C 49.62; H 3.17; N 32.24. $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 49.76; H 3.25; N 32.24.

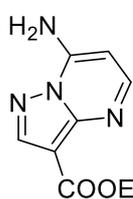


2-(Фуран-2-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-амин (3е). Метод А:

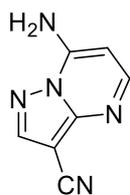
Выход 1.31 г (65%), коричневый порошок, т. пл. 275-277°C с разл. (CH_3CN). **Метод Б:** Осадок отфильтровывают, сушат на воздухе. Сухой осадок растворяют в 15 мл H_2O и вносят раствор 0.561 г KOH в 5 мл H_2O , осадок отфильтровывают, сушат в вакууме при 110°C над P_2O_5 . Выход 1.37 г (68%), светло-бежевый порошок, т.пл. 276-278°C. ИК спектр ν , cm^{-1} : 3368, 3426 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 6.33 (д, $J = 5.5$, H-6, 1H), 6.66 (дд, $J = 3.5, 1.8$, H-4', 1H), 7.17 (д, $J = 3.5$, H-3', 1H), 7.89 (д, $J = 1.8$, H-5', 1H), 8.25 (уш.с, $-\text{NH}_2$, 2H), 8.26 (д, $J = 5.5$, H-5, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 91.5 (C-6), 111.9 (C-3'), 112.1 (C-4'), 144.9 (C-5'), 146.3 (C-2'), 149.3 (C-7), 153.7 (C-5), 156.4 (C-2), 156.5 (C-3a). Найдено, %: C 53.75; H 3.58; N 34.75. $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: C 53.73; H 3.51; N 34.81.



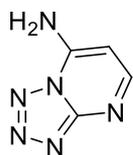
2-Метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-амин (3f). Метод А: Выход 0.92 г (62%), бежевый порошок, т. пл. 208-210°C (CH₃CN). Метод Б: Осадок отфильтровывают, сушат на воздухе. Сухой осадок растворяют в 20 мл H₂O и прибавляют раствор 1.122 г КОН в 10 мл H₂O и выдерживают при комнатной температуре ночь. Полученный раствор нейтрализуют CH₃COOH до pH~7, охлаждают на ледяной бане. Суспензию фильтруют холодной, осадок сушат в вакууме при 110°C над P₂O₅. Выход 0.90 г (60%), бежевый порошок, т. пл. 209-211°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3210, 3342 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.42 (с, CH₃, 3H), 6.23 (д, *J* = 5.5, H-6, 1H), 8.05 (уш.с, -NH₂, 2H), 8.17 (д, *J* = 5.5, H-5, 1H). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (*J*, Гц): 14.8 (CH₃), 90.6 (C-6), 148.7 (C-7), 153.0 (C-5), 156.4 (C-3a), 163.5 (C-2). Найдено, %: С 48.37; Н 4.70; N 46.88. С₆Н₇Н₅. Вычислено, %: С 48.32; Н 4.73; N 46.95.



Этил 7-аминопиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (3g). Метод А: Выход 1.38 г (67%), белый порошок, т. пл. 164-167°C (*i*-PrOH). Метод Б: Выделение и очистку проводят аналогично 3с. Выход 1.82 г (88%), белый порошок, т.пл. 165-167°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1666 (C=O), 3320, 3430 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.29 (т, *J* = 7.1, CH₃, 3H), 4.25 (к, *J* = 7.1, COOCH₂, 2H), 6.31 (д, *J* = 5.4, H-6, 1H), 8.09 (уш.с, -NH₂, 2H), 8.25 (д, *J* = 5.4, H-5, 1H) 8.48 (с, H-2, 1H). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (*J*, Гц): 14.5 (CH₂CH₃), 59.0 (CH₂CH₃), 90.8 (C-6), 99.8 (C-3), 146.3 (C-2), 148.5 (C-3a), 148.7 (C-7), 151.9 (C-5), 162.2 (COOCH₂). Найдено, %: С 52.41; Н 4.88; N 27.16. С₉Н₁₀Н₄О₂. Вычислено, %: С 52.41; Н 4.88; N 27.17.

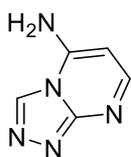


7-Аминопиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбонитрил (3h). Метод Б: Выход 1.32 г (83%), бежевый порошок, т.пл. >300°C. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (*J*, Гц): 6.35 (д, *J* = 5.5, 1H), 8.24 (д, *J* = 5.5, 1H), 8.33 (уш.с, 2H), 8.64 (с, 1H). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (*J*, Гц): 78.4, 91.4, 114.4, 146.6, 149.1, 151.2, 152.2. Найдено, %: С 52.78; Н 2.99; N 44.25. С₇Н₅Н₅. Вычислено, %: С, 52.83; Н, 3.17; N, 44.01.



Тетразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-амин (3i). Метод А: Выход 0.98 г (72%), бежевый порошок, т. пл. 270-275°C (ДМФА). Метод Б: Осадок отфильтровывают, сушат на воздухе. Сухой осадок растворяют в 15 мл H₂O и приливают NH₄OH при перемешивании до pH~8, осадок отфильтровывают, сушат в вакуум-эксикаторе над P₂O₅. Выход 0.91 г (67%), бледно-желтый порошок, т.пл. 274-276°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3274, 3296 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (*J*, Гц): 6.58 (д, *J* = 7.5, H-6, 1H), 7.84 (уш.с, -NH₂, 2H), 8.98 (д, *J* = 7.5, H-5, 1H). Спектр ЯМР ¹³C

(151 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 104.4 (С-6), 132.9 (С-5), 155.8 (С-3а), 162.7 (С-7).
Найдено, %: С 35.16; Н 2.92; N 61.92. С₄Н₄N₆. Вычислено, %: С 35.30; Н 2.96; N 61.74.



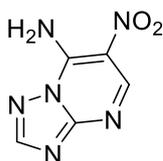
[1,2,4]Триазоло[4,3-*a*]пиримидин-5-амин (4а). Полученную методом **Б** суспензию нейтрализуют триэтиламиноом, осадок фильтруют, промывают EtOH, СНСl₃ и сушат на воздухе. Продукт наносят на силикагель (0.04-0.063 мм.), элюируют изомер **3а** (СНСl₃:СН₃ОН = 5:1), затем продукт **4а** смывают метанолом.

Выход 0.97 г (72%), бежевый порошок, т. пл. 287-289°C. Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 6.03 (д, J = 5.1, Н-6, 1Н), 8.18 (уш.с, -NH₂, 2Н), 8.20 (д, J = 5.1, Н-7, 1Н), 9.24 (с, Н-3, 1Н). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 88.1 (С-6), 131.5 (С-3), 148.0 (С-5), 155.1 (С-7), 155.1 (С-8а). Найдено, %: С 44.36; Н 3.56; N 52.08. С₅Н₅N₅. Вычислено, %: С 44.44; Н 3.73; N 51.83.

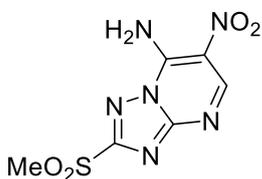
Данные для кристалла гидрохлорида **4а** (CCDC2238121) С₅Н₅N₅·НСl (M = 171.60 г/моль): система орторомбическая, пространственная группа P n m a, a = 8.9934(11) Å, b = 6.4837(10) Å, c = 12.8640(14) Å, V = 750.11(17) Å³, Z = 4, Z' = 0, T = 295(2) К, μ (Mo K α) = 0.446 мм⁻¹, D_{calc} = 1.519 г/см³, на углах рассеяния 7.79° ≤ 2 θ ≤ 52.728° собрано 3471 отражений, из них 824 независимых (R_{int} = 0.0669, R_{sigma} = 0.0436), в том числе 616 с I > 2 σ (I) были использованы в расчетах. Окончательные факторы расходимости R₁ = 0.0530, wR₂ = 0.1290 (I > 2 σ (I)) и R₁ = 0.0711, wR₂ = 0.1461 (все отражения). GooF по F² 1.060. Пики максимума/минимума остаточной электронной плотности 0.41/-0.39 е⁻³.

Общая методика получения соединений **6а,б,с,ф**

Соответствующий триазолопиримидин-7-амин **1а,б,с,д** (10 ммоль) порциями добавляли к смеси 1.25 мл (30 ммоль) дымящей HNO₃ и 9.60 мл (180 ммоль) концентрированной H₂SO₄ при перемешивании и охлаждении (ледяная баня). Реакционную смесь постепенно нагревали до 80°C с обратным холодильником и выдерживали в течение 4 часов, затем охлаждали до комнатной температуры, выливали в лёд и осторожно нейтрализовали водным аммиаком до рН~7. Осадок фильтровали, тщательно промывали водой и сушили на воздухе.

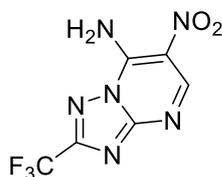


6-Нитро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-амин (6а). Выход 1.65 г (92%), бледно-жёлтый порошок, т.пл. 263-265°C. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 8.65 (с, 1Н), 9.22 (с, 1Н), 9.51 (уш.с, 2Н). Спектр ЯМР ¹³С (101 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 118.4, 145.9, 152.1, 155.7, 156.2. Найдено, %: С 33.24; Н 2.06; N 46.53. С₅Н₄N₆O₂. Вычислено, %: С 33.34; Н 2.24; N 46.66.

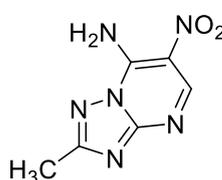


2-(Метилсульфонил)-6-нитро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-амин (6б). Выход 2.16 г (84%), белый порошок, т.пл. 265-267°C. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 3.51 (с, 3Н), 9.31 (с, 1Н),

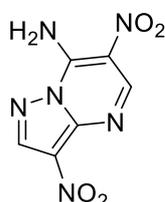
9.44 (уш.с, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 41.8, 119.7, 146.6, 153.9, 156.2, 164.8. Найдено, %: С 28.12; Н 2.41; N 32.58. $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 27.91; Н 2.34; N 32.55.



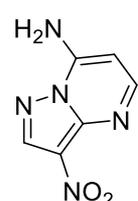
6-Нитро-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-амин (6с) + H₂O. Выход 2.32 г (87%), белый порошок, т.пл. 233-235°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 9.34 (с, 1H), 9.99 (уш.с, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6): δ 118.9 (к, $J_{\text{CF}} = 271.0$), 119.6, 146.4, 153.7, 155.6 (к, $J_{\text{CF}} = 39.2$), 156.4. Спектр ЯМР ^{19}F (470 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 97.69 (с). Найдено, %: С, 27.11; Н, 2.07; N, 31.36. $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2 + \text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С, 27.08; Н, 1.89; N, 31.58. HRMS (ESI-POS): вычислено для $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$ m/z 249.0342 $[\text{M}+\text{H}]^+$, найдено m/z 249.0338 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



2-Метил-6-нитро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-амин (6f) + H₂O. Выход 1.76 г (83%), желтый порошок, т.пл. 254-256°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 2.49 (с, 3H), 9.15 (с, 1H), 9.52 (уш.с, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 14.7, 118.3, 145.3, 151.8, 156.0, 165.7. Найдено, %: С, 33.87; Н, 3.99; N, 39.78. $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_6\text{O}_2 + \text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С, 33.87; Н, 3.99; N, 39.78. HRMS (ESI-POS): вычислено для $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_6\text{O}_2$ m/z 195.0625 $[\text{M}+\text{H}]^+$, найдено m/z 195.0625 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

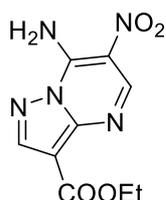


3,6-Динитропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-амин (7). Соответствующий пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-амин **3g,h** (1 ммоль) порциями добавляют в смесь 125 мкл (3 ммоль) дымящей HNO_3 and 960 мкл (18 ммоль) концентрированной H_2SO_4 при перемешивании и охлаждении (ледяная баня). Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре 3 часа, затем выливают в лёд и осторожно нейтрализуют водным аммиаком до $\text{pH} \sim 7$, осадок фильтруют, промывают водой, этанолом и сушат в вакуум-эксикаторе над P_2O_5 . Выход из **3g** 202 мг (90%), ярко-желтый порошок, т.пл. 282-284°C; из **3h** 211 мг (94%), т.пл. 283-285°C. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 9.07 (с, 1H), 9.28 (с, 1H), 9.73 (уш.с, 1H), 10.07 (уш.с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 120.1, 124.2, 143.8, 144.3, 146.1, 152.4. Найдено, %: С, 32.38; Н, 1.77; N, 37.29. $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_6\text{O}_4$. Вычислено, %: С, 32.15; Н, 1.80; N, 37.50.



3-Нитропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-амин (8). К раствору 206 мг (1 ммоль) пиразолопиримидин-7-амина **3g** в 640 мкл (12 ммоль) концентрированной H_2SO_4 при перемешивании и охлаждении (ледяная баня) добавляли 202 мг (2 ммоль) KNO_3 . Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 3 часа, выливали в лёд и осторожно нейтрализовали водным аммиаком до $\text{pH} \sim 7$, осадок фильтровали,

тщательно промывали H₂O, EtOH и сушили при пониженном давлении и температуре 110°C над P₂O₅. Выход 111 мг (62%), ярко желтый порошок, т.пл. >300°C. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*6), δ, м. д. (*J*, Гц): 6.49 (д, *J* = 5.6, 1H), 8.36 (д, *J* = 5.6, 1H), 8.54 (уш.с, 2H), 8.92 (с, 1H). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, ДМСО-*d*6), δ, м. д. (*J*, Гц): 93.9, 121.0, 142.2, 143.8, 149.1, 153.8. Найдено, %: С, 40.49; Н, 2.85; N, 38.74. С₆H₅N₅O₂. Вычислено, %: С, 40.23; Н, 2.81; N, 39.10.



Этил 7-амино-6-нитропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (9).

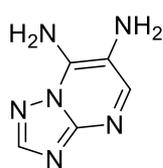
Дымящую азотную кислоту (1 мл) осторожно по каплям добавляли к уксусному ангидриду (2 мл) при охлаждении (ледяная баня) и выдерживали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем снова охлаждали. К смеси добавляли 206 мг (1 ммоль) пиразолопиримидин-7-амина **3g** и оставляли на 3 часа. Реакционную смесь выливали в колотый лед и оставляли на ночь, осадок отфильтровывали, промывали H₂O, сушили в вакуум-эксикаторе над P₂O₅. Выход 75 мг (30%), бледно желтый порошок, т.пл. >300°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*6), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.31 (т, *J* = 7.1, 3H), 4.30 (к, *J* = 7.1, 2H), 8.66 (с, 1H), 9.15 (с, 1H), 9.53 (уш.с, 1H), 9.81 (уш.с, 1H). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*6), δ, м. д. (*J*, Гц): 14.3, 59.8, 104.2, 118.0, 145.7, 148.0, 148.2, 149.4, 161.3. Найдено, %: С, 43.08; Н, 3.71; N, 27.82. С₉H₉N₅O₄. Вычислено, %: С, 43.03; Н, 3.61; N, 27.88.

Общая методика получения соединений 10a,b,c,f из 6a,b,c,f

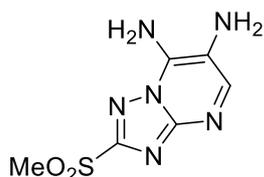
Смесь соответствующего 6-нитротриазолопиримидин-7-амина **6a,b,c,f** (1 ммоль) и 10% (по массе) Pd/C (5 мас.%) в ДМФА (для **6a,b**) или EtOH (для **6c,f**) гидрогенизировали в автоклаве при 50°C и давлении водорода 5-7 бар в течение 5-7 часов. Полученный раствор/суспензию нагревали до полного растворения осадка, фильтровали горячим от Pd/C, растворитель удаляли при пониженном давлении, осадок промывали CHCl₃, фильтровали и сушили на воздухе.

Общая методика получения соединений 10a,d,e,g-p из 13 a,c-e,g-p

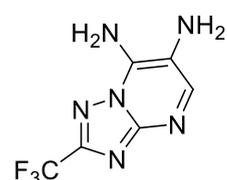
Смесь соответствующего 6-[(4-метилфенил)дiazенил]азолопиримидин-7-амина **13 a,c-e,g-p** (1 ммоль) и 10% (по массе) Pd/C (5 мас.%) в 10 мл ДМФА (для **13a,d,e,h,i,j,k**) или EtOH (для **13 c,g,l,m,n,o,p**) гидрировали в автоклаве при 50 ° C (100 ° C для **13j**) и давлении водорода 3-5 бар в течение 5-10 часов. Полученный раствор / суспензию нагревали до полного растворения осадка, фильтровали горячим от Pd/C, растворитель удаляли в вакууме, осадок промывали Et₂O (CHCl₃ в случае **10j**, **10i**), фильтровали и сушили на воздухе.



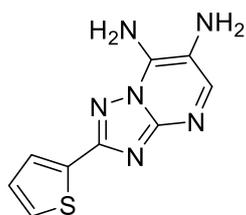
[1,2,4]Триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6,7-диамин (10а). Из **6а** выход 132 мг (88%), бежевый порошок, т.пл. >300°C. Из **13а** выход 114 мг (76%), бежевый порошок, т.пл. >300°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 4.50 (уш.с, 2H), 7.52 (уш.с, 2H), 8.08 (с, 1H), 8.30 (с, 1H). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 115.7, 138.9, 141.8, 151.2, 154.0. Найдено, %: С, 39.93; Н, 3.81; N, 55.82. С₅Н₆N₆. Вычислено, %: С, 40.00; Н, 4.03; N, 55.97.



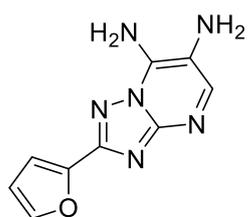
2-(Метилсульфонил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6,7-диамин (10b). Выход 196 мг (86%), бежевый порошок, т.пл. 265-267°C. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 3.42 (с, 3H), 4.81 (уш.с, 2H), 7.91 (уш.с, 2H), 8.17 (с, 1H). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 41.9, 118.2, 139.1, 142.3, 150.2, 163.2. Найдено, %: С, 31.77; Н, 3.68; N, 36.67. С₆Н₈N₆O₂S. Вычислено, %: С, 31.58; Н, 3.53; N, 36.82.



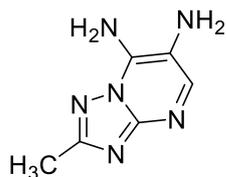
2-(Трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6,7-диамин (10с). Из **6с** выход 192 мг (88%), бежевый порошок, т.пл. 226-228°C. Из **12с** выход 187 мг (86%), коричневый порошок, т.пл. 226-228°C. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 4.77 (уш.с, 2H), 7.84 (уш.с, 2H), 8.16 (с, 1H). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 117.9, 119.7 (к, *J*_{CF} = 270.6 Гц), 139.0, 142.2, 150.6, 153.8 (к, *J*_{CF} = 37.9 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F (376 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 98.40 (с). Найдено, %: С, 33.12; Н, 2.34; N, 38.32. С₆Н₅F₃N₆. Вычислено, %: С, 33.04; Н, 2.31; N, 38.53.



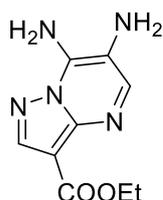
2-(Тиофен-2-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6,7-диамин (10d). Выход 210 мг (91%), бежевый порошок, т.пл. 284-286°C. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 4.55 (с, 2H), 7.21 (дд, *J* = 3.6, 4.9, 1H), 7.53 (с, 2H), 7.70 (дд, *J* = 0.9, 4.9, 1H), 7.76 (дд, *J* = 0.9, 3.6, 1H), 8.02 (с, 1H). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 116.3, 127.0, 128.0, 128.2, 134.4, 138.6, 141.3, 151.6, 159.1. Найдено, %: С, 46.59; Н, 3.74; N, 35.99. С₉Н₈N₆S. Вычислено, %: С, 46.54; Н, 3.47; N, 36.18.



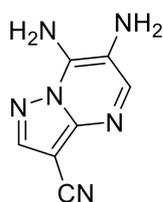
2-(Фуран-2-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6,7-диамин (10е). Выход 178 мг (88%), бежевый порошок, т.пл. 272-274°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 4.58 (с, 2H), 6.69 (дд, *J* = 1.8, 3.4, 1H), 7.09 (дд, *J* = 0.8, 3.4, 1H), 7.61 (с, 2H), 7.88 (дд, *J* = 0.8, 1.8, 1H), 8.04 (с, 1H). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 110.7, 111.9, 116.3, 138.7, 141.4, 144.3, 146.7, 151.4, 156.0. Найдено, %: С, 49.79; Н, 3.91; N, 38.69. С₉Н₈N₆O. Вычислено, %: С, 50.00; Н, 3.73; N, 38.87.



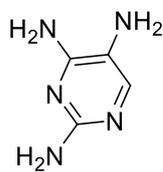
2-Метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6,7-диамин (10f). Выход 146 мг (89%), бежевый порошок, т.пл. 261-263°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.39 (с, 3H), 4.42 (уш.с, 2H), 7.43 (уш.с, 2H), 7.96 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (*J*, Гц): 14.8, 115.4, 138.6, 141.1, 151.8, 163.0. Найдено, %: С, 43.93; Н, 4.84; N, 51.44. $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_6$. Вычислено, %: С, 43.90; Н, 4.91; N, 51.19.



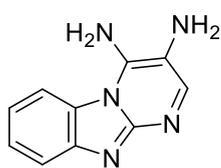
Этил 6,7-диаминопиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (10g). Выход 190 мг (86%), белый порошок, т.пл. 229-231°C. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.28 (т, *J* = 7.1, 3H), 4.22 (к, *J* = 7.1, 2H), 4.61 (с, 2H), 7.53 (с, 2H), 8.06 (с, 1H), 8.36 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (*J*, Гц): 14.6, 58.7, 98.2, 116.2, 138.5, 140.3, 143.1, 146.0, 162.4. Найдено, %: С, 48.59; Н, 5.28; N, 31.47. $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: С, 48.86; Н, 5.01; N, 31.66.



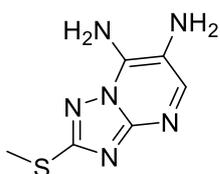
6,7-Диаминопиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил (10h). Выход 143 мг (82%), бежевый порошок, т.пл. >300°C. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (*J*, Гц): 4.72 (с, 2H), 7.76 (с, 2H), 8.05 (с, 1H), 8.51 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (*J*, Гц): 76.4, 115.1, 117.0, 139.0, 140.0, 145.2, 146.4. Найдено, %: С, 48.04; Н, 3.49; N, 47.99. $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_6$. Вычислено, %: С, 48.27; Н, 3.47; N, 48.25.



2,4,5-Триаминопиримидин (10i). Выход 89 мг (71%), светло красно-коричневый порошок. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (*J*, Гц): 3.84 (уш.с, 2H), 5.22 (с, 2H), 6.04 (с, 2H), 7.22 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (*J*, Гц): 118.3, 139.1, 155.8, 156.9. HRMS (ESI-POS): вычислено для $\text{C}_4\text{H}_7\text{N}_5$ m/z 126.0774 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, найдено m/z 126.0773 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

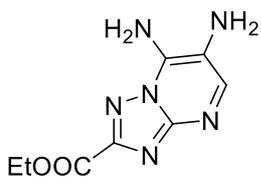


Пиримидо[1,2-а]бензо[4,5]имидазол-3,4-диамин (10j). Выход 129 мг (65%), тёмно-коричневый порошок, т.пл. >300°C. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (*J*, Гц): 7.21-7.24 (м, 1H), 7.43-7.46 (м, 1H), 7.60 (д, *J* = 8.2, 1H), 7.96 (уш.с, 1H), 8.50 (с, *J* = 8.3, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (*J*, Гц): 114.8, 115.1, 116.1, 118.7, 125.2, 126.2, 142.1, 148.0. HRMS (ESI-POS): вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_5$ m/z 200.0931 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, найдено m/z 200.0934 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.



2-(Метилсульфанил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6,7-диамин (10k). Выход 174 мг (89%), бежевый порошок, т.пл. 245-247°C. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.62 (с, 3H), 4.52 (с, 2H), 7.53 (с, 2H), 7.93 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (*J*, Гц): 13.3, 116.1,

138.3, 140.2, 151.5, 164.6. Найдено, %: С, 36.60; Н, 4.14; N, 42.69. $C_6H_8N_6S$. Вычислено, %: С, 36.72; Н, 4.11; N, 42.83.



Этил 6,7-диамино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат

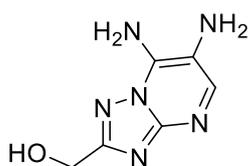
(10l). Выход 182 мг (82%), бежевый порошок, т.пл. 224-226°C. Спектр

ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-*d6*), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.34 (т, *J* = 7.2, 3H), 4.39

(кв, *J* = 7.1, 2H), 4.71 (с, 2H), 7.75 (с, 2H), 8.15 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C

(126 МГц, ДМСО-*d6*), δ , м. д. (*J*, Гц): 14.1, 61.2, 117.2, 138.6, 142.7, 150.9, 154.9, 160.5.

Найдено, %: С, 42.93; Н, 4.48; N, 37.54. $C_8H_{10}N_6O_2$. Вычислено, %: С, 43.24; Н, 4.54; N, 37.82.



2-(Гидроксиметил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6,7-диамин

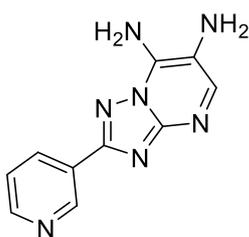
(10m). Выход 164 мг (91%), бежевый порошок, т.пл. 228-230°C. Спектр

ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-*d6*), δ , м. д. (*J*, Гц): 4.46 (с, 2H), 4.56 (д, *J* =

6.1, 2H), 5.34 (т, *J* = 6.1, 1H), 7.48 (с, 2H), 8.01 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C

(126 МГц, ДМСО-*d6*), δ , м. д. (*J*, Гц): 57.8, 115.5, 138.8, 141.6, 151.7, 166.2. Найдено, %: С,

40.15; Н, 4.52; N, 46.51. $C_6H_8N_6O$. Вычислено, %: С, 40.00; Н, 4.48; N, 46.65.



2-(Пиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6,7-диамин

(10n). Выход 192 мг (85%), коричнево-красный порошок, т.пл. >300°C

(разл.). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-*d6*), δ , м. д. (*J*, Гц): 4.19 (уш.с,

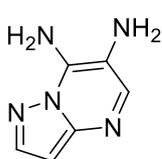
2H), 7.62 (ддд, *J* = 8.4, 4.9, 0.8, 1H), 8.02 (с, 2H), 8.09 (с, 1H), 8.51 (ддд, *J*

= 8.4, 2.1, 1.6, 1H), 8.72 (дд, *J* = 4.9, 1.6, 1H), 9.36 (дд, *J* = 2.1, 0.8, 1H).

Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО-*d6*), δ , м. д. (*J*, Гц): 115.1, 124.2, 127.1, 134.4, 140.0, 140.3,

147.3, 150.4, 151.4, 160.5. Найдено, %: С, 52.73; Н, 4.09; N, 43.04. $C_{10}H_9N_7$. Вычислено, %: С,

52.86; Н, 3.99; N, 43.15.



Пиразоло[1,5-а]пиримидин-6,7-диамин (10o). Выход 143 мг (96%),

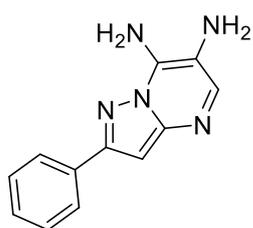
коричневые кристаллы, т.пл. 191-193°C. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-*d6*),

δ , м. д. (*J*, Гц): 4.25 (с, 2H), 6.24 (д, *J* = 2.4, 1H), 7.07 (с, 2H), 7.92 (д, *J* = 2.4, 1H),

7.96 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО-*d6*), δ , м. д. (*J*, Гц): 92.7, 112.6,

137.6, 140.7, 142.3, 145.3. Найдено, %: С, 48.04; Н, 5.05; N, 46.77. $C_6H_7N_5$. Вычислено, %: С,

48.32; Н, 4.73; N, 46.95.



2-Фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6,7-диамин (10p). Выход 211 мг

(94%), светло-серый порошок, т.пл. 245-247°C. Спектр ЯМР 1H (500 МГц,

ДМСО-*d6*), δ , м. д. (*J*, Гц): 4.31 (с, 2H), 6.73 (с, 1H), 7.09 (с, 2H), 7.33-7.40

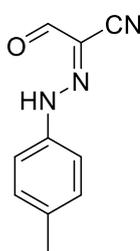
(м, 1H), 7.42-7.50 (м, 2H), 7.94 (с, 1H), 7.99-8.06 (м, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C

(126 МГц, ДМСО-*d6*), δ , м. д. (*J*, Гц): 89.8, 113.2, 125.8, 128.1, 128.6, 133.6,

137.2, 140.6, 146.4, 152.6. Найдено, %: С, 63.69; Н, 4.93; N, 31.14. $C_{12}H_{11}N_5$. Вычислено, %: С, 63.99; Н, 4.92; N, 31.09.

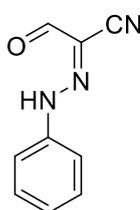
Общая методика получения соединений 11a,b

Раствор соли диазония (0.1 моль) готовили путем добавления раствора нитрита натрия (0.13 моль в 100 мл H_2O) к охлажденному ($-5^\circ C$) раствору гидрохлорида анилина/п-толуидина (0.1 моль амина, 0.3 моль (27 мл) 11М HCl в 125 мл H_2O) при перемешивании и охлаждении. После 30-минутной выдержки полученный раствор добавляли к холодному ($-10^\circ C$) раствору 3-морфолиноакрилонитрила (5) в $EtOH$ (150 мл), содержащему ацетата натрия тригидрат (0,08 моль, 10,88 г). Реакционную смесь перемешивали 1 ч при охлаждении и еще 2 ч при комнатной температуре. Образовавшийся твердый продукт собирали фильтрованием, промывали $EtOH$ и сушили на воздухе.



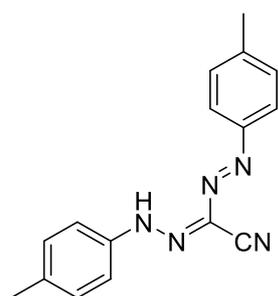
2-[2-(4-Метилфенил)гидразинилиден]-3-оксопропионитрил (11a). Выход 15.305 г (82%), желтый порошок, т.пл. $193-195^\circ C$. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 2.31 (с, 3H), 7.25 (д, $J = 8.3$, 2H), 7.46 (д, $J = 8.3$, 2H), 9.49 (с, 1H), 12.70 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 20.5, 110.3, 113.7, 116.5, 129.9, 135.1, 139.4, 186.5. Найдено, %: С, 64.08;

Н, 4.85; N, 22.53. $C_{10}H_9N_3O$. Вычислено, %: С, 64.16; Н, 4.85; N, 22.45.



2-[2-(4-Фенил)гидразинилиден]-3-оксопропионитрил (11b). Выход 13.095 г (76%), оранжевый порошок, т.пл. $175-177^\circ C$ [83, 203]. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 7.20 – 7.25 (м, 1H), 7.42 – 7.47 (м, 2H), 7.55 – 7.59 (м, 2H), 9.51 (с, 1H), 12.74 (с, 1H). Найдено, %: С, 62.17; Н, 4.05; N, 24.13.

$C_9H_7N_3O$. Вычислено, %: С, 62.42; Н, 4.07; N, 24.27.



[(4-Метилфенил)дiazенил][2-(4-метилфенил)гидразинилиден]ацетонитрил (12). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 2.42 (с, 6H), 7.28 (д, $J = 8.0$, 4H), 7.74 (д, $J = 8.0$, 4H), 12.46 (с, 1H). HRMS (ESI-POS): вычислено для $C_{16}H_{15}N_5$ m/z 278.1400 $[M+H]^+$, найдено m/z 278.1405 $[M+H]^+$.

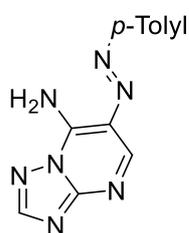
Общая методика получения соединений 13 a,c-e,g-p.

Метод I. Смесь соответствующего аминоксазола **1a,c-e,g-p** (1 ммоль или 1,2 ммоль для **1i**) и 2-[2-(Ar)гидразинилиден]-3-оксопропионитрила **11a,b** (1 ммоль) в ДМФ (5 мл) перемешивали в течение 5 ч при $140^\circ C$, затем смесь охлаждали. Образовавшийся осадок собирали фильтрованием, промывали небольшим количеством $EtOH$ и сушили на воздухе.

Метод II. Смесь соответствующего аминоксазола **1a-e,g-j** (1 ммоль или 1,2 ммоль для **1i**) и 2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-3-оксопропаннитрила **11a** (1 ммоль, 187 мг)

тщательно измельчали в ступке или стакане. Полученную смесь выдерживали при 160°C (140 ° С в случае **1i**) на масляной бане при механическом перемешивании в течение часа. После охлаждения до комнатной температуры сырой продукт можно использовать без дополнительной очистки (кроме **13a**, **13f**). Для получения аналитически чистых образцов неочищенный продукт промывали горячим EtOH (**13i** промывали водой), осадок фильтровали и сушили на воздухе.

Метод III. Соответствующий аминоквадрол **11-p** (10 ммоль) и 2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-3-оксипропаннитрила **11a** (10 ммоль, 1.87 г) растворяли в 20 мл эквимолярной смеси AcOH/Py. Раствор перемешивали при 150°C в течении 5 часов, охлаждали, выпавший осадок фильтровали, промывали спиртом и сушили на воздухе.

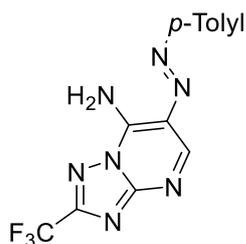


6-(4-Метилфенил)дiazенил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-амин

(13a). **Метод I.** Выход 195 мг (77%), оранжевый порошок, т.пл. >300°C.

Метод II. Неочищенный продукт обрабатывали выдерживали ночь при перемешивании в смеси 1/1 (v/v) H₂O–EtOH в присутствии KOH (2 ммоль, 112 мг) при 40°C, затем охлаждали до комнатной температуры, и нейтрализовали

2M HCl до pH ~7. Отгоняли EtOH, осадок фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме при 110°C над P₂O₅. Выход 230 мг (91%), оранжевый порошок, т.пл. >300°C. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*6), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.40 (с, 3H), 7.37 (д, *J* = 8.1, 2H), 7.93 (д, *J* = 8.3, 2H), 8.60 (с, 1H), 8.99 (с, 1H), 9.32 (с, 1H), 9.64 (с, 1H). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*6), δ, м. д. (*J*, Гц): 21.0, 120.5, 122.2, 129.8, 140.6, 143.6, 150.1, 152.2, 155.1, 155.8. Найдено, %: С, 57.07; Н, 4.46; N, 38.95. C₁₂H₁₁N₇. Вычислено, %: С, 56.91; Н, 4.38; N, 38.71.



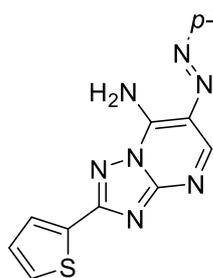
6-[(4-Метилфенил)дiazенил]-2-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-амин

(13c). **Метод I.** Выход 205 мг (64%), ярко желтый порошок, т.пл. >300°C.

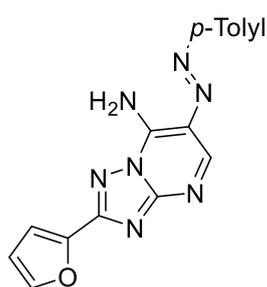
Метод II. Выход 293 мг (91%), коричневый порошок, т.пл. >300°C. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*6), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.40 (с, 3H), 7.37 (д, *J* = 8.3, 2H), 7.96 (д, *J* = 8.3, 2H), 9.07 (с, 1H), 9.61

(уш.с, 1H), 9.78 (уш.с, 1H). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*6), δ, м. д. (*J*, Гц): 21.0, 119.6 (к, *J* = 247.9 Гц), 121.5, 122.5, 129.8, 141.1, 144.5, 150.0, 152.7, 155.2 (к, *J* = 38.6 Гц), 155.5. Спектр ЯМР ¹⁹F (471 МГц, ДМСО-*d*6), δ, м. д. (*J*, Гц): 97.93 (с). Найдено, %: С, 48.46; Н, 3.15; N, 30.43. C₁₃H₁₀F₃N₇. Вычислено, %: С, 48.60; Н, 3.14; N, 30.52.

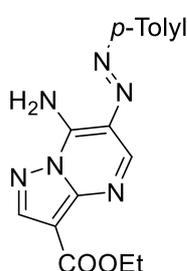
6-[(4-Метилфенил)дiazенил]-2-(тиофен-2-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-амин



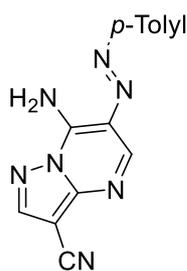
(13d). Метод I. Выход 224 мг (67%), оранжевые кристаллы, т.пл. >300°C. **Метод II.** Выход 275 мг (82%), коричневый порошок, т.пл. >300°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.40 (с, 3H), 7.27 (дд, *J* = 3.6, 5.0, 1H), 7.37 (д, *J* = 8.3, 2H), 7.81 (д, *J* = 5.0, 1H), 7.90 (д, *J* = 3.6, 1H), 7.93 (д, *J* = 8.3, 2H), 8.97 (с, 1H), 9.23 (с, 1H), 9.64 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (*J*, Гц): 20.9, 120.9, 122.2, 128.3, 128.4, 129.4, 129.7, 133.2, 140.6, 143.2, 150.2, 152.8, 155.6, 160.8. Найдено, %: С, 57.02; Н, 3.72; N, 28.96. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_7\text{S}$. Вычислено, %: С, 57.30; Н, 3.91; N, 29.23.



6-[(4-Метилфенил)дiazенил]-2-(фуран-2-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-амин (13e). Метод I. Выход 190 мг (60%), ярко желтый порошок, т.пл. >300°C. **Метод II.** Выход 249 мг (82%), коричневый порошок, т.пл. >300°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.40 (с, 3H), 6.75 (дд, *J* = 1.8, 3.4, 1H), 7.26 (дд, *J* = 0.8, 3.4, 1H), 7.36 (д, *J* = 8.3, 2H), 7.93 (д, *J* = 8.3, 2H), 7.98 (дд, *J* = 0.8, 1.8, 1H), 8.97 (с, 1H), 9.36 (с, 1H), 9.66 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (*J*, Гц): 21.0, 112.2, 112.5, 120.8, 122.2, 129.7, 140.5, 143.4, 145.3, 145.7, 150.0, 152.7, 155.5, 157.4. Найдено, %: С, 59.92; Н, 3.99; N, 30.57. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_7\text{O}$. Вычислено, %: С, 60.18; Н, 4.10; N, 30.70.

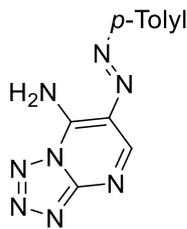


Этил 7-амино-6-[(4-метилфенил)дiazенил]пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (13g). Метод I. Выход 246 мг (76%), желтые кристаллы, т.пл. >300°C. **Метод II.** Выход 297 мг (92%), бежевый порошок, т.пл. >300°C. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{CDCl}_3/\text{CF}_3\text{COOD}$), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.40 (т, *J* = 7.1, 3H), 2.40 (с, 3H), 4.44 (к, *J* = 7.1, 2H), 7.25 (д, *J* = 8.2, 2H), 7.73 (д, *J* = 8.2, 2H), 8.50 (с, 1H), 9.22 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{CDCl}_3/\text{CF}_3\text{COOD}$), δ , м. д. (*J*, Гц): 14.1, 21.5, 62.1, 101.9, 119.3, 122.8, 130.2, 138.8, 144.3, 145.2, 146.3, 148.1, 149.1, 161.0. Найдено, %: С, 59.10; Н, 4.81; N, 25.77. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2$. Вычислено, %: С, 59.25; Н, 4.97; N, 25.91. HRMS (ESI-POS): вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_7\text{S}$ m/z 325.1408 $[\text{M}+\text{H}]^+$, найдено m/z 325.1413 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

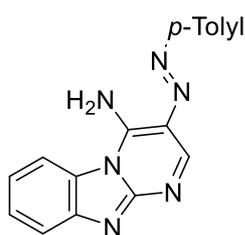


7-Амино-6-[(4-метилфенил)дiazенил]пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбонитрил (13h). Метод I. Выход 183 мг (66%), светло коричневый порошок, т.пл. >300°C. **Метод II.** Выход 230 мг (83%), светло коричневый порошок, т.пл. >300°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.40 (с, 3H), 7.37 (д, *J* = 8.3, 2H), 7.94 (д, *J* = 8.3, 2H), 8.79 (с, 1H), 8.92 (с, 1H), 9.41 (с, 1H), 9.71 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (*J*, Гц):

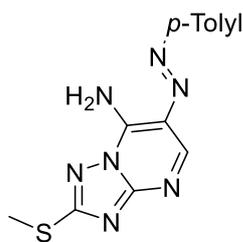
20.9, 81.1, 113.4, 120.7, 122.3, 129.7, 140.7, 143.9, 147.9, 149.8, 150.2, 150.4. Найдено, %: С, 60.40; Н, 3.91; N, 35.56. $C_{14}H_{11}N_7$. Вычислено, %: С, 60.64; Н, 4.00; N, 35.36.



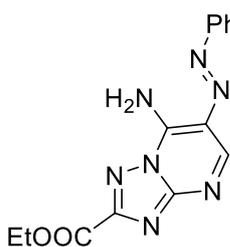
2-Азидо-5-[(4-метилфенил)дiazенил]пиримидин-4-амин (13i). Метод I. Выход 186 мг (73%), желтый порошок, т.пл. 191-193°C. **Метод II.** Выход 224 мг (88%), бежевый порошок, т.пл. 192-194°C. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 2.44 (с, 3H), 5.87 (с, 1H), 7.31 (с, $J = 8.3$, 2H), 7.73 (д, $J = 8.3$, 2H), 8.86 (с, 1H), 9.12 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 21.5, 122.2, 127.4, 129.9, 141.7, 150.2, 155.5, 161.4, 162.0. Найдено, %: С, 51.67; Н, 3.82; N, 44.01. $C_{11}H_{10}N_8$. Вычислено, %: С, 51.96; Н, 3.96; N, 44.07.



3-[(4-Метилфенил)дiazенил]пиримидо[1,2-а]бензо[4,5]имидазол-4-амин (13j). Метод I. Выход 136 мг (45%), оранжевый порошок, т.пл. >300°C. **Метод II.** Неочищенный продукт промывают небольшим количеством ДМФ, затем тщательно промывают водой и сушат на воздухе. Выход 162 мг (54%), коричневый порошок, т.пл. >300°C. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3/CF_3COOD$), δ , м. д. (J , Гц): 2.50 (с, 3H), 7.42 (д, $J = 8.1$, 2H), 7.75 - 8.03 (м, 5H), 8.39 (д, $J = 8.6$, 1H), 9.27 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3/CF_3COOD$), δ , м. д. (J , Гц): 21.0, 114.6, 114.7, 122.7, 122.9, 124.5, 126.4, 130.0, 130.3, 130.8, 144.6, 145.1, 147.3, 149.1, 155.2. Найдено, %: С, 67.36; Н, 4.71; N, 27.56. $C_{17}H_{14}N_6$. Вычислено, %: С, 67.54; Н, 4.67; N, 27.80. HRMS (ESI-POS): вычислено для $C_{17}H_{14}N_6$ m/z 303.1353 $[M+H]^+$, найдено m/z 303.1358 $[M+H]^+$.

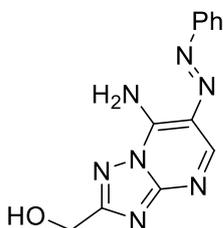


6-[(4-Метилфенил)дiazенил]-2-(метилсульфанил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (13к). Метод I. Выход 250 мг (84%), желтые кристаллы, т.пл. >300°C. **Метод II.** Выход 245 мг (82%), коричневый порошок, т.пл. >300°C. Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $CDCl_3/CF_3COOD$), δ , м. д. (J , Гц): 2.47 (с, 3H), 2.73 (с, 3H), 7.35 (д, $J = 8.2$, 2H), 7.79 (д, $J = 8.2$, 2H), 9.16 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $CDCl_3/CF_3COOD$), δ , м. д. (J , Гц): 13.7, 21.6, 121.5, 123.0, 130.3, 142.8, 144.6, 147.8, 149.3, 151.3, 167.7. Найдено, %: С, 52.16; Н, 4.21; N, 32.87. $C_{13}H_{13}N_7S$. Вычислено, %: С, 52.16; Н, 4.38; N, 32.75. HRMS (ESI-POS): вычислено для $C_{13}H_{14}N_7S$ m/z 300.1026 $[M+H]^+$, найдено m/z 300.1030 $[M+H]^+$.

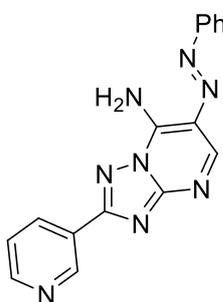


Этил 7-Амино-6-(фенилдiazенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат (13l). Выход 1.67 г (54%), темно-золотистые кристаллы, т.пл. 277-279°C. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 1.37 (т, $J = 7.1$, 3H), 4.44 (к, $J = 7.1$, 2H), 7.47 - 7.53 (м, 1H), 7.53 - 7.61 (м, 2H), 8.02 - 8.09 (м, 2H), 9.07 (с, 1H), 9.64 (с, 1H), 9.79 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (126

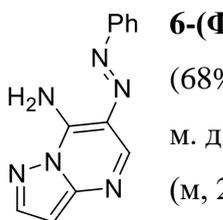
МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 14.0, 61.7, 121.1, 122.3, 129.2, 130.6, 144.2, 151.9, 153.1, 155.4, 156.5, 159.7. Найдено, %: С, 53.70; Н, 3.91; N, 31.47. $C_{14}H_{13}N_7O_2$. Вычислено, %: С, 54.02; Н, 4.21; N, 31.50. HRMS (ESI-POS): вычислено для $C_{14}H_{13}N_7O_2$ m/z 334.1023 $[M+Na]^+$, найдено m/z 334.1024 $[M+Na]^+$.



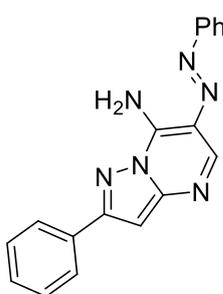
2-(Гидроксиметил)-6-(фенилдиазенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-амин (13m). Выход 2.10 г (78%), желтый порошок, т.пл. $>300^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 4.66 (д, $J = 6.1$, 2H), 5.58 (т, $J = 6.1$, 1H), 7.46 – 7.52 (м, 1H), 7.53 – 7.60 (м, 2H), 7.96 – 8.07 (м, 2H), 8.98 (с, 1H), 9.37 (с, 1H), 9.66 (с, 1H). Найдено, %: С, 53.25; Н, 4.13; N, 36.31. $C_{12}H_{11}N_7O$. Вычислено, %: С, 53.53; Н, 4.12; N, 36.41. HRMS (ESI-POS): вычислено для $C_{12}H_{11}N_7O$ m/z 292.0917 $[M+Na]^+$, найдено m/z 292.0919 $[M+Na]^+$.



6-(Фенилдиазенил)-2-(пиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-амин (13n). Выход 2.50 г (79%), золотистые кристаллы, т.пл. $>300^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 7.48 – 7.54 (м, 1H), 7.55 – 7.61 (м, 2H), 7.64 (дд, $J = 8.0, 4.8$, 1H), 7.99 – 8.09 (м, 2H), 8.52 – 8.61 (м, 1H), 8.76 (дд, $J = 4.8, 1.6$, 1H), 9.04 (с, 1H), 9.35 (с, 1H), 9.43 (д, $J = 1.5$, 1H), 9.72 (с, 1H). Найдено, %: С, 60.44; Н, 3.92; N, 35.11. $C_{16}H_{12}N_8$. Вычислено, %: С, 60.75; Н, 3.82; N, 35.42. HRMS (ESI-POS): вычислено для $C_{16}H_{12}N_8$ m/z 317.1258 $[M+H]^+$, найдено m/z 317.1260 $[M+H]^+$.



6-(Фенилдиазенил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-амин (13o). Выход 1.63 г (68%), желтый порошок, т.пл. $204-206^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 6.60 (д, $J = 2.1$, 1H), 7.39 – 7.48 (м, 1H), 7.49 – 7.61 (м, 2H), 7.92 – 8.03 (м, 2H), 8.26 (д, $J = 2.1$, 1H), 8.80 (с, 1H), 9.07 (с, 1H), 9.61 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 97.1, 118.7, 121.9, 129.1, 129.7, 143.2, 146.2, 147.8, 148.1, 152.1. Найдено, %: С, 60.40; Н, 4.45; N, 35.11. $C_{12}H_{10}N_6$. Вычислено, %: С, 60.50; Н, 4.23; N, 35.27.

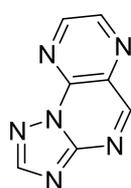


2-Фенил-6-(фенилдиазенил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-амин (13p). Выход 2.32 г (73%), желтый порошок, т.пл. $297-299^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 7.13 (с, 1H), 7.44 – 7.49 (м, 2H), 7.51 – 7.58 (м, 4H), 7.94 – 8.02 (м, 2H), 8.11 – 8.18 (м, 2H), 8.80 (с, 1H), 8.94 (с, 1H), 9.62 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 94.3, 119.0, 121.9, 126.3, 128.7, 129.1, 129.2, 129.7, 132.2, 142.9, 147.9, 149.1, 152.17, 156.24. Найдено, %: С, 68.49; Н, 4.56; N, 26.51. $C_{18}H_{14}N_6$. Вычислено, %: С, 68.78; Н, 4.49; N,

26.73. HRMS (ESI-POS): вычислено для $C_{18}H_{14}N_6$ m/z 315.1353 $[M+H]^+$, найдено m/z 315.1353 $[M+H]^+$.

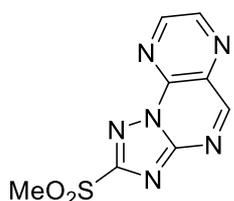
Общая методика синтеза соединений **14a-h,j,k**

Раствор/суспензию соответствующего диамина **10** (1 ммоль) в EtOH (10 мл) последовательно обрабатывали $HCl_{конц}$ (1 ммоль, 86 мкл; для **14n** 2 ммоль) и глиоксалем (40%, 1 ммоль, 115 мкл). Полученную смесь выдерживали при 50°C при перемешивании, за протеканием реакции следили с помощью ТСХ в системе $CH_3Cl:CH_3OH$ (9/1, v/v) по исчезновению пятна исходного диамина ($R_f \sim 0,1$) и образованию пятна продукта ($R_f \sim 0,85$). После прохождения реакции, смесь охлаждали, выпавший осадок (кроме **14c**, **14m**, **14n**, **14o**, **14p**) фильтровали и сушили на воздухе.

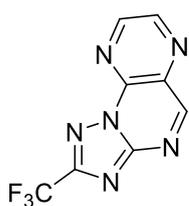


[1,2,4]Триазоло[1,5-а]птеридин (14a). Выход 138 мг (80%), бежевый порошок, т.пл. 216-218°C. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 8.83 (с, 1H), 9.22 (д, $J = 2.2$, 1H), 9.24 (д, $J = 2.2$, 1H), 9.66 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 130.1, 142.2, 145.6, 149.6, 154.8, 155.3, 159.5. Найдено, %: С, 48.74; Н, 2.51; N, 48.63. $C_7H_4N_6$. Вычислено, %: С, 48.84; Н, 2.34; N, 48.82.

Данные для кристалла **14a** (CCDC1978879) $C_7H_4N_6$ ($M = 172.16$ г/моль): система моноклинная, пространственная группа $P 2_1/c$, $a = 14.5903(15)$ Å, $b = 7.1007(5)$ Å, $c = 15.5417(14)$ Å, $\beta = 116.096(12)$, $V = 1446.0(2)$ Å³, $Z = 8$, $T = 295(2)$ К, $\mu(Mo K\alpha) = 0.111$ мм⁻¹, $D_{calc} = 1.582$ г/см³, на углах рассеяния $7.712^\circ \leq 2\theta \leq 58.138^\circ$ собрано 8799 отражений, из них 3712 независимых ($R_{int} = 0.0297$, $R_{sigma} = 0.0385$), в том числе 2386 с $I > 2\sigma(I)$ были использованы в расчетах. Окончательные факторы расходимости $R_1 = 0.0510$, $wR_2 = 0.1364$ ($I > 2\sigma(I)$) и $R_1 = 0.0838$, $wR_2 = 0.1730$ (все отражения). $Goof$ по F^2 1.002. Пики максимума/минимума остаточной электронной плотности 0.16/-0.27 $e\text{\AA}^{-3}$.

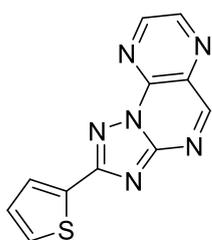


2-(Метилсульфонил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]птеридин (14b). Выход 190 мг (76%), бежевый порошок, т.пл. 229-231°C. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 3.58 (с, 3H), 9.32 (с, 2H), 9.85 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 42.0, 131.8, 142.5, 146.8, 150.2, 155.0, 162.1, 164.2. Найдено, %: С, 38.27; Н, 2.27; N, 33.69. $C_8H_6N_6O_2S$. Вычислено, %: С, 38.40; Н, 2.42; N, 33.59.

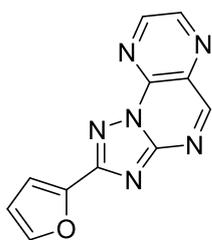


2-(Трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]птеридин (14c). Реакционную смесь нейтрализовали 5% спиртовым раствором КОН до pH ~ 7 и разбавляли 5 мл MeCN, осадок отфильтровывали, промывали 2 мл MeCN. Полученный фильтрат полностью упаривали, сушили в вакуум-эксикаторе над P_2O_5 . Сухой остаток растворяли в MeCN и фильтровали через тонкий слой силикагеля, фильтрат

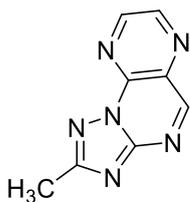
упаривали, осадок промывали Et₂O и сушили на воздухе. Выход 214 мг (89%), коричневый порошок, т.пл. 170-172°C. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 9.32 (с, 2H), 9.85 (с, 1H). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 119.2 (к, *J* = 270.6), 131.6, 142.3, 146.7, 150.1, 154.7 (к, *J* = 39.2), 155.2, 161.9. Спектр ЯМР ¹⁹F (470 МГц, ДМСО-*d*₆): 98.14 (с). Найдено, %: С, 39.92; Н, 1.11; N, 34.88. С₈Н₃F₃N₆. Вычислено, %: С, 40.01; Н, 1.26; N, 35.00.



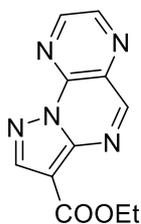
2-(Тиофен-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]птеридин (14d). Выход 233 мг (92%), ярко-желтый порошок, т.пл. 262-264°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.29 (дд, *J* = 3.6, 4.9, 1H), 7.84 (дд, *J* = 1.2, 4.9, 1H), 7.96 (дд, *J* = 1.2, 3.6, 1H), 9.19 (д, *J* = 2.2, 1H), 9.23 (д, *J* = 2.2, 1H), 9.65 (с, 1H). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 128.9, 129.0, 130.1, 131.4, 133.3, 142.4, 145.9, 150.3, 155.8, 160.3, 160.9. Найдено, %: С, 51.74; Н, 2.35; N, 33.03. С₁₁Н₆N₆S. Вычислено, %: С, 51.96; Н, 2.38; N, 33.05.



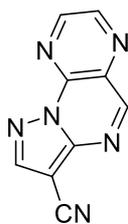
2-(Фуран-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]птеридин (14e). Выход 196 мг (92%), бледно-оранжевый порошок, т.пл. 273-275°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 6.77 (дд, *J* = 1.7, 3.4, 1H), 7.34 (дд, *J* = 0.8, 3.4, 1H), 8.01 (дд, *J* = 0.8, 1.7, 1H), 9.20 (д, *J* = 2.2, 1H), 9.24 (д, *J* = 2.2, 1H), 9.66 (с, 1H). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 112.3, 112.4, 131.0, 142.1, 145.4, 145.47, 145.52, 149.8, 155.3, 157.2, 159.9. Найдено, %: С, 55.54; Н, 2.40; N, 35.14. С₁₁Н₆N₆O. Вычислено, %: С, 55.46; Н, 2.54; N, 35.28.



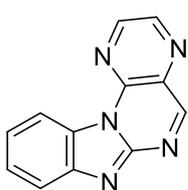
2-Метил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]птеридин (14f). Выход 148 мг (80%), бледно-оранжевый порошок, т.пл. 226-228°C. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.61 (с, 3H), 9.17 (д, *J* = 2.1, 1H), 9.20 (д, *J* = 2.1, 1H), 9.58 (с, 1H). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 14.8, 130.6, 141.7, 145.2, 149.6, 155.0, 159.0, 164.6. Найдено, %: С, 51.63; Н, 3.16; N, 45.15. С₈Н₆N₆. Вычислено, %: С, 51.61; Н, 3.25; N, 45.14.



Этил пиразоло[1,5-*a*]птеридин-3-карбоксилат (14g). Выход 190 мг (78%), бежевый порошок, т.пл. 216-218°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.36 (т, *J* = 7.1, 3H), 4.37 (к, *J* = 7.1, 2H), 8.73 (с, 1H), 9.17 (д, *J* = 2.2, 1H), 9.19 (д, *J* = 2.2, 1H), 9.49 (с, 1H). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 14.4, 60.1, 106.0, 130.9, 142.3, 145.5, 146.4, 146.5, 149.7, 156.7, 161.5. Найдено, %: С, 54.26; Н, 3.64; N, 28.75. С₁₁Н₉N₅O₂. Вычислено, %: С, 54.32; Н, 3.73; N, 28.79.

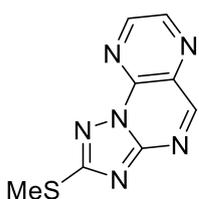


Пиразоло[1,5-*a*]птеридин-3-карбонитрил (14h). Выход 181 мг (92%), темно желтый порошок, т.пл. 267-269°C. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 8.94 (с, 1H), 9.22 (д, $J = 2.2$, 1H), 9.23 (д, $J = 2.2$, 1H), 9.55 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 86.3, 113.3, 131.9, 143.0, 146.4, 147.5, 150.2, 150.4, 158.2. Найдено, %: С, 54.96; Н, 2.34; N, 43.10. $\text{C}_9\text{H}_4\text{N}_6$. Вычислено, %: С, 55.10; Н, 2.06; N, 42.84.

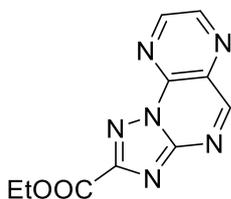


Бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]птеридин (14j). Выход 150 мг (68%), темно желтый порошок, т.пл. 208-210°C. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 7.58 - 7.64 (м, 2H), 8.00 - 8.03 (м, 1H), 8.79 - 8.81 (м, 1H), 9.04 (д, $J = 2.3$, 1H), 9.15 (д, $J = 2.3$, 1H), 9.47 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 116.2, 120.7, 124.7, 125.9, 128.8, 130.9, 143.3, 143.6, 145.1, 148.3, 150.4, 159.8. Найдено, %: С, 65.01; Н, 3.08; N, 31.44. $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{N}_5$. Вычислено, %: С, 65.15; Н, 3.19; N, 31.66.

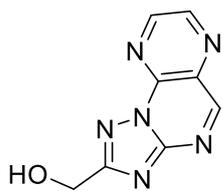
Данные для кристалла **14j** (CCDC2060388) $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{N}_5$ ($M = 221.23$ г/моль): система моноклинная, пространственная группа $P 2_1/c$, $a = 7.0864(8)$ Å, $b = 9.5694(8)$ Å, $c = 14.9845(15)$ Å, $\beta = 101.357(11)^\circ$, $V = 996.24(18)$ Å 3 , $Z = 4$, $T = 295(2)$ К, $\mu(\text{Mo K}\alpha) = 0.097$ мм $^{-1}$, $D_{\text{calc}} = 1.475$ г/см 3 , на углах рассеяния $8.184^\circ \leq 2\theta \leq 57.426^\circ$ собрано 6696 отражений, из них 2672 независимых ($R_{\text{int}} = 0.0472$, $R_{\text{sigma}} = 0.0615$), в том числе 1447 с $I > 2\sigma(I)$ были использованы в расчетах. Окончательные факторы расходимости $R_1 = 0.0657$, $wR_2 = 0.1611$ ($I > 2\sigma(I)$) и $R_1 = 0.1181$, $wR_2 = 0.2172$ (все отражения). Goof по F^2 1.024. Пики максимума/минимума остаточной электронной плотности 0.25/-0.25 еÅ $^{-3}$.



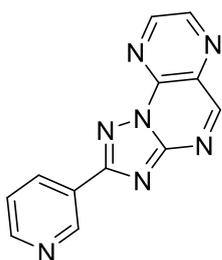
2-(Метилсульфанил)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]птеридин (14k). Выход 181 мг (83%), ярко желтый порошок, т.пл. 226-228°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 2.74 (с, 3H), 9.17 (д, $J = 2.2$, 1H), 9.20 (д, $J = 2.2$, 1H), 9.61 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 13.5, 130.4, 141.4, 145.2, 149.8, 155.4, 159.5, 166.7. Найдено, %: С, 43.84; Н, 3.10; N, 38.52. $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_6\text{S}$. Вычислено, %: С, 44.03; Н, 2.77; N, 38.51.



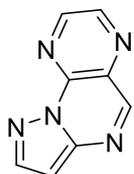
Этил [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]птеридин-2-карбоксилат (14l). Выход 206 мг (84%), бежевый порошок, т.пл. 237-239°C. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 1.40 (т, $J = 7.1$, 3H), 4.48 (к, $J = 7.1$, 2H), 9.28 (д, $J = 2.2$, 1H), 9.29 (д, $J = 2.2$, 1H), 9.76 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (500 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 14.0, 61.9, 131.6, 142.4, 146.4, 149.9, 155.0, 156.0, 159.5, 161.1. Найдено, %: С, 49.40; Н, 3.31; N, 34.75. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_6\text{O}_2$. Вычислено, %: С, 49.18; Н, 3.30; N, 34.41.



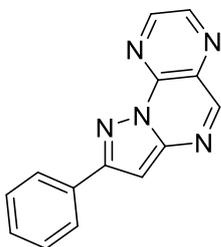
2-(Гидроксиметил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]птеридин (14m). Реакционную смесь нагревают до кипения, фильтруют от нерастворимого осадка через тонкий слой силикагеля, фильтрат упаривают при пониженном давлении. Выход 120 мг (59%), светло-оранжевый порошок, т.пл. 219-221°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (*J*, Гц): 4.76 (д, *J* = 6.2, 2H), 5.69 (т, *J* = 6.3, 1H), 9.18 (д, *J* = 2.2, 1H), 9.22 (д, *J* = 2.2, 1H), 9.62 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (*J*, Гц): 57.5, 130.8, 142.1, 145.3, 149.6, 155.0, 159.4, 167.6. Найдено, %: С, 47.91; Н, 3.23; N, 41.33. $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: С, 47.53; Н, 2.99; N, 41.57.



2-(Пиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]птеридин (14n). Реакционную смесь нейтрализуют водным NaHCO_3 , выпавший осадок фильтруют и сушат на воздухе. Выход 214 мг (86%), кирпично-бежевый порошок, т.пл. >300°C (с разложением). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (*J*, Гц): 7.66 (дд, *J* = 7.9, 4.8, 1H), 8.64 (дд, *J* = 8.0, 1.8, 1H), 8.78 (дд, *J* = 4.8, 1.6, 1H), 9.23 (д, *J* = 2.1, 1H), 9.27 (д, *J* = 2.1, 1H), 9.47 (д, *J* = 2.0, 1H), 9.71 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (*J*, Гц): 124.2, 126.1, 131.1, 134.2, 142.1, 145.6, 147.6, 149.8, 151.4, 155.6, 160.0, 162.0. Найдено, %: С, 57.44; Н, 2.80; N, 39.58. $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{N}_7$. Вычислено, %: С, 57.83; Н, 2.83; N, 39.34.



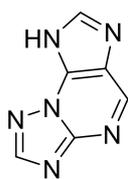
Пиразоло[1,5-а]птеридин (14o). К реакционной смеси добавили 20 мл воды и нейтрализовали NaHCO_3 , продукт экстрагировали ЭА. Выход 130 мг (76%), светло-желтый порошок, т.пл. 169-171°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (*J*, Гц): 7.08 (д, *J* = 2.0, 1H), 8.38 (д, *J* = 2.0, 1H), 9.05 (д, *J* = 2.2, 1H), 9.08 (д, *J* = 2.2, 1H), 9.19 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (*J*, Гц): 101.3, 130.6, 142.4, 144.2, 145.0, 147.4, 148.4, 153.0. Найдено, %: С, 56.30; Н, 3.13; N, 40.59. $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}_5$. Вычислено, %: С, 56.14; Н, 2.94; N, 40.92.



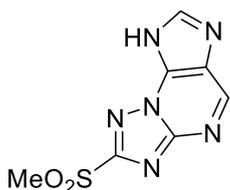
2-Фенилпиразоло[1,5-а]птеридин (14p). Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, сухой осадок растворяли в CHCl_3 и фильтровали через тонкий слой (~1 см) силикагеля. Выход 184 мг (74%), ярко-желтый порошок, т.пл. 233-235°C. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 7.29 (с, 1H), 7.42 – 7.47 (м, 1H), 7.48 – 7.53 (м, 2H), 8.11 – 8.16 (м, 2H), 8.90 (д, *J* = 2.2, 1H), 8.96 (д, *J* = 2.2, 1H), 9.13 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 99.2, 126.7, 128.7, 129.4, 130.9, 131.9, 142.7, 143.4, 147.9, 148.7, 152.7, 157.1. Найдено, %: С, 68.07; Н, 3.70; N, 28.16. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_5$. Вычислено, %: С, 68.01; Н, 3.67; N, 28.32.

Общая методика синтеза соединений 15a,b,c,f.

К раствору (суспензии в случае **10b**) соответствующего триазолопиримидин-6,7-диамина **10a,b,c,f** (1 ммоль) в 4 мл ледяной АсОН (для **10b** в 6 мл смеси АсОН / ДМФА 1:2), Добавляли 0,5 мл (3 ммоль) триэтилортоформиата. Реакционную смесь выдерживали при 80°C (**10b** при 90°C) в течение 2-3 часов, суспензию/раствор охлаждали до комнатной температуры и целевой продукт выделяли способом, указанным для каждого конкретного соединения.



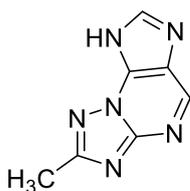
1H-[1,2,4]Триазоло[5,1-*b*]пурин (15a). Осадок фильтровали, промывали СНСl₃ и сушили в вакууме при 110°C над Р₂О₅. Выход 130 мг (81%), бежевый порошок, т.пл. >300°C. Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.63 (с, 1H), 8.64 (с, 1H), 9.20 (с, 1H), 13.92 (уш.с, 1H). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 119.1, 142.4, 144.5, 144.8, 154.0, 154.6. Найдено, %: С, 45.24; Н, 2.60; N, 52.33. С₆Н₄Н₆. Вычислено, %: С, 45.00; Н, 2.52; N, 52.48.



7-(Метилсульфонил)-1H-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]пурин (15b). Суспензию разбавляли 3 мл Н₂О, осадок фильтровали и сушили при пониженном давлении при 110°C над Р₂О₅. Выход 169 мг (71%), бежевый порошок, т.пл. >300°C. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 3.53 (с, 3H), 8.76 (с, 1H), 9.39 (с, 1H), 14.18 (уш.с, 1H). Спектр ЯМР ¹³С (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 40.1, 120.3, 144.1, 144.5, 145.3, 153.2, 163.3. Найдено, %: С, 35.53; Н, 2.31; N, 35.29. С₇Н₆Н₆О₂С. Вычислено, %: С, 35.29; Н, 2.54; N, 35.28.



7-(Трифторметил)-1H-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]пурин (15c). Растворитель удаляли при пониженном давлении, осадок промывали СНСl₃, фильтровали и сушили в вакууме при 110°C над Р₂О₅. Выход 189 мг (83%), бледно желтый порошок, т.пл. 297-299°C. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.75 (с, 1H), 9.38 (с, 1H), 14.17 (уш.с, 1H). Спектр ЯМР ¹³С (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 119.6 (к, *J* = 270.4 Гц), 120.1, 144.0, 144.2, 145.2, 153.5, 153.8 (к, *J* = 38.6 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F (376 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 98.54 (с). Найдено, %: С, 36.88; Н, 1.44; N, 36.72. С₇Н₃F₃Н₆. Вычислено, %: С, 36.85; Н, 1.33; N, 36.84.

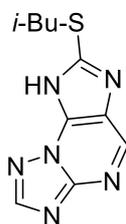


7-Метил-1H-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]пурин (15f). Осадок фильтровали, промывали СНСl₃ и сушили в вакууме при 110°C над Р₂О₅. Выход 159 мг (91%), жёлто-коричневый порошок, т.пл. >300°C. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.55 (с, 3H), 8.61 (с, 1H), 9.12 (с, 1H), 13.84 (уш.с, 1H). Спектр ЯМР ¹³С (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 14.7, 118.4, 141.1,

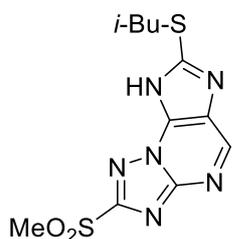
143.7, 144.3, 154.0, 163.2. Найдено, %: С, 48.16; Н, 3.38; N, 48.42. $C_7H_6N_6$. Вычислено, %: С, 48.27; Н, 3.47; N, 48.25.

Общая методика синтеза соединений 16a,b,c,f

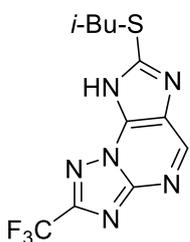
К раствору/суспензии соответствующего диамина **10a,b,c,f** (1 ммоль) в 2 мл ДМФА добавляли 73 мкл (1,2 ммоль) CS_2 и выдерживали в течение 5 часов, затем избыток CS_2 и растворенный H_2S отгоняли при пониженном давлении. К реакционной смеси добавляли 109 мкл (1 ммоль) изобутилбромида и 139 мкл (1 ммоль) триэтиламина, смесь нагревали до $80^\circ C$ и выдерживали в течение 2 часов, растворитель удаляли при пониженном давлении. Сухой остаток промывали H_2O , фильтровали и сушили на воздухе. Затем сухой остаток кипятили в бензоле 1 час, суспензию охлаждали, осадок фильтровали и сушили на воздухе.



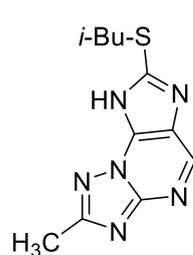
2-[(Изобутил)сульфанил]-1H-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]пурин (16a). Выход 182 мг (73%), белый порошок, т.пл. $>300^\circ C$. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, ДМСО-*d6*), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.05 (д, *J* = 6.7, 6H), 2.04 (м, 1H), 3.33 (д, *J* = 6.8, 2H) 8.59 (с, 1H), 8.99 (с, 1H), 14.02 (уш.с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО-*d6*), δ , м. д. (*J*, Гц): 21.4, 28.1, 39.7, 121.0, 139.2, 144.5, 153.2, 154.3, 155.6. Найдено, %: С, 48.46; Н, 4.90; N, 33.69. $C_{10}H_{12}N_6S$. Вычислено, %: 48.37; Н, 4.87; N, 33.85.



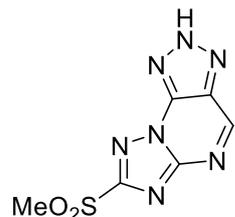
2-[(Изобутил)сульфанил]-7-(метилсульфанил)-1H-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]пурин (16b). Выход 221 мг (68%), бежевый порошок, т.пл. $250-251^\circ C$. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, ДМСО-*d6*), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.05 (д, *J* = 6.7, 6H), 2.06 (м, 1H), 3.36 (д, *J* = 6.8, 2H) 3.51 (с, 3H), 9.15 (с, 1H), 14.28 (уш.с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО-*d6*), δ , м. д. (*J*, Гц): 21.4, 28.1, 39.8, 42.1, 122.3, 141.4, 144.7, 152.9, 157.0, 163.5. Найдено, %: С, 40.66; Н, 4.38; N, 25.58. $C_{11}H_{14}N_6O_2S_2$. Вычислено, %: С, 40.48; Н, 4.32; N, 25.75.



2-[(Изобутил)сульфанил]-7-(трифторметил)-1H-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]пурин (16c). Выход 281 мг (89%), бежевый порошок, т.пл. $285-287^\circ C$. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-*d6*), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.06 (д, *J* = 6.6, 6H, $SCH_2CH(CH_3)_2$), 2.06 (м, 1H, $SCH_2CH(CH_3)_2$), 3.35 (д, *J* = 6.8, 2H, $SCH_2CH(CH_3)_2$), 9.14 (с, 1H, H-4), 14.26 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО-*d6*), δ , м. д. (*J*, Гц): 21.4 (с, $SCH_2CH(CH_3)_2$), 28.0 (с, $SCH_2CH(CH_3)_2$), 39.7 (с, $SCH_2CH(CH_3)_2$), 119.6 (к, *J* = 270.4, C7), 122.1 (с, C3a), 141.1 (с, C4), 144.6 (с, C1a), 153.2 (с, C5a), 154.0 (к, *J* = 38.5, CF_3), 156.9 (с, C2). Спектр ЯМР ^{19}F (470 МГц, ДМСО-*d6*), δ , м. д. (*J*, Гц): δ 98.44 (с). Найдено, %: С, 41.90; Н, 3.59; N, 26.36. $C_{11}H_{11}F_3N_6S$. Вычислено, %: С, 41.77; Н, 3.51; N, 26.57.



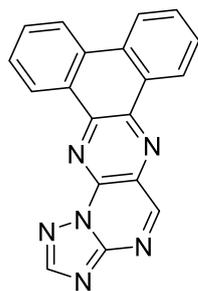
2-[(Изобутил)сульфанил]-7-метил-1H-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]пурин (16f). Выход 220 мг (84%), бежевый порошок, т.пл. >300°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.04 (д, *J* = 6.7, 6H), 2.04 (м, 1H), 2.53 (с, 3 H), 3.32 (д, *J* = 6.8, 2H), 8.89 (с, 1H), 13.93 (уш.с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (*J*, Гц): 14.7, 21.4, 28.1, 39.7, 120.5, 138.4, 144.1, 153.6, 155.5, 163.3. Найдено, %: С, 50.40; Н, 5.39; N, 31.99. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{S}$. Вычислено, %: С, 50.36; Н, 5.38; N, 32.04.



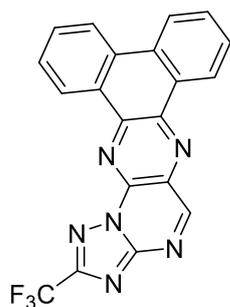
7-(Метилсульфонил)-2H-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]пиримидин (16). К суспензии 0,228 мг (1 ммоль) диамина **10b** в 4 мл ледяной АсОН порциями добавляли 104 мг г NaNO_2 . Смесь выдерживали в течение часа, затем добавляли 3 капли 2М НСl. Осадок фильтровали и сушили в вакуум-эксикаторе над КОН. Выход 139 мг (58%), желто-бежевый порошок, т.пл. 248-250°C. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (*J*, Гц): 3.55 (с, 3H), 9.85 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (*J*, Гц): 42.1, 130.2, 143.9, 151.3, 154.3, 163.6. Найдено, %: С, 30.15; Н, 2.29; N, 40.82. $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С, 30.13; Н, 2.11; N, 40.99.

Общая методика синтеза соединений 18аа-fc

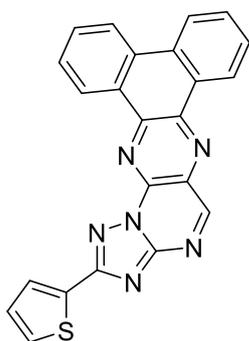
К раствору/суспензии соответствующего диамина **10a,c,d,e,f,l** (1 ммоль) и соответствующего 1,2-дикарбонильного соединения **a,b,c** в 10 мл EtOH добавляли 86 мкл (1ммоль) НСl (для **a** и **b**)/ 20 мг (0.1 ммоль) моногидрата п-толуолсульфокислоты (для **c**), реакционную смесь кипятили 3-24 часа, продукт фильтровали из горячей реакционной смеси, промывали EtOH, при необходимости перекристаллизовывали из ДМФА.



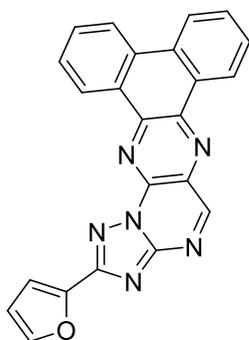
Фенантро[9,10-*g*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]птеридин (18аа). Выход 293 мг (91%), желтый порошок, т.пл. >300°C. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 7.81-7.85 (м, 2H), 7.88-7.92 (м, 1H), 7.94-7.97 (м, 1H), 8.63 (м, *J* = 7.1, 2H), 8.74 (с, 1H), 9.31 (д, *J* = 7.3, 1H), 9.51 (д, *J* = 7.4, 1H), 9.75 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 123.2, 123.2, 126.2, 128.2, 128.3, 128.5, 128.65, 128.72, 129.3, 131.3, 131.8, 132.8, 133.7, 140.4, 142.7, 145.3, 155.1, 155.7, 159.3. Найдено, %: С, 70.61; Н, 3.09; N, 26.09. $\text{C}_{19}\text{H}_{10}\text{N}_6$. Вычислено, %: С, 70.80; Н, 3.13; N, 26.07.



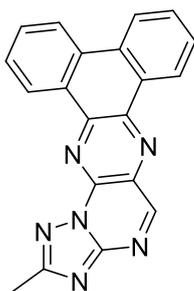
2-(Трифторметил)-фенантро[9,10-*g*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]птеридин (18ca). Выход 322 мг (83%), коричневатый порошок, т.пл. >300°C. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMF-}d_7$), δ , м. д. (J , Гц): 7.94 (т, $J = 7.5$, 2H), 8.01 (т, $J = 7.5$, 1H), 8.06 (т, $J = 7.5$, 1H), 8.92 (т, $J = 7.6$, 2H), 9.25 (д, $J = 8.0$, 2H), 9.29 (д, $J = 7.8$, 2H), 10.03 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMF-}d_7$), δ , м. д. (J , Гц): 119.9 (к, $J = 270.29$ Гц), 123.9, 124.0, 125.7, 127.1, 128.3, 128.6, 128.8, 128.9, 131.0, 131.6, 131.8, 133.1, 133.6, 140.9, 142.6, 144.7, 155.5 (к, $J = 39.32$ Гц), 156.0. Спектр ЯМР ^{19}F (471 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 96.58 (с). Найдено, %: С, 61.58; Н, 2.44; N, 21.47. $\text{C}_{20}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_6$. Вычислено, %: С, 61.54; Н, 2.32; N, 21.53.



2-(Тиофен-2-ил)фенантро[9,10-*g*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]птеридин (18da). Выход 383 мг (95%), желтый порошок, т.пл. >300°C. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 7.27 (дд, $J = 3.6$, 4.9, 1H), 7.58 (дд, $J = 1.1$, 4.9, 1H), 7.83 - 7.98 (м, 4H), 8.18 (дд, $J = 1.2$, 3.5, 1H), 8.64 (дд, $J = 2.7$, 8.0, 2H), 9.34 (дд, $J = 1.3$, 7.9, 1H), 9.58 (дд, $J = 1.2$, 8.1, 1H), 9.72 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 123.1, 123.2, 126.2, 128.1, 128.39, 128.44, 128.6, 128.7, 128.86, 128.91, 129.1, 129.3, 131.2, 131.8, 132.8, 133.1, 133.7, 140.2, 142.5, 145.5, 155.6, 159.3, 162.1. Найдено, %: С, 68.36; Н, 2.95; N, 20.61. $\text{C}_{23}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{S}$. Вычислено, %: С, 68.30; Н, 2.99; N, 20.78.

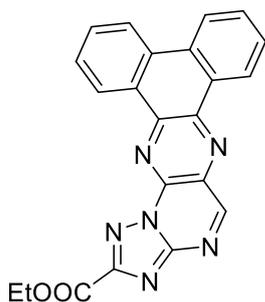


2-(Фуран-2-ил)фенантро[9,10-*g*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]птеридин (18ea). Продукт кристаллизовали из ДМФА. Выход 235 мг (61%), темно-желтый порошок, т.пл. >300°C. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 6.69 (дд, $J = 1.6$, 3.3, 1H), 7.46 (д, $J = 3.3$, 1H), 7.75 (дд, $J = 0.7$, 1.6, 1H), 7.80 - 7.84 (м, 2H), 7.87 - 7.90 (м, 1H), 7.91 - 7.95 (м, 1H), 8.60 (д, $J = 8.2$, 2H), 9.28 (дд, $J = 1.1$, 8.0, 1H), 9.56 (дд, $J = 1.1$, 8.1, 1H), 9.69 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 112.1, 113.1, 123.1, 123.1, 126.2, 128.3, 128.4, 128.6, 128.8, 129.3, 131.2, 131.8, 132.8, 133.6, 140.3, 142.5, 144.9, 145.5, 145.8, 155.6, 158.6, 159.5. Найдено, %: С, 71.08; Н, 3.08; N, 21.66. $\text{C}_{23}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: С, 71.13; Н, 3.11; N, 21.64.

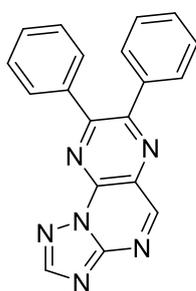


2-Метил-фенантро[9,10-*g*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]птеридин (18fa). Выход 300 мг (89%), желтый порошок, т.пл. >300°C. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.87 (с, 3H), 7.80–7.85 (м, 2H), 7.89–7.92 (м, 1H), 7.94–7.96 (м, 1H), 8.64 (дд, $J = 3.6$, 8.2, 2H), 9.32 (дд, $J = 0.9$, 8.0, 1H), 9.54 (дд, $J = 1.0$, 8.1, 1H), 9.70 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 15.3, 123.2, 126.2, 128.4, 128.6, 128.9, 129.2, 131.2, 131.8, 132.8,

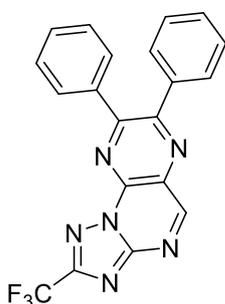
133.7, 140.1, 142.4, 145.4, 155.35, 155.38, 159.0, 165.99, 166.02. Найдено, %: С, 71.40; Н, 3.47; N, 25.11. C₂₀H₁₂N₆. Вычислено, %: С, 71.42; Н, 3.60; N, 24.99.



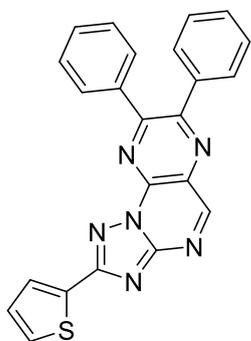
Этил фенантро[9,10-*g*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]птеридин-2-карбоксилат (181a). Выход 372 мг (94%), ярко желтый порошок, т.пл. >300°C. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.58 (т, *J* = 7.1, 3H), 4.67 (к, *J* = 7.2, 2H), 7.84 (т, *J* = 7.5, 2H), 7.89 - 7.98 (м, 2H), 8.62 - 8.65 (м, 2H), 9.33 (дд, *J* = 1.1, 8.1, 1H), 9.58 (дд, *J* = 1.1, 8.1, 1H), 9.80 (с, 1H). Найдено, %: С, 66.95; Н, 3.55; N, 21.37. C₂₂H₁₄N₆O₂. Вычислено, %: С, 67.00; Н, 3.58; N, 21.31. HRMS (ESI-POS): вычислено для C₂₂H₁₄N₆O₂ *m/z* 395.1251 [M+H]⁺, найдено *m/z* 395.1256 [M+H]⁺.



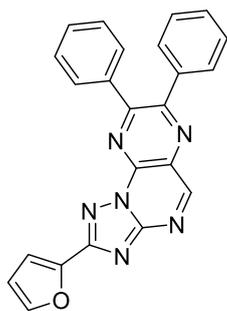
7,8-Дифенил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]птеридин (18ab). Продукт кристаллизовали из ДМФА. Выход 78 мг (24%), бежевый порошок, т.пл. 260-262°C. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.39-7.45 (м, 4H), 7.47-7.50 (м, 2H), 7.59 - 7.61 (м, 2H), 7.70 - 7.73 (м, 2H), 8.69 (с, 1H), 9.65 (с, 1H). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 128.2, 128.6, 128.8, 129.8, 129.9, 130.6, 130.9, 136.6, 137.3, 140.5, 154.5, 155.2, 156.0, 158.4, 158.6. Найдено, %: С, 70.11; Н, 3.68; N, 25.82. C₁₉H₁₂N₆. Вычислено, %: С, 70.36; Н, 3.73; N, 25.91.



2-(Трифторметил)-7,8-дифенил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]птеридин (18cb). Выход 268 мг (68%), белый порошок, т.пл. 213-215°C. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.39-7.45 (м, 4H), 7.48-7.51 (м, 2H), 7.58-7.60 (м, 2H), 7.69-7.71 (м, 2H), 9.72 (с, 1H). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 119.0 (к, *J* = 271.43 Гц), 128.6, 128.7, 128.8, 129.8, 130.2, 130.6, 131.2, 136.2, 136.9, 140.4, 155.4, 155.5, 157.5 (к, *J* = 40.58 Гц), 159.0, 160.4. Спектр ЯМР ¹⁹F (476 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 96.50 (с). Найдено, %: С, 60.97; Н, 2.81; N, 21.35. C₂₀H₁₁F₃N₆. Вычислено, %: С, 61.23; Н, 2.83; N, 21.42.

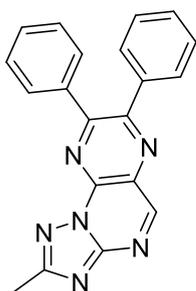


2-(Тиофен-2-ил)-7,8-дифенил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]птеридин (18db). Выход 382 мг (94%), бледно желтый порошок, т.пл. >300°C. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.23 (дд, *J* = 3.7, 4.9, 1H), 7.40-7.44 (м, 4H), 7.46-7.51 (м, 2H), 7.55 (дд, *J* = 1.1, 5.0, 1H), 7.58-7.60 (м, 2H), 7.73-7.71 (м, 2H), 8.13 (дд, *J* = 1.1, 3.7, 1H), 9.61 (с, 1H). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 128.1, 128.3, 128.6, 128.7, 129.0, 129.2, 129.8, 129.8, 130.6, 130.8, 133.0, 136.8, 137.3, 140.3, 154.1, 155.7, 158.5, 158.6, 162.5. Найдено, %: С, 67.88; Н, 3.37; N, 20.61. C₂₃H₁₄N₆S. Вычислено, %: С, 67.96; Н, 3.47; N, 20.68.



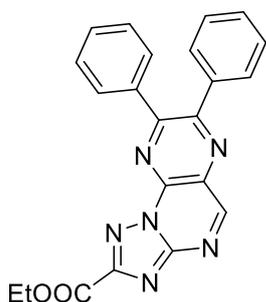
2-(Фуран-2-ил)-7,8-дифенил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]птеридин (18eb).

Продукт кристаллизовали из ДМФА. Выход 133 мг (34%), бледно желтый порошок, т.пл. >300°C. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, DMF-*d*7), δ , м. д. (*J*, Гц): 7.00 (дд, *J* = 1.7, 3.4, 1H), 7.57 (дд, *J* = 0.7, 3.4, 1H), 7.65 - 7.76 (м, 6H), 7.82 - 7.84 (м, 2H), 7.89 - 7.92 (м, 2H), 8.23 (дд, *J* = 0.7, 1.5, 1H), 9.94 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, DMF-*d*7), δ , м. д. (*J*, Гц): 112.3, 112.4, 128.5, 129.1, 129.5, 130.1, 130.4, 130.5, 137.6, 138.1, 140.8, 145.6, 146.3, 153.6, 156.1, 157.7, 158.0, 159.5. Найдено, %: С, 70.40; Н, 3.67; N, 21.41. $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: С, 70.76; Н, 3.61; N, 21.53.



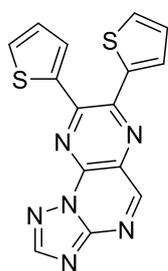
2-Метил-7,8-дифенил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]птеридин (18fb). Выход 283 мг (84%), бледно желтый порошок, т.пл. 251-253°C. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.78 (с, 3H), 7.35-7.47 (м, 6H), 7.55-7.57 (м, 2H), 7.66-7.68 (м, 2H), 9.56 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 15.3, 128.0, 128.6, 128.7, 129.8, 130.5, 130.7, 136.7, 137.3, 140.1, 153.9, 155.6, 158.1, 158.4, 166.5. Найдено, %: С, 71.01; Н, 4.09; N, 25.27. $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_6$.

Вычислено, %: С, 70.99; Н, 4.17; N, 24.84.



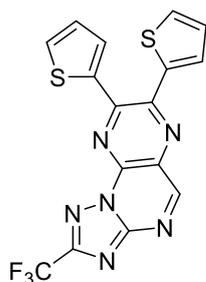
Этил 7,8-дифенил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]птеридин-2-карбоксилат (181b).

Выход 372 мг (94%), белый порошок, т.пл. 239-241°C. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.52 (т, *J* = 7.2, 3H), 4.61 (к, *J* = 7.1, 1H), 7.36 - 7.44 (м, 4H), 7.46 - 7.50 (м, 2H), 7.57 - 7.60 (м, 1H), 7.69 - 7.72 (м, 1H), 9.69 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 14.2, 62.7, 128.6, 128.7, 129.7, 130.1, 130.6, 131.0, 136.3, 137.0, 140.5, 155.2, 155.3, 157.7, 158.7, 159.6, 160.0. Найдено, %: С, 66.45; Н, 3.87; N, 21.16. $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2$. Вычислено, %: С, 66.66; Н, 4.07; N, 21.20.

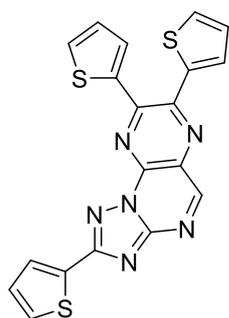


7,8-Ди(тиофен-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]птеридин (18ac).

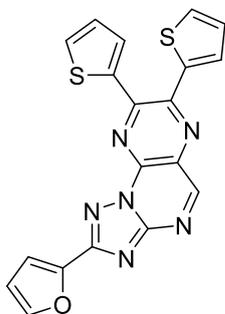
Выход 260 мг (77%), желтый порошок, т.пл. 282-284°C. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, DMF-*d*7), δ , м. д. (*J*, Гц): 7.25 (т, *J* = 4.4, 1H), 7.30 (дд, *J* = 3.9, 4.8, 1H), 7.57 (д, *J* = 3.6, 1H), 7.61 (д, *J* = 3.1, 1H), 8.01 (д, *J* = 4.9, 1H), 8.08 (д, *J* = 4.8, 1H), 8.87 (с, 1H), 9.61 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, DMF-*d*7), δ , м. д. (*J*, Гц): 128.0, 128.2, 128.7, 130.3, 132.4, 133.9, 139.4, 140.4, 140.4, 146.3, 150.7, 155.7, 158.4. Найдено, %: С, 53.77; Н, 2.48; N, 25.07. $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{N}_6\text{S}_2$. Вычислено, %: С, 53.56; Н, 2.40; N, 24.98.



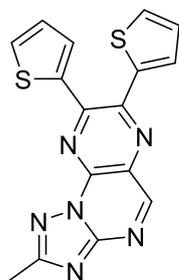
7,8-Ди(тиофен-2-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]птеридин (18cc). Выход 267 мг (66%), коричневатый порошок, т.пл 282-284°C. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, DMF-*d*7), δ , м. д. (*J*, Гц): 7.43 - 7.45 (м, 1H), 7.48 (дд, *J* = 3.8, 4.9, 1H), 7.81 (д, *J* = 3.8, 1H), 7.83 (д, *J* = 3.6, 1H), 8.21 (м, 1H), 8.29 (д, *J* = 5.0, 1H), 9.98 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, DMF-*d*7), δ , м. д. (*J*, Гц): 119.8 (к, *J* = 270.32 Гц), 128.2, 128.88, 128.90, 130.6, 130.8, 132.9, 134.5, 139.1, 140.0, 140.6, 147.4, 151.2, 155.7 (к, *J* = 39.20 Гц), 156.1, 160.7. Спектр ЯМР ^{19}F (471 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 96.44(с). Найдено, %: С, 47.55; Н, 1.91; N, 20.61. $\text{C}_{16}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_6\text{S}_2$. Вычислено, %: С, 47.52; Н, 1.74; N, 20.78.



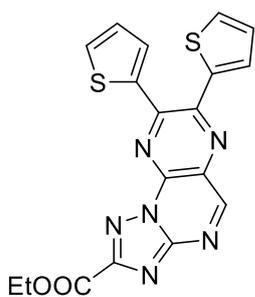
2,7,8-Три(тиофен-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]птеридин (18dc). Продукт кристаллизовали из ДМФА. Выход 187 мг (45%), темно желтый порошок, т.пл. >300°C. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, DMF-*d*7), δ , м. д. (*J*, Гц): 6.82 (дд, *J* = 1.7, 2.9, 1H), 7.24 - 7.27 (м, 1H), 7.27 - 7.30 (м, 1H), 7.38 (д, *J* = 3.3, 1H), 7.58 - 7.62 (м, 2H), 7.99 (д, *J* = 4.9, 1H), 8.01 - 8.05 (м, 1H), 8.07 (д, *J* = 4.9, 1H), 9.60 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, DMF-*d*7), δ , м. д. (*J*, Гц): 112.2, 112.4, 128.0, 128.3, 128.7, 130.27, 130.31, 132.5, 133.8, 139.4, 140.3, 140.4, 145.5, 146.2, 146.3, 150.9, 156.2, 158.1, 158.7. Найдено, %: С, 54.43; Н, 2.46; N, 20.15. $\text{C}_{19}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{S}_3$. Вычислено, %: С, 54.53; Н, 2.41; N, 20.08.



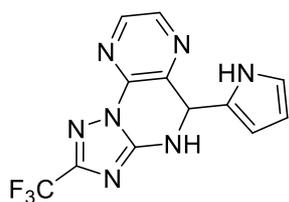
2-(Фуран-2-ил)-7,8-ди(тиофен-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]птеридин (18ec). Продукт кристаллизовали из ДМФА. Выход 296 мг (74%), желтый порошок, т.пл. >300°C. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, DMF-*d*7), δ , м. д. (*J*, Гц): 7.26 - 7.31 (м, 2H), 7.34 - 7.37 (м, 1H), 7.58 - 7.60 (м, 2H), 7.90 (д, *J* = 4.8, 1H), 8.01 (д, *J* = 5.0, 1H), 8.10 (д, *J* = 4.9, 1H), 9.62 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, DMF-*d*7), δ , м. д. (*J*, Гц): 128.1, 128.4, 128.5, 128.54, 128.7, 129.5, 130.3, 130.4, 132.4, 133.5, 133.8, 139.5, 140.2, 146.2, 150.9, 156.3, 158.7, 161.4. Найдено, %: С, 56.66; Н, 2.69; N, 20.98. $\text{C}_{19}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{OS}_2$. Вычислено, %: С, 56.70; Н, 2.50; N, 20.88.



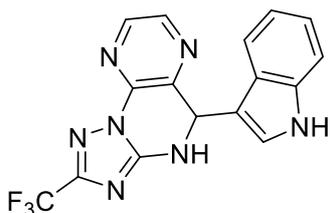
2-Метил-7,8-ди(тиофен-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]птеридин (18fc). Выход 268 мг (77%), желтый порошок, т.пл. 273-275°C. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, DMF-*d*7), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.67 (с, 3H), 7.25 (дд, *J* = 4.0, 4.9, 1H), 7.29 (дд, *J* = 3.7, 5.0, 1H), 7.54 (дд, *J* = 1.1, 3.8, 1H), 7.59 (дд, *J* = 1.1, 3.6, 1H), 8.00 (дд, *J* = 1.0, 5.0, 1H), 8.07 (дд, *J* = 1.0, 5.0, 1H), 9.54 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, DMF-*d*7), δ , м. д. (*J*, Гц): 14.5, 127.9, 128.0, 128.7, 130.2, 132.3, 133.7, 139.5, 140.0, 140.4, 145.9, 150.7, 156.0, 157.9, 165.4. Найдено, %: С, 54.49; Н, 2.93; N, 24.28. $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{S}_2$. Вычислено, %: С, 54.84; Н, 2.88; N, 23.98.



Этил 7,8-ди(тиофен-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]птеридин-2-карбоксилат (18le). Выход 320 мг (78%), желтый порошок, т.пл. 254-256°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.53 (т, $J = 7.1$, 3H), 4.61 (к, $J = 7.1$, 2H), 7.09 (дд, $J = 4.0, 4.9$, 1H), 7.15 (дд, $J = 3.7, 5.0$, 1H), 7.52 (дд, $J = 1.0, 3.7$, 1H), 7.65 (дд, $J = 1.0, 5.0$, 1H), 7.68 - 7.71 (м, 2H), 9.54 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 14.2, 62.7, 127.5, 127.9, 128.4, 130.4, 130.4, 133.2, 134.1, 138.6, 139.4, 140.0, 147.7, 151.7, 155.4, 157.7, 159.2, 159.7. Найдено, %: С, 52.83; Н, 2.80; N, 20.84. $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: С, 52.93; Н, 2.96; N, 20.58.

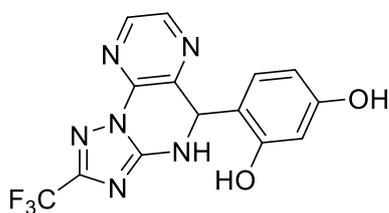


5-(1H-Пиррол-2-ил)-2-(трифторметил)-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]птеридин (19a). Смесь 240 мг (1 ммоль) **14c** и 83 мкл (1.2 ммоль) пиррола в 5 мл MeCN кипятили в течение 5 часов, после чего охлаждали, растворитель удаляли при пониженном давлении, осадок смывали Et_2O и сушили на воздухе. Выход 280 мг (91%), бежевый порошок, т.пл. 205-207°C. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 5.94 (м, 1H), 5.98 (м, 1H), 6.10 (д, $J = 1.2$, 1H), 6.70-6.72 (м, 1H), 8.42 (д, $J = 2.6$, 1H), 8.47 (д, $J = 2.6$, 1H), 9.11 (д, $J = 1.5$, 1H, NH), 10.98 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 52.94, 107.1, 107.3, 118.8, 119.2 (к, $J = 269.9$), 131.3, 140.1, 140.2, 142.17, 142.18, 153.0 (к, $J = 38.02$), 155.2. Спектр ЯМР ^{19}F (471 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 96.85 (с). Найдено, %: С, 47.24; Н, 2.60; N, 31.88. $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_7$. Вычислено, %: С, 46.91; Н, 2.62; N, 31.91.

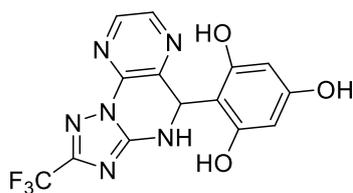


5-(1H-Индол-3-ил)-2-(трифторметил)-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]птеридин (19b). **Метод 1:** Смесь 240 мг (1 ммоль) **14c** и 117 мг (1 ммоль) индола в 5 мл MeCN кипятили в течение 12 часов в атмосфере Ar, после чего охлаждали, осадок фильтровали и сушили на воздухе. Выход 161 мг (45%), белый порошок, т.пл. >300°C. **Метод 2:** 240 мг (1 ммоль) **14c** и 117 мг (1 ммоль) индола в 5 мл MeCN и каталитическим количеством HCl выдерживали при комнатной температуре 30 минут, осадок фильтровали, диспергировали в 10 мл 1M NaHCO_3 , фильтровали и сушили над P_2O_5 . Выход 264 мг (74%), бежевый порошок, т.пл. >300°C. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 6.36 (д, $J = 2.0$, 1H), 6.93 - 6.97 (м, 1H), 7.06 - 7.10 (м, 1H), 7.30 (д, $J = 2.5$, 1H), 7.36 - 7.39 (м, 2H), 8.42 (д, $J = 2.7$, 1H), 8.45 (д, $J = 2.7$, 1H), 9.20 (д, $J = 2.0$, 1H, NH), 11.16 (уш.с., 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 52.4, 111.9, 115.2, 118.6, 119.2, 119.2 (к, $J = 269.95$ Гц), 121.51, 124.40, 124.83, 136.59, 140.24, 140.75, 142.15, 142.36,

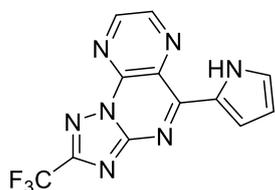
153.26 (к, $J = 38.09$ Гц), 155.87. Спектр ЯМР ^{19}F (471 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 96.88 (с). Найдено, %: С, 53.70; Н, 2.85; N, 27.36. $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_7$. Вычислено, %: С, 53.79; Н, 2.82; N, 27.44.



5-(2,4-Дигидроксифенил)-2-(трифторметил)-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]птеридин (19с). К раствору 240 мг (1 ммоль) **14с** и 110 мг (1 ммоль) резорцина в 5 мл MeCN добавляли 86 мкл (1 ммоль) HCl, перемешивали 1 час, после осадок фильтровали и сушили на воздухе. Выход 280 мг (80%), светло желтый порошок, т.пл. 272-274°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 5.87 (уш.с, 1H), 6.18 - 6.21 (м, 2H), 7.05 (д, $J = 8.6$, 1H), 8.32 (д, $J = 2.7$, 1H), 8.36 (д, $J = 2.7$, 1H), 8.81 (д, $J = 1.6$, 1H), 9.36 (уш. с, 1H), 9.56 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 57.3, 102.9, 105.7, 119.3 (к, $J = 269.84$ Гц), 120.6, 130.5, 141.0, 141.4, 141.6, 141.8, 152.6 (к, $J = 37.34$ Гц), 155.6, 156.9, 158.9. Спектр ЯМР ^{19}F (471 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 96.94 (с). Найдено, %: С, 47.74; Н, 2.63; N, 23.82. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$. Вычислено, %: С, 48.01; Н, 2.59; N, 23.99.



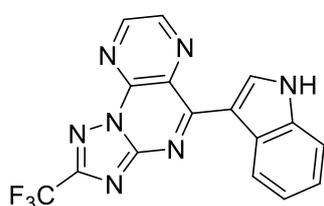
5-(2,4,6-Тригидроксифенил)-2-(трифторметил)-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]птеридин (19d). Аналогично **19с**. Выход 252 мг (69%), светло желтый порошок, т.пл. >300°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 5.74 (уш.с, 2H), 6.33 (с, 1H), 8.26 (д, $J = 2.7$, 1H), 8.33 (д, $J = 2.7$, 1H), 8.60 (д, $J = 1.6$, 1H), 9.15 (уш.с, 1H), 9.44 (уш.с, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 49.4, 94.0, 109.3, 119.4 (к, $J = 269.7$ Гц), 140.7, 141.31, 141.33, 143.0, 152.4 (к, $J = 37.8$ Гц), 155.9, 158.3. Спектр ЯМР ^{19}F (471 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 96.95 (с). Найдено, %: С, 45.91; Н, 2.48; N, 22.95. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$. Вычислено, %: С, 45.91; Н, 2.48; N, 22.95.



5-(1H-Пиррол-2-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]птеридин (20а). Смесь 100 мг (0.33 ммоль) **19а** и 75 мг (0.33 ммоль) DDQ в 10 мл диоксана кипятили в течение 30 минут, затем охлаждали, осадок фильтровали. Фильтрат наносили на силикагель, продукт выделяли колоночной хроматографией в CHCl_3 ($R_f \sim 0.25$). Выход 49 мг (49%), оранжевый порошок, т.пл. >300°C. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 6.40 - 6.42 (м, 1H), 7.31-7.33 (м, 1H), 7.98 - 7.99 (м, 1H), 9.19 (д, $J = 2.2$, 1H), 9.23 (д, $J = 2.2$, 1H), 12.40 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 111.8, 119.4 (к, $J = 270.5$ Гц), 121.0, 127.6, 130.3, 142.3, 144.9, 148.7, 154.8 (к, $J = 38.6$ Гц), 154.8, 155.2. Спектр ЯМР ^{19}F (471 МГц,

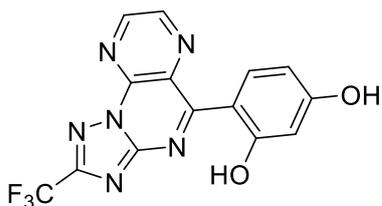
ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 97.93 (с). Найдено, %: С, 47.52; Н, 2.24; N, 31.78. $C_{12}H_6F_3N_7$. Вычислено, %: С, 47.22; Н, 1.98; N, 32.12.

Данные кристалла для **20a** (CCDC2183959) $C_{12}H_6F_3N_7$ ($M = 305.24$ г/моль): система моноклинная, пространственная группа $P2_1$, $a = 12.359(2)$ Å, $b = 4.8029(11)$ Å, $c = 21.351(6)$ Å, $\beta = 101.390(19)^\circ$, $V = 1242.4(5)$ Å³, $T = 295(2)$, $Z = 4$, $\mu(Mo K\alpha) = 0.140$ мм⁻¹, $D_{calc} = 1.632$ г/см³, на углах рассеяния $5.62^\circ \leq 2\Theta \leq 52.72^\circ$ собрано 6945 отражений, из них 4773 независимых ($R_{int} = 0.0462$, $R_{sigma} = 0.1737$), в том числе 1750 с $I > 2\sigma(I)$ были использованы в расчетах. Окончательные факторы расходимости $R_1 = 0.0794$, $wR_2 = 0.1319$ ($I > 2\sigma(I)$) и $R_1 = 0.2234$, $wR_2 = 0.1961$ (все отражения). $Goof$ по F^2 0.963. Пики максимума/минимума остаточной электронной плотности 0.23/-0.24 $e\text{\AA}^{-3}$.



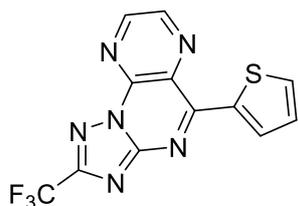
5-(1H-Индол-3-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]птеридин (20b). Смесь 179 мг (0.5 ммоль) **19b** и 114 мг (0.5 ммоль) DDQ в 10 мл диоксана кипятили в течение 30 минут, затем охлаждали, осадок фильтровали, промывали EtOH. Выход 151 мг (85%), ярко оранжевый порошок, т.пл. $>300^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ¹H (500

МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 7.29-7.32 (м, 2H), 7.55-7.58 (м, 1H), 8.80-8.84 (м, 1H), 9.18 (д, $J = 2.2$, 1H), 9.22 (д, $J = 2.0$, 1H), 9.37 (д, $J = 3.1$, 1H), 12.33 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 111.2, 112.3, 119.5 (к, $J = 271$ Гц), 122.1, 123.0, 123.3, 126.3, 131.2, 136.3, 137.2, 141.9, 144.6, 148.3, 154.8 (к, $J = 38.7$ Гц), 155.3, 160.9. Спектр ЯМР ¹⁹F (471 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 97.94 (с). Найдено, %: С, 53.82; Н, 2.23; N, 27.52. $C_{16}H_8F_3N_7$. Вычислено, %: С, 54.09; Н, 2.27; N, 27.60.

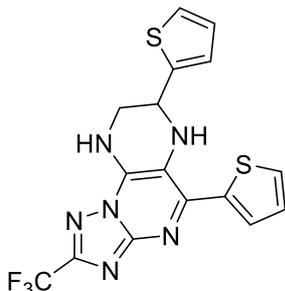


5-(2,4-Дигидроксифенил)-2-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]птеридин (20c). Смесь 175 мг (0.5 ммоль) **19c** и 114 мг (0.5 ммоль) DDQ в 10 мл диоксана кипятили в течение 3 часов, диоксан удалили при

пониженном давлении, сухой остаток смывали ЭА и фильтровали, промывали ЭА. Полученный осадок перекристаллизовывали из MeOH, сушили при 150°C и пониженном давлении (1 мбар). Выход 118 мг (68%), ярко оранжевый порошок, т.пл. $>300^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 6.44 - 6.52 (м, 2H), 8.23 (д, $J = 8.8$, 1H), 9.24 (д, $J = 2.2$, 1H), 9.26 (д, $J = 2.0$, 1H), 10.31 (уш.с., 1H), 11.43 (уш.с., 1H). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 103.1, 107.9, 112.3, 119.3 (к, $J = 270.1$ Гц), 131.4, 134.4, 142.3, 145.1, 148.9, 153.7, 154.8 (к, $J = 39.0$ Гц), 160.8, 162.6, 165.7. Спектр ЯМР ¹⁹F (376 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 98.06 (с). Найдено, %: С, 48.01; Н, 2.18; N, 23.90. $C_{14}H_7F_3N_6O_2$. Вычислено, %: С, 48.29; Н, 2.03; N, 24.13.



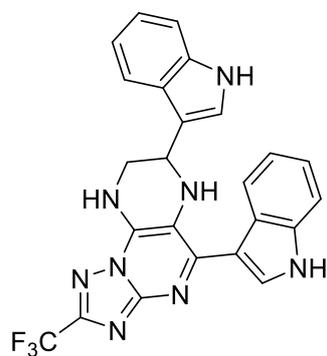
5-(Тиофен-2-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]птеридин (21). Раствор 120 мг (0.5 ммоль) **14с** и 40 мкл (0.5 ммоль) тиофена в 4 мл смеси толуол/CF₃COOH (3:1) выдерживали 24 часа при комнатной температуре в атмосфере Ar. Впоследствии реакцию смесь разбавляли 2 мл MeOH и упаривают на воздухе. Осадок растворяли в ЭА и вносили 114 мг (0.5 ммоль) DDQ, реакцию смесь кипятили 2 часа, охлаждали и после наносили на силикагель. Продукт выделяли колоночной хроматографией в системе гексан/ЭА (3:1, R_f~0.18). Выход 60 мг (37%), светло-оранжевый порошок, т.пл. 260-262°C. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 7.28 - 7.31 (м, 1H), 7.84 (дд, J = 0.8, 5.0, 1H), 8.91 (дд, J = 0.8, 3.9, 1H), 9.14 (д, J = 2.0, 1H), 9.21 (д, J = 1.9, 1H). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 118.9 (к, J = 270.9 Гц), 128.8, 129.6, 136.5, 136.7, 137.6, 142.1, 144.7, 148.8, 154.7, 158.0 (к, J = 40.6 Гц), 158.6. Спектр ЯМР ¹⁹F (376 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 96.02 (с). Найдено, %: С, 44.55; Н, 1.80; N, 25.72. С₁₂H₅F₃N₆S. Вычислено, %: С, 44.72; Н, 1.56; N, 26.08.



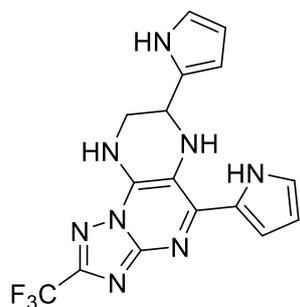
5,7-Ди(тиофен-2-ил)-2-(трифторметил)-6,7,8,9-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]птеридин (24а). Раствор 120 мг (0.5 ммоль) **14с** и 120 мкл (1.5 ммоль) тиофена в 3 мл CF₃COOH выдерживали 24 часа при комнатной температуре, впоследствии реакцию смесь разбавляли 5 мл MeOH и упаривали на воздухе. Полученный осадок растворяли в 3 мл EtOH и после высаживали 15 мл 1М водного NaHCO₃. Выпавший осадок фильтровали, сушили в вакуум-эксикаторе над P₂O₅. Продукт выделяли колоночной хроматографией в CHCl₃ (R_f~0.35). Выход 145 мг (71%), желтый порошок, т.пл. 227-229°C. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (J, Гц): 3.78 - 3.81 (м, 2H), 4.78 - 4.82 (м, 1H), 5.65 (д, J = 6.1, 1H, NH), 6.98 (дд, J = 3.5, 5.0, 1H), 7.09 - 7.11 (м, 1H), 7.26 (дд, J = 3.8, 5.0, 1H), 7.39 (дд, J = 1.0, 4.9, 1H), 7.82 (дд, J = 1.1, 5.0, 1H), 8.22 (дд, J = 1.0, 3.9, 1H), 9.20 - 9.22 (м, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (J, Гц): 45.1, 48.0, 110.3, 119.6 (к, J = 270.6 Гц), 124.1, 125.2, 126.9, 128.1, 130.0, 130.7, 139.6, 140.8, 144.8, 146.4, 150.8, 154.8 (к, J = 38.0 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F (471 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (J, Гц): 98.09 (с). Найдено, %: С, 46.82; Н, 2.85; N, 20.30. С₁₆H₁₁F₃N₆S₂. Вычислено, %: С, 47.05; Н, 2.71; N, 20.58.

Данные для кристалла **24а** (CCDC2183958) С₁₆H₁₁F₃N₆S₂ (M = 408.43 г/моль): система триклинная, пространственная группа P-1, a = 11.7108(6) Å, b = 13.4003(6) Å, c = 17.9878(7) Å, α = 102.782(4)°, β = 101.000(4)°, γ = 104.783(4)°, V = 2568.6(2) Å³, T = 295(2), Z = 6, μ(Mo K_α) = 0.357 мм⁻¹, на углах рассеяния 4.76° ≤ 2θ ≤ 61.5° собрано 20683 отражений, в том числе 13617 независимых (R_{int} = 0.0273, R_{sigma} = 0.0828), в том числе 6814 с I > 2σ(I) были

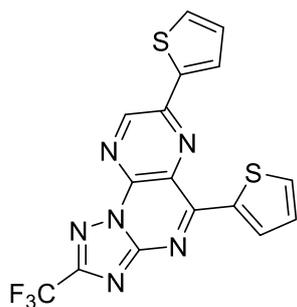
использованы в расчетах. Окончательные факторы расходимости $R_1 = 0.0754$, $wR_2 = 0.1878$ ($I > 2\sigma(I)$) и $R_1 = 0.1546$, $wR_2 = 0.2354$ (все отражения). $Goof$ по F^2 1.022. Пики максимума/минимума остаточной электронной плотности 0.60/-0.56 $e\text{\AA}^{-3}$.



5,7-Ди(1H-индол-3-ил)-2-(трифторметил)-6,7,8,9-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]птеридин (24b). К раствору 120 мг (0.5 ммоль) **14c** и 117 мг (1 ммоль) индола в 10 мл MeCN добавляют 43 мкл (0.5 ммоль) HCl, реакцию смесь выдерживали 3 часа при 30°C, затем растворитель удаляли при пониженном давлении, сухой остаток затирали в 12 мл 1M водно-спиртового раствора NaHCO₃, упаривали EtOH, после осадок фильтровали, промывали H₂O и сушили на воздухе. Выход 230 мг (97%), бежевый порошок, т.пл. 217-219°C. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (J , Гц): 3.76-3.90 (м, 2H), 4.70 (с, 1H), 4.98 (д, $J = 5.4$, 1H, NH), 7.03 (т, $J = 7.4$, 1H), 7.11 (т, $J = 7.4$, 1H), 7.16 (т, $J = 7.4$, 1H), 7.21 (т, $J = 7.3$, 1H), 7.35 (с, 1H), 7.39 (д, $J = 8.0$, 1H), 7.48 (д, $J = 7.8$, 1H), 7.77 (д, $J = 7.8$, 1H), 8.43 (с, 1H), 8.62 (д, $J = 7.9$, 1H), 8.79 (уш.с, 1H, NH), 11.05 (с, 1H, NH), 11.72 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (J , Гц): 46.2, 46.5, 112.12, 112.14, 112.2, 112.5, 114.4, 119.2, 119.3, 120.4 (к, $J = 268.8$ Гц), 120.7, 121.7, 122.6, 123.1, 123.2, 126.4, 126.8, 130.1, 136.5, 136.8, 138.6, 150.2, 151.5, 154.6 (к, $J = 37.8$ Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F (471 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (J , Гц): 98.28 (с). Найдено, %: С, 60.44; Н, 3.81; N, 23.32. С₂₄Н₁₇Ф₃Н₈. Вычислено, %: С, 60.76; Н, 3.61; N, 23.62.

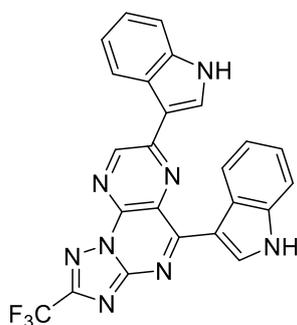


5,7-Ди(1H-пиррол-2-ил)-2-(трифторметил)-6,7,8,9-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]птеридин (24c). К раствору 240 мг (1 ммоль) **14c** и 167 мкл (2.4 ммоль) пиррола в 10 мл MeCN добавляли 86 мкл (1 ммоль) HCl, реакцию смесь выдерживали 2 часа при 30°C. К суспензии добавляли 5 мл EtOH, образовавшийся раствор нейтрализовали Et₃N. Реакционную смесь наносили на силикагель, продукт выделяли колоночной хроматографией в системе гексан/ЭА (1:1, R_f~0.65), сушили в вакууме над P₂O₅. Выход 104 мг (28%), белый порошок, т.пл. 251-253°C. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (J , Гц): 3.79 - 3.64 (м, 2H), 4.44 - 4.49 (м, 1H), 4.98 (д, $J = 5.1$, 1H), 5.93 (дд, $J = 2.7, 5.6$, 1H), 5.98 - 6.00 (м, 1H), 6.25 - 6.28 (м, 1H), 6.70 - 6.72 (м, 1H), 7.01 - 7.04 (м, 1H), 7.09 - 7.12 (м, 1H), 8.85 - 8.88 (м, 1H, NH), 10.85 (уш.с, 1H, NH), 11.66 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (J , Гц): 44.7, 46.5, 104.9, 107.1, 109.7, 110.5, 113.2, 117.6, 119.7 (к, $J = 270.5$ Гц), 122.1, 127.6, 130.4, 138.3, 143.5, 150.8, 154.3 (к, $J = 37.7$ Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F (471 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (J , Гц): 98.26 (с). Найдено, %: С, 51.37; Н, 3.72; N, 29.64. С₁₆Н₁₃Ф₃Н₈. Вычислено, %: С, 51.34; Н, 3.50; N, 29.93.



5,7-Ди(тиофен-2-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]птеридин (23а). Метод 1 (из 24а): Смесь 100 мг (0.25 ммоль) 24а и 114 мг (0.5 ммоль) DDQ кипятят в 5 мл диоксана в течение 30 мин, после диоксан удаляли при пониженном давлении, сухой осадок тщательно промывали EtOH и сушили на воздухе. Выход 90 мг (89%), желтый порошок, т.пл. >300°C. Метод 2 (без выделения 24а): Раствор 240 мг (1 ммоль) 14с и 245 мкл (3 ммоль) тиофена в 3 мл CF₃COOH выдерживали 24 часа при комнатной температуре, впоследствии реакцию смесь разбавляли 5мл MeOH и упаривали на воздухе. К сухому остатку приливали 10 мл диоксана и вносили 454 мг (2 ммоль) DDQ, кипятили 30 мин, охлаждали, диоксан удаляли при пониженном давлении, осадок кипятили в EtOH, фильтровали теплым. Выход 370 мг (92%), тёмно-желтый порошок, т.пл. >300°C. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.38 (дд, *J* = 3.7, 5.0, 1H), 7.45 (дд, *J* = 4.0, 5.0, 1H), 8.01 (дд, *J* = 0.9, 4.9, 1H), 8.22 (дд, *J* = 1.2, 5.0, 1H), 8.37 (дд, *J* = 1.0, 3.7, 1H), 8.84 (дд, *J* = 1.3, 3.8, 1H), 9.89 (с, 1H). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 119.3 (к, *J* = 270.5), 128.6, 128.8, 129.5, 130.0, 132.6, 135.1, 136.8, 137.5, 139.8, 140.8, 146.5, 147.5, 154.0, 155.0 (к, *J* = 39.1), 157.6. Спектр ЯМР ¹⁹F (471 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 98.05 (с). Найдено, %: С, 47.33; Н, 1.68; N, 20.82. С₁₆Н₇Ф₃Н₆С₂. Вычислено, %: С, 47.52; Н, 1.74; N, 20.78.

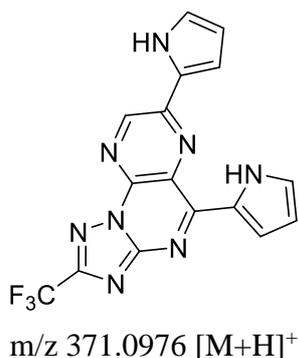
Данные для кристалла 23а (CCDC2183957) С₁₆Н₇Ф₃Н₆С₂ (M = 404.40 г/моль): система моноклинная, пространственная группа P2₁/c, a = 9.0857(15) Å, b = 20.7112(19) Å, c = 8.8698(15) Å, β = 104.280(17)°, V = 1617.5(4) Å³, T = 295(2), Z = 4, μ(Mo Kα) = 0.377 мм⁻¹, D_{calc} = 1.661 г/см³, на углах рассеяния 7.5° ≤ 2Θ ≤ 56.562° собрано 11204 отражений, из них 3955 независимых (R_{int} = 0.0848, R_{sigma} = 0.1022), в том числе 1675 с I > 2σ(I) были использованы в расчетах. Окончательные факторы расходимости R₁ = 0.0690, wR₂ = 0.1539 (I > 2σ(I)) и R₁ = 0.1672, wR₂ = 0.2203 (все отражения). Goof по F² 0.978. Пики максимума/минимума остаточной электронной плотности 0.27/-0.34 еÅ⁻³.



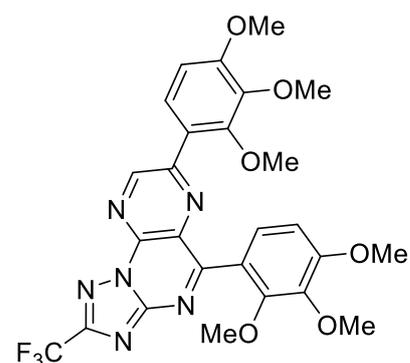
5,7-Ди(1H-индол-3-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]птеридин (23b). Смесь 100 мг (0.21 ммоль) 24b и 96 мг (0.42 ммоль) DDQ в 5 мл диоксана кипятили 30 минут, охладили, диоксан удалили при пониженном давлении, сухой остаток кристаллизовали в EtOH. Выход 57 мг (54%), оранжево-коричневый порошок, т.пл. >300°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.25-7.36 (м, 4H), 7.57-7.63 (м, 2H), 8.51 (д, *J* = 7.8, 1H), 8.67 (д, *J* = 2.7, 1H), 8.81-8.85 (м, 1H), 9.42 (д, *J* = 3.1, 1H), 9.70 (с, 1H), 12.12 (уш.с., 1H, NH), 12.43 (уш.с., 1H, NH). Спектр ЯМР

^{13}C (126 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 111.4, 112.3, 112.5, 119.6 (к, $J = 270.2$ Гц), 120.0, 121.4, 121.9, 122.8, 122.9, 123.2, 124.6, 126.3, 129.76, 129.84, 136.1, 136.4, 137.1, 139.2, 147.2, 150.8, 154.3, 154.5 (к, $J = 37.8$ Гц), 160.8. Спектр ЯМР ^{19}F (471 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 98.18 (с). Найдено, %: С, 60.98; Н, 2.99; N, 23.53. $\text{C}_{24}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_8$. Вычислено, %: С, 61.28; Н, 2.79; N, 23.82.

Данные для кристалла **23b** (CCDC2183956) $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_9\text{OF}_3$ ($M = 543.52$ г/моль): система триклинная, пространственная группа $P-1$, $a = 9.2490(8)$ Å, $b = 11.5477(10)$ Å, $c = 12.3048(8)$ Å, $\alpha = 80.253(6)^\circ$, $\beta = 89.728(6)^\circ$, $\gamma = 72.120(7)^\circ$, $V = 1231.12(18)$ Å³, $Z = 2$, $T = 295(2)$ К, $\mu(\text{Mo K}\alpha) = 0.112$ мм⁻¹, $D_{\text{calc}} = 1.466$ г/см³, на углах рассеяния $7.108^\circ \leq 2\Theta \leq 61.93^\circ$ собрано 10729 отражений, из них 6644 независимых ($R_{\text{int}} = 0.0362$, $R_{\text{sigma}} = 0.0689$), в том числе 3405 с $I > 2\sigma(I)$ были использованы в расчетах. Окончательные факторы расходимости $R_1 = 0.0612$, $wR_2 = 0.1376$ ($I > 2\sigma(I)$) and $R_1 = 0.1219$, $wR_2 = 0.1917$ (все отражения). Goof по F^2 1.018. Пики максимума/минимума остаточной электронной плотности $0.22/-0.26$ еÅ⁻³.

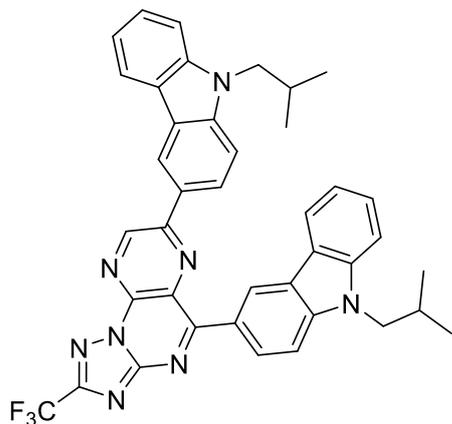


5,7-Ди(1H-пиррол-2-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]птеридин (23c). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 6.36 - 6.40 (м, 1H), 6.43 - 6.47 (м, 1H), 7.25 - 7.27 (м, 1H), 7.31 - 7.34 (м, 2H), 8.11 (с, 1H), 9.54 (с, 1H), 11.92 (уш.с., 1H), 12.20 (уш.с., 1H). Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 98.07 (с). HRMS (ESI-POS): вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_8$ m/z 371.0975 $[\text{M}+\text{H}]^+$, найдено m/z 371.0976 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



5,7-Ди(2,3,5-триметоксифенил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]птеридин (23d). Раствор 120 мг (0.5 ммоль) **14c** и 168 мг (1 ммоль) 1,2,3-триметоксибензола в 3 мл CF_3COOH выдерживали 24 часа при комнатной температуре, впоследствии реакцию смесь разбавили 5мл MeOH и упарили на воздухе. К сухому остатку добавили 10 мл ЭА и 454 мг (1 ммоль) *p*-хлоранила, кипятили 4 часа, охладили и нанесли на силикагель. Продукт выделяли колоночной хроматографией в системе гексан/ЭА (3:1, $R_f \sim 0.25$). Выход 120 мг (42%), желтый порошок, т.пл. 195-197°C. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 3.63 (с, 3H), 3.80 (с, 3H), 3.82 (с, 3H), 3.85 (с, 3H), 3.87 (с, 3H), 3.92 (с, 3H), 7.03 (дд, $J = 8.9, 8.9$, 2H), 7.33 (д, $J = 8.6$, 1H), 7.54 (д, $J = 8.8$, 1H), 9.53 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (J , Гц): 56.0, 56.1, 60.48, 60.49, 61.3, 61.5, 107.5, 108.8, 119.3 (к, $J = 270.6$ Гц), 121.6, 122.1, 125.6, 126.3, 130.2, 140.2, 141.3, 141.7, 149.6, 151.2, 151.9, 152.4, 154.3, 154.7 (к, $J = 37.6$ Гц), 155.7, 155.8, 167.0. Спектр ЯМР ^{19}F (471 МГц, ДМСО-

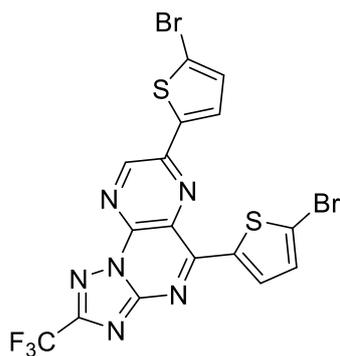
db), δ , м. д. (J , Гц): 98.05(с). Найдено, %: С, 54.33; Н, 4.16; N, 14.39. $C_{26}H_{23}F_3N_6O_6$. Вычислено, %: С, 54.55; Н, 4.05; N, 14.68.



5,7-Ди(9-(2-метилпропил)-карбазол-3-ил)-2-

(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]птеридин (23e).

Раствор 120 мг (0.5 ммоль) **14c** и 223 мг (1 ммоль) 9-изобутил-9Н-карбазола в 3 мл CF_3COOH выдерживали 48 часов при комнатной температуре, впоследствии реакционную смесь разбавили 5мл $MeOH$ и упарили на воздухе. К сухому остатку добавили 10 мл ЭА и 227 мг (1 ммоль) DDQ, кипятили два часа, после ЭА удаляли при пониженном давлении. Продукт кристаллизуют из $EtOH$ и сушат на воздухе. Выход 240 мг (70%), ярко-оранжевый порошок, т.пл. 185-187°C. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 1.01 (д, $J = 6.6$, 6H), 1.05 (д, $J = 6.6$, 6H), 2.34 - 2.48 (м, 2H), 4.13 (д, $J = 7.5$, 2H), 4.17 (д, $J = 7.5$, 2H), 7.18 (т, $J = 7.4$, 1H), 7.24 (т, $J = 7.6$, 1H), 7.39 - 7.58 (м, 6H), 7.97 (д, $J = 7.6$, 1H), 8.15 (д, $J = 7.6$, 1H), 8.31 (дд, $J = 1.8$, 8.7, 1H), 8.83 (м, 2H), 9.35 (с, 1H), 9.64 (д, $J = 1.6$, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 20.55, 20.6, 28.88, 28.91, 50.93, 50.94, 108.9, 109.5, 109.6, 109.9, 119.3 (к, $J = 271.1$ Гц), 119.5, 119.9, 120.2, 120.3, 120.4, 122.2, 122.6, 123.0, 123.3, 124.9, 125.1, 125.5, 125.7, 126.4, 126.7, 129.5, 129.9, 139.7, 141.2, 141.2, 142.3, 143.1, 144.3, 152.5, 153.9, 157.1 (к, $J = 40.17$ Гц), 163.6. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 96.38(с). Найдено, %: С, 70.12; Н, 5.01; N, 16.16. $C_{40}H_{33}F_3N_8$. Вычислено, %: С, 70.37; Н, 4.87; N, 16.41.

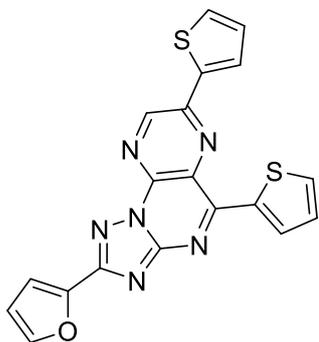


5,7-Ди(5-бромтиофен-2-ил)-2-(трифторметил)-

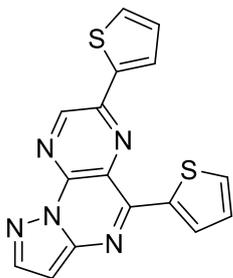
[1,2,4]триазоло[1,5-а]птеридин (23f). Раствор 240 мг (1 ммоль)

14c и 194 мкл (2 ммоль) тиофена в 4 мл CF_3COOH выдерживали 24 часа при комнатной температуре, впоследствии реакционную смесь разбавляли 7 мл $MeOH$ и упаривали на воздухе. К сухому остатку приливали 15 мл диоксана и вносили 454 мг (2 ммоль) DDQ, кипятили два часа, охлаждали, осадок фильтровали, промывали $EtOH$. Выход 375 мг (67%), тёмно-желтый порошок, т.пл. $>300^\circ C$. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 7.55 (д, $J = 4.1$, 1H), 7.60 (д, $J = 4.2$, 1H), 8.22 (д, $J = 4.1$, 1H), 8.50 (д, $J = 4.2$, 1H), 9.89 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 118.8, 119.2 (к, $J = 270.6$ Гц), 123.9, 128.1, 131.1, 132.2, 133.0, 135.4, 138.0, 140.9, 141.2, 146.4, 146.7, 154.0, 155.2 (к, $J = 39.1$ Гц), 156.1. Спектр ЯМР ^{19}F (471 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д. (J , Гц):

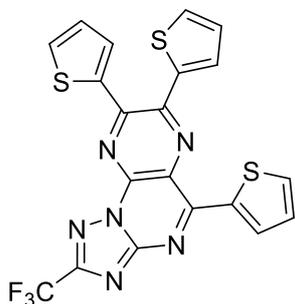
98.03 (с). Найдено, %: С, 34.22; Н, 1.02; N, 14.67. $C_{16}H_5Br_2F_3N_6S_2$. Вычислено, %: С, 34.18; Н, 0.90; N, 14.95.



5,7-Ди(тиофен-2-ил)-2-(фуран-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]птеридин (25). Получали аналогично **23а**, метод 2. На 0.5 ммоль. Выход 156 мг (78%), коричневатый порошок, т.пл. 291-293°C (с разложением). Спектр ЯМР 1H (500 МГц, ДМСО-*d6*), δ , м. д. (*J*, Гц): 6.77 (дд, *J* = 1.7, 3.4, 1H), 7.30 (дд, *J* = 0.7, 3.5, 1H), 7.35 (дд, *J* = 3.8, 4.9, 1H), 7.41 (дд, *J* = 3.9, 4.9, 1H), 7.96 (дд, *J* = 0.9, 5.0, 1H), 7.99 - 8.01 (м, 1H), 8.14 (дд, *J* = 1.1, 5.0, 1H), 8.32 (дд, *J* = 0.9, 3.7, 1H), 8.78 (дд, *J* = 1.1, 3.8, 1H), 9.80 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО-*d6*), δ , м. д. (*J*, Гц): 112.18, 112.24, 127.7, 128.6, 129.4, 132.0, 134.3, 135.6, 138.1, 140.2, 140.6, 145.4, 145.6, 146.1, 146.4, 154.0, 155.8, 157.4. Найдено, %: С, 56.55; Н, 2.60; N, 20.79. $C_{19}H_{10}N_6OS_2$. Вычислено, %: С, 56.70; Н, 2.50; N, 20.88.

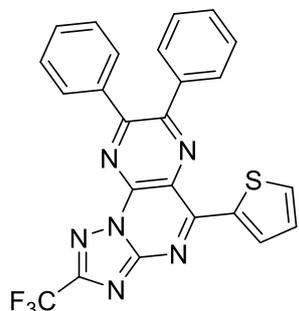


5,7-Ди(тиофен-2-ил)-пиразоло[1,5-*a*]птеридин (26). Получали аналогично **23а**, метод 2. На 0.5 ммоль. Аналитически чистый продукт получали колоночной хроматографией в $CHCl_3$ ($R_f \sim 0.8$). Выход 127 мг (76%), желтый порошок, т.пл. 283-285°C. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-*d6*), δ , м. д. (*J*, Гц): 6.98 (д, *J* = 2.1, 1H), 7.33 - 7.39 (м, 2H), 7.92 (дд, *J* = 1.0, 5.1, 1H), 8.01 (дд, *J* = 1.1, 5.0, 1H), 8.25 (дд, *J* = 0.9, 3.8, 1H), 8.32 (д, *J* = 2.0, 1H), 8.72 (дд, *J* = 1.1, 3.8, 1H), 9.69 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО-*d6*), δ , м. д. (*J*, Гц): 100.5, 127.4, 128.3, 128.4, 129.2, 131.1, 132.6, 133.1, 138.8, 140.6, 141.0, 144.7, 145.4, 145.5, 146.0, 149.9. Найдено, %: С, 57.58; Н, 2.95; N, 20.68. $C_{16}H_9N_5S_2$. Вычислено, %: С, 57.30; Н, 2.70; N, 20.88.



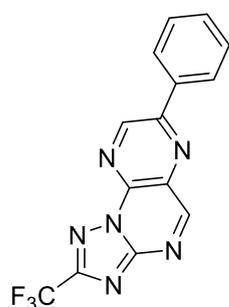
5,7,8-Три(тиофен-2-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]птеридин (27). Смесь 101 мг (0.25 ммоль) дитиенильного производного **23а** и 40 мкл (0.5 ммоль) тиофена в 2 мл CF_3COOH выдерживают 2 дня. Впоследствии реакционную смесь разбавляют 5мл MeOH и упаривают на воздухе. К сухому остатку приливают 10 мл диоксана и вносят 227 мг (1 ммоль) DDQ, кипятят 30 мин, охлаждают, диоксан удаляют при пониженном давлении, осадок кипятят в EtOH, фильтруют горячим. Выход 95 мг (78%), темно оранжевый порошок, т.пл. >300°C. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (*J*, Гц): 7.12 (дд, *J* = 3.9, 4.9, 1H), 7.14 (дд, *J* = 3.8, 5.0, 1H), 7.31 (дд, *J* = 4.0, 4.9, 1H), 7.59 (дд, *J* = 1.0, 3.8, 1H), 7.67 (дд, *J* = 1.0, 5.0, 1H), 7.70 (дд, *J* = 1.0, 5.0, 1H), 7.78 (дд, *J* = 1.0, 3.9, 1H), 7.83 (дд, *J* = 1.2, 5.0, 1H), 8.88 (дд, *J* = 1.1, 3.9, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (151

МГц, ДМФА-*d*7), δ , м. д. (J , Гц): 119.9 (к, $J = 270.3$ Гц), 126.7, 128.4, 128.8, 129.0, 130.8, 131.3, 132.7, 134.2, 135.7, 136.4, 138.4, 139.6, 139.8, 140.3, 146.0, 150.3, 155.3, 156.1 (к, $J = 39.0$ Гц), 157.5. Спектр ЯМР ^{19}F (471 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 96.21 (с). Найдено, %: С, 49.40; Н, 1.96; N, 17.20. $\text{C}_{20}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_6\text{S}_3$. Вычислено, %: С, 49.38; Н, 1.86; N, 17.27.



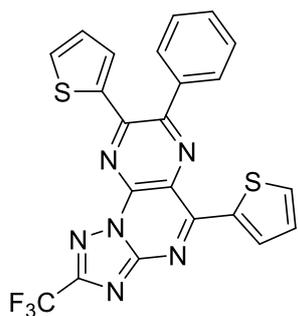
7,8-Дифенил-5-(тиофен-2-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]птеридин (28). Раствор 196 мг (0.5 ммоль) **17св** и 80 мкл (1 ммоль) тиофена в 2 мл CF_3COOH выдерживали 24 часа при комнатной температуре, впоследствии реакцию смесь разбавляли 5мл MeOH и упаривали на воздухе. К сухому остатку приливали 10 мл ЭА и вносили 114 мг (0.5 ммоль) DDQ, кипятили 2

часа, ЭА удаляли при пониженном давлении, осадок кипятили в EtOH, охлаждали и фильтровали. Аналитически чистый продукт выделяли колоночной хроматографией в CHCl_3 ($R_f \sim 0.9$). Выход 192 мг (81%), ярко-оранжевый порошок, т.пл. 302-304°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 7.31 (дд, $J = 4.0, 5.0$, 1H), 7.38 - 7.51 (м, 6H), 7.66 - 7.74 (м, 4H), 7.84 (дд, $J = 1.2, 5.0$, 1H), 8.91 (дд, $J = 1.2, 3.9$, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 119.1 (к, $J = 271.4$ Гц), 126.6, 128.5, 128.7, 128.8, 130.1, 130.1, 130.5, 131.0, 135.8, 136.3, 136.5, 137.0, 137.6, 140.2, 153.9, 154.9, 157.7 (к, $J = 40.6$ Гц), 157.9, 158.1. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 96.25 (с). Найдено, %: С, 60.63; Н, 3.01; N, 17.67. $\text{C}_{24}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_6\text{S}$. Вычислено, %: С, 60.76; Н, 2.76; N, 17.71.



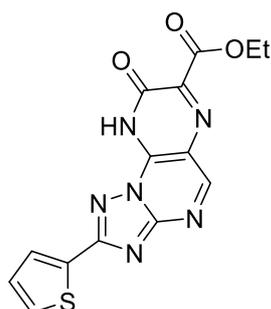
7-Дифенил-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]птеридин (29).

Смесь ацетофенона (3 ммоль) и диоксида селена (IV) (3 ммоль) в растворе 1,4-диоксана (10 мл) и воды (1 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 24 часов. Образовавшийся селен фильтровали, промывали 1,4-диоксаном (5 мл). Растворитель отогоняли при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси этанола (5 мл) и уксусной кислоты (5 мл), добавляли 2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6,7-диамин **10с** (654 мг, 3 ммоль) и кипятили полученную смесь с обратным холодильником в течение 3 часов. Растворитель отогоняли при пониженном давлении, осадок сушили в вакууме над KOH. Продукт выделяли колоночной хроматографией в ЭА. Выход 530 мг (56%), коричневый порошок, т.пл. 203-205°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 7.64 - 7.68 (м, 3H), 8.40 - 8.43 (м, 2H), 9.61 (с, 1H), 9.66 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 119.0 (к, $J = 271.5$ Гц), 128.9, 129.2, 129.7, 133.1, 133.7, 142.2, 144.0, 155.7, 157.3, 157.6 (к, $J = 40.3$ Гц), 160.1. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 96.45 (с). Найдено, %: С, 53.10; Н, 2.31; N, 26.48. $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_6$. Вычислено, %: С, 53.17; Н, 2.23; N, 26.57.



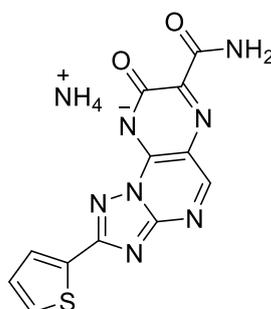
7-Фенил-5-(тиофен-2-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]птеридин (31). Раствор 158 мг (0.5 ммоль) **29** и 160 мкл (2 ммоль) тиофена в 4 мл CF_3COOH выдерживали 100 часов при комнатной температуре, впоследствии реакционную смесь разбавляли 5 мл MeOH и упаривали на воздухе. К сухому остатку приливали 10 мл ЭА и вносили 227 мг (0.5 ммоль) DDQ, кипятили 2 часа, охлаждали и фильтровали, осадок промывали EtOH . Выход 120 мг (50%),

коричнево-оранжевый порошок, т.пл. 299-301°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 6.95 – 7.01 (м, 2H), 7.34 (дд, $J = 4.0, 5.0$, 1H), 7.52 – 7.61 (м, 4H), 7.77 – 7.80 (м, 2H), 7.88 (дд, $J = 1.2, 5.1$, 1H), 8.95 (дд, $J = 1.2, 3.9$, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 119.0 (к, $J = 271.7$ Гц), 126.5, 128.4, 128.7, 129.0, 129.5, 131.1, 131.3, 131.5, 136.0, 136.4, 136.6, 137.6, 139.3, 140.5, 147.7, 154.6, 157.1, 157.688 (к, $J = 40.27$ Гц), 157.694. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 96.26 (с). Найдено, %: С, 54.74; Н, 2.41; N, 17.23. $\text{C}_{22}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_6\text{S}_2$. Вычислено, %: С, 54.99; Н, 2.31; N, 17.49.



Этил 8-оксо-2-(тиофен-2-ил)-8,9-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]птеридин-7-карбоксилат (32). К раствору 232 мг (1 ммоль) диамина **10d** в 8 мл уксусной кислоты добавляли 152 мкл (1 ммоль) диэтилкетомалоната. Реакционную смесь выдерживали 3 часа при комнатной температуре, после растворитель отгоняли при пониженном давлении. К сухому остатку приливали EtOH , кипятили и фильтровали

теплым. Выход 213 мг (62%), белый порошок, т.пл. 262-265°C. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 1.35 (т, $J = 7.1$, 3H), 4.41 (к, $J = 7.1$, 2H), 5.46 (уш.с, 1H), 7.27 (дд, $J = 4.9, 3.7$, 1H), 7.82 (дд, $J = 5.0, 1.1$, 1H), 7.90 (дд, $J = 3.6, 1.1$, 1H), 9.29 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 14.0, 61.9, 121.5, 128.4, 128.5, 129.7, 132.9, 139.6, 141.7, 155.9, 156.9, 159.7, 160.7, 163.1. Найдено, %: С, 48.81; Н, 2.80; N, 24.63. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С, 49.12; Н, 2.94; N, 24.55.



7-Карбамоил-8-оксо-2-(тиофен-2-ил)-8H-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]птеридин-9-ид аммония (G2d). Раствор 171 мг (0.5 ммоль) птеридина **32** в 10 мл водного аммиака перемешивают при 40°C в течении 24 часов в плотно закрытой колбе. После реакционную смесь переносят в тигель и растворитель упаривают на водяной бане. Выход 154 мг (93%), коричневого порошка, т.пл. >300°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 7.15 (уш.с, 4H), 7.24 (дд, $J = 5.0, 3.6$, 1H), 7.66 (уш.с, 1H), 7.74 (дд, $J = 5.0, 1.2$, 1H), 7.84 (дд, $J = 3.6, 1.2$, 1H), 8.90 (с, 1H), 9.64 (уш.с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C

(126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 14.0, 61.9, 121.5, 128.4, 128.5, 129.7, 132.9, 139.6, 141.7, 155.9, 156.9, 159.7, 160.7, 163.1. Найдено, %: С, 48.81; Н, 2.80; N, 24.63. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С, 49.12; Н, 2.94; N, 24.55.

(126 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м. д. (*J*, Гц): 118.7, 127.3, 128.1, 128.5, 134.0, 142.1, 145.8, 155.5, 156.1, 159.5, 164.9, 166.0. Найдено, %: С, 43.47; Н, 3.09; N, 33.67. $C_{12}H_{10}N_8O_2S_2$. Вычислено, %: С, 43.63; Н, 3.05; N, 33.92.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При выполнении диссертационной работы были получены следующие результаты:

1. Разработано два подхода для синтеза новых азоло[*a*]пиримидин-6,7-диаминов.
2. Продемонстрирован синтетический потенциал полученных вицинальных диаминов в реакциях гетероциклизации с образованием пяти- или шестичленных аннелированных циклов.
3. Изучена реакционная способность азоло[*a*]птеридинов в реакциях с ароматическими С-нуклеофилами. Установлено, что реакция азолоптеридинов с нуклеофилами, в зависимости от условий, приводит к продуктам моно-замещения – 5-замещенным-4,5-дигидро-производным или продуктам ранее неизвестной внутримолекулярной перегруппировки – 5,7-дизамещенным-6,7,8,9-тетрагидропроизводным азолоптеридинов.
4. Показана возможность частичного и исчерпывающего (гет)арилирования азоло[*a*]птеридинов без выделения промежуточно образующихся аддуктов.
5. Систематически оценено влияние природы заместителей в азольном и азиновых циклах на базовые фотофизические свойства новых соединений.
6. На примере трех соединений показана относительно высокая подвижность носителей заряда в полученных молекулах (подвижность электронов $4.94 \times 10^{-4} \text{ см}^2 \text{ В}^{-1} \text{ с}^{-1}$; подвижность дырок $3.93 \times 10^{-4} \text{ см}^2 \text{ В}^{-1} \text{ с}^{-1}$), что позволяет рассматривать их в качестве перспективных полупроводников.
7. Исследованы антибактериальная, антимикотическая и противовирусная активности, а также цитотоксичность ряда синтезированных соединений, содержащих азолопиримидиновый фрагмент. В ряду азоло[*a*]птеридинов обнаружены соединения с противовирусной активностью.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Изучение механизма обнаруженной перегруппировки, а также реакционной способности азолоптеридинов в реакциях с С-, N-, S-, O- и др. нуклеофилами будет являться естественным продолжением этой работы.

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ СОКРАЩЕНИЙ

- BRD4 – бромодоменсодержащий белок 4
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
РНК – рибонуклеиновая кислота
ИК – инфракрасный
ЯМР – ядерный магнитный резонанс
HSQC – гетероядерная одноквантовая корреляционная спектроскопия
HMBC – гетероядерная многосвязная корреляционная спектроскопия
ГЖХ-МС – газожидкостная хроматография масс-спектрометрия
ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография
РСА – рентгеноструктурный анализ
УФ – ультрафиолетовое излучение
CELV – метод экстракции носителей заряда линейным наращиванием напряжения
ЦКП – центр коллективного пользования
АП – аннелированный пятичленным гетероциклом птеридин
ПАГ – пятичленный азотистый гетероцикл
НАДФ-Н - никотинамидадениндинуклеотидфосфат
5,10-МГТФ - N⁵,N¹⁰-метилен-5,6,7,8-тетрагидрофолиевая кислота
5,10-МТГП - 5,10-метилен-5,6,7,8-тетрагидрометаноптерин
ПФК – полифосфорная кислота
DPBO – бензоилпероксид
NBS - N-бромсукцинимид
BME - β-меркаптоэтанол
ТГФ – тетрагидрофуран
ДМФА - диметилформамид
LHMDS - Бис(триметилсилил)амид лития
LDA - диизопропиламид лития
ЭА – этилацетат
DIAD – диизопропилазодикарбоксилат
ГМФТА – гексаметилфосфортриамид
DIPEA – диизопропилэтиламин
ДМСО – диметилсульфоксид
TFA – трифторуксусная кислота
TFAA – трифторуксусный ангидрид

MPA - анализ распределения электронной плотности по Малликену
DFT – теория функционала плотности
DDQ - 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон
ЦВА – циклическая вольтамперометрия
LC-HRMS – жидкостная хроматография – масс-спектрометрия высокого разрешения
EDG – электронодонорный заместитель
EWG – электроноакцепторный заместитель
HOMO – высшая занятая молекулярная орбиталь
LUMO – низшая свободная молекулярная орбиталь
SMD – сольватационная модель плотности
TD-DFT - зависящая от времени теория функционала плотности
ICT – внутренний перенос заряда
PLQY – квантовый выход фотолюминесценции
ОП – оптическая плотность
DMEM – модифицированная среда Игла Дульбекко
ЦПД – цитопатическое действие
5FDG – эндонуклеаза (РА субъединица) РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса гриппа с микромолярным ингибитором NL-1 в активном центре (связанном с бивалентными ионами).
1RU7 – гемагглютинин вируса гриппа A/Puerto Rico/8/1934 (H1N1) с микромолярный ингибитор NL-2
6W63 – главная протеаза SARS-COV-2 в комплексе с нативным ингибитором NL-3 (X77)
7AAP – РНК-зависимая РНК-полимераза (комплекс Nsp7-Nsp8-Nsp12) с ковалентным ингибитором - метаболитом фавипиравира favipiravir-RTP (NL-4)
НФА – нефуллереновый акцептор

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abdel-Mohsen S. A. Synthesis, Anti-inflammatory and Antibacterial Activities of Novel Pyrazolo[4,3-*g*]pteridines / S. A. Abdel-Mohsen, T. I. El-Emary, H. S. El-Kashef // *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. – 2016. – Vol. 64. – № 5. – Pp. 476-482.
2. Design, synthesis and biological evaluation of novel 7-amino-[1,2,4]triazolo[4,3-*f*]pteridinone, and 7-aminotetrazolo[1,5-*f*]pteridinone derivative as potent antitumor agents / Y. Hou, L. Zhu, Z. Li [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2019. – Vol. 163. – Pp. 690-709.
3. Design, synthesis and biological evaluation of novel 4,5-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-*f*]pteridine derivatives as potential BRD4 inhibitors / X. Bi, J. Li, J. Li [et al.] // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. – 2019. – Vol. 27. – № 13. – Pp. 2813-2821.
4. Международный патент WO 2010/104933 A1. МПК7 А61Р35/00, С07D471/14, С07D487/14, С07D519/00, С07D403/00, С07D413/00. Inhibitors of Akt activity / F. Weiming, H. F. N. Thomas, M. G. Jenks, N. Kawanishi, S. Lee, H. Liu, M. J. Malaska, J. A. III Moore, Y. Ogino, Y. Onozaki, B. Pandi, M. R. Peel, T. Sakamoto, T. Siu – PCT/US2010/026796; заявл. 10.03.2010; опубли. 16.09.2010.
5. Antagonists of serotonin 5-HT₆ receptors. IV. synthesis and structure-activity interactions in amines containing the 3-(arylsulfonyl)-2-(methylthio)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine fragment / A. V. Ivachtchenko, E. S. Golovina, M. G. Kadieva [et al.] // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2013. – Vol. 46. – № 10. – Pp. 595-602.
6. Therapeutic potential of pteridine derivatives: A comprehensive review / V. Carmona-Martínez, A. J. Ruiz-Alcaraz, M. Vera [et al.] // *Medicinal Research Reviews*. – 2019. – Vol. 39. – № 2. – Pp. 461-516.
7. New 2H-[1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives as luminescent fluorophores for detection of nitroaromatic explosives / E. V. Verbitskiy, E. B. Gorbunov, A. A. Baranova [et al.] // *Tetrahedron*. – 2016. – Vol. 72. – № 32. – Pp. 4954-4961.
8. 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. – Pp. 395-401.
9. The application of bioactive pyrazolopyrimidine unit for the construction of fluorescent biomarkers / X. Z. Yang, R. Sun, X. Guo [et al.] // *Dyes and Pigments*. – 2020. – Vol. 173. – Pp. 107878.
10. Molecular Engineering of Mechanochromic Materials by Programmed C-H Arylation: Making a Counterpoint in the Chromism Trend / J. Wu, Y. Cheng, J. Lan [et al.] // *Journal of the American Chemical Society*. – 2016. – Vol. 138. – № 39. – Pp. 12803-12812.

11. Incorporating Thermally Activated Delayed Fluorescence into Mechanochromic Luminescent Emitters: High-Performance Solution-Processed Yellow Organic Light Emitting Diodes / X. Zeng, T. Zhou, J. Liu [et al.] // *Advanced Optical Materials*. – 2018. – Vol. 6. – № 24. – Pp. 1801071.
12. 2,4-Diamino-6,7-dimethylpteridine as a fluorescent ligand for binding and sensing an orphan cytosine in RNA duplexes / Y. Sato, Y. Toriyabe, S. Nishizawa, N. Teramae // *Chemical Communications*. – 2013. – Vol. 49. – № 85. – Pp. 9983-9985.
13. Fluorescence Properties of Pteridine Nucleoside Analogs as Monomers and Incorporated into Oligonucleotides / M. E. Hawkins, W. Pfeleiderer, F. M. Balis [et al.] // *Analytical Biochemistry*. – 1997. – Vol. 244. – № 1. – Pp. 86-95.
14. Hawkins M. E. Fluorescent pteridine nucleoside analogs: a window on DNA interactions / M. E. Hawkins // *Cell biochemistry and biophysics*. – 2001. – Vol. 34. – № 2. – Pp. 257-281.
15. El-Hage F. Photo-Mediated Decarboxylative Giese-Type Reaction Using Organic Pyrimidopteridine Photoredox Catalysts / F. El-Hage, C. Schöll, J. Pospesch // *Journal of Organic Chemistry*. – 2020. – Vol. 85. – № 21. – Pp. 13853-13867.
16. Photooxidative Decarboxylation of Indole-3-acetic Acid by Pyrimido[5,4-g]pteridine N-Oxide as a Biomimetic Reaction / Y. Maki, I. Oyabu, S. Ohara [и др.] // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 1989. – T. 37. – № 12. – C. 3239-3242.
17. Amide Bond Formation via Aerobic Photooxidative Coupling of Aldehydes with Amines Catalyzed by a Riboflavin Derivative / A. Hassan Tolba, M. Krupička, J. Chudoba, R. Cibulka // *Organic Letters*. – 2021. – Vol. 23. – № 17. – Pp. 6825-6830.
18. Novel riboflavin-inspired conjugated bio-organic semiconductors / J. Richtar, P. Heinrichova, D. H. Apaydin [et al.] // *Molecules*. – 2018. – Vol. 23. – № 9. – Pp. 2271.
19. Biologically inspired pteridine redox centres for rechargeable batteries / J. Hong, M. Lee, B. Lee [et al.] // *Nature Communications*. – 2014. – Vol. 5. – Pp. 5335.
20. A redox-flow battery with an alloxazine-based organic electrolyte / K. Lin, R. Gómez-Bombarelli, E. S. Beh [et al.] // *Nature Energy* 2016 1:9. – 2016. – Vol. 1. – № 9. – Pp. 1-8.
21. Chemistry and biology of pteridines and folates: proceedings of the 12th International Symposium on Pteridines and Folates, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, June 17-22, 2001 / ed. S. Milstien. – Boston : Kluwer Academic Publishers, 2002. – 677 p.
22. Avendaño C. Antimetabolites / C. Avendaño, J. C. Menéndez. – Text : electronic // *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs*. – Elsevier, 2008. – Pp. 9-52. – URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444528247000020> (date accessed: 09.02.2023).
23. Williams R. Discontinued drugs in 2008: Oncology drugs / R. Williams // *Expert Opinion on Investigational Drugs*. – 2009. – Vol. 18. – № 11. – Pp. 1581-1594.

24. 5,10-Methenyl-5,6,7,8-tetrahydromethanopterin, a One-Carbon Carrier in the Process of Methanogenesis / P. Van Beelen, J. W. Van Neck, R. M. de Cock [et al.] // *Biochemistry*. – 1984. – Vol. 23. – № 19. – Pp. 4448-4454.
25. Maden B. E. H. Tetrahydrofolate and tetrahydromethanopterin compared: functionally distinct carriers in C1 metabolism / B. E. H. Maden. – 2000. – T. 350. – № 3. – C. 609-629.
26. Chemistry and Biology of Pteridines and Folates : Advances in experimental medicine and biology. Vol. 338 / eds. J. E. Ayling, M. G. Nair, C. M. Baugh. – New York : Plenum Press, 1993. – 825 p.
27. Märki-Danzig H. Synthesen von Aminolumazinen / H. Märki-Danzig, C. H. Eugster // *Helvetica Chimica Acta*. – 1984. – Vol. 67. – № 2. – Pp. 570-573.
28. Isolierung und Struktur von Pteridinen (Lumazinen) aus *Russula* sp. (Täublinge; Basidiomycetes) / P. X. Iten, H. Märki-Danzig, H. Koch, C. H. Eugster // *Helvetica Chimica Acta*. – 1984. – Vol. 67. – № 2. – Pp. 550-569.
29. Gulevskaya A. V. Synthesis of pteridines fused to heterocycles / A. V. Gulevskaya, A. F. Pozharskii // *Russian Chemical Reviews*. – 2011. – Vol. 80. – № 6. – Pp. 495-529.
30. Kaiser A. Synthesis of biopterin from neopterin? The formation of pyrrolo[1,2-*f*]pteridins upon side-chain activation of neopterin / A. Kaiser, H. P. Wessel // *Helvetica Chimica Acta*. – 1987. – Vol. 70. – № 3. – Pp. 766-770.
31. Steinlin T. Diels–Alder Additions, Ene Reactions, and Condensations of 4-(Acylamino)-5-nitrosopyrimidines – Synthesis of 8-Substituted Guanines and of 6-Substituted Pteridinones / T. Steinlin, A. Vasella // *Helvetica Chimica Acta*. – 2008. – Vol. 91. – № 3. – Pp. 435-450.
32. Viscontini M. Über Pterinchemie. 43. Mitteilung [1]. Synthese von D-Neopterin-3'-phosphat und D-Neopterin-2', 3'-cyclophosphat. Betrachtungen über die Biopterin-Biogenese / M. Viscontini, Y. Furuta // *Helvetica Chimica Acta*. – 1973. – Vol. 56. – № 5. – Pp. 1819-1825.
33. Bergman J. Synthesis of pyridopyrazino[2,3-*b*]indoles and 10*H*-indolo[3,2-*g*]pteridins / J. Bergman, C. Damberg, H. Vallberg // *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*. – 1996. – Vol. 115. – № 1. – Pp. 31-36.
34. Syntheses of Pyrazine-, Quinoxaline-, and Imidazole-Fused Pyrroline Nitroxides / M. Isbera, B. Bognár, G. Gulyás-Fekete [et al.] // *Synthesis (Germany)*. – 2019. – Vol. 51. – № 23. – Pp. 4463-4472.
35. Synthesis of Condensed Tetrahydropteridines by Cyclization of 8-Ethylpteridinium Cation with Dinucleophiles. / I. V. Kazantseva, V. G. Baklykov, V. N. Charushin, O. N. Chupakhin. – 1986. – Vol. 3. – Pp. 420-421.

36. Baur R. H. Pteridines, LXXVI [1]. Synthesis and Properties of New Condensed Pyrazolo-, Thieno- and Pyrrolo-Pteridines / R. H. Baur, W. Pfeleiderer // *Israel Journal of Chemistry*. – 1986. – Vol. 27. – № 1. – Pp. 81-86.
37. Gulevskaya A. V. Purines, pyrimidines, and related fused systems. 20. Heterocyclizations of 6-alkynyl-1,3-dimethylumazines. Synthesis of pyrrole and thiophene analogs of some natural pteridines / A. V. Gulevskaya, D. Van Shee, A. F. Pozharskii // *Russian Chemical Bulletin*. – 2003. – Vol. 52. – № 6. – Pp. 1403-1410.
38. Purins, pyrimidines, and related condensed systems. 22. Synthesis and heterocyclization of 7-alkynyl- and 6,7-dialkynyllumazines / S. Van Dang, A. V. Gulevskaya, A. F. Pozharskii, R. V. Kotelevskaya // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2005. – T. 41. – № 1. – C. 124-135.
39. Synthesis of New Heterocondensed Pteridines / A. Z. M. S. Chowdhury, Y. Shibata, M. Morita [et al.] // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2001. – Vol. 38. – № 5. – Pp. 1173-1177.
40. Sugimoto T. Imidazopteridines. II. Synthesis of Imidazo[1,2-*c*]pteridines with a Functional Group at the 6-Position / T. Sugimoto, K. Shibata, S. Matsuura // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – 1979. – Vol. 52. – № 3. – Pp. 867-870.
41. Okawa T. Methyl 3-(triphenylphosphoranylideneamino)pyrazine-2-carboxylate: synthesis, crystal structure and use in pteridin-4(3H)ones synthesis / T. Okawa, S. Eguchi, A. Kakehi // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 1996. – № 3. – Pp. 247-254.
42. Rowe P. B. A simple method for the synthesis of N⁵,N¹⁰-methenyltetrahydrofolic acid / P. B. Rowe // *Analytical Biochemistry*. – 1968. – Vol. 22. – № 1. – Pp. 166-168.
43. Structure-based design and SAR development of 5,6-dihydroimidazo[1,5-*f*]pteridine derivatives as novel Polo-like kinase-1 inhibitors / A. Kiryanov, S. Natala, B. Jones [et al.] // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. – 2017. – Vol. 27. – № 5. – Pp. 1311-1315.
44. A practical chromatography-free synthesis of a 5,6-dihydroimidazo[1,5-*f*]pteridine derivative as a polo-like kinase-1 inhibitor / K. Ishimoto, K. Nakaoka, O. Yabe [et al.] // *Tetrahedron*. – 2018. – Vol. 74. – № 39. – Pp. 5779-5790.
45. Pachter I. J. Pteridines. IV. Synthesis of 2,4,6-Triamino-7-phenylpteridine and Related Compounds through the Hofmann Reaction / I. J. Pachter, P. E. Nemeth // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1963. – Vol. 28. – № 5. – Pp. 1203-1206.
46. Taylor E. C. Pteridines. XVII. Reactions of 2,4,6,7-Tetrachloropteridine. The Synthesis of 5,6,7,8-Tetrahydropteridine / E. C. Taylor, W. R. Sherman // *Journal of the American Chemical Society*. – 1959. – Vol. 81. – № 10. – Pp. 2464-2471.
47. Abou-Hadeed K. Synthesis and Properties of Condensed Lumazine-Ringsystems / K. Abou-Hadeed, W. Pfeleiderer // *Pteridines*. – 2002. – Vol. 13. – № 3. – Pp. 65-72.

48. Comparison of riboflavin-derived flavinium salts applied to catalytic H₂O₂ oxidations / T. Sakai, T. Kumoi, T. Ishikawa [et al.] // *Organic and Biomolecular Chemistry*. – 2018. – Vol. 16. – № 21. – Pp. 3999-4007.
49. Chiral ethylene-bridged flavinium salts: the stereoselectivity of flavin-10a-hydroperoxide formation and the effect of substitution on the photochemical properties / J. Žurek, E. Svobodová, J. Šturala [et al.] // *Tetrahedron Asymmetry*. – 2017. – Vol. 28. – № 12. – Pp. 1780-1791.
50. Knappe W.-R. Photochemie des (Iso)Alloxazins, IV. Dealkylierung und Decarboxylierung kurzkettiger Isoalloxazin-10-alkancarbonsäuren / W.-R. Knappe // *Chemische Berichte*. – 1975. – Vol. 108. – № 7. – Pp. 2422-2438.
51. Müller F. Flavin-sulfite complexes and their structures / F. Müller, V. Massey // *Journal of Biological Chemistry*. – 1969. – Vol. 244. – № 15. – Pp. 4007-4016.
52. Uhlmann E. Pteridines, LXX- Synthesis and Properties of 1,8-Alkylene-bridged Lumazines / E. Uhlmann, W. Pfeleiderer // *Heterocycles*. – 1981. – Vol. 15. – № 1. – Pp. 437-453.
53. Brown D. J. Triazolopteridines. II. Simple s-Triazolo[3,4-*h*]pteridines and some [5,1-*h*] and [4,3-*a*] isomers / D. J. Brown, K. Shinozuka // *Australian Journal of Chemistry*. – 1981. – Vol. 34. – № 12. – Pp. 2635-2639.
54. El Azab I. H. Design and Synthesis of Some New Quinoxaline-Based Heterocycles / I. H. El Azab, N. A. A. Elkanzi, A. A. Gobouri // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2018. – Vol. 55. – № 1. – Pp. 65-76.
55. New pyrazolo[3,4-*b*]pyrazines: Synthesis and biological activity / H. El-Kashef, T. El-Emary, M. Gasquet [et al.] // *Die Pharmazie*. – 2000. – Vol. 55. – № 8. – Pp. 572-576.
56. Synthesis of [1,2,4]Triazolo[3,4-*b*]Pteridines as a Novel Class of Heterocyclic Compounds / M. Mokaber-Esfahani, H. Eshghi, A. Shiri [et al.] // *Journal of Chemical Research*. – 2015. – Vol. 39. – № 4. – Pp. 216-219.
57. Moustafa O. S. A convenient synthesis of some new triazolopyrimidoquinoxalines and thiazolopyrimidoquinoxalines / O. S. Moustafa, M. S. Abbady // *Afinidad*. – 2001. – Vol. 58. – № 495. – Pp. 335-340.
58. Kraus W. Syntheses of 1,2,4-triazolo[4,3-*c*]pteridines. Potential substrates for xanthine oxidase / W. Kraus, H. C. Van Der Plas // *Topics in Catalysis*. – 2000. – Vol. 11. – № 1. – Pp. 409-417.
59. Brown D. Triazolopteridines. I. Simple s-Triazolo[4,3-*c*]pteridines and their derived [1,5-*c*] isomers / D. Brown, K. Shinozuka // *Australian Journal of Chemistry*. – 1981. – Vol. 34. – № 1. – Pp. 189-194
Synthesis of Novel 1,6-Disubstituted-5,6-dihydropyrrolo[1,2-*f*]pteridines.

60. Design, synthesis and biological evaluation of novel pteridinone derivatives as potent dual inhibitors of PLK1 and BRD4 / Y. Qi, L. Xu, Z. Li [et al.] // *New Journal of Chemistry*. – 2020. – Vol. 44. – № 38. – Pp. 16477-16490.
61. Design, synthesis, and biological evaluation of 4,5-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-*f*]pteridine derivatives as novel dual-PLK1/BRD4 inhibitors / N. Y. Wang, Y. Xu, K. J. Xiao [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2020. – Vol. 191. – Pp. 112152.
62. Pteridines. VII. Some 2,4-Diamino-6-phenylpteridines / J. Weinstock, I. J. Pachter, P. E. Nemeth, G. Jaffe // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1968. – Vol. 11. – № 3. – Pp. 557-560.
63. Wamhoff H. Dihalogentriphenylphosphorane in der Heterocyclensynthese; 27¹: Heterokondensierte 1,2,4-Triazolo[1,5-*c*]pyrimidine aus Enaminonitrilen via *O*-Ethylformimide / H. Wamhoff, E. Kroth, C. Strauch // *Synthesis*. – 1993. – Vol. 1993. – № 11. – Pp. 1129-1132.
64. Abdellatif H. Synthesis of Naphtho-Quinoxaline-7, 12-Dione, Anthra-Pteridine-7, 12-Dione and Anthra-Pyridine Derivatives / H. Abdellatif, E. Abd El Rady // *Chemistry International*. – 2020. – Vol. 6. – № 4. – Pp. 200-209.
65. Abunada N. M. Nitrilimines in 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions: Synthesis of New Derivatives of Condensed 1,2,4-Triazolo- Heterocycles and Dithiatriazaspiro[4,4]non-2-enone Derivatives / N. M. Abunada, H. M. Hassaneen // *Jordan Journal of Chemistry*. – 2008. – Vol. 3. – № 1. – Pp. 1-10.
66. Abdallah T. A. A Novel Synthesis of 1,2,4-Triazolopteridines / T. A. Abdallah, M. A. Darwish, H. M. Hassaneen // *Molecules*. – 2002. – T. 7. – № 6. – C. 494-500.
67. Ring Transformation Reactions of Novel Xanthinium Ylides / M. Hori, T. Kataoka, H. Shimizu [et al.] // *Heterocycles*. – 1982. – Vol. 19. – № 10. – Pp. 1845-1848.
68. Generation and Properties of N7-Xanthinium Ylides: Reactions of A-Xanthinium Ylides with Diphenylcyclopropanone and Acetylenic Compounds / M. Hori, T. Kataoka, H. Shimizu [et al.] // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 1986. – Vol. 34. – № 3. – Pp. 1328-1332.
69. Reactions of Xanthinium N(7)-Ylides with Olefinic Dipolarophiles / M. Hori, T. Kataoka, H. Shimizu [et al.] // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 1987. – Pp. 1211-1219.
70. Taylor E. C. Pteridines. 49. Synthesis of 2,4-Diamino-6,8-dihydro-7-aryl-8-oxopyrrolo[3,4-*g*]pteridines / E. C. Taylor, D. J. Dumas // *Journal of Organic Chemistry*. – 1982. – Vol. 47. – № 1. – Pp. 116-119.
71. El-Emary T. Synthesis and Biological Activity of Some New Pyrazolo[3,4-*b*]pyrazines / T. El-Emary // *Journal of the Chinese Chemical Society*. – 2006. – Vol. 53. – № 2. – Pp. 391-401.
72. Clark J. Heterocyclic studies. Part XVIII. Some 6,7-diaminoimidazo[1,2-*a*]pyrimidines and derived tricyclic compounds / J. Clark, T. Ramsden // *Journal of the Chemical Society C: Organic Chemistry*. – 1971. – Pp. 1942-1944.

73. Woolley M. L. 5-HT₆ receptors / M. L. Woolley, C. A. Marsden, K. C. F. Fone // *Current drug targets. CNS and neurological disorders*. – 2004. – Vol. 3. – № 1. – Pp. 59-79.
74. Therapeutic strategies for Alzheimer's disease in clinical trials / J. Godyń, J. Jończyk, D. Panek, B. Malawska // *Pharmacological reports: PR*. – 2016. – Vol. 68. – № 1. – Pp. 127-138.
75. Naumenko I. I. Intramolecular cyclization of 5-amino-4-bis (β -chloroethyl)aminopyrimidines / I. I. Naumenko, G. V. Shishkin // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1983. – Vol. 19. – № 10. – Pp. 1120-1127.
76. Synthesis and antitumor activity of a new class of heterocyclic compounds — Dihydropyrrolo [1,2,3-*e,d*]pteridine / R. G. Glushkov, I. O. S. Sizova, G. A. Modnikova [et al.] // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 1995. – Vol. 29. – № 5. – Pp. 316-318.
77. A facile synthesis of 9-deaza analogue of olomoucine / P. Čapek, M. Otmar, M. Masojídková [et al.] // *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*. – 2003. – Vol. 68. – № 4. – Pp. 779-791.
78. A novel synthesis of C-nucleosides having pyrrolo[1,2-*f*]pteridine, 6- And 8-deazapyrrolo[1,2-*f*]pteridine ring systems from 6-hydroxy-6-(2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-2H-pyran-3(6H)-one / N. Nishimura, Y. Hasegawa, S. Mizuno [et al.] // *Heterocycles*. – 1998. – Vol. 48. – № 11. – Pp. 2339-2345.
79. Collier H. O. J. Vibriostatic Activity in Certain Series of Pteridines / H. O. J. Collier, N. R. Campbell, M. E. H. Fitzgerald // *Nature*. – 1950. – Vol. 165. – № 4208. – Pp. 1004-1005.
80. Buu-Hoi N. P. Sur quelques hétérocycles dérivés d'orthodiamines pyridiques, pyrimidiques et indazoliques / N. P. Buu-Hoi, G. Saint-Ruf, J. C. Arcos. – 1969. – № 3. – Pp. 838-842.
81. C. Taylor E. Base-catalyzed Ring Contraction of 6-Imino-5-phenoxyimino-1,3-dimethyluracil to 4,5-Diimino-1,3-dimethylimidazolidin-2(1H)-one. A New Synthesis of Imidazopyrazines / E. C. Taylor, M. Inbasekaran // *HETEROCYCLES*. – 1978. – Vol. 10. – № 1. – Pp. 45.
82. Synthesis of Potentially Biologically Active Fused Polyheterocycles Containing a Pyrimidine Unit / M. R. Soliman, M. F. El-Ahwany, M. H. Sherif, M. G. Assy // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – Vol. 55. – № 12. – Pp. 1918-1924.
83. Microwave-assisted synthesis of fused pyrazolo[3,4-*b*]pyrazines by the reaction of ortho-aminonitrosopyrazoles and cyclic β -diketones / J. Quiroga, N. E. Sánchez, P. Acosta [et al.] // *Tetrahedron Letters*. – 2012. – Vol. 53. – № 25. – Pp. 3181-3187.
84. Rodgers G. R. Linear expanded xanthines / G. R. Rodgers, W. J. P. Neish // *Monatshefte für Chemie / Chemical Monthly*. – 1986. – Vol. 117. – № 6. – Pp. 879-882.
85. Reactivity of 3 *H*-pyrimido[5,4-*c*] [1,2,5]oxadiazin-3-one towards carbanions: Synthesis of pteridine-2,4-diones / P. Giori, T. Poli, A. C. Veronese [et al.] // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1986. – Vol. 23. – № 6. – Pp. 1661-1665.

86. New syntheses and spectral properties of pteridine-related heterocycles from 2,5-diamino-3,6-dicyanopyrazine / K. Shirai, K. Fukunishi, A. Yanagisawa [et al.] // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2000. – Vol. 37. – № 5. – Pp. 1151-1156.
87. Abdel-Razik H. H. Synthesis of 1,3,5-triazepine-2,4-dione, pyrrolo[3,4-*f*][1,3,5]triazepine-2,4-dione, pyridazino[4,5-*f*][1,3,5]triazepine and 1,3,5,7,9-pentazaheptaline derivatives / H. H. Abdel-Razik // *Arkivoc*. – 2004. – Vol. 2004. – № 1. – Pp. 71-78.
88. Heterocyclic N-oxides: Part II - Syntheses of new ring systems N-oxides of dihydroimidazo- and pyrimido[2,1-*h*]pteridines and azadihydroimidazo- and pyrimido[1,2-*a*]quinoxalines and their antiprotozoal activities / P. C. Parthasarathy, S. Iyer, M. Hendi [et al.] // *Indian Journal of Chemistry - Section B*. – 1983. – Vol. 22. – № 12. – Pp. 1233-1235.
89. Copper-catalyzed annulation of 2-formylazoles with *o*-aminoiodoarenes / J. T. Reeves, D. R. Fandrick, Z. Tan [et al.] // *Journal of Organic Chemistry*. – 2010. – Vol. 75. – № 3. – Pp. 992-994.
90. Gakhar H. K. Substituted benzimidazo[2,1-*h*]pteridine-2,4-diones / H. K. Gakhar, P. Sachdev, S. B. Gupta // *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*. – 1984. – Vol. 115. – № 6-7. – Pp. 757-763.
91. New [g]-fused[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidines: Synthesis of pyrido[3,2-*e*] and [4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidine, pyrimido[5,4-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidine and [1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pteridine derivatives / M. R. D. Giudice, A. Borioni, C. Mustazza, F. Gatta // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1994. – Vol. 31. – № 6. – Pp. 1503-1507.
92. Rangnekar D. W. Synthesis of pyrazolo[4',3':5,6]pyrazino[2,3-*c*]pyrazoles and pyrazolo[4',3':5,6]pyrazino[2,3-*d*]pyrimidines and their application to polyester fibres / D. W. Rangnekar // *Journal of Chemical Technology & Biotechnology*. – 1990. – Vol. 49. – № 4. – Pp. 311-320.
93. Sugimoto T. Imidazopteridines. I. Synthesis of Imidazo[1,2-*c*]pteridine and Its Alkyl Derivatives / T. Sugimoto, K. Shibata, S. Matsuura // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – 1977. – Vol. 50. – № 10. – Pp. 2744-2747.
94. Ried W. Fused imidazo-, pyrimido- and 1,3-diazepino[1,2-*c*]pteridines from *o*-aminopyrazinecarbonitriles / W. Ried, T. Russ // *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*. – 1991. – Vol. 56. – № 11. – Pp. 2288-2297.
95. Selective and brain-permeable polo-like kinase-2 (Plk-2) inhibitors that reduce α -synuclein phosphorylation in rat brain / D. L. Aubele, R. K. Hom, M. Adler [et al.] // *ChemMedChem*. – 2013. – Vol. 8. – № 8. – Pp. 1295-1313.
96. Novel compounds possessing potent cAMP and cGMP phosphodiesterase inhibitory activity. Synthesis and cardiovascular effects of a series of imidazo[1,2-*a*]quinoxalinones and imidazo[1,5-

- a*]quinoxalinones and their aza analogs / D. D. Davey, P. W. Erhardt, E. H. Cantor [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1991. – Vol. 34. – № 9. – Pp. 2671-2677.
97. Synthesis of Novel 1,6-Disubstituted-5,6-dihydropyrrolo[1,2-f]pteridines / BAI Xu, L. Zheng, Q. Dang [et al.] // *Chemical Journal of Chinese Universities*. – 2006. – Vol. 27. – № 10. – Pp. 1869-1872.
98. Novel Heterocyclic Scaffold Consisting of Indole-Fused Pteridines / L. Zheng, J. Xiang, Q. Dang [et al.] // *Journal of Combinatorial Chemistry*. – 2005. – Vol. 7. – № 6. – Pp. 813-815.
99. A cascade reaction consisting of Pictet-Spengler-type cyclization and Smiles rearrangement: Application to the synthesis of novel pyrrole-fused dihydropteridines / J. Xiang, L. Zheng, F. Chen [et al.] // *Organic Letters*. – 2007. – Vol. 9. – № 5. – Pp. 765-767.
100. Pyrrolo-dihydropteridines via a cascade reaction consisting of iminium cyclization and O-N Smiles rearrangement / J. Xiang, L. Zheng, H. Xie [et al.] // *Tetrahedron*. – 2008. – Vol. 64. – № 38. – Pp. 9101-9107.
101. Zhu T. Trifluoroacetic acid-mediated nucleophilic substitution/smiles rearrangement cascade reaction: An alternative approach to constructing pyrrole-fused dihydropteridines / T. Zhu, J. Xiang // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2016. – Vol. 52. – № 10. – Pp. 831-835.
102. Pteridin-4(3H)-ones and related compounds: Synthesis via intermolecular aza-Wittig reaction-heterocyclization and crystal structure / T. Okawa, M. Kawase, S. Eguchi [et al.] // *Journal of the Chemical Society - Perkin Transactions 1*. – 1998. – № 15. – Pp. 2277-2285.
103. Synthesis of diazepinoquinoxalines and imidazolobenzopteridines / T. Ueda, M. Asahi, S.-I. Nagai, J. Sakakibara // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1996. – Vol. 33. – № 1. – Pp. 169-172.
104. Sato N. Studies on pyrazines. Part 37.1 Synthesis of 6-propionylpteridine-2,4(1H, 3H)-dione and its 1- and/or 3-methyl derivatives from marine natural products / N. Sato, S. Fukuya // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 2000. – № 1. – Pp. 89-95.
105. Synthesis of the organic ligand of the molybdenum cofactor, in protected form / B. Bradshaw, A. Dinsmore, W. Ajana [et al.] // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 2001. – № 24. – Pp. 3239-3244.
106. Jungmann O. A new efficient method in nucleoside synthesis / O. Jungmann, W. Pfeleiderer // *Tetrahedron Letters*. – 1996. – Vol. 37. – № 46. – Pp. 8355-8358.
107. Döring T. Synthesis of 7-Acyl-2,4-disubstituted Pteridines by Radical Nucleophilic Substitution and Displacement Reactions / T. Döring, R. C. Boruah, W. Pfeleiderer // *Pteridines*. – 2004. – Vol. 15. – № 4. – Pp. 129-148.
108. Regioselective Arylation of 1,3-Dimethylumazine and Its 5-Oxide by Diazonium Salts / T. Sugimoto, C. Se, S. Murata, W. Pfeleiderer // *Pteridines*. – 1997. – Vol. 8. – № 3. – Pp. 188-194.

109. Chupakhin O. N. Nucleophilic aromatic substitution of hydrogen / O. N. Chupakhin, V. N. Charushin, H. C. van der Plas. – San Diego : Academic Press, 1994. – 367 p.
110. Albert A. Pteridine studies. Part VII. The degradation of 4-, 6-, and 7-hydroxypteridine by acid and alkali / A. Albert // *Journal of the Chemical Society (Resumed)*. – 1955. – Pp. 2690-2699.
111. Albert A. 274. Pteridine studies. Part XI. The decomposition of 2-hydroxypteridine by alkali / A. Albert, F. Reich // *Journal of the Chemical Society (Resumed)*. – 1960. – Pp. 1370-1373.
112. Albert A. 24. Pteridine studies. Part XIII. Addition to 6-hydroxy-pteridines / A. Albert, F. Reich // *Journal of the Chemical Society (Resumed)*. – 1961. – Pp. 127-135.
113. Albert A. 1016. Pteridine studies. Part XV. The reduction of 2-hydroxypteridine / A. Albert, S. Matsuura // *Journal of the Chemical Society (Resumed)*. – 1961. – Pp. 5131-5137.
114. Albert A. 308. Pteridine studies. Part XVII. Addition to 2-hydroxypteridines / A. Albert, C. F. Howell // *Journal of the Chemical Society (Resumed)*. – 1962. – Pp. 1591-1596.
115. Albert A. 1280. Pteridine studies. Part XXX. Some Michael-type addition reactions of 7-hydroxypteridine / A. Albert, J. J. McCormack // *Journal of the Chemical Society (Resumed)*. – 1965. – Pp. 6930-6934.
116. Albert A. Pteridine studies. Part XXXII. Nucleophilic addition reactions of 2-aminopteridine / A. Albert, J. J. McCormack // *Journal of the Chemical Society C: Organic*. – 1966. – Pp. 1117-1120.
117. Albert A. Pteridine studies. Part XXXIII. Equilibria between 3,4-hydrated and 5,6,7,8-dihydrated cations / A. Albert, T. J. Batterham, J. J. McCormack // *Journal of the Chemical Society B: Physical Organic*. – 1966. – Pp. 1105-1109.
118. Albert A. Pteridine studies. Part XXXIV. Nucleophilic addition reactions of pteridine-2-thiol and 2-(methylthio)pteridine / A. Albert, J. J. McCormack // *Journal of the Chemical Society C: Organic*. – 1968. – Pp. 63-68.
119. Albert A. Pteridine studies. Part XXXV. The structure of the hydrated dimer formed by the action of dilute acid on 4-methylpteridine / A. Albert, H. Yamamoto // *Journal of the Chemical Society C: Organic*. – 1968. – Pp. 1181-1187.
120. Albert A. Pteridine studies. Part XLII. Addition reactions between alcohols and pteridine / A. Albert, H. Mizuno // *Journal of the Chemical Society B: Physical Organic*. – 1971. – Pp. 2423-2427.
121. Albert A. Pteridine studies. Part XLIV. Self-condensation of some methylpteridines, and reactions with other nucleophiles / A. Albert, H. Mizuno // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 1973. – Pp. 1974-1980.
122. Albert A. Pteridine studies. Part XLV. Addition of sodium hydrogen sulphite and other nucleophilic agents to Pteridin-4-one and related compounds / A. Albert, J. J. McCormack // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 1973. – Pp. 2630-2632.

123. Clark J. 945. Pteridines. Part XXVII. Dual reactivity of chloropteridines / J. Clark // *Journal of the Chemical Society (Resumed)*. – 1964. – Vol. 3357. – Pp. 4920-4925.
124. Heterocyclic Studies. Part XV. Synthesis and Covalent Hydration of Pteridine-4-carboxylic Acid, -4-carboxamide, and -4-carbonitrile / B. Jim Clark, W. Pendergast, F. S. Yates, A. E. Cunliffe // *Journal of the Chemical Society C: Organic*. – 1971. – Pp. 375-378.
125. Albert A. Pteridine studies. Part XLIII. Reactions of pteridine with some Michael reagents / A. Albert, H. Mizuno // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 1973. – Pp. 1615-1619.
126. Inoue Y. 502. Pteridine studies. Part XX. Reversible water addition to hydroxypteridines / Y. Inoue, D. D. Perrin // *Journal of the Chemical Society (Resumed)*. – 1962. – Pp. 2600-2606.
127. Clark J. Heterocyclic studies. Part XIV. Novel tri- and tetra-cyclic compounds derived from a pteridine derivative by nucleophilic addition reactions / J. Clark, F. S. Yates // *Journal of the Chemical Society C: Organic*. – 1971. – Pp. 371-374.
128. Reactions of N-alkylazinium cations. 3. Quaternary pteridinium salts. Synthesis, structure, and reactions with simple nucleophiles / I. V. Kazantseva, V. N. Charushin, O. N. Chuapkhin [et al.] // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1985. – Vol. 21. – № 9. – Pp. 1048-1055.
129. New Synthetic Potential of Pteridine Derivatives: Direct Substitution of H in 1,3-Dimethylumazine During Reaction with C-Nucleophiles / Y. A. Azev, O. S. Ermakova, A. M. Gibor [et al.] // *Chemistry of Natural Compounds*. – 2016. – Vol. 52. – № 2. – Pp. 373-375.
130. Transition-Metal-Free C-C Coupling of 5,7-Dihydroxybenzopyrones with Quinoxalones and Pteridinones / I. A. Khalymbadzha, R. F. Fatykhov, O. N. Chupakhin [et al.] // *Synthesis (Germany)*. – 2018. – Vol. 50. – № 12. – Pp. 2423-2431.
131. Чичибабин А. Е. Новая реакция соединений, заключающих пиридиновое ядро / А. Е. Чичибабин, О. А. Зейде. – 1914. – Т. 46. – С. 1216.
132. De la chimie des ptérines. 10e communication. Substitutions nucléophiles de la ptérine tétrahydrogénée par l'ammoniac, les amines primaires et les amines secondaires / M. Viscontini, L. Merlini, G. Nasini [et al.] // *Helvetica Chimica Acta*. – 1964. – Vol. 47. – № 8. – Pp. 2195-2203.
133. Counotte-Potman A. A New Synthesis of 6-(Alkyl)amino-3-aryl(alkyl)-1,2,4,5-tetrazines / A. Counotte-Potman, H. C. Van Der Plus // *J. Heterocyclic Chem.* – 1981. – Vol. 18. – № 1. – Pp. 123-127.
134. Hara H. A New Synthesis of 4-(Alkyl)aminopteridines / H. Hara, H. C. Van Der Plas // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1982. – Vol. 19. – № 6. – Pp. 1527-1529.
135. Sladowska H. On the Amination of Pteridines by Liquid Ammonia-Potassium Permanganate / H. Sladowska, J. W. G. De Meester, H. C. Van Der Plas // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1986. – Vol. 23. – № 2. – Pp. 477-480.

136. Sladowska H. Alkylamination of Pteridines by Primary Alkylamines-Potassium Permanganate / H. Sladowska, A. Van Veldhuizen, H. C. Van Der Plas // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1986. – Vol. 23. – № 3. – Pp. 843-847.
137. Gulevskaya A. V. Chichibabin amination of 1,3-dimethylumazine / A. V. Gulevskaya, A. F. Pozharskii, L. V. Lomachenkova // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1990. – Vol. 26. – № 11. – Pp. 1316-1317.
138. Oxidative alkylamination of azinones as a direct route to aminoazinones: study of some condensed diazinones / A. V. Gulevskaya, O. N. Burov, A. F. Pozharskii [et al.] // *Tetrahedron*. – 2008. – Vol. 64. – № 4. – Pp. 696-707.
139. Gulevskaya A. V. First instance of nucleophilic substitution of the hydrogen atom in the 6 position of the lumazine system. Synthesis of 6-alkylamino-1,3-dimethylumazines / A. V. Gulevskaya, A. F. Pozharskii, V. V. Kuz'menko // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1991. – Vol. 27. – № 6. – Pp. 675-675.
140. Pteridines. XXXVI. Syntheses of xanthopterin and isoxanthopterin. Application of N-oxide chemistry to highly functionalized pyrazines and pteridines / E. C. Taylor, R. F. Abdulla, K. Tanaka, P. A. Jacobi // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1975. – Vol. 40. – № 16. – Pp. 2341-2347.
141. Taylor E. C. Pteridines. 43. A facile synthesis of 6-chloropterin and 2,4-diamino-6-chloropteridine / E. C. Taylor, R. Kobylecki // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1978. – Vol. 43. – № 4. – Pp. 680-683.
142. Steinlin T. Synthesis and Reactivity in [3+2] Cycloadditions of Isoxanthopterin *N*(5)-Oxides - A New Synthesis of 6-Substituted Pteridinediones / T. Steinlin, T. Sonati, A. Vasella // *Helvetica Chimica Acta*. – 2008. – Vol. 91. – № 10. – Pp. 1879-1887.
143. Makosza M. Vicarious nucleophilic substitution of hydrogen / M. Makosza, J. Winiarski // *Accounts of Chemical Research*. – 1987. – Vol. 20. – № 8. – Pp. 282-289.
144. Małosza M. Nucleophilic substitution of hydrogen in electron-deficient arenes, a general process of great practical value / M. Małosza // *Chemical Society Reviews*. – 2010. – Vol. 39. – № 8. – Pp. 2855-2868.
145. Małosza M. Vicarious nucleophilic Substitution of Hydrogen in Pteridine derivatives / M. Małosza, S. Ostrowski // *Journal für Praktische Chemie*. – 1988. – Vol. 330. – № 5. – Pp. 789-794.
146. Armengol M. Synthesis of thieno[2,3-*b*]quinoxalines from 2-haloquinoxalines / M. Armengol, J. A. Joule // *Journal of the Chemical Society. Perkin Transactions 1*. – 2001. – № 2. – Pp. 154-158.
147. Guerret P. An investigation of the minimal structural conditions for the Dimroth-type rearrangement in the polyazaindolizine series / P. Guerret, R. Jacquier, G. Maury // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1971. – Vol. 8. – № 4. – Pp. 643-650.

148. Synthesis of New [1,2,4]Triazolo[1,5-*a*]pyrimidine Derivatives: Reactivity of 3-Amino[1,2,4]triazole towards Enaminonitriles and Enaminones: 1,2,4-Triazolo[1,5-*a*]pyrimidines / A. Alnajjar, M. M. Abdelkhalik, M. A. Raslan [et al.] // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2018. – Vol. 55. – № 7. – Pp. 1804-1808.
149. Insights on the binding ability of a new adenine analog: 7-amine-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine. Synthesis and magnetic study of the first copper(II) complexes / A. B. Caballero, A. Rodríguez-Diéguez, I. Vidal [et al.] // *Dalton Transactions*. – 2012. – Vol. 41. – № 6. – Pp. 1755-1764.
150. NMR Determination of the Structure of Azolopyrimidines Produced from Reaction of Bidentate Electrophiles and Aminoazoles / H. M. E. Hassaneen, H. M. Hassaneen, S. F. M. Khiry, R. M. Pagni // *Zeitschrift für Naturforschung B*. – 2008. – Vol. 63. – № 2. – Pp. 217-222.
151. Salaheldin A. M. Studies with Enamines: Route to Aminoazolopyrimidines and Arylazoazolopyrimidines / A. M. Salaheldin, K. S. Khairou // *Zeitschrift für Naturforschung B*. – 2013. – Vol. 68. – № 2. – Pp. 175-181.
152. Rene L. A One Pot Synthesis of β -Cyanoenamines / L. Rene, J. Poncet, G. Auzou // *Synthesis*. – 1986. – Vol. 1986. – № 5. – Pp. 419-420.
153. Makisumi Y. Synthesis of Potential Anticancer Agents. VII. 6-Nitro- and 6-Amino-*s*-triazolo[2,3-*a*]pyrimidines. / Y. Makisumi // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 1961. – Vol. 9. – № 11. – Pp. 873-877.
154. Pyrazolo[1,5-*a*]Pyrimidine: Synthesis and Regiospecific Electrophilic Substitution in the Pyrazole and/or Pyrimidine Rings / B. M. Lynch, M. A. Khan, S. C. Sharma, H. C. Teo // *Canadian Journal of Chemistry*. – 1975. – Vol. 53. – № 1. – Pp. 119-124.
155. Huppertz J. Systemic Fungicides. The Synthesis of Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine Analogues of Carboxin / J. Huppertz // *Australian Journal of Chemistry*. – 1985. – Vol. 38. – № 1. – Pp. 221-230.
156. 6-(Aryldiazenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines as Strategic Intermediates for the Synthesis of Pyrazolo[5,1-*b*]purines / J.-C. Castillo, D. Estupiñan, M. Nogueras [et al.] // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2016. – Vol. 81. – № 24. – Pp. 12364-12373.
157. Synthesis and chemical reactivity of 3-oxo-2-arylhydrazono-propanenitriles / S. O. Abdallah, N. H. Metwally, H. F. Anwar, M. H. Elnagdi // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2005. – Vol. 42. – № 5. – Pp. 781-786.
158. Yao H. Cheng. Azo-Hydrazone Conversion. I. The Japp-Klingemann Reaction / H. Cheng. Yao, Paul. Resnick // *Journal of the American Chemical Society*. – 1962. – Vol. 84. – № 18. – Pp. 3514-3517.
159. Nineham A. W. The Chemistry of Formazans and Tetrazolium Salts / A. W. Nineham // *Chemical Reviews*. – 1955. – Vol. 55. – № 2. – Pp. 355-483.

160. 8-Alkyl[1,2,4]Triazolo[5,1-*b*]Purines / K. V. Savateev, E. N. Ulomsky, S. S. Borisov [et al.] // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2014. – Vol. 50. – № 6. – Pp. 880-887.
161. Sheikhi-Mohammareh S. An Alternative Regioselective Approach for the Synthesis of Highly Functionalized Derivatives of Pyrazolo[5,1-*b*]purine Scaffold: Regioselective Synthesis of Pyrazolo[5,1*b*]purine Derivatives / S. Sheikhi-Mohammareh, A. Shiri // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2018. – Vol. 55. – № 9. – Pp. 2055-2060.
162. Synthesis of (MeO)₂BnC₇₀: Regiochemistry of 2-fold Additions to C₇₀ with Addends That Are Preferential for Ortho Addition and Capable of Para Addition / F. G. He, Z. J. Li, W. W. Yang, X. Gao // *Journal of Organic Chemistry*. – 2018. – Vol. 83. – № 22. – Pp. 13716-13725.
163. Functionalization of metallabenzenes through nucleophilic aromatic substitution of hydrogen / G. R. Clark, L. A. Ferguson, A. E. McIntosh [et al.] // *Journal of the American Chemical Society*. – 2010. – Vol. 132. – № 38. – Pp. 13443-13452.
164. Condensed Fukui function predicts innate C-H radical functionalization sites on multi-nitrogen containing fused arenes / Y. Ma, J. Liang, D. Zhao [et al.] // *RSC Advances*. – 2014. – Vol. 4. – № 33. – Pp. 17262-17264.
165. The Inverse Demand Oxa-Diels-Alder Reaction of Resorcinarenes: An Experimental and Theoretical Analysis of Regioselectivity and Diastereoselectivity / K. Stefańska, H. Jędrzejewska, M. Wierzbicki [et al.] // *Journal of Organic Chemistry*. – 2016. – Vol. 81. – № 14. – Pp. 6018-6025.
166. Electrochemical Considerations for Determining Absolute Frontier Orbital Energy Levels of Conjugated Polymers for Solar Cell Applications / C. M. Cardona, W. Li, A. E. Kaifer [et al.] // *Advanced Materials*. – 2011. – Vol. 23. – № 20. – Pp. 2367-2371.
167. Valeur B. *Molecular Fluorescence: Principles and Applications* / B. Valeur, M. N. Berberan-Santos. – 2 ed. – Weinheim : Wiley, 2012. – 569 p.
168. Triplet-state photoexcitations of oligothiophene films and solutions / R. A. J. Janssen, L. Smilowitz, N. S. Sariciftci, D. Moses // *The Journal of Chemical Physics*. – 1994. – Vol. 101. – № 3. – Pp. 1787-1798.
169. Thiophene-diazine molecular semiconductors: Synthesis, structural, electrochemical, optical, and electronic structural properties; Implementation in organic field-effect transistors / R. P. Ortiz, J. Casado, V. Hernández [et al.] // *Chemistry - A European Journal*. – 2009. – Vol. 15. – № 20. – Pp. 5023-5039.
170. Organic field-effect transistors based on heterocyclic co-oligomers containing a pyrazine ring / T. Kojima, J. I. Nishida, S. Tokito [et al.] // *Chemical Communications*. – 2007. – № 14. – Pp. 1430-1432.

171. Temperature controlled condensation of nitriles: Efficient and convenient synthesis of β -enamionitriles, 4-aminopyrimidines and 4-amidinopyrimidines in one system / Y. Li, Y. Zhu, S. Xiang [et al.] // *RSC Advances*. – 2020. – Vol. 10. – № 11. – Pp. 6576-6583.
172. *Advances in molecular spectroscopy: proceedings of the IVth International Meeting on Molecular spectroscopy : Volume 2* / ed. A. Mangini. – New York : Macmillan Company, 1962. – 494 p.
173. Hybridization and de-hybridization between the locally-excited (LE) state and the charge-transfer (CT) state: A combined experimental and theoretical study / Y. Gao, S. Zhang, Y. Pan [et al.] // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2016. – Vol. 18. – № 35. – Pp. 24176-24184.
174. Photophysics and electrochemistry of quinoxaline chromophores decorated with thiophene or furane subunits / G. Angulo, J. Dobkowski, A. Kapturkiewicz, K. MacIolek // *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. – 2010. – Vol. 213. – № 2-3. – Pp. 101-106.
175. *Standardization and Quality Assurance in Fluorescence Measurements I: Techniques* : Springer Series on Fluorescence. Vol. 5. *Standardization and Quality Assurance in Fluorescence Measurements I* / ed. U. Resch-Genger. – Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, 2008. – 496 p.
176. Ultrafast Charge Generation Pathways in Photovoltaic Blends Based on Novel Star-Shaped Conjugated Molecules / O. V. Kozlov, Y. N. Luponosov, S. A. Ponomarenko [et al.] // *Advanced Energy Materials*. – 2015. – Vol. 5. – № 7. – Pp. 1401657.
177. Bredas J.-L. Mind the gap! / J.-L. Bredas // *Mater. Horiz.* – 2014. – Vol. 1. – № 1. – Pp. 17-19.
178. Marenich A. V. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions / A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar // *The Journal of Physical Chemistry B*. – 2009. – Vol. 113. – № 18. – Pp. 6378-6396.
179. *Principles of Fluorescence Spectroscopy* / ed. J. R. Lakowicz. – Boston, MA : Springer US, 2006. – 954 p.
180. Kelly R. J. Review of Safety Guidelines for Peroxidizable Organic Chemicals / R. J. Kelly // *Chemical Health & Safety*. – 1996. – Vol. 3. – № 5. – Pp. 28-36.
181. Mair R. D. Determination of Organic Peroxides by Iodine Liberation Procedures. / R. D. Mair, A. J. Graupner // *Analytical Chemistry*. – 1964. – Vol. 36. – № 1. – Pp. 194-204.
182. Luminescent push-pull triphenylamine-based molecules end-capped with various electron-withdrawing groups: Synthesis and properties / D. O. Balakirev, A. N. Solodukhin, S. M. Peregudova [et al.] // *Dyes and Pigments*. – 2022. – Vol. 208. – Pp. 110777.

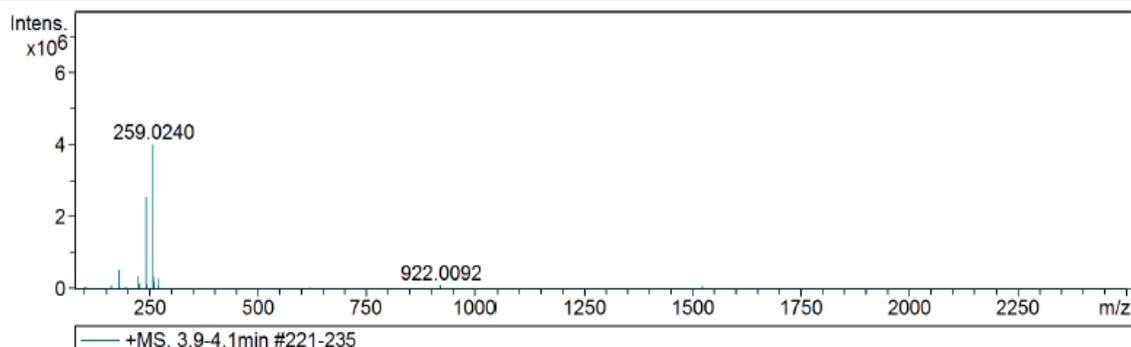
183. Small D- π -A- π -D organic dyes for near-infrared emitting OLEDs with excellent external quantum efficiency / V. M. Korshunov, T. N. Chmovzh, A. Y. Freidzon [et al.] // *Dyes and Pigments*. – 2022. – Vol. 208. – Pp. 110860.
184. Isoindigo-based aza-BODIPY small molecule for N-type organic field-effect transistors / D. Liang, J. Li, S. Cui [et al.] // *Dyes and Pigments*. – 2022. – Vol. 208. – Pp. 110743.
185. Kwee S. Electrochemistry of some substituted pteridines / S. Kwee, H. Lund // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 1973. – Vol. 297. – № 2. – Pp. 285-296.
186. He R.-X. Cyclic voltammetry and voltabsorptometry studies of redox mechanism of lumazine / R.-X. He, D.-W. Zha // *Journal of Electroanalytical Chemistry*. – 2017. – Vol. 791. – Pp. 103-108.
187. Synthesis, photophysical and nonlinear optical properties of [1,2,5]oxadiazolo[3,4-*b*]pyrazine-based linear push-pull systems / E. V. Verbitskiy, S. Achelle, F. Bureš [et al.] // *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. – 2021. – Vol. 404. – Pp. 112900.
188. Bange S. Charge mobility determination by current extraction under linear increasing voltages: Case of nonequilibrium charges and field-dependent mobilities / S. Bange, M. Schubert, D. Neher // *Physical Review B*. – 2010. – Vol. 81. – № 3. – Pp. 035209.
189. Troisi A. Charge transport in high mobility molecular semiconductors: classical models and new theories / A. Troisi // *Chemical Society Reviews*. – 2011. – Vol. 40. – № 5. – Pp. 2347.
190. An Electron Acceptor Challenging Fullerenes for Efficient Polymer Solar Cells / Y. Lin, J. Wang, Z.-G. Zhang [et al.] // *Advanced Materials*. – 2015. – Vol. 27. – № 7. – Pp. 1170-1174.
191. Single-Junction Organic Solar Cell with over 15% Efficiency Using Fused-Ring Acceptor with Electron-Deficient Core / J. Yuan, Y. Zhang, L. Zhou [et al.] // *Joule*. – 2019. – Vol. 3. – № 4. – Pp. 1140-1151.
192. Altering alkyl-chains branching positions for boosting the performance of small-molecule acceptors for highly efficient nonfullerene organic solar cells / Z. Luo, R. Sun, C. Zhong [et al.] // *Science China Chemistry*. – 2020. – Vol. 63. – № 3. – Pp. 361-369.
193. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / ред. А. Н. Миронов. – Москва : Гриф и К, 2012. – 944 с.
194. Comparison of colorimetric, fluorometric, and visual methods for determining anti-influenza (H1N1 and H3N2) virus activities and toxicities of compounds / D. F. Smee, A. C. Morrison, D. L. Barnard, R. W. Sidwell // *Journal of Virological Methods*. – 2002. – Vol. 106. – № 1. – Pp. 71-79.
195. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program / O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea [et al.] // *Journal of Applied Crystallography*. – 2009. – Vol. 42. – № 2. – Pp. 339-341.

196. Sheldrick G. M. SHELXT – Integrated space-group and crystal-structure determination / G. M. Sheldrick, IUCr // *Acta Crystallographica Section A: Foundations and Advances*. – 2015. – Vol. 71. – № 1. – Pp. 3-8.
197. Neese F. Software update: The ORCA program system—Version 5.0 / F. Neese // *WIREs Computational Molecular Science*. – 2022. – Vol. 12. – № 5. – Pp. 1-15.
198. Kim K. Comparison of Density Functional and MP2 Calculations on the Water Monomer and Dimer / K. Kim, K. D. Jordan // *The Journal of Physical Chemistry*. – 1994. – Vol. 98. – № 40. – Pp. 10089-10094.
199. Self-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions / R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople // *The Journal of Chemical Physics*. – 1980. – Vol. 72. – № 1. – Pp. 650-654.
200. Weigend F. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy / F. Weigend, R. Ahlrichs // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2005. – Vol. 7. – № 18. – Pp. 3297.
201. Grimme S. Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory / S. Grimme, S. Ehrlich, L. Goerigk // *Journal of Computational Chemistry*. – 2011. – Vol. 32. – № 7. – Pp. 1456-1465.
202. Hole mobility in thieno[3,2-b]thiophene oligomers / V. V. Malov, T. Ghosh, V. C. Nair [et al.] // *Mendeleev Communications*. – 2019. – Vol. 29. – № 2. – Pp. 218-219.
203. Benzimidazoazapurines: Design, Synthesis, and Photophysical Study / V. V. Fedotov, E. N. Ulomsky, N. P. Belskaya [et al.] // *Journal of Organic Chemistry*. – 2021. – Vol. 86. – № 12. – Pp. 8319-8332.

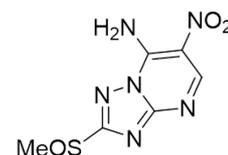
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. МАСС-СПЕКТРЫ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ.

Acquisition Parameter

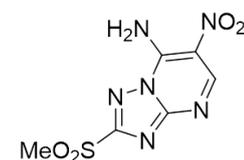
Source Type	APCI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	3.0 Bar
Focus	Active	Set Capillary	5000 V	Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	80 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	3.0 l/min
Scan End	2500 m/z	Set Charging Voltage	2000 V	Set Divert Valve	Source
		Set Corona	5000 nA	Set APCI Heater	400 °C



#	m/z	Res.	S/N	I	I%	FWHM
1	102.0914	16196	52148.4	55625	1.4	0.0063
2	105.0336	16302	30791.4	32844	0.8	0.0064
3	163.0276	16784	83694.7	89274	2.2	0.0097
4	181.0461	21702	506353.2	540110	13.5	0.0083
5	182.0473	13573	36811.6	39266	1.0	0.0134
6	183.0792	16839	20302.1	21656	0.5	0.0109
7	195.0790	17294	37627.7	40136	1.0	0.0113
8	197.0408	17563	36698.3	39145	1.0	0.0112
9	214.0388	16327	21975.8	23441	0.6	0.0131
10	225.0186	20211	325523.5	347225	8.7	0.0111
11	226.0205	14458	29086.9	31026	0.8	0.0156
12	227.0328	15319	35150.4	37494	0.9	0.0148
13	228.0061	16175	122341.7	130498	3.3	0.0141
14	243.0300	27787	2382363.3	2541188	63.7	0.0087
15	243.1167	14795	61393.4	65486	1.6	0.0164
16	244.0313	17080	213362.8	227587	5.7	0.0143
17	245.0262	15477	113580.7	121153	3.0	0.0158
18	259.0240	32412	3738304.0	3987525	100.0	0.0080
19	259.0578	8513	45098.0	48105	1.2	0.0304
20	260.0257	19255	301426.5	321522	8.1	0.0135
21	261.0211	16474	173130.6	184673	4.6	0.0158
22	271.1111	20120	255598.0	272638	6.8	0.0135
23	272.1146	18639	61372.4	65464	1.6	0.0146
24	273.1252	16302	26366.5	28124	0.7	0.0168
25	622.0287	19787	35859.0	38250	1.0	0.0314
26	922.0092	20554	75634.6	80677	2.0	0.0449
27	1521.9705	20399	64908.6	69236	1.7	0.0746
28	2121.9340	18735	22187.5	23667	0.6	0.1133



Chemical Formula: C₆H₆N₆O₃S
 Exact Mass: 242,0222
 [M+H]⁺ 243.0295

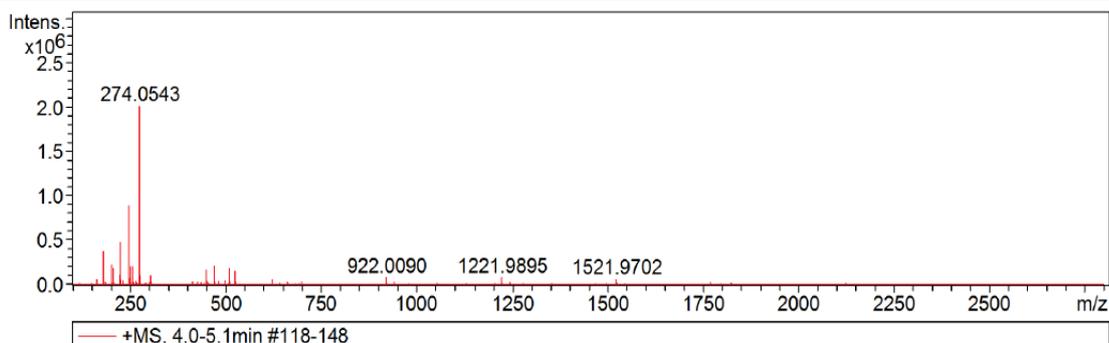


Chemical Formula: C₆H₆N₆O₄S
 Exact Mass: 258,0171
 [M+H]⁺ 259.0244

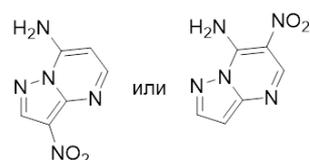
Рисунок 1 – Масс-спектр смеси продуктов нитрования соединения **3b**

Acquisition Parameter

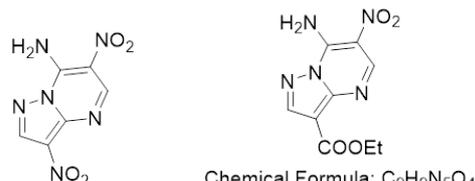
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	100 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	3.0 l/min
Scan End	2800 m/z	Set Charging Voltage	2000 V	Set Divert Valve	Source
		Set Corona	0 nA	Set APCI Heater	0 °C



#	m/z	Res.	S/N	I	I %	FWHM
1	163.0481	10631	87331.6	59160	3.0	0.0153
2	180.0508	10874	564574.9	382454	19.1	0.0166
3	202.0328	11612	338435.0	229262	11.5	0.0174
4	206.0303	11529	274667.8	186065	9.3	0.0179
5	224.0412	11759	168103.0	113876	5.7	0.0191
6	225.0367	11226	717191.1	485839	24.3	0.0200
7	225.1958	11560	541816.8	367037	18.4	0.0195
8	226.1988	11595	83853.5	56804	2.8	0.0195
9	231.0446	11791	72746.6	49280	2.5	0.0196
10	247.0183	12402	1317331.4	892386	44.7	0.0199
11	247.1772	13141	146160.3	99012	5.0	0.0188
12	248.0201	12434	112532.9	76232	3.8	0.0199
13	252.0722	13197	312344.1	211588	10.6	0.0191
14	258.0803	13176	316536.3	214428	10.7	0.0196
15	274.0543	12964	2950292.8	1998585	100.0	0.0211
16	275.0567	13100	346319.6	234604	11.7	0.0210
17	276.0908	13383	152182.2	103091	5.2	0.0206
18	304.2990	14114	157182.4	106478	5.3	0.0216
19	449.3606	13315	249415.0	168959	8.5	0.0337
20	450.3641	13168	71171.2	48213	2.4	0.0342
21	471.0479	15317	328174.5	222312	11.1	0.0308
22	498.2427	15525	70822.8	47977	2.4	0.0321
23	509.1459	15461	282390.5	191297	9.6	0.0329
24	525.1195	15778	220687.3	149498	7.5	0.0333
25	622.0288	16247	89154.1	60395	3.0	0.0383
26	922.0090	17165	119175.9	80732	4.0	0.0537
27	1221.9895	18081	125693.3	85147	4.3	0.0676
28	1521.9702	18167	90714.7	61452	3.1	0.0838

Chemical Formula: C₆H₅N₅O₂

Exact Mass: 179.0443

[M+H]⁺ 180.0516[M+Na]⁺ 202.0335Chemical Formula: C₆H₄N₆O₄

Exact Mass: 224,0294

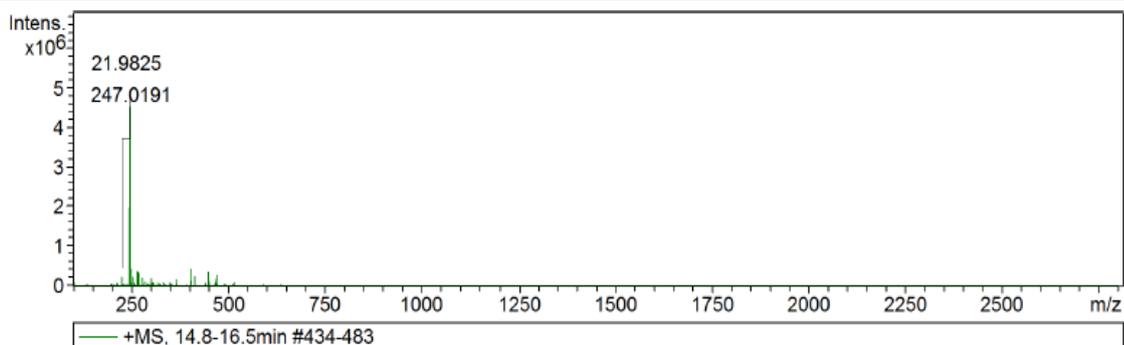
[M+H]⁺ 225.0367[M+Na]⁺ 247.0186Chemical Formula: C₉H₉N₅O₄

Exact Mass: 251,0655

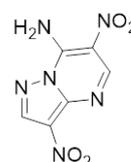
[M+H]⁺ 252.0727[M+Li]⁺ 258.0809[M+Na]⁺ 274.0547**Рисунок 2** – Масс-спектр продукта **7**, полученного нитрованием **3g**

Acquisition Parameter

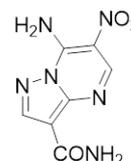
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	100 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	3.0 l/min
Scan End	2800 m/z	Set Charging Voltage	2000 V	Set Divert Valve	Source
		Set Corona	0 nA	Set APCI Heater	0 °C



#	m/z	Res.	S/N	I	I %	FWHM
1	101.0038	14892	47200.4	84017	1.9	0.0068
2	225.0366	17423	120249.4	214044	4.8	0.0129
3	225.1958	17407	91706.0	163237	3.6	0.0129
4	245.0399	22885	1109815.4	1975471	43.9	0.0107
5	246.0405	13755	104592.3	186174	4.1	0.0179
6	247.0191	27860	2525651.3	4495659	100.0	0.0089
7	247.1780	20980	450073.6	801131	17.8	0.0118
8	248.0215	17566	232151.7	413230	9.2	0.0141
9	248.1807	16696	66899.7	119081	2.6	0.0149
10	255.1562	18462	124119.6	220933	4.9	0.0138
11	265.0289	19814	197870.3	352209	7.8	0.0134
12	265.1873	16691	54957.0	97823	2.2	0.0159
13	268.0049	19349	181672.4	323377	7.2	0.0139
14	269.0008	18233	147647.3	262812	5.8	0.0148
15	277.0391	18622	111673.6	198779	4.4	0.0149
16	285.1669	18487	53791.6	95749	2.1	0.0154
17	301.1404	18914	102804.0	182991	4.1	0.0159
18	305.2080	18934	44277.7	78814	1.8	0.0161
19	333.2393	18791	47135.9	83902	1.9	0.0177
20	365.1052	19221	85009.3	151317	3.4	0.0190
21	403.3678	21876	232350.1	413583	9.2	0.0184
22	404.3709	19105	66678.2	118687	2.6	0.0212
23	413.2655	19920	133096.4	236912	5.3	0.0207
24	449.3595	20351	192495.5	342642	7.6	0.0221
25	450.3629	18698	56051.0	99771	2.2	0.0241
26	467.0890	19089	46634.8	83010	1.8	0.0245
27	469.0682	19497	92407.0	164484	3.7	0.0241
28	471.0476	19895	149155.0	265496	5.9	0.0237

Chemical Formula: C₆H₄N₆O₄

Exact Mass: 224,0294

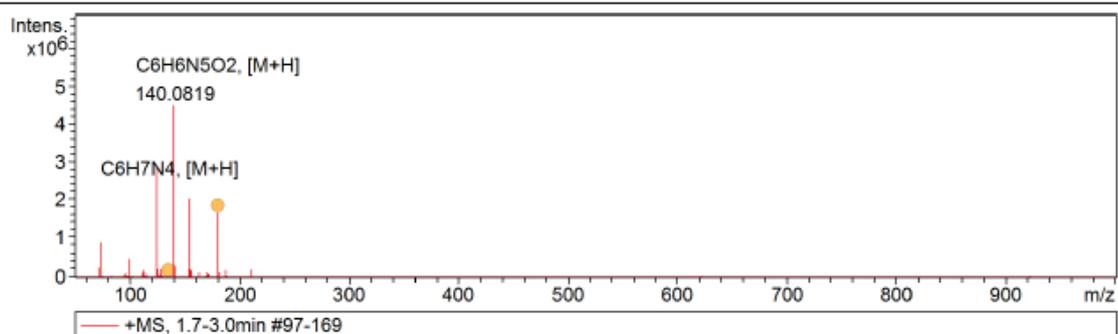
[M+H]⁺ 225.0367[M+Na]⁺ 247.0186Chemical Formula: C₇H₆N₆O₃

Exact Mass: 222,0501

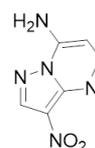
[M+H]⁺ 223.0574[M+Na]⁺ 245.0394**Рисунок 3** – Масс-спектр продукта **7**, полученного нитрованием **3h**

Acquisition Parameter

Source Type	APCI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	3.0 Bar
Focus	Active	Set Capillary	5000 V	Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	3.0 l/min
Scan End	1600 m/z	Set Charging Voltage	2000 V	Set Divert Valve	Source
		Set Corona	5000 nA	Set APCI Heater	400 °C



#	m/z	Res.	S/N	I	I %	FWHM
1	72.0456	14374	1187931.0	227822	5.1	0.0050
2	74.0614	16436	4538495.5	870396	19.4	0.0045
3	95.0611	15582	262788.8	50398	1.1	0.0061
4	96.0687	15316	382570.6	73370	1.6	0.0063
5	99.0560	16592	2529146.5	485042	10.8	0.0060
6	111.0555	15744	463642.5	88918	2.0	0.0071
7	112.0631	15615	387874.3	74387	1.7	0.0072
8	112.0871	16346	907603.0	174061	3.9	0.0069
9	113.0710	15912	635191.7	121818	2.7	0.0071
10	115.0866	15881	255195.0	48942	1.1	0.0072
11	124.0871	21184	15059612.0	2888145	64.4	0.0059
12	125.0896	16075	1016163.4	194881	4.3	0.0078
13	127.0863	16837	253256.4	48570	1.1	0.0075
14	128.0816	17522	937270.4	179750	4.0	0.0073
15	140.0819	23556	23372296.0	4482358	100.0	0.0059
16	141.0844	16534	1451650.8	278399	6.2	0.0085
17	154.0975	22250	10486515.0	2011112	44.9	0.0069
18	155.1015	14419	1046820.8	200760	4.5	0.0108
19	156.0763	17946	664366.1	127413	2.8	0.0087
20	156.1124	17152	819790.9	157220	3.5	0.0091
21	163.0485	18103	582412.4	111696	2.5	0.0090
22	170.0920	18042	542256.1	103994	2.3	0.0094
23	171.0993	16799	327221.1	62755	1.4	0.0102
24	172.1072	17115	283416.3	54354	1.2	0.0101
25	180.0519	22274	8685522.0	1665717	37.2	0.0081
26	181.0537	15730	596948.9	114483	2.6	0.0115
27	187.0946	18800	917531.3	175965	3.9	0.0100
28	210.0842	19434	988783.0	189630	4.2	0.0108

Chemical Formula: C₆H₅N₅O₂

Exact Mass: 179.0443

[M+H]⁺ 180.0516[M+Na]⁺ 202.0335

Рисунок 4 – Масс-спектр соединения 8

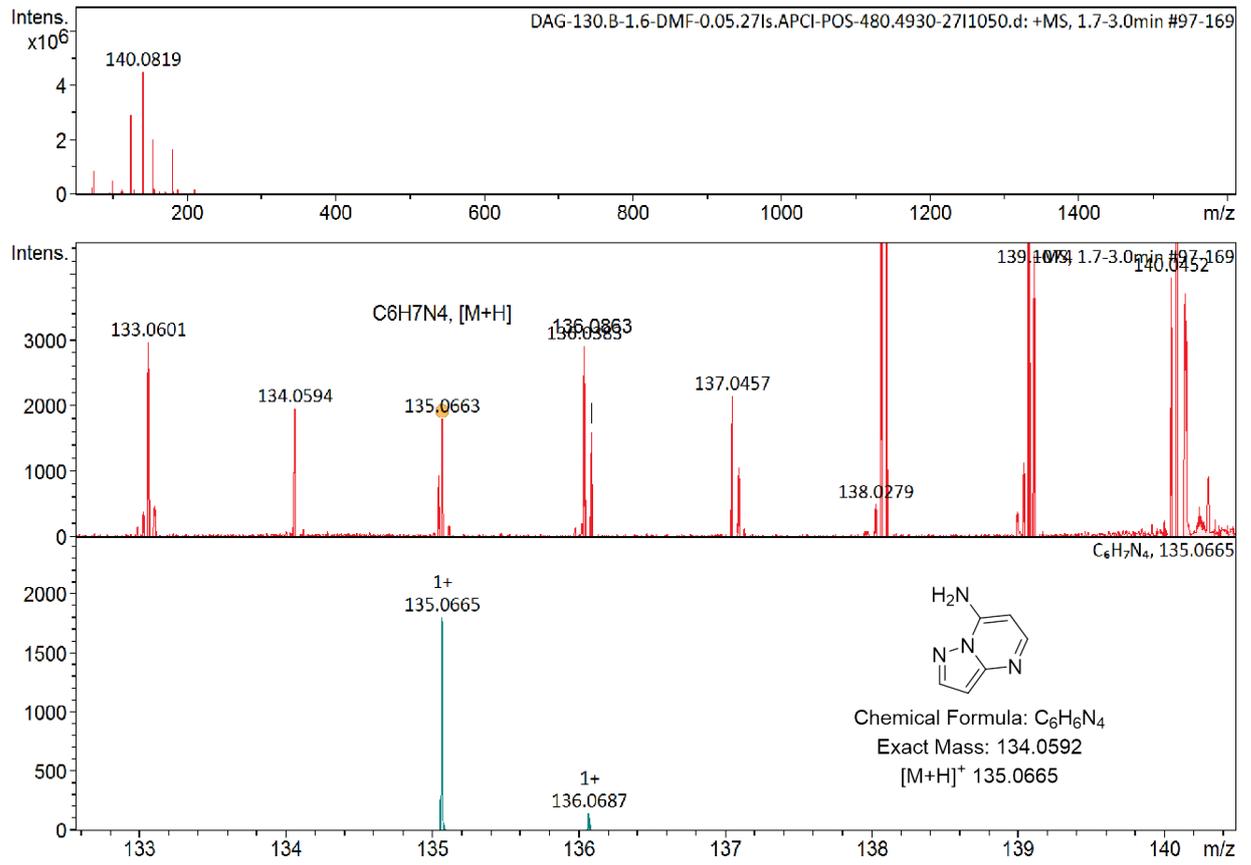
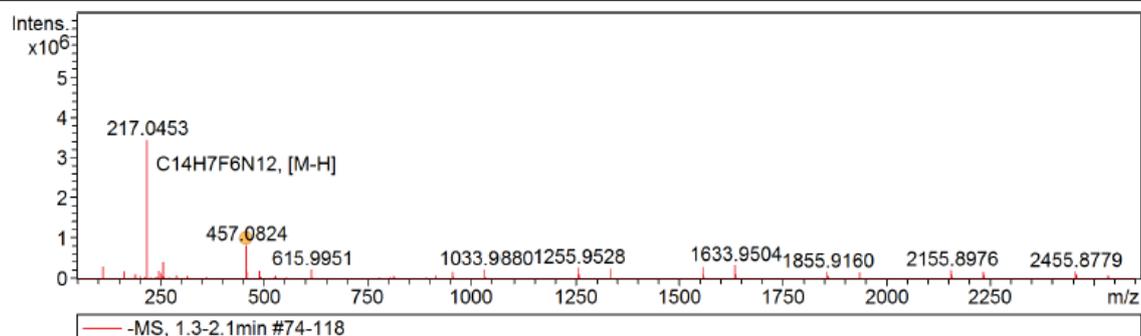


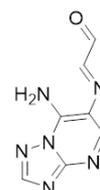
Рисунок 5 – Масс-спектр соединения **8** (корреляция с смоделированным пиком).

Acquisition Parameter

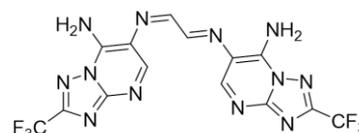
Source Type	ESI	Ion Polarity	Negative	Set Nebulizer	0.2 Bar
Focus	Active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-100 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	2600 m/z	Set Charging Voltage	2000 V	Set Divert Valve	Source
		Set Corona	0 nA	Set APCI Heater	0 °C



#	m/z	Res.	S/N	I	I%	FWHM
1	112.9854	14886	547712.1	292113	8.5	0.0076
2	163.0233	16398	341552.9	182162	5.3	0.0099
3	190.0341	16455	189424.2	101026	2.9	0.0115
4	217.0453	27657	6429411.0	3429019	100.0	0.0078
5	218.0470	16269	453293.0	241756	7.1	0.0134
6	247.0197	17414	355348.0	189519	5.5	0.0142
7	253.0221	17115	262740.3	140128	4.1	0.0148
8	257.0405	19847	744633.4	397138	11.6	0.0130
9	457.0824	26892	1557057.9	830431	24.2	0.0170
10	458.0842	18500	294636.9	157140	4.6	0.0248
11	489.1085	19972	373899.9	199413	5.8	0.0245
12	615.9951	20781	405925.3	216494	6.3	0.0296
13	955.9718	19576	316017.1	168542	4.9	0.0488
14	1033.9880	20472	421044.8	224557	6.5	0.0505
15	1255.9528	20296	510913.8	272487	7.9	0.0619
16	1257.9513	19682	189134.5	100872	2.9	0.0639
17	1333.9692	19549	431907.2	230351	6.7	0.0682
18	1555.9339	20098	523464.2	279181	8.1	0.0774
19	1557.9333	18969	204285.4	108952	3.2	0.0821
20	1633.9504	20616	612611.8	326726	9.5	0.0793
21	1634.9536	19422	224984.2	119992	3.5	0.0842
22	1855.9160	18903	301041.2	160555	4.7	0.0982
23	1933.9326	18756	277787.3	148153	4.3	0.1031
24	2155.8976	18581	390946.8	208505	6.1	0.1160
25	2156.9008	18872	183981.3	98123	2.9	0.1143
26	2233.9140	18368	305039.1	162688	4.7	0.1216
27	2455.8779	18550	340413.6	181554	5.3	0.1324
28	2456.8817	18755	180794.4	96424	2.8	0.1310



Chemical Formula: C₇H₆N₆O
 Exact Mass: 190.0603
 [M-H]⁻ 257.0404

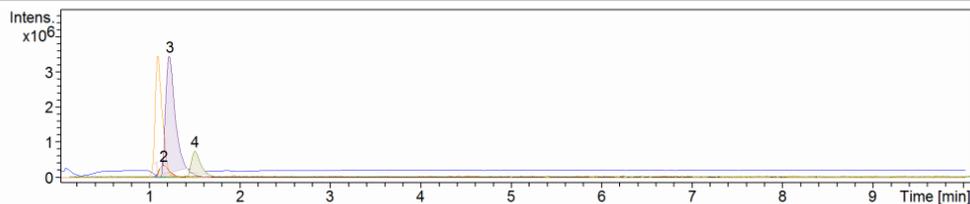


Chemical Formula: C₁₄H₈F₆N₁₂
 Exact Mass: 458.0899
 [M-H]⁻ 457.0826

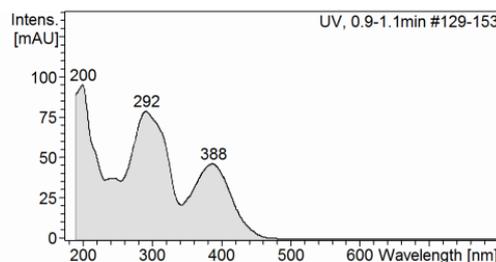
Рисунок 6 – Данные масс-спектра для реакционной смеси соединения **10c** с глиоксалем в отсутствие кислотного катализа

Acquisition Parameter

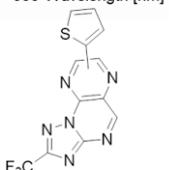
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	4.0 Bar
Focus	Active	Set Capillary	3500 V	Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	8.0 l/min
Scan End	1300 m/z	Set Charging Voltage	2000 V	Set Divert Valve	Waste
		Set Corona	0 nA	Set APCI Heater	0 °C



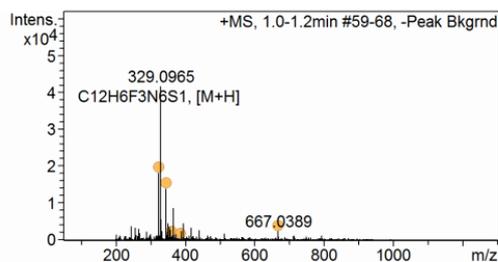
#	RT [min]	Area	Int. Type	I	S/N	Chromatogram	Max. m/z	FWHM [min]
1	1.1	237840	Manual	55039	102.8	EIC C12H5F3N6S [M+H, M+NH4, M+Na, M+K] ⁺ (323.0321; 340.0587; 345.0141; 360.9880)±0.05 All MS	329.0965	
2	1.2	2799047	Manual	352057	838.5	EIC C16H7F3N6S2 [M+H, M+NH4, M+Na, M+K] ⁺ (405.0198; 422.0464; 427.0018; 442.9757)±0.05 All MS	225.1960	
3	1.2	23062924	Manual	3423733	5439.4	EIC 225.1961±0.02 +All MS	225.1960	
4	1.5	3829231	Manual	755082	3456.0	EIC 449.3596±0.02 +All MS	449.3597	

Cmpd 1, 1.1 min

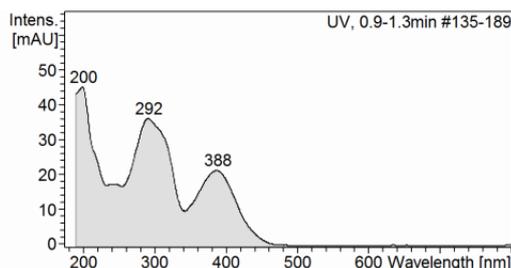
#	Wavelength	Intensity
0	200	94.6
1	292	78.5
2	388	46.2



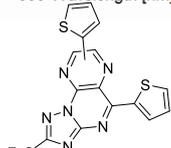
Chemical Formula: C₁₂H₅F₃N₆S
 Exact Mass: 322.0249
 323.0321 [M + H]⁺
 329.0403 [M + Li]⁺
 340.0587 [M + NH₄]⁺
 345.0141 [M + Na]⁺



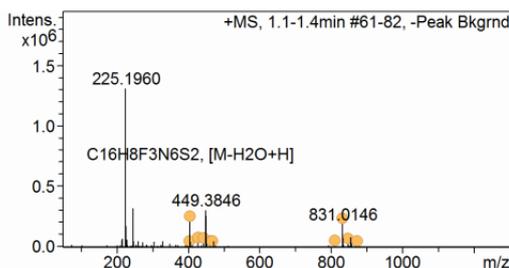
#	m/z	Res.	S/N	I	I %	FWHM
1	245.1003	16183	1636078.1	3757	9.1	0.0151
2	323.0317	20034	7875129.0	18085	43.6	0.0161
3	323.1462	19486	1531135.6	3516	8.5	0.0166
4	329.0965	20932	18059312.0	41472	100.0	0.0157
5	330.0998	18326	2435749.5	5594	13.5	0.0180
6	345.0137	19715	6065219.0	13928	33.6	0.0175
7	351.0779	20322	1933152.5	4439	10.7	0.0173
8	355.2832	18465	1550870.3	3561	8.6	0.0192
9	367.0578	20918	3831507.8	8799	21.2	0.0175
10	395.0530	20452	1953070.8	4485	10.8	0.0193

Cmpd 2, 1.2 min

#	Wavelength	Intensity
0	200	45.0
1	292	36.0
2	388	21.3



Chemical Formula: C₁₆H₇F₃N₆S₂
 Exact Mass: 404.01
 405.0198 [M + H]⁺
 411.0280 [M + Li]⁺
 422.0464 [M + NH₄]⁺
 427.0018 [M + Na]⁺

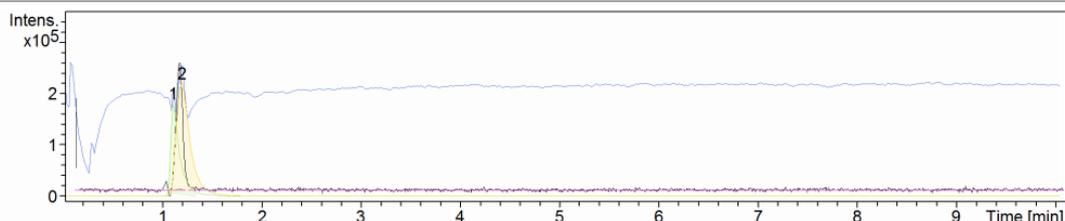


#	m/z	Res.	S/N	I	I %	FWHM
1	225.1960	29930	54799412.0	1301032	100.0	0.0075
2	226.1990	22646	7163310.0	170069	13.1	0.0100
3	247.1777	25130	13441814.0	319132	24.5	0.0098
4	405.0195	23176	8671651.0	205880	15.8	0.0175
5	449.3846	30749	12746098.0	302614	23.3	0.0146
6	450.0776	25840	10858975.0	257811	19.8	0.0174
7	450.3874	23865	3658351.8	86856	6.7	0.0189
8	831.0146	29074	7963924.5	189077	14.5	0.0286
9	832.0166	24414	3238504.8	76888	5.9	0.0341
10	854.0902	24938	3269605.5	77626	6.0	0.0342

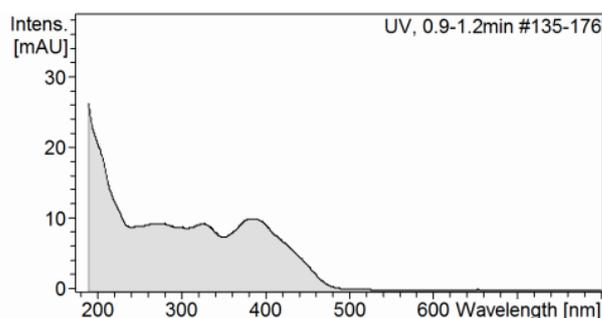
Рисунок 7 – Данные масс-спектра смеси продуктов 22 и 23

Acquisition Parameter

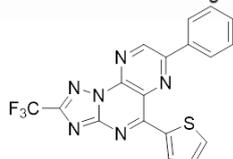
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Active	Set Capillary	3500 V	Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1300 m/z	Set Charging Voltage	2000 V	Set Divert Valve	Source
		Set Corona	0 nA	Set APCI Heater	0 °C



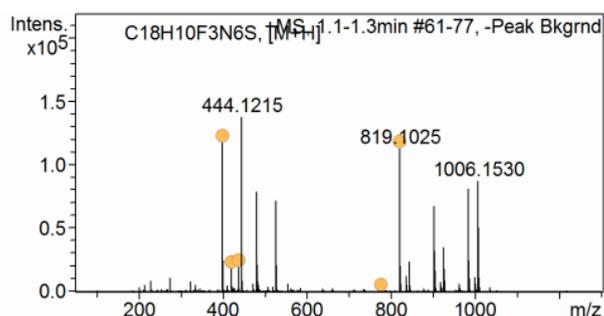
#	RT [min]	Area	Int. Type	I	S/N	Chromatogram	Max. m/z	FWHM [min]
1	1.1	1068289	Manual	179352	739.7	EIC 399.0635±0.05 +All MS	444.1215	
2	1.2	1828903	Manual	218749	936.7	EIC 481.0514±0.05 +All MS	1006.1529	

Cmpd 1, 1.1 min

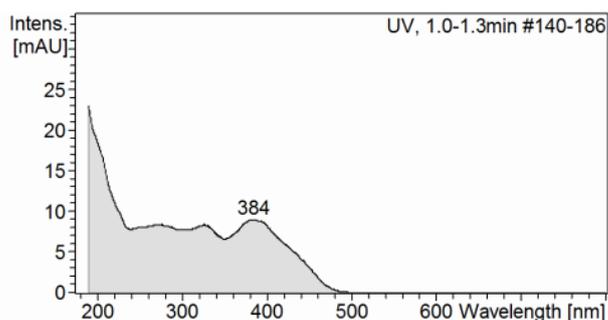
#	Wavelength	Intensity
0	190	26.1



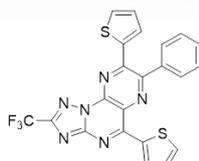
Chemical Formula: C₁₈H₉F₃N₆S
 Exact Mass: 398.0556
 399.0634 [M + H]⁺
 405.0716 [M + Li]⁺
 416.0900 [M + NH₄]⁺
 421.0454 [M + Na]⁺



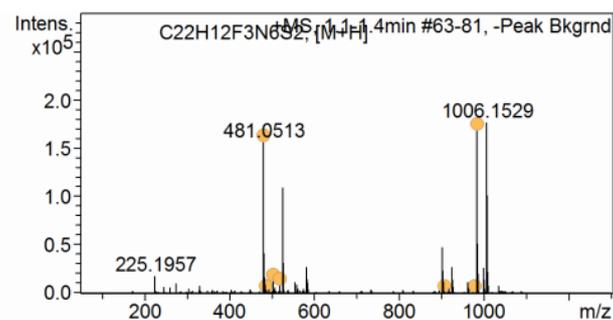
#	m/z	Res.	S/N	I	I %	FWHM
1	399.0635	22370	46374100.0	117110	85.4	0.0178
2	444.1215	23765	54315912.0	137166	100.0	0.0187
3	481.0514	22354	31093832.0	78522	57.2	0.0215
4	526.1093	22957	28405250.0	71733	52.3	0.0229
5	819.1025	27372	44508808.0	112399	81.9	0.0299
6	820.1044	24512	20310948.0	51292	37.4	0.0335
7	901.0895	25539	26594616.0	67160	49.0	0.0353
8	983.0771	27215	31982812.0	80767	58.9	0.0361
9	1006.1530	27764	34403584.0	86880	63.3	0.0362
10	1007.1558	25450	20044736.0	50620	36.9	0.0396

Cmpd 2, 1.2 min

#	Wavelength	Intensity
0	190	23.0
1	384	9.0



Chemical Formula: C₂₂H₁₁F₃N₆S₂
 Exact Mass: 480.0439
 481.0511 [M + H]⁺
 487.0593 [M + Li]⁺
 498.0777 [M + NH₄]⁺
 503.0331 [M + Na]⁺

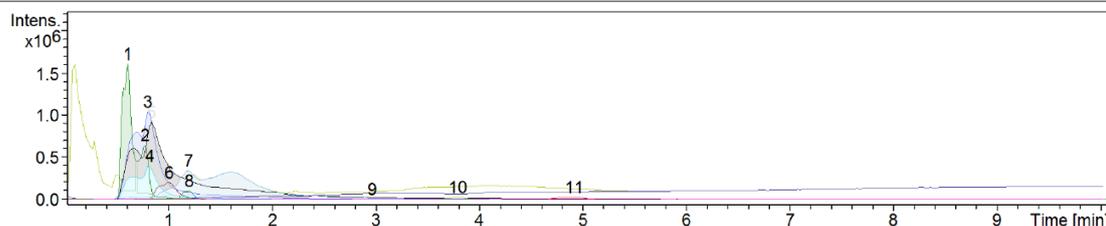


#	m/z	Res.	S/N	I	I %	FWHM
1	481.0513	22335	87806272.0	155419	88.4	0.0215
2	482.0538	20563	23552254.0	41688	23.7	0.0234
3	526.1092	22833	61774132.0	109341	62.2	0.0230
4	901.0893	24451	26890320.0	47596	27.1	0.0369
5	983.0770	27694	94552928.0	167361	95.2	0.0355
6	984.0795	24832	51418940.0	91013	51.8	0.0396
7	985.0771	22825	29253244.0	51779	29.4	0.0432
8	1006.1529	28246	99357984.0	175866	100.0	0.0356
9	1007.1557	25604	57077564.0	101028	57.4	0.0393
10	1008.1531	22838	32452646.0	57442	32.7	0.0441

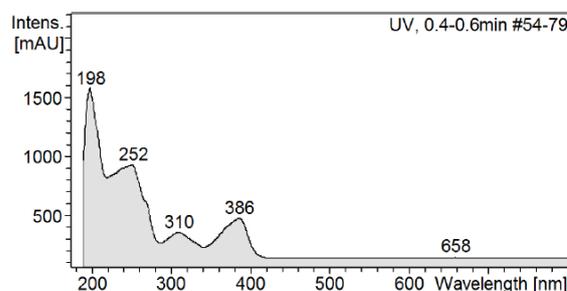
Рисунок 8 – Данные масс-спектра смеси продуктов **30** и **31**

Acquisition Parameter

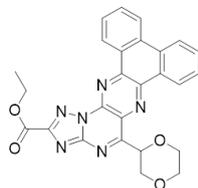
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.3 Bar
Focus	Active	Set Capillary	3500 V	Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1300 m/z	Set Charging Voltage	2000 V	Set Divert Valve	Source
		Set Corona	0 nA	Set APCI Heater	0 °C



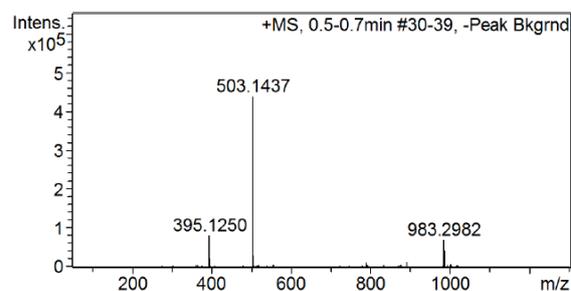
#	RT [min]	Area	Int. Type	I	S/N	Chromatogram	Max. m/z	FWHM [min]
1	0.6	3384926	Manual	603962	1381.4	UV Chromatogram, 190-800 nm	503.1437	
2	0.8	1278582	Manual	242748	530.8	UV Chromatogram, 190-800 nm	395.1250	
3	0.8	17428966	Manual	1035147	3251.8	EIC 395.1250±0.02 +All MS	395.1249	
4	0.8	5631916	Manual	396347	2893.9	EIC 983.2979±0.02 +All MS	395.1249	
5	0.8	25215214	Manual	911891	1549.1	EIC 503.1436±0.02 +All MS	395.1249	
6	1.0	2380157	Manual	201706	1204.7	EIC 634.4515±0.02 +All MS	503.1432	
7	1.2	14306502	Manual	338072	1021.2	EIC 141.1135±0.02 +All MS	141.1135	
8	1.2	213715	Manual	36967	77.7	UV Chromatogram, 190-800 nm	141.1135	
9	3.0	42555	Manual	3777	18.0	EIC 634.4515±0.02 +All MS	656.5297	
10	3.8	299071	Manual	25600	224.6	EIC 803.5419±0.02 +All MS	413.2654	
11	4.9	499599	Manual	29842	225.0	EIC 733.5424±0.02 +All MS	254.9824	



#	Wavelength	Intensity
0	198	1569.9
1	252	928.2
2	310	362.9
3	386	482.4
4	658	156.6



Chemical Formula: C₂₆H₂₀N₆O₄
 Exact Mass: 480, 1546
 [M + H]⁺: 481, 1619
 [M + Na]⁺: 503, 1438



#	m/z	Res.	S/N	I	I %	FWHM
1	395.1250	26247	12660253.0	80604	18.5	0.0151
2	396.1273	21477	3352041.0	21342	4.9	0.0184
3	503.1437	27669	68579512.0	436627	100.0	0.0182
4	504.1461	22448	4651583.5	29615	6.8	0.0225
5	789.2423	23392	1816990.8	11568	2.6	0.0337
6	891.0053	25113	1917504.6	12208	2.8	0.0355
7	983.2982	28269	10871866.0	69218	15.9	0.0348
8	984.3008	25856	6319735.5	40236	9.2	0.0381
9	985.3038	22993	6648151.5	42327	9.7	0.0429
10	1001.3074	23424	1005980.3	6405	1.5	0.0427

Рисунок 9 – Данные масс-спектра соединения **18la** после выдержки его раствора в диоксане при дневном освещении.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2. ДАННЫЕ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Хроматограммы реакций получения продуктов **13** без растворителя. Эксперименты ВЭЖХ проводили в режиме градиентного элюирования MeCN(20%)/H₂O(80%), скорость потока 0,8 м/мин, колонка Kromasil 100-5C18 (250x4,6 мм, 5 мкм), детектирование при 230/360 нм, ввод 5 мкл, температура термостата 25°C, вещества растворяли в ДМФА.

В качестве модельной реакции рассматривали взаимодействия эквимольных количеств аминокзола **1с** и гидразина **11а** (метод II).

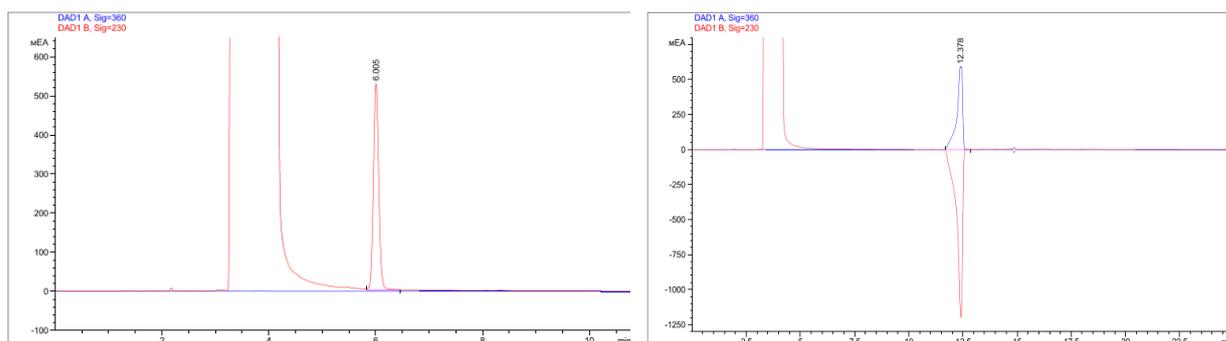


Рисунок 1 – Хроматограммы исходных соединений **1с** (слева) и **11а** (справа)

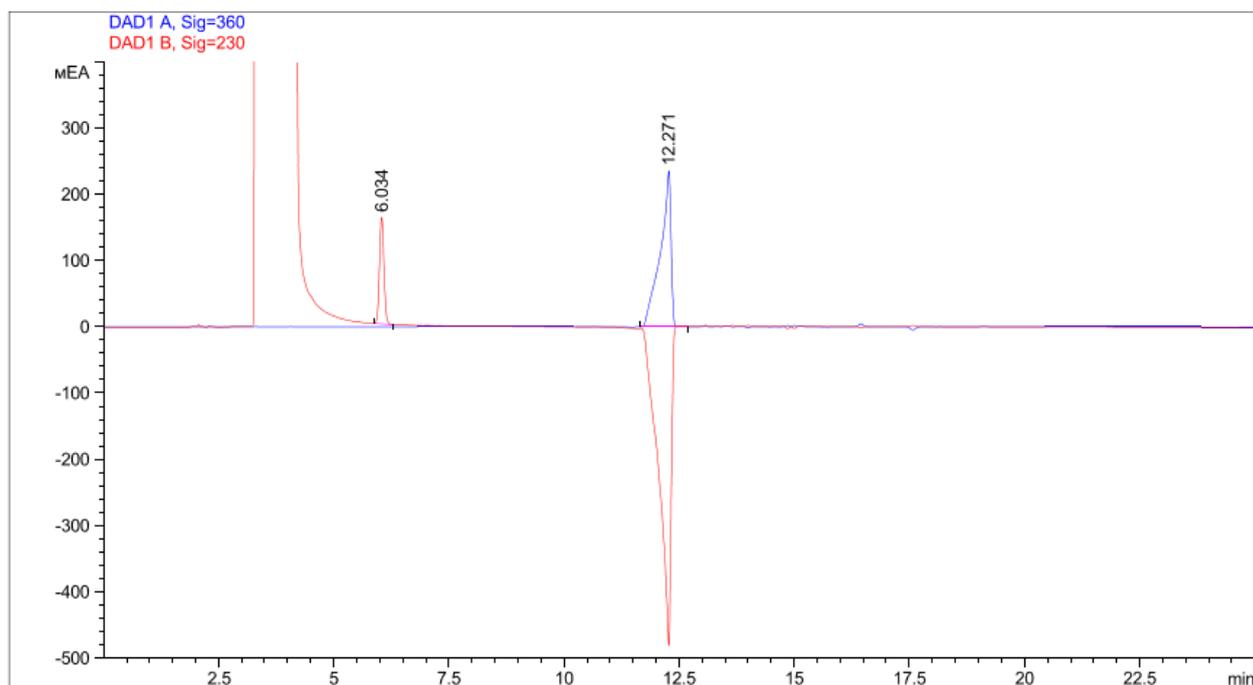
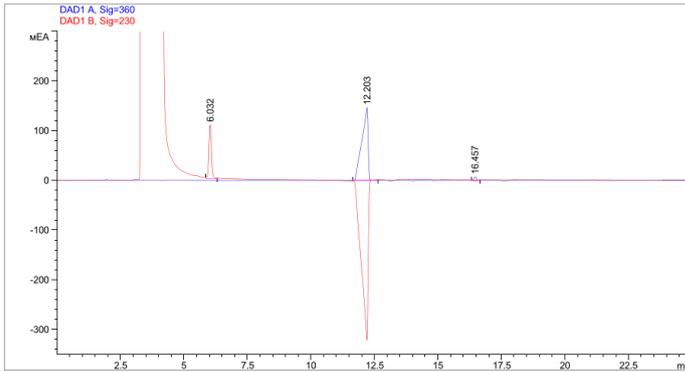


Рисунок 2 – Хроматограмма смеси исходных соединений **1с** и **11а**

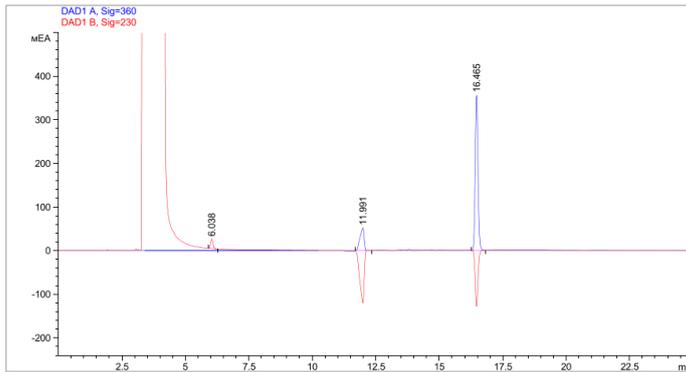


Пик #	RetTime [мин]	Тип	Ширина [мин]	Площадь [мЕА*s]	Высота [мЕА]	Площадь %	
1	12.203	VB	0.2182	2491.42578	146.62212	97.9834	
2	16.457	VB	0.1120	51.27645	7.11915	2.0166	
Всего :					2542.70223	153.74126	

Сигнал 2: DAD1 B, Sig=230,8

Пик #	RetTime [мин]	Тип	Ширина [мин]	Площадь [мЕА*s]	Высота [мЕА]	Площадь %	
1	6.032	VB	0.1100	764.20197	108.78528	100.0000	
Всего :					764.20197	108.78528	

Рисунок 3 – Хроматограмма реакционной смеси после истирания в ступке



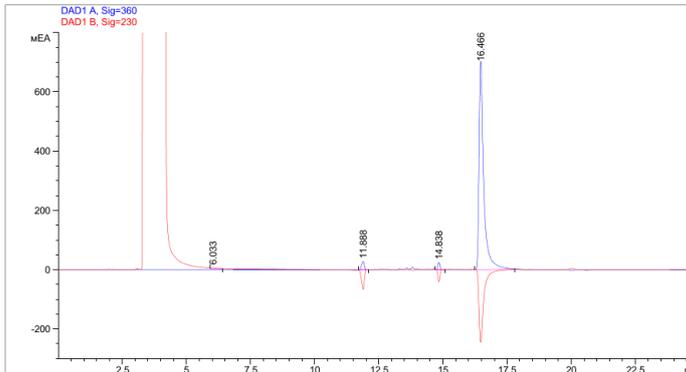
Сигнал 1: DAD1 A, Sig=360,8

Пик #	RetTime [мин]	Тип	Ширина [мин]	Площадь [мЕА*s]	Высота [мЕА]	Площадь %	
1	11.991	VB	0.1995	602.99237	52.71157	18.1456	
2	16.465	VB	0.1169	2720.08032	356.87741	81.8544	
Всего :					3323.07269	409.58898	

Сигнал 2: DAD1 B, Sig=230,8

Пик #	RetTime [мин]	Тип	Ширина [мин]	Площадь [мЕА*s]	Высота [мЕА]	Площадь %	
1	6.038	VB	0.1057	144.98062	21.76735	100.0000	
Всего :					144.98062	21.76735	

Рисунок 4 – Хроматограмма реакционной смеси после достижения температуры 120°C



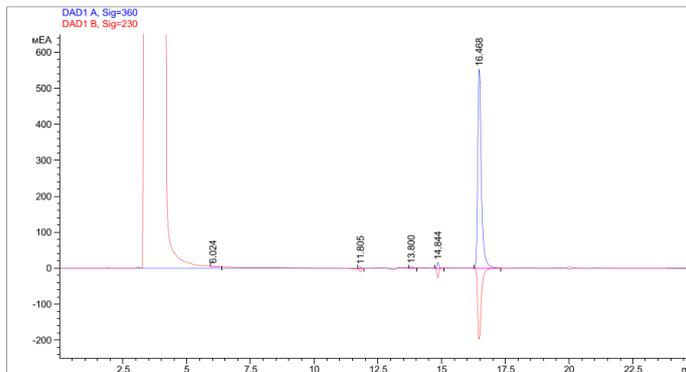
Сигнал 1: DAD1 A, Sig=360,8

Пик #	RetTime [мин]	Тип	Ширина [мин]	Площадь [мЕА*s]	Высота [мЕА]	Площадь %	
1	11.888	VB	0.1206	208.23210	28.04350	2.2262	
2	14.838	VB	0.0883	143.54199	25.26863	1.5346	
3	16.466	VB	0.1873	9002.05957	703.55719	96.2393	
Всего :					9353.83366	756.86932	

Сигнал 2: DAD1 B, Sig=230,8

Пик #	RetTime [мин]	Тип	Ширина [мин]	Площадь [мЕА*s]	Высота [мЕА]	Площадь %	
1	6.033	VB	0.1757	55.47815	4.32250	100.0000	
Всего :					55.47815	4.32250	

Рисунок 5 – Хроматограмма реакционной смеси после достижения температуры 140°C



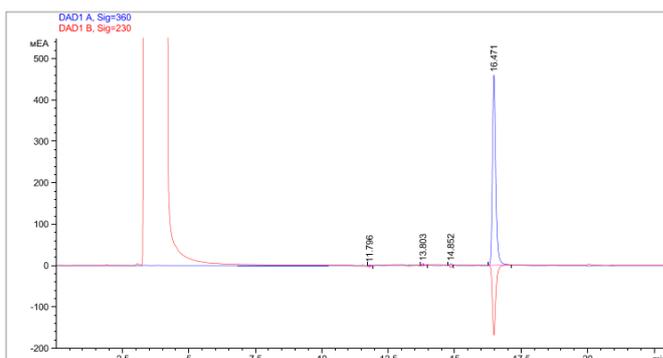
Сигнал 1: DAD1 A, Sig=360,8

Пик #	RetTime [мин]	Тип	Ширина [мин]	Площадь [мЕА*s]	Высота [мЕА]	Площадь %	
1	11.805	VB	0.0747	17.76357	3.78726	0.3149	
2	13.800	VB	0.0898	32.01147	5.35310	0.5675	
3	14.844	VB	0.0881	93.83736	16.06697	1.6635	
4	16.468	VB	0.1499	5497.51318	553.45929	97.4542	
Всего :					5641.12559	578.66663	

Сигнал 2: DAD1 B, Sig=230,8

Пик #	RetTime [мин]	Тип	Ширина [мин]	Площадь [мЕА*s]	Высота [мЕА]	Площадь %	
1	6.024	VB	0.2104	41.45939	2.62245	100.0000	
Всего :					41.45939	2.62245	

Рисунок 6 – Хроматограмма реакционной смеси после достижения температуры 160°C

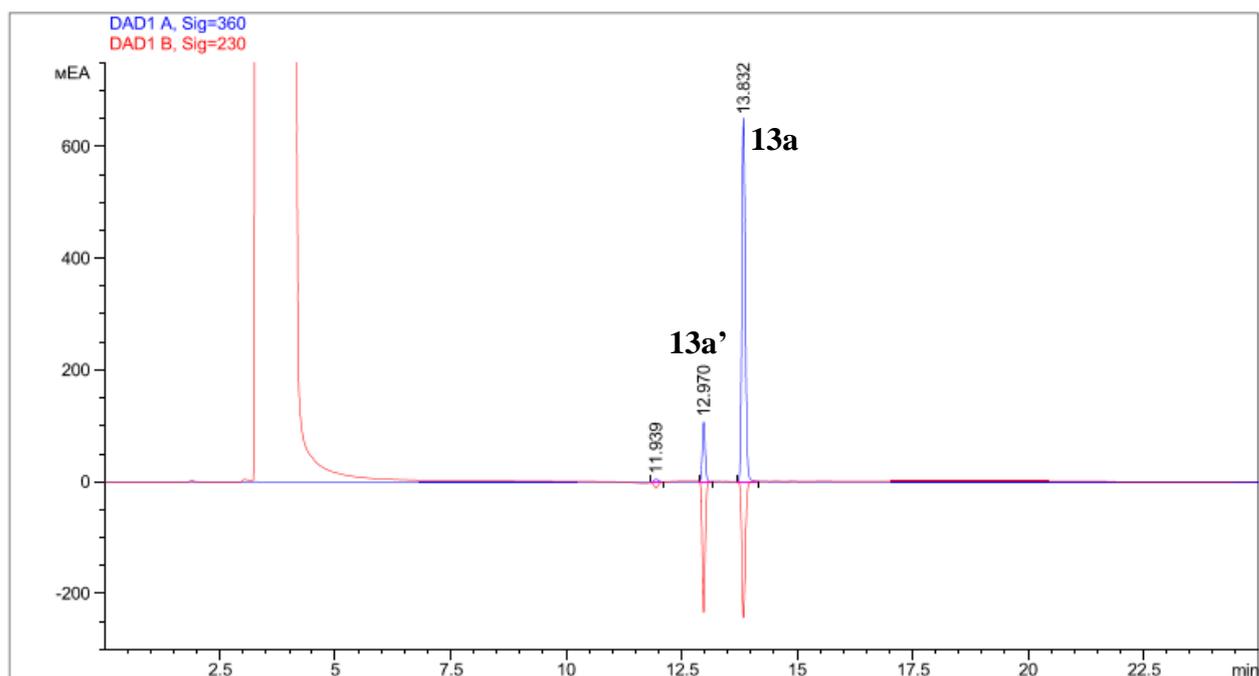


Сигнал 1: DAD1 A, Sig=360,8

Пик #	RetTime [мин]	Тип	Ширина [мин]	Площадь [мЕА*s]	Высота [мЕА]	Площадь %
1	11.796	ВВ	0.0751	5.57267	1.17948	0.1348
2	13.803	ВВ	0.0844	24.48643	4.43407	0.5921
3	14.852	ВВ	0.0870	25.35527	4.54907	0.6131
4	16.471	ВВ	0.1352	4079.90845	461.24039	98.6600

Всего : 4135.32281 471.40301

Рисунок 7 – Хроматограмма реакционной смеси после выдержки при температуре 160°C в течении 1 часа

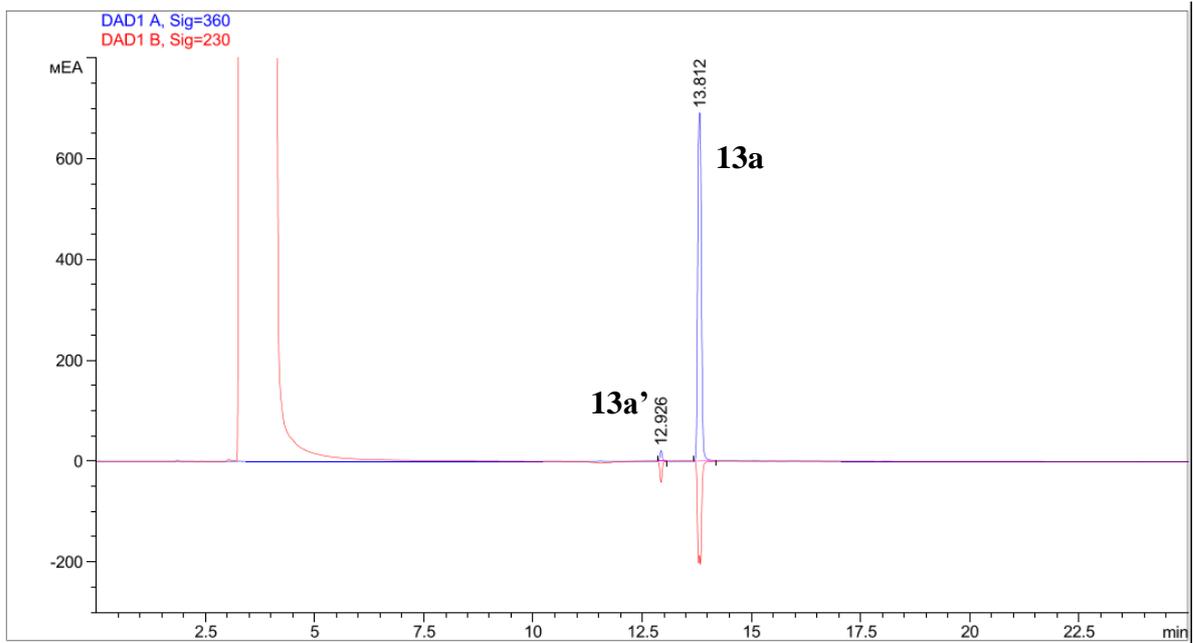


Сигнал 1: DAD1 A, Sig=360,8

Пик #	RetTime [мин]	Тип	Ширина [мин]	Площадь [мЕА*s]	Высота [мЕА]	Площадь %
1	11.939	ВВ	0.0985	29.64813	4.52245	0.7645
2	12.970	ВВ	0.0667	469.22485	107.93584	12.0986
3	13.832	ВВ	0.0804	3379.46948	653.08685	87.1370

Всего : 3878.34247 765.54514

Рисунок 8 – Хроматограмма реакционной смеси **1a** и **11a** после выдержки 1 час при температуре 160°C

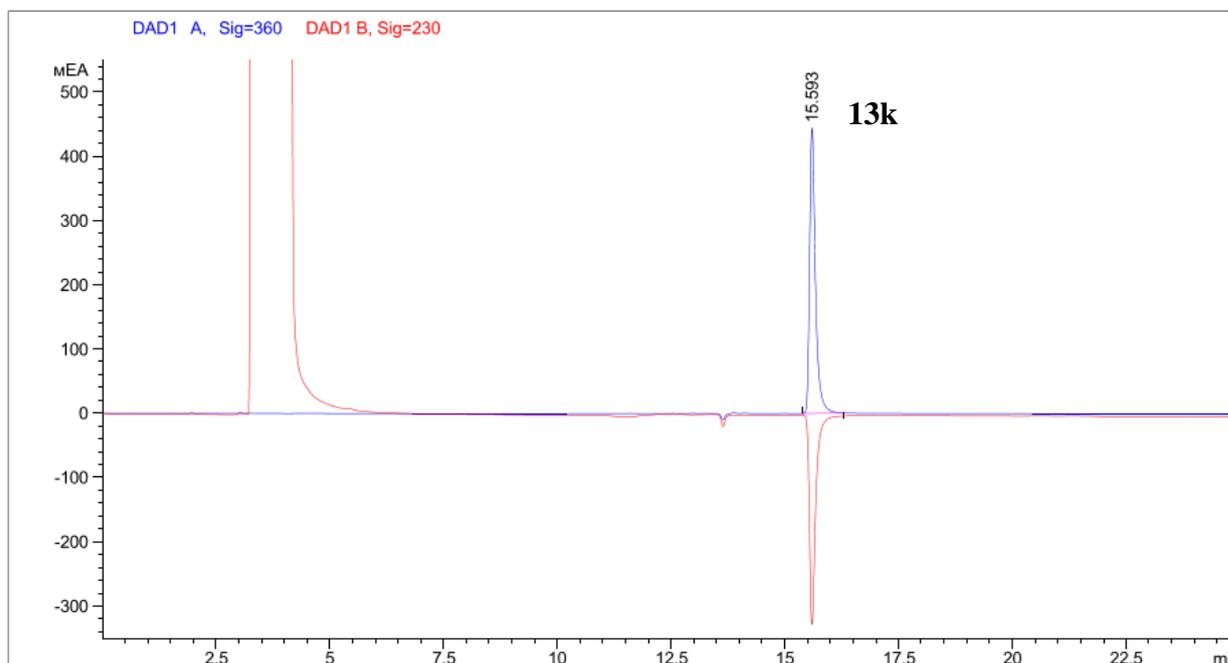


Сигнал 1: DAD1 A, Sig=360,8

Пик #	RetTime [мин]	Тип	Ширина [мин]	Площадь [мEA*s]	Высота [мEA]	Площадь %
1	12.926	ВВ	0.0597	79.49986	21.21402	1.9016
2	13.812	ВВ	0.0973	4101.08936	690.72729	98.0984

Всего : 4180.58922 711.94132

Рисунок 9 – Хроматограмма полученной смеси изомеров **13a,a'** после обработки раствором КОН



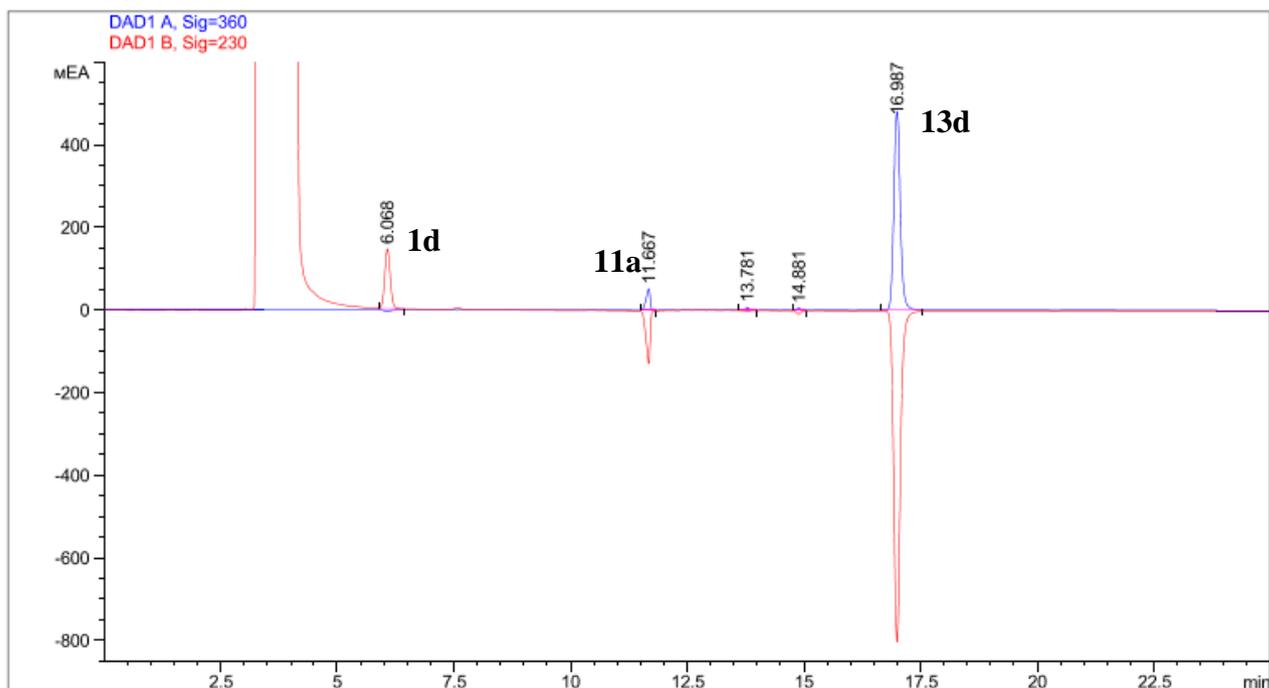
Сигнал 1: DAD1 A, Sig=360,8

Пик #	RetTime [мин]	Тип	Ширина [мин]	Площадь [мЕА*s]	Высота [мЕА]	Площадь %
1	15.593	ВВ	0.1325	3987.11963	445.07111	100.0000

Всего : 3987.11963 445.07111

Сигнал 2: DAD1 B, Sig=230,8

Рисунок 10 – Хроматограмма реакционной смеси **1k** и **11a** после выдержки 1 час при температуре 160°C

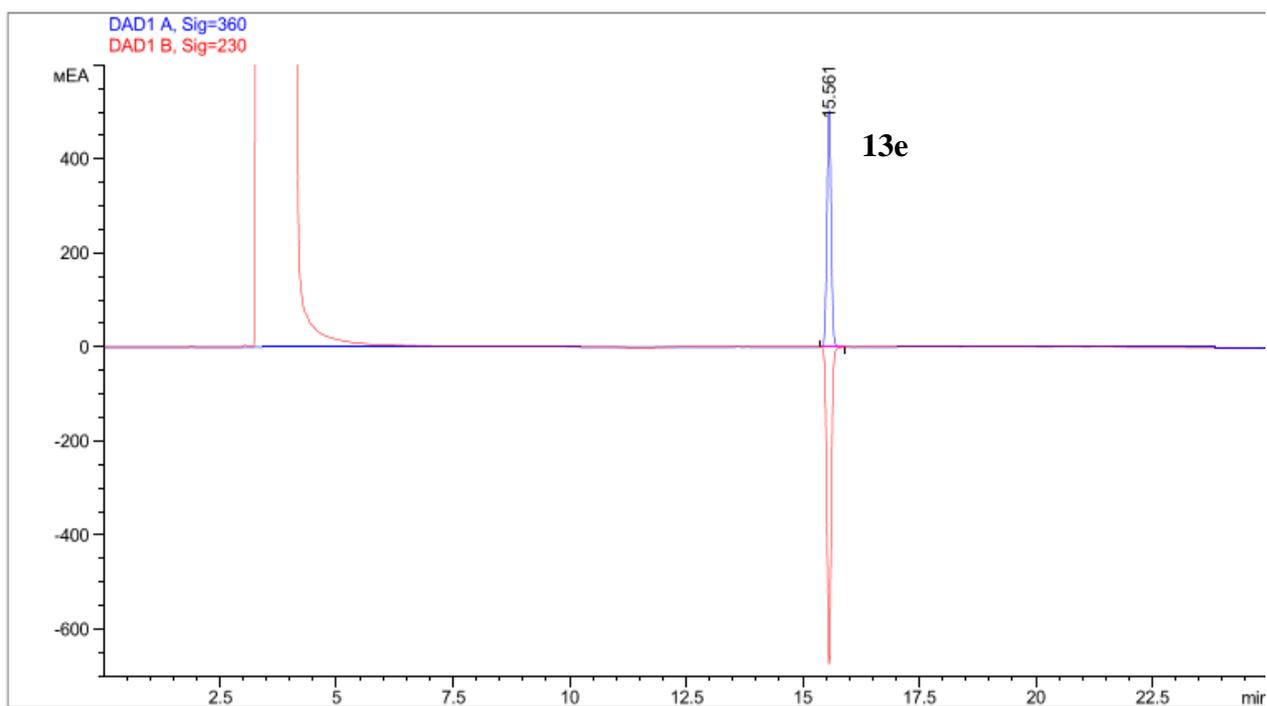


Сигнал 1: DAD1 A, Sig=360,8

Пик #	RetTime [мин]	Тип	Ширина [мин]	Площадь [мЕА*s]	Высота [мЕА]	Площадь %
1	11.667	BV	0.0878	310.69440	51.95397	6.2036
2	13.781	BV	0.0882	42.62044	7.08402	0.8510
3	14.881	BV	0.0947	30.48333	4.88876	0.6087
4	16.987	BV	0.1480	4624.52441	481.55103	92.3368

Всего : 5008.32258 545.47777

Рисунок 11 – Хроматограмма реакционной смеси **1d** и **11a** после выдержки 1 час при температуре 160°C



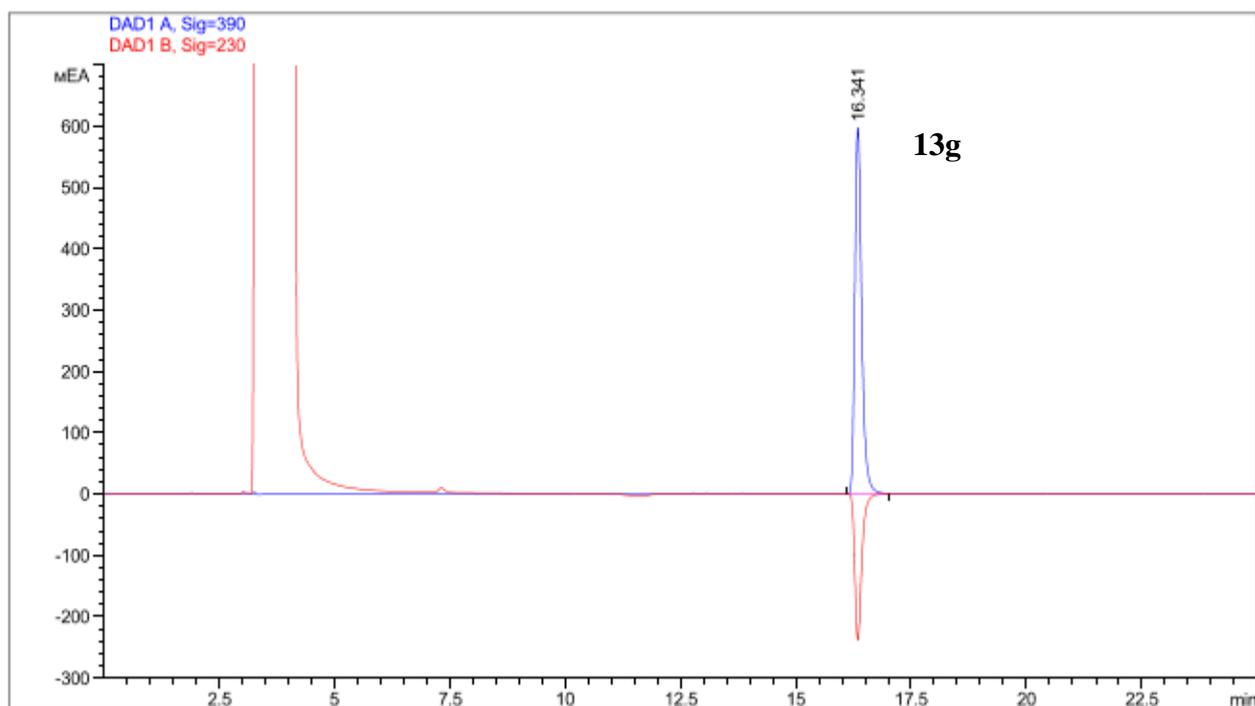
Сигнал 1: DAD1 A, Sig=360,8

Пик #	RetTime [мин]	Тип	Ширина [мин]	Площадь [мЕА*s]	Высота [мЕА]	Площадь %
1	15.561	ВВ	0.0978	3193.92139	504.83682	100.0000

Всего : 3193.92139 504.83682

Сигнал 2: DAD1 B, Sig=230,8

Рисунок 12 – Хроматограмма реакционной смеси **1e** и **11a** после выдержки 1 час при температуре 160°C

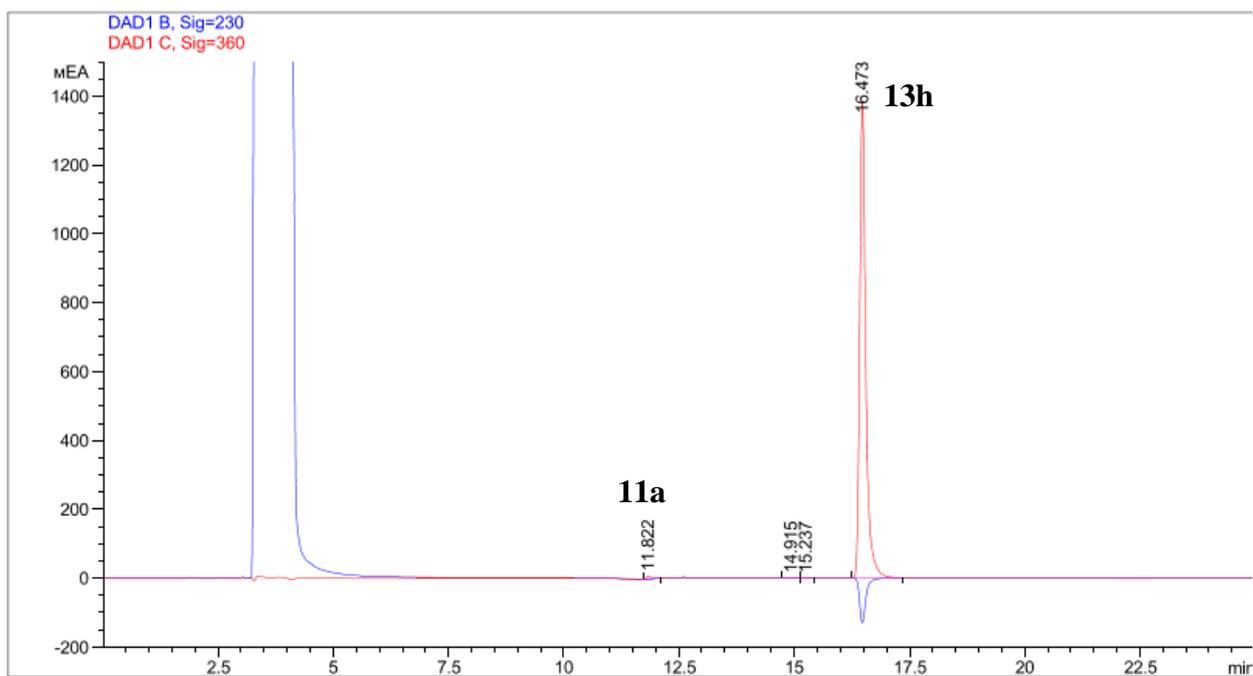


Сигнал 1: DAD1 A, Sig=390,8

Пик #	RetTime [мин]	Тип	Ширина [мин]	Площадь [мЕА*s]	Высота [мЕА]	Площадь %
1	16.341	ВВ	0.1551	6113.84619	598.73962	100.0000

Всего : 6113.84619 598.73962

Рисунок 13 – Хроматограмма реакционной смеси **1g** и **11a** после выдержки 1 час при температуре 160°C



Сигнал 1: DAD1 B, Sig=230,8

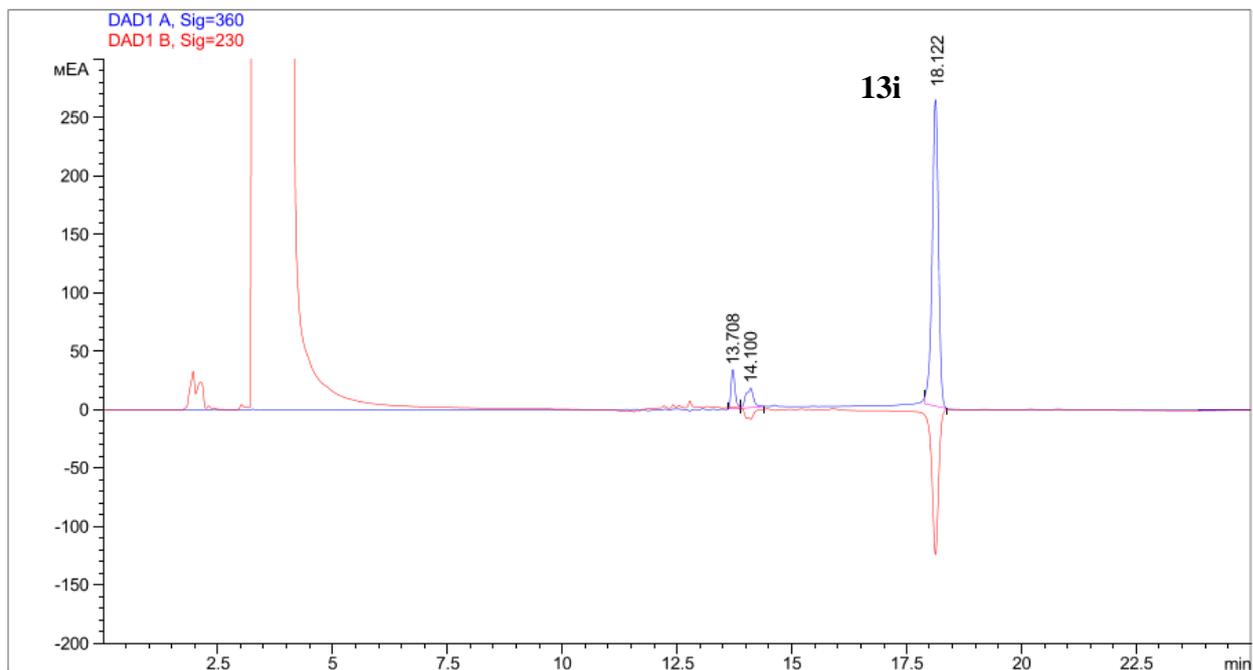
Сигнал 2: DAD1 C, Sig=360,8

Пик #	RetTime [мин]	Тип	Ширина [мин]	Площадь [мЕА*s]	Высота [мЕА]	Площадь %
1	11.822	VB	0.1151	74.12968	8.72492	0.5802
2	14.915	VB	0.1699	20.01770	1.55831	0.1567
3	15.237	VB	0.1273	11.79319	1.38509	0.0923
4	16.473	VB	0.1368	1.26696e4	1383.97803	99.1708

Всего : 1.27756e4 1395.64635

Рисунок 14 – Хроматограмма реакционной смеси **1h** и **11a** после выдержки 1 час при температуре 160°C

Хроматограмма, предположительно, содержит сигналы всех трех возможных таутомерных форм продукта **13i**.



Сигнал 1: DAD1 A, Sig=360,8

Пик #	RetTime [мин]	Тип	Ширина [мин]	Площадь [МЕА*s]	Высота [МЕА]	Площадь %
1	13.708	ВВ	0.0957	207.51630	33.76121	7.1089
2	14.100	ВВ	0.1611	200.76746	16.83785	6.8777
3	18.122	ВВ	0.1455	2510.83545	262.64105	86.0135

Всего : 2919.11920 313.24012

Рисунок 15 – Хроматограмма реакционной смеси **1i** и **11a** после выдержки 1 час при температуре 140°C

ПРИЛОЖЕНИЕ 3. КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЕ РАСЧЕТЫ

Расчет энергии Гиббса для региоизомеров **3a** и **4a** проводили для геометрий молекул, оптимизированных в газовой фазе на уровне теории B3LYP/def2-TZVP с поправкой на дисперсионные взаимодействия D3BJ.

Таблица 1 – Рассчитанные значения HOMO, LUMO и энергии Гиббса для **3a** и **4a**

Соединение	HOMO	LUMO	энергия Гиббса
3a	-6.4628 эВ	-1.1769 эВ	-467.15877116 Eh
4a	-6.3831 эВ	-1.5543 эВ	-467.13437427 Eh

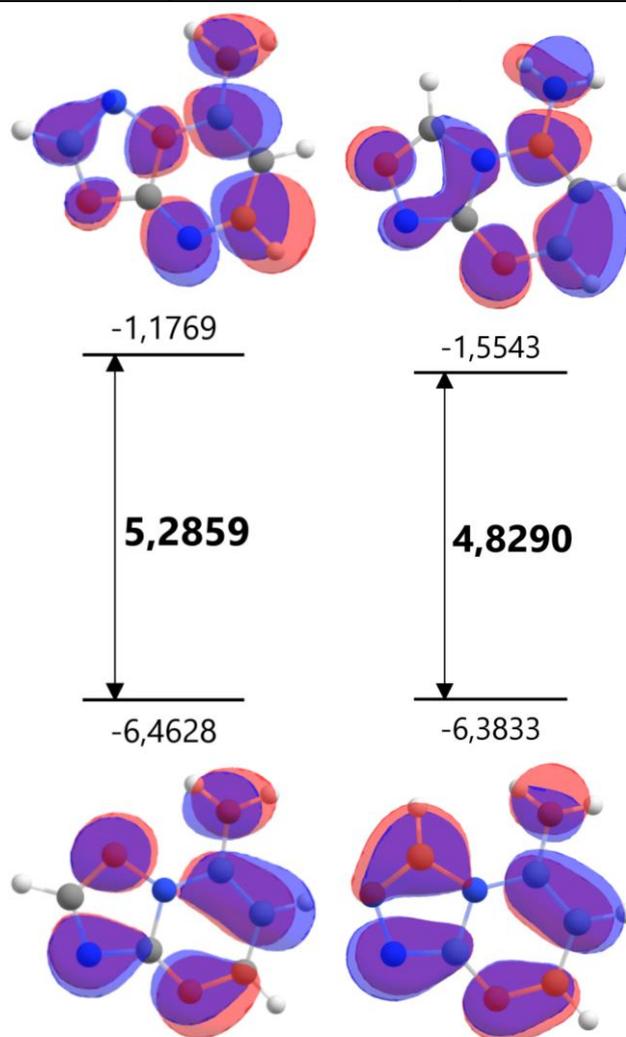


Рисунок 1 - Распределение электронной плотности и энергии граничных молекулярных орбиталей соединений **3a** (слева) и **4a** (справа).

Таблица 2 – Картезианские координаты атомов оптимизированных геометрий соединений **3a** и **4a**.

3a				4a			
15				15			
N	3.18547841411298	1.58741443153263	0.63564758780471	N	1.07366799900858	-0.16118459090501	-0.06611289239353
C	3.63260510194413	0.33841614336458	0.39628238522884	C	2.43628216514354	-0.07177944099936	-0.09573967370632
C	4.88761435209127	-0.18462619353951	0.66261005760486	C	3.17128096805601	1.08767572539505	-0.08708253889300
C	5.15509037078923	-1.51311490305955	0.29964420154004	C	4.58328883025339	1.00620469557808	-0.06899373434440
N	4.30342332851380	-2.33781644085364	-0.28674946861801	N	5.27364867592819	-0.10809413166951	-0.07191554191618
C	3.09435928454869	-1.83077845229804	-0.53945623408789	C	4.55966343602632	-1.24489705933078	-0.07926579257725
N	2.02256259890841	-2.38403611984247	-1.10467124556843	N	4.98169509592675	-2.49493141272350	-0.07570528309134
C	1.10579297788591	-1.39815270854231	-1.08366408036535	N	3.88330734008256	-3.30270994071053	-0.06661296893387
N	1.48496343542278	-0.23846097768499	-0.55240040317046	C	2.80097647293118	-2.56806936946710	-0.06667984404241
N	2.76692629129771	-0.51722779708315	-0.20222743714989	N	3.14745623163805	-1.23951313504805	-0.08006080100242
H	3.72118494524165	2.20945529282493	1.21201255438653	H	0.56800248727585	0.69352776538590	-0.23039302684814
H	2.20666391404971	1.77178478283362	0.48442584151488	H	0.64595610457163	-0.97932637483926	-0.46850790335278
H	5.64312233813194	0.42473006616138	1.13590971198073	H	2.67510417232062	2.04698198829949	-0.10155287797041
H	6.13976317766098	-1.91822744459952	0.50898127676595	H	5.15527952011948	1.92856819003450	-0.06127350245275
H	0.10702902726877	-1.52025177843896	-1.47324189247150	H	1.79120397107384	-2.93936875963392	-0.03500376414621

Расчет Функции Фукуи для нуклеофильной атаки (f^+) соединения **14c**.

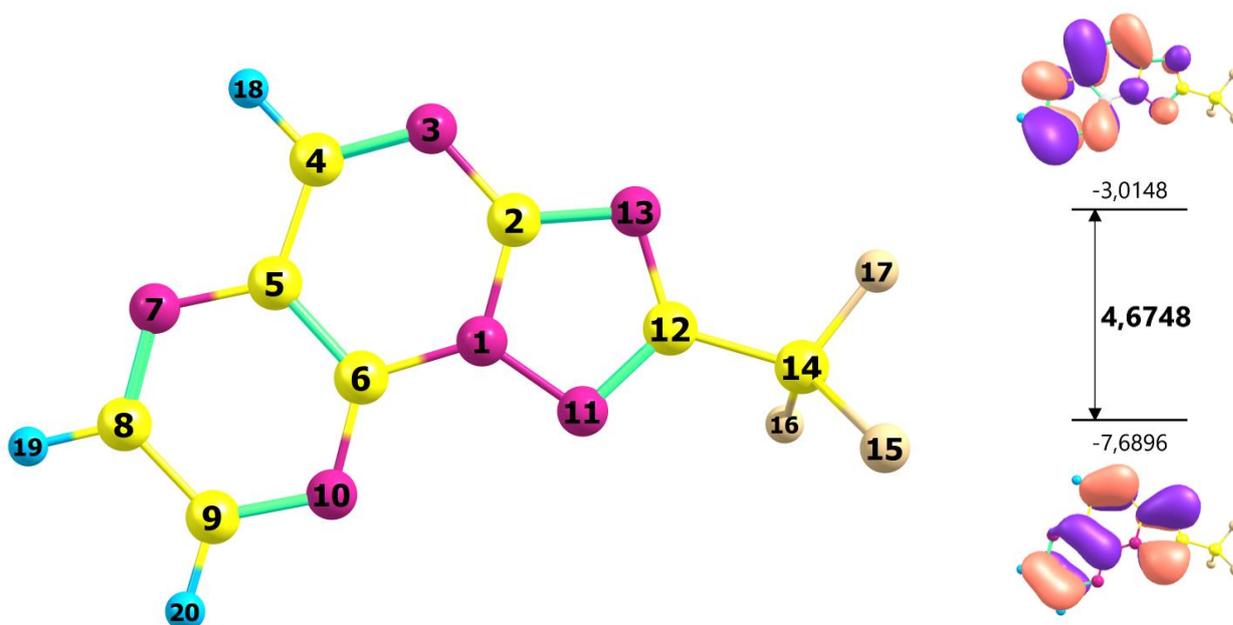


Рисунок 2 - Распределение электронной плотности и энергии граничных молекулярных орбиталей соединения **14c**.

Таблица 3 – Функция Фукуи атомов соединения **14c**

№ атома	Заряд Малликена для системы с N электронов	Заряд Малликена для системы с N+1 электронов	Функция Фукуи (f^+)
1 (N)	-0,35455	-0,352555	-0,001995
2 (C)	0,478844	0,419247	0,059597
3 (N)	-0,339283	-0,403002	0,063719
4 (C)	0,009058	-0,114383	0,123441

5 (C)	-0,01544	-0,040414	0,024974
6 (C)	0,555368	0,471092	0,084276
7 (N)	-0,301729	-0,389581	0,087852
8 (C)	-0,074629	-0,128802	0,054173
9 (C)	-0,062052	-0,180162	0,11811
10 (N)	-0,287869	-0,354826	0,066957
11 (N)	-0,213653	-0,261355	0,047702
12 (C)	0,05818	0,028781	0,029399
13 (N)	-0,367834	-0,404928	0,037094
14 (C)	0,744039	0,73372	0,010319
15 (F)	-0,209823	-0,216697	0,006874
16 (F)	-0,209773	-0,216655	0,006882
17 (F)	-0,203499	-0,209799	0,0063
18 (H)	0,268072	0,206584	0,061488
19 (H)	0,259833	0,207971	0,051862
20 (H)	0,266737	0,205766	0,060971

Расчет энергии Гиббса для соединения **24a** и интермедиата **I** проводили для геометрии, оптимизированной в газовой фазе, на уровнях теории B3LYP/def2-TZVP.

Таблица 4 – Рассчитанные значения HOMO, LUMO и энергии Гиббса для **24a** и **I**

Соединение	HOMO	LUMO	энергия Гиббса
интермедиат I	- 5,7289 эВ	- 1,8107 эВ	-2040.32786010 Eh
24a	- 6,0715 эВ	- 1,9383 эВ	-2040.36715248 Eh

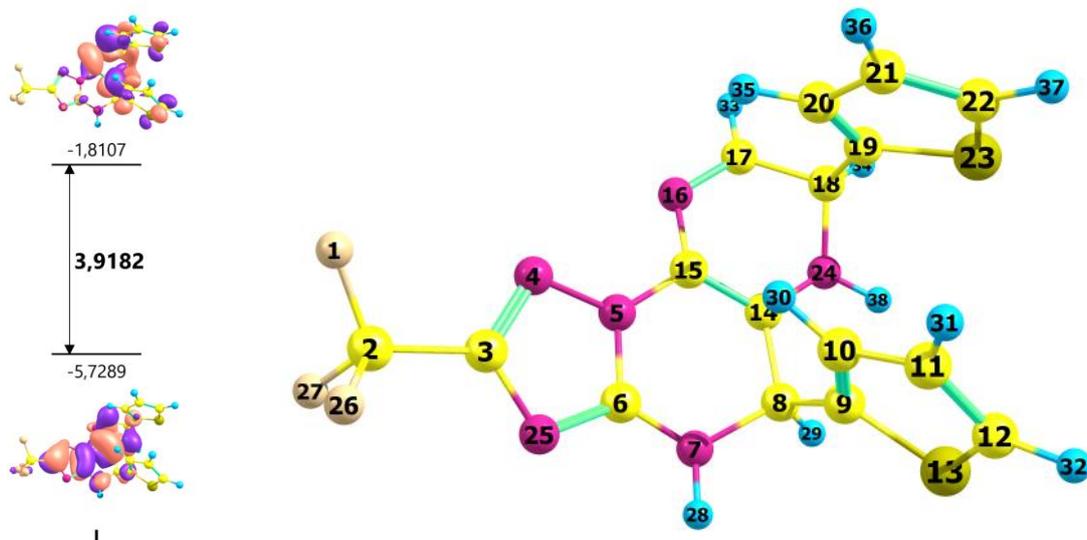


Рисунок 3 - Рассчитанные энергии и локализация электронной плотности граничных молекулярных орбиталей для интермедиата **I**.

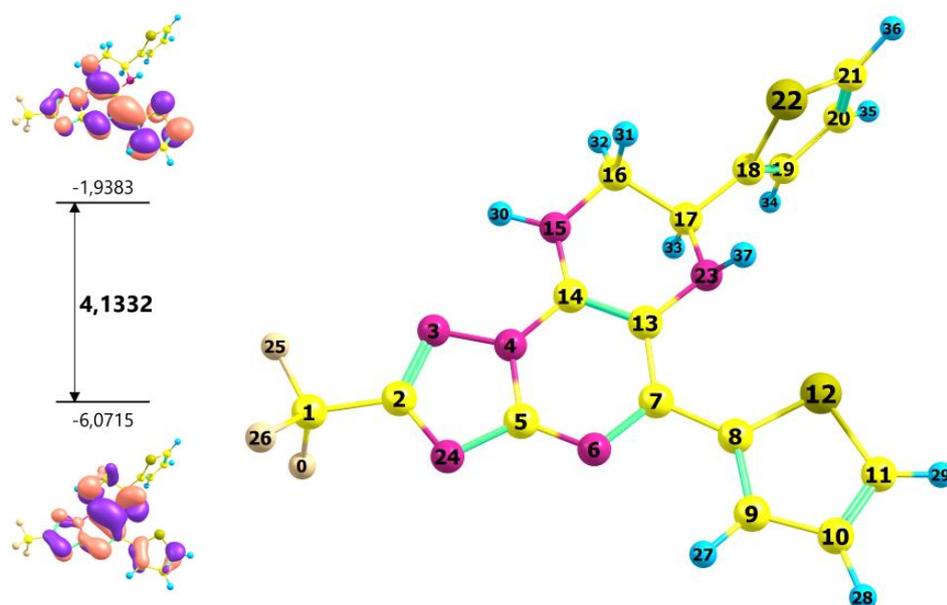


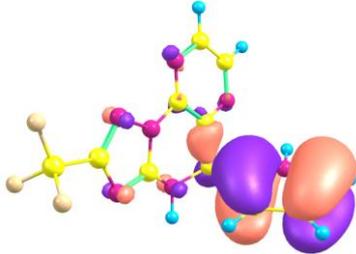
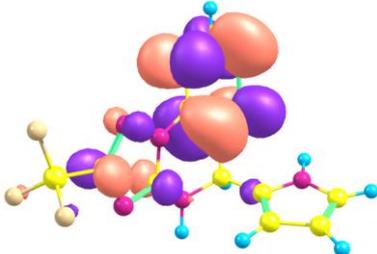
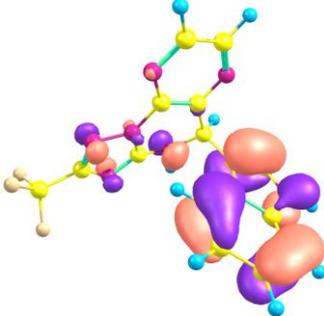
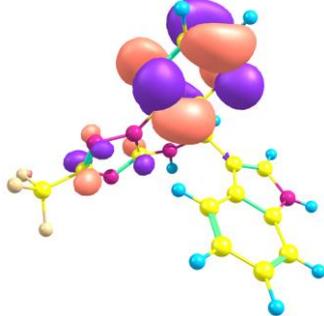
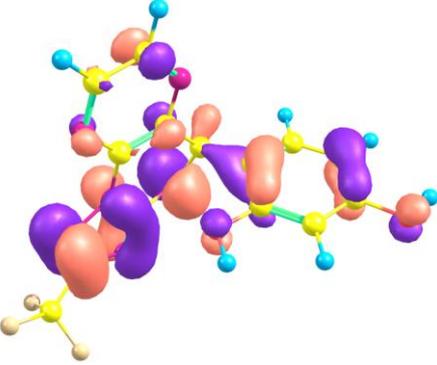
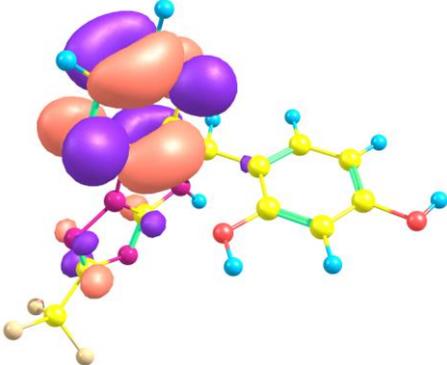
Рисунок 4 - Рассчитанные энергии и локализация электронной плотности граничных молекулярных орбиталей для соединения **24a**.

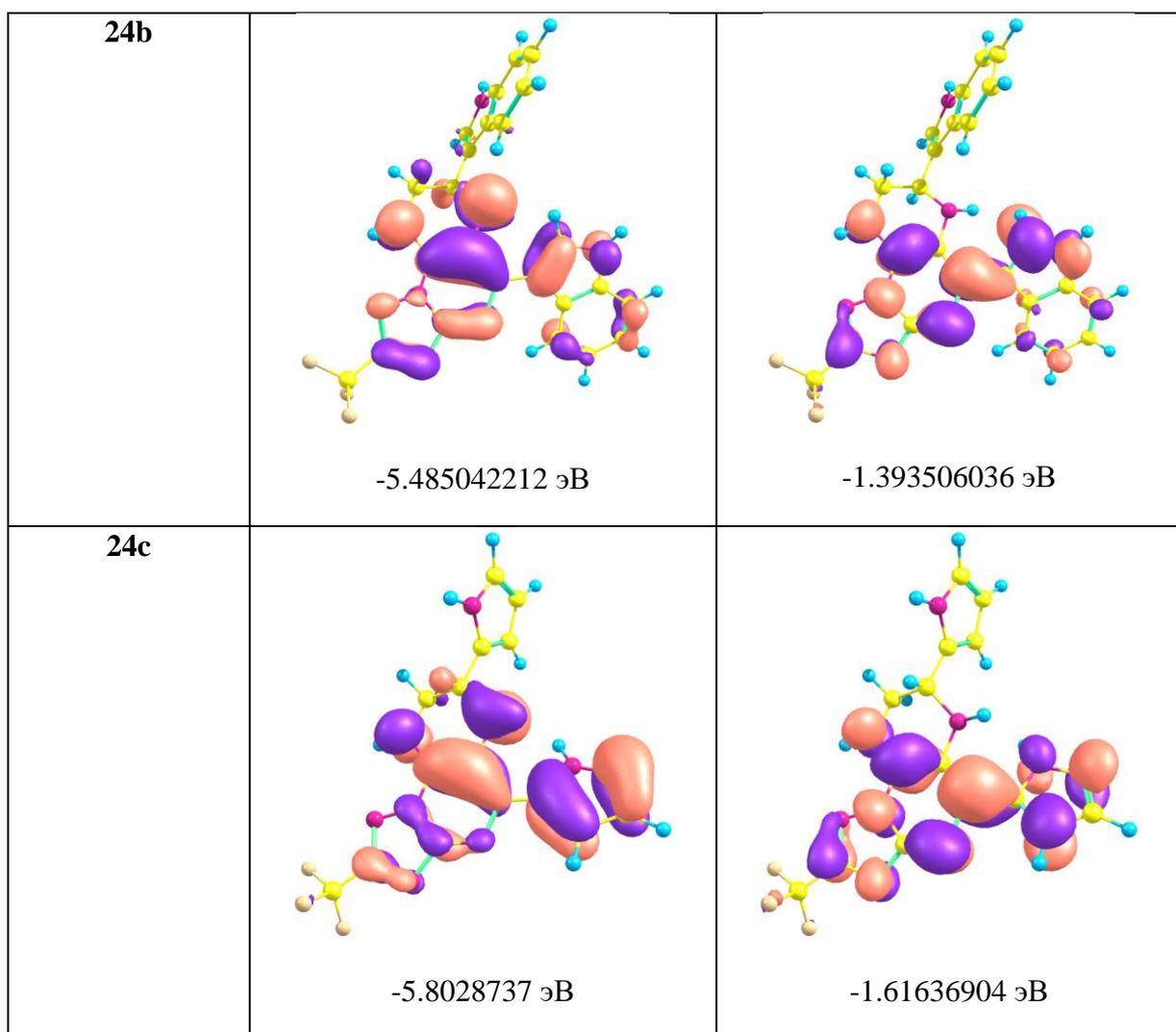
Таблица 5 – Картезианские координаты атомов оптимизированных геометрий интермедиата

I и соединения 24a.

Интермедиат I	24a
F -8.612429 -3.459098 4.000220	F 0.519766 0.065334 2.450079
C -7.896181 -4.394648 3.362550	C 0.628966 0.966653 3.443811
C -6.974576 -3.792921 2.344932	C 1.818513 1.864866 3.233409
N -7.096204 -2.545308 1.942401	N 1.657464 3.172127 3.040435
N -6.105350 -2.464300 1.013277	N 2.946326 3.558501 2.885195
C -5.440995 -3.642376 0.946759	C 3.814364 2.478211 2.994756
N -4.394530 -3.790691 0.077888	N 5.122960 2.621597 2.869499
C -3.584578 -2.604280 -0.249208	C 5.599468 3.847044 2.619823
C -2.456825 -2.333947 0.719602	C 7.048407 3.926847 2.445989
C -2.546270 -1.838387 1.992413	C 7.912884 2.874743 2.657346
C -1.281262 -1.690218 2.616847	C 9.261378 3.190901 2.386687
C -0.246288 -2.068751 1.809380	C 9.419953 4.483904 1.967777
S -0.808658 -2.611637 0.280128	S 7.930399 5.326721 1.896583
C -4.481261 -1.395259 -0.317313	C 4.759130 4.990113 2.545457
C -5.678855 -1.326219 0.306970	C 3.386375 4.823178 2.688315
N -6.525042 -0.249693 0.155173	N 2.488762 5.823480 2.615518
C -6.008310 0.841099 -0.262738	C 2.947045 7.195558 2.533436
C -4.507575 0.998830 -0.466231	C 4.260876 7.229411 1.724842
C -3.820003 1.371664 0.825907	C 4.832043 8.605465 1.638886
C -4.306601 1.315313 2.103440	C 5.145633 9.309758 0.511388
C -3.332324 1.645563 3.085239	C 5.693298 10.592799 0.784926
C -2.115621 1.936745 2.541409	C 5.793433 10.844851 2.121419
S -2.148213 1.825145 0.827450	S 5.212087 9.526013 3.058694
N -4.052697 -0.287444 -1.007712	N 5.244171 6.284888 2.259719
N -5.970229 -4.517698 1.776635	N 3.070316 1.387035 3.218314
F -7.206153 -5.089242 4.286771	F -0.514828 1.667575 3.483432
F -8.768168 -5.256477 2.795971	F 0.731556 0.282683 4.596128
H -3.865960 -4.636527 0.232775	H 7.556681 1.912795 2.991773
H -3.159672 -2.775444 -1.243360	H 10.078499 2.492549 2.495296
H -3.482946 -1.567480 2.456582	H 10.333874 4.984338 1.690055
H -1.146883 -1.309592 3.618549	H 1.521427 5.591577 2.776023
H 0.808822 -2.060870 2.028182	H 3.123989 7.616369 3.529081
H -6.658108 1.688860 -0.453897	H 2.185488 7.799873 2.040966
H -4.316561 1.759134 -1.224219	H 4.025283 6.906465 0.706997
H -5.325796 1.039513 2.332122	H 4.994660 8.915505 -0.483902
H -3.529281 1.662486 4.147474	H 6.000404 11.293816 0.022515
H -1.206785 2.217040 3.048061	H 6.169765 11.728709 2.609537
H -3.104163 -0.310374 -1.348379	H 5.817985 6.688740 2.989466

Таблица 6 – Энергия и распределение электронной плотности граничных молекулярных орбиталей соединений **19a**, **19b**, **19c**, **24b**, **24c**

Соединение	HOMO	LUMO
19a	 <p data-bbox="667 645 885 678">-6.272818032 эВ</p>	 <p data-bbox="1150 645 1369 678">-2.300196548 эВ</p>
19b	 <p data-bbox="667 1077 885 1111">-6.137304264 эВ</p>	 <p data-bbox="1150 1077 1369 1111">-2.052298872 эВ</p>
19c	 <p data-bbox="667 1556 885 1590">-6.324520072 эВ</p>	 <p data-bbox="1150 1556 1369 1590">-1.958963084 эВ</p>



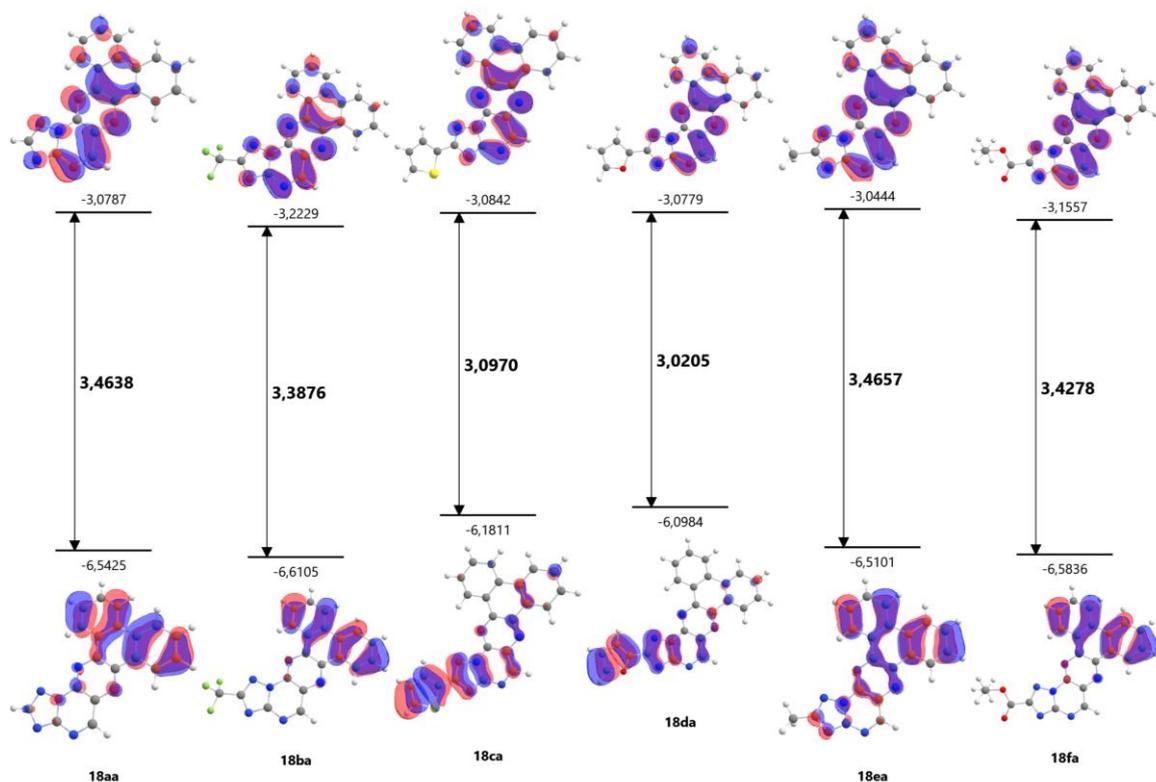


Рисунок 5 - Распределение электронной плотности и энергии граничных молекулярных орбиталей соединений ряда **18xa**.

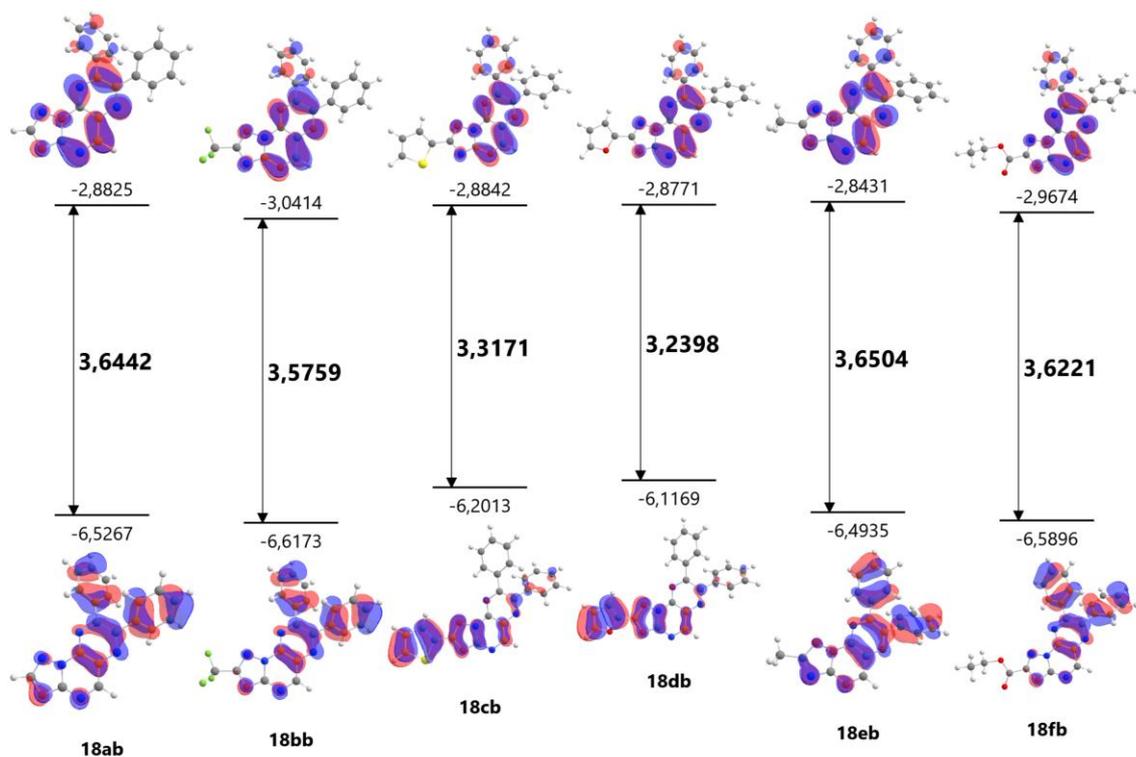


Рисунок 6 - Распределение электронной плотности и энергии граничных молекулярных орбиталей соединений ряда **18xb**.

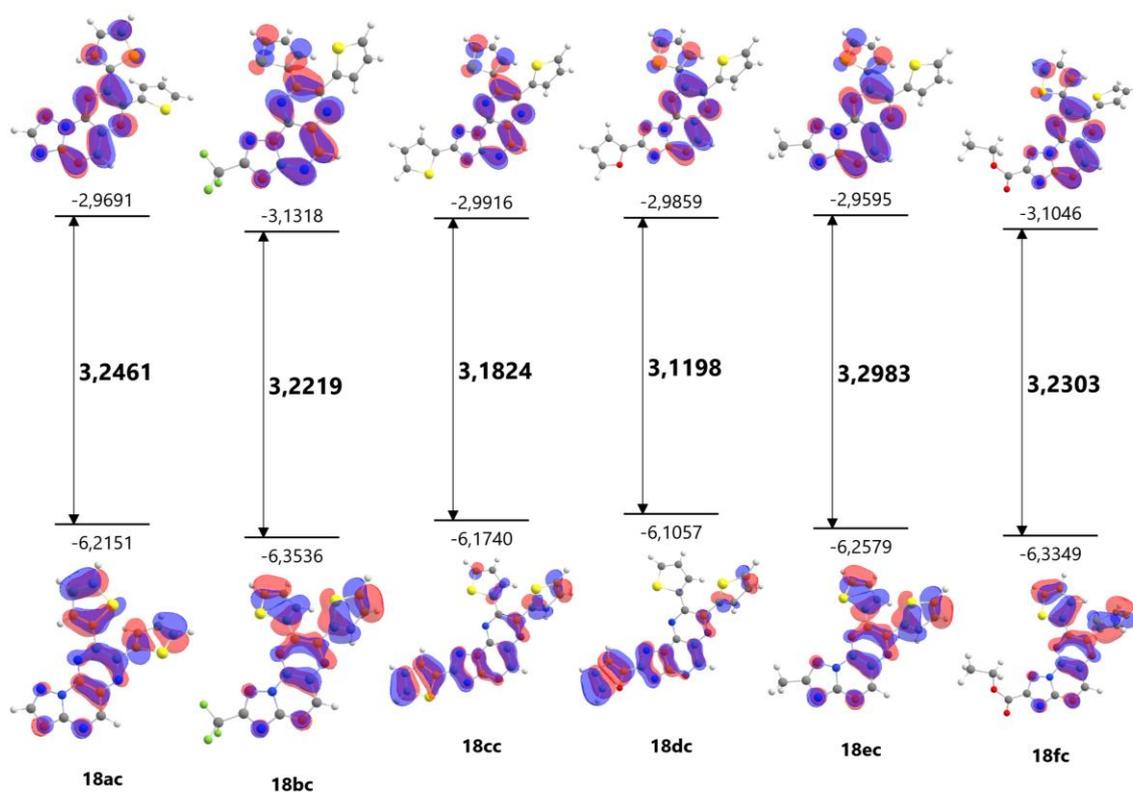
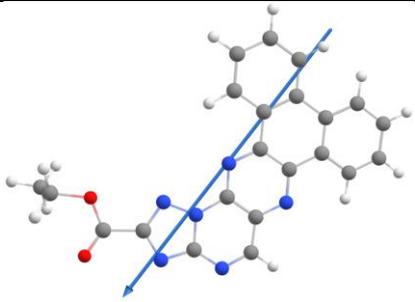
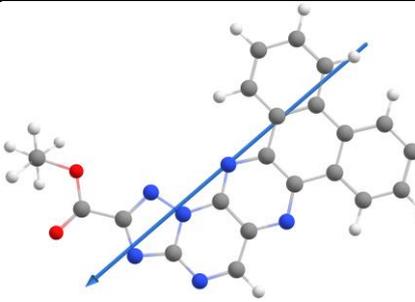
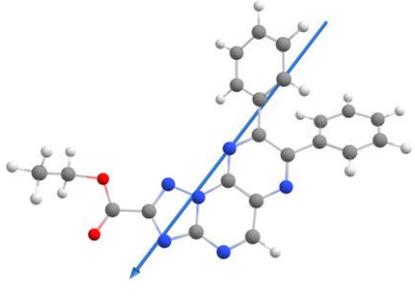
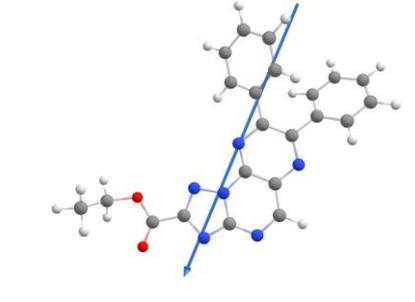
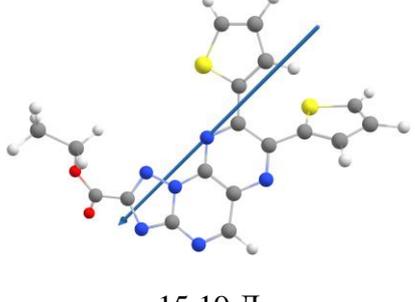
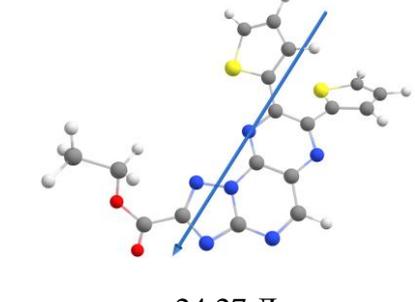


Рисунок 7 - Распределение электронной плотности и энергии граничных молекулярных орбиталей соединений ряда **18xс**.

Таблица 7 – Основные характеристики спектров поглощения соединений **18** рассчитанные на уровне теории TDDFT/B3LYP/6-311G** в хлороформе.

Соединение	λ , (nm)	E возб., эВ	f	Основные электронные переходы
18aa	424.4	2.921	0.030370517	81a (H+1) > 83a (L): 0.077421 82a (H) > 83a (L): 0.899060
	391.7	3.165	0.541676759	81a (H+1) > 83a (L): 0.865329 82a (H) > 83a (L): 0.072290
18ca	436.9	2.838	0.030425200	98a (H) > 99a (L): 0.970811
	395.0	3.139	0.518210105	97a (H+1) > 99a (L): 0.927016
18da	457.2	2.712	0.035296587	103a (H) > 104a (L): 0.957001
	421.2	2.944	0.042815029	102a (H+1) > 104a (L): 0.930945
	390.6	3.174	0.556145565	101a (H+2) > 104a (L): 0.901875
18ea	473.1	2.621	0.027495380	99a (H) > 100a (L): 0.973293
	421.7	2.940	0.035292011	98a (H+1) > 100a (L): 0.960401
	390.6	3.174	0.552784889	97a (H+2) > 100a (L): 0.916675
18fa	422.6	2.934	0.031055479	85a (H+1) > 87a (L): 0.221235 86a (H) > 87a (L): 0.753031
	392.6	3.158	0.545209063	85a (H+1) > 87a (L): 0.729642 86a (H) > 87a (L): 0.208540
18la	430.3	2.881	0.029426699	101a (H) > 102a (L): 0.954140
	393.5	3.151	0.531443316	100a (H+1) > 102a (L): 0.912133
18ab	386.8	3.206	0.415503608	83a (H) > 84a (L): 0.959044
18cb	394.6	3.142	0.401165825	99a (H) > 100a (L): 0.961093
18db	423.6	2.927	0.040693741	104a (H) > 105a (L): 0.969765
	385.5	3.216	0.437275579	103a (H+1) > 105a (L): 0.957681
18eb	437.9	2.831	0.029868116	100a (H) > 101a (L): 0.975526
	385.4	3.217	0.435990777	99a (H+1) > 101a (L): 0.956923
18fb	385.7	3.215	0.419615129	87a (H) > 88a (L): 0.956508
18lb	389.8	3.181	0.404159003	102a (H) > 103a (L): 0.960079
18ac	433.3	2.861	0.390038383	85a (H) > 86a (L): 0.928315
18cc	435.2	2.849	0.362683637	100a (H+1) > 102a (L): 0.055146 101a (H) > 102a (L): 0.910063
	444.7	2.788	0.076809681	106a (H) > 107a (L): 0.938755
18dc	422.8	2.933	0.361152951	104a (H+2) > 107a (L): 0.044802 105a (H+1) > 107a (L): 0.909629
	458.6	2.704	0.030934793	102a (H) > 103a (L): 0.965667
	424.4	2.921	0.396545631	100a (H+2) > 103a (L): 0.053088 101a (H+1) > 103a (L): 0.906922
18fc	424.8	2.919	0.376798768	88a (H+1) > 90a (L): 0.049075 89a (H) > 90a (L): 0.906326
	434.0	2.857	0.363863942	103a (H+1) > 105a (L): 0.048500 104a (H) > 105a (L): 0.914002

Таблица 8 – Дипольный момент соединений **18la**, **18lb** и **18lc** в основном и возбужденном состоянии рассчитанный на уровне теории TDDFT/B3LYP/6-311G** в хлороформе.

Соединение	S ₀	S ₁	Δμ, Д
18la	 <p>10.95 Д</p>	 <p>24.44 Д</p>	13.49
18lb	 <p>10.64 Д</p>	 <p>21.33 Д</p>	10.69
18lc	 <p>15.19 Д</p>	 <p>24.27 Д</p>	9.08

ПРИЛОЖЕНИЕ 4. ФОТОФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

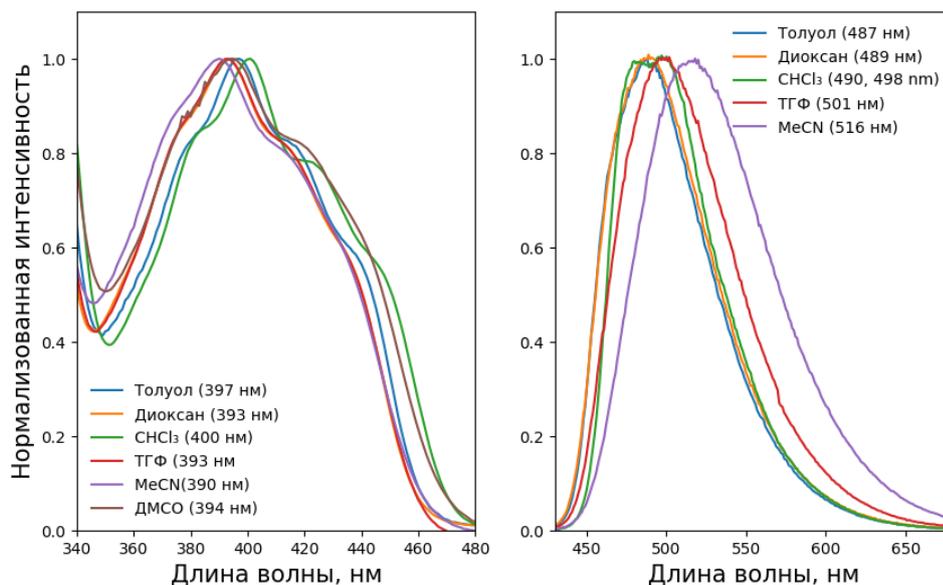


Рисунок 1 – Спектры поглощения и испускания соединения **23a** в различных растворителях

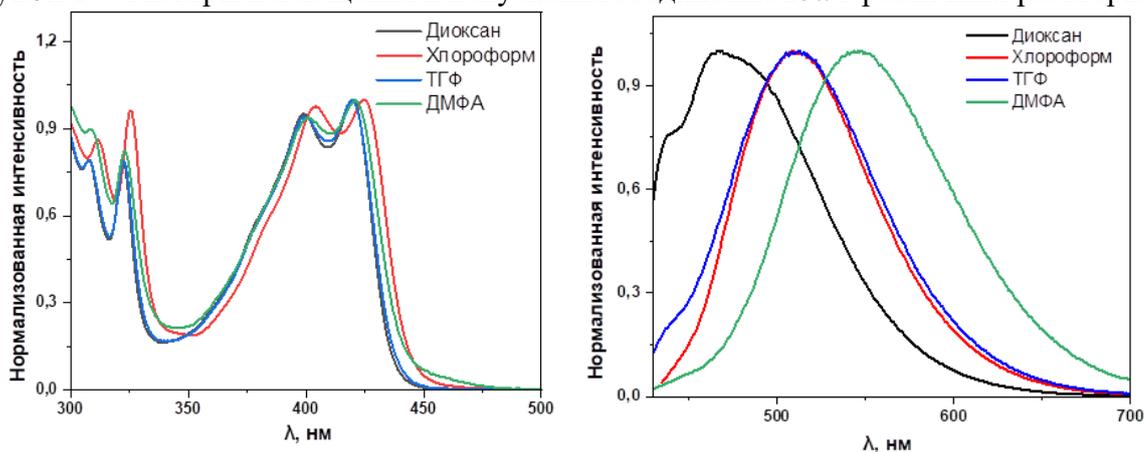


Рисунок 2 – Спектры поглощения и испускания соединения **181a** в различных растворителях

Таблица 1 – Сольватохромные свойства соединения **181a**

Растворитель	Диоксан	Хлороформ	ТГФ	ДМФА
Длинноволновый максимум поглощения, нм	420	421	420	425
Длина волны испускания, нм	469	509	513	548
Сдвиг Стокса, см ⁻¹	2487,56219	4106,60370	4316,34642	5281,23658
Δf	0.022	0.148	0.212	0.275

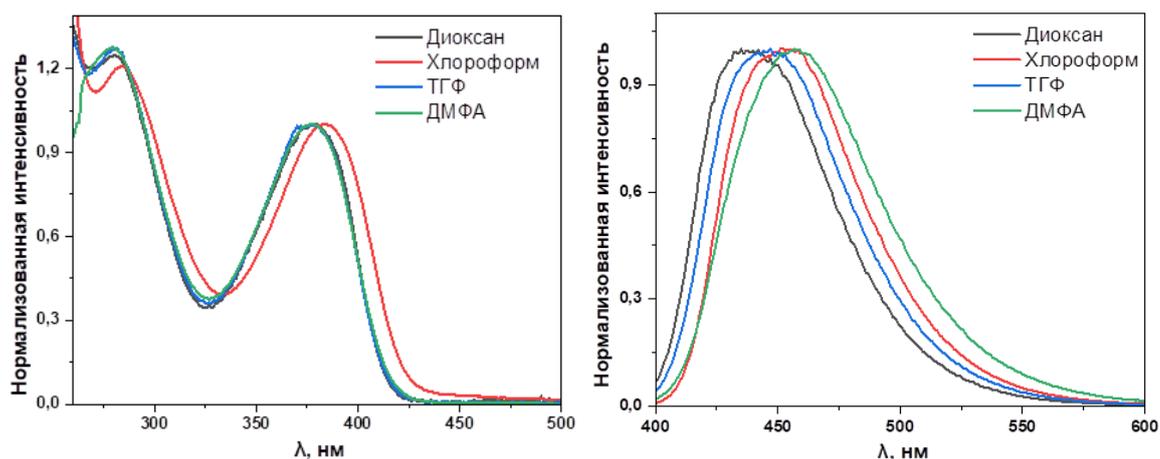


Рисунок 3 – Спектры поглощения и испускания соединения **181b** в различных растворителях

Таблица 2 – Сольватохромные свойства соединения **181b**

Растворитель	Диоксан	Хлороформ	ТГФ	ДМФА
Длинноволновый максимум поглощения, нм	379	384	379	378
Длина волны испускания, нм	435	452	447	457
Сдвиг Стокса, см ⁻¹	3396,71853	3917,77286	4013,85962	4573,18838
Δf	0.022	0.148	0.212	0.275

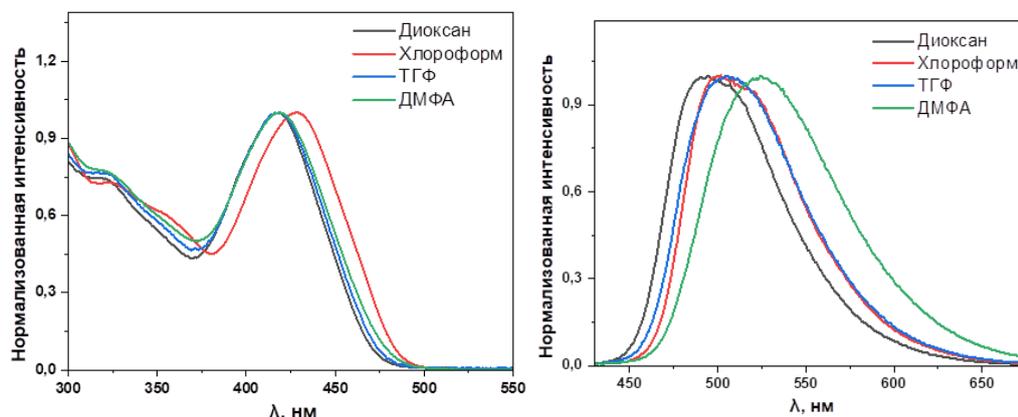


Рисунок 4 – Спектры поглощения и испускания соединения **181c** в различных растворителях

Таблица 3 – Сольватохромные свойства соединения **181c**

Растворитель	Диоксан	Хлороформ	ТГФ	ДМФА
Длинноволновый максимум поглощения, нм	418	428	419	419
Длина волны испускания, нм	495	502	505	525
Сдвиг Стокса, см ⁻¹	3721,42477	3444,16726	4064,36825	4818,7294
Δf	0.022	0.148	0.212	0.275

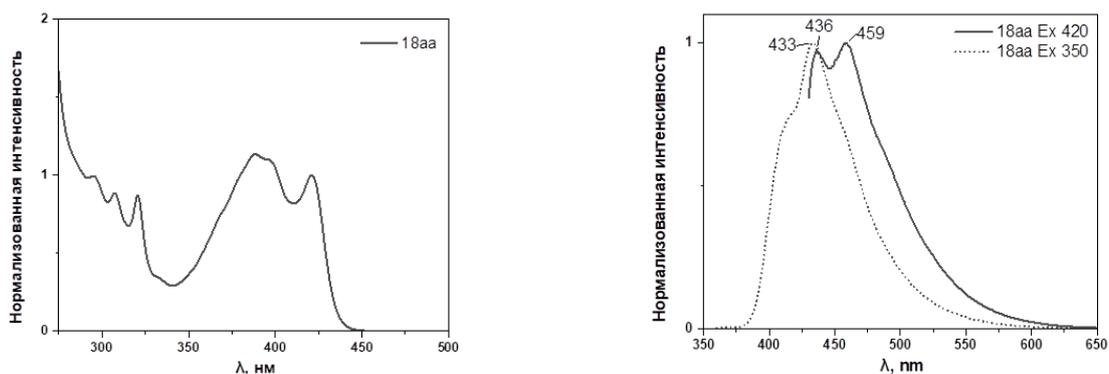


Рисунок 5 – Спектры поглощения и испускания (возбуждение при 420 и 350 нм) соединения **18aa** в диоксане

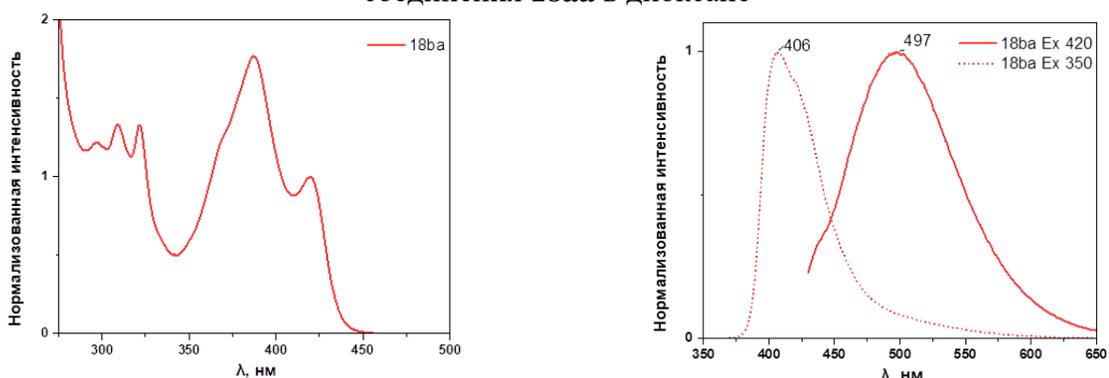


Рисунок 6 – Спектры поглощения и испускания (возбуждение при 420 и 350 нм) соединения **18ba** в диоксане

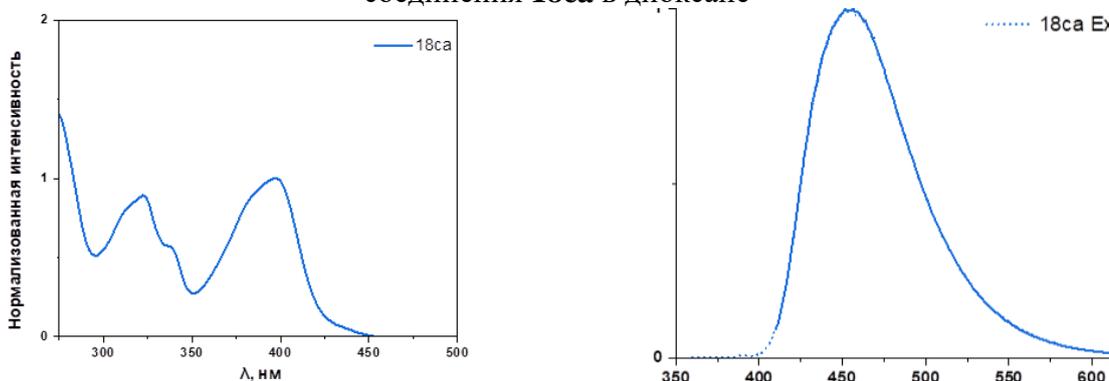


Рисунок 7 – Спектры поглощения и испускания (возбуждение при 400 и 350 нм) соединения **18da** в диоксане

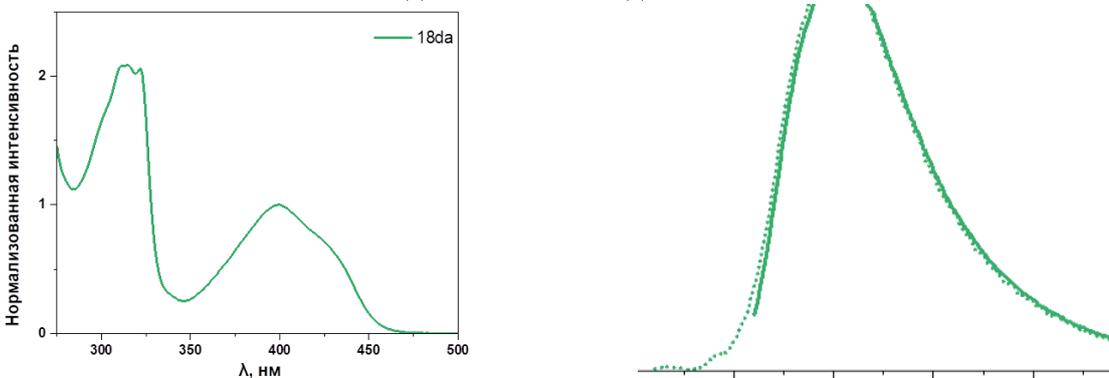


Рисунок 8 – Спектры поглощения и испускания (возбуждение при 400 и 350 нм) соединения **18ea** в диоксане

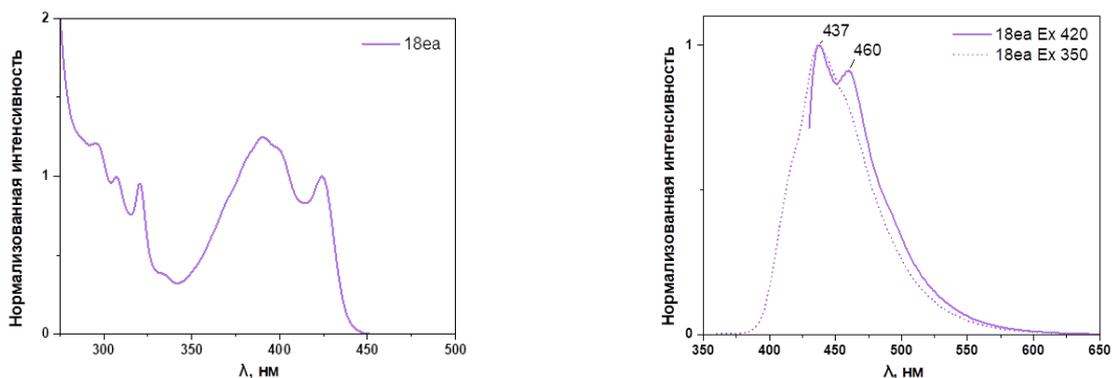


Рисунок 9 – Спектры поглощения и испускания (возбуждение при 420 и 350 нм) соединения **18fa** в диоксане

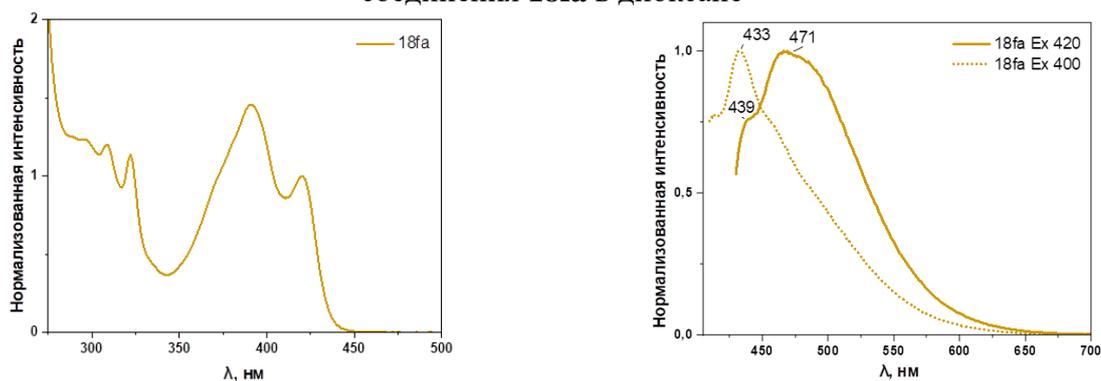


Рисунок 10 – Спектры поглощения и испускания (возбуждение при 420 и 400 нм) соединения **18la** в диоксане

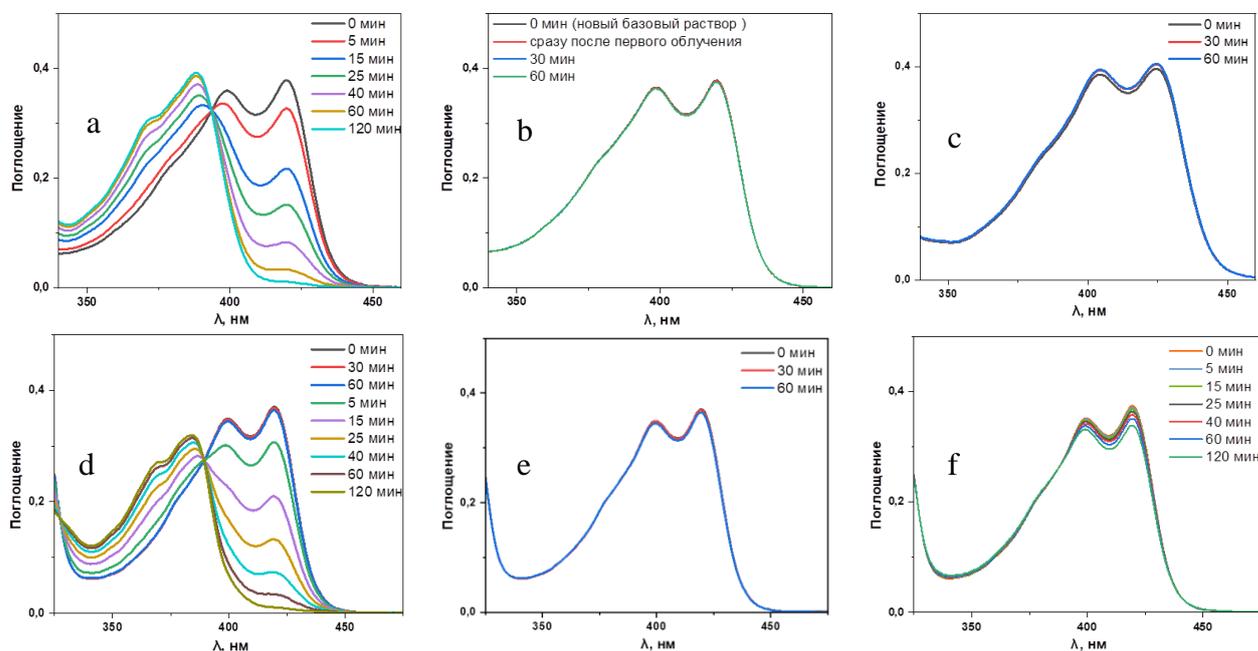


Рисунок 11 – Изменение спектра поглощения соединения **18la** во времени в диоксане, хранение между измерениями при дневном свете (а), в темном боксе (b); в хлороформе при дневном свете (с); в ТГФ при дневном свете (d), в темном боксе (e); в абсолютном ТГФ (f)

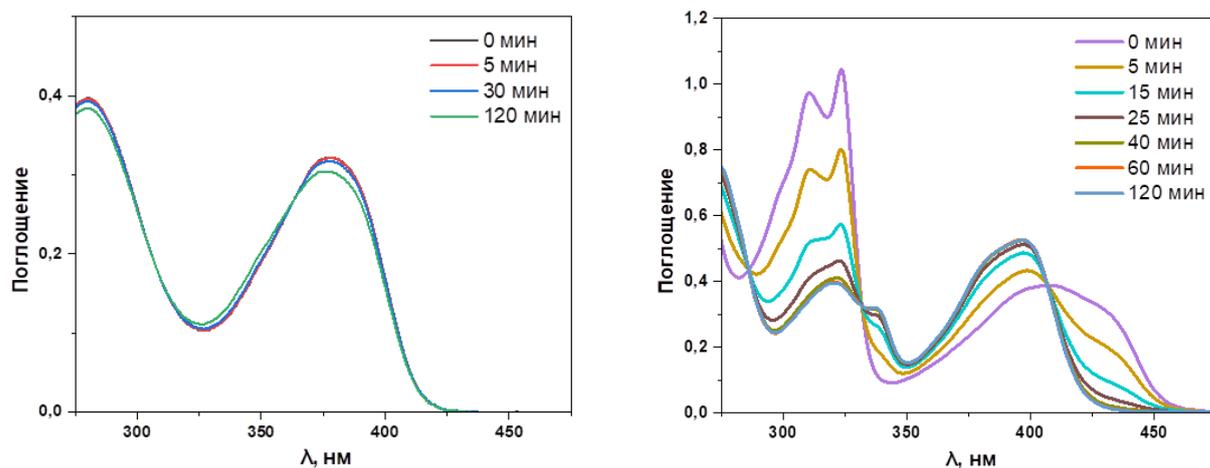


Рисунок 12 - Изменение спектров поглощения растворов соединений **181b** (слева) и **181da** (справа) в диоксане во времени (хранение между измерениями при дневном свете).

Таблица 4. Подробные данные измерений времени жизни флуоресценции соединений **181a**, **181b**, **181c**: τ – время жизни, f – вклад компоненты, τ_{avg} – среднее время жизни, χ^2 – распределение хи-квадрат.

Соединение	Длина волны испускания λ_{em} , нм	τ_1 , нс	f_1	τ_2 , нс	f_2	τ_{avg} , нс	χ^2
181c	502	0.35	94.0	1.02	6.0	0.39	1.346
181b	455	1.15	100.0	-	-	1.15	1.148
181a	510	5.64	100.0	-	-	5.64	1.100

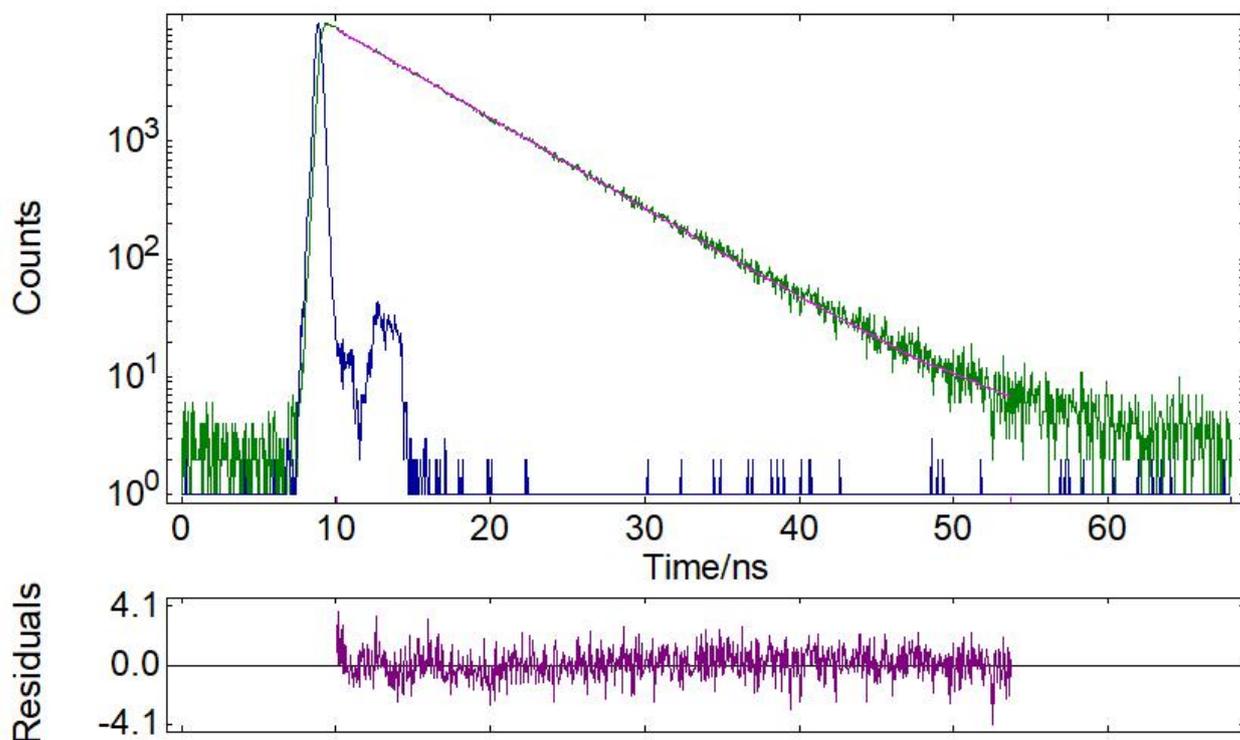


Рисунок 13 - Разрешенный во времени профиль затухания времени жизни флуоресценции раствора **181a** в CHCl_3 (зеленый), IRF (синий), $\lambda_{ex} = 375$ нм, $\lambda_{em} = 510$ нм.

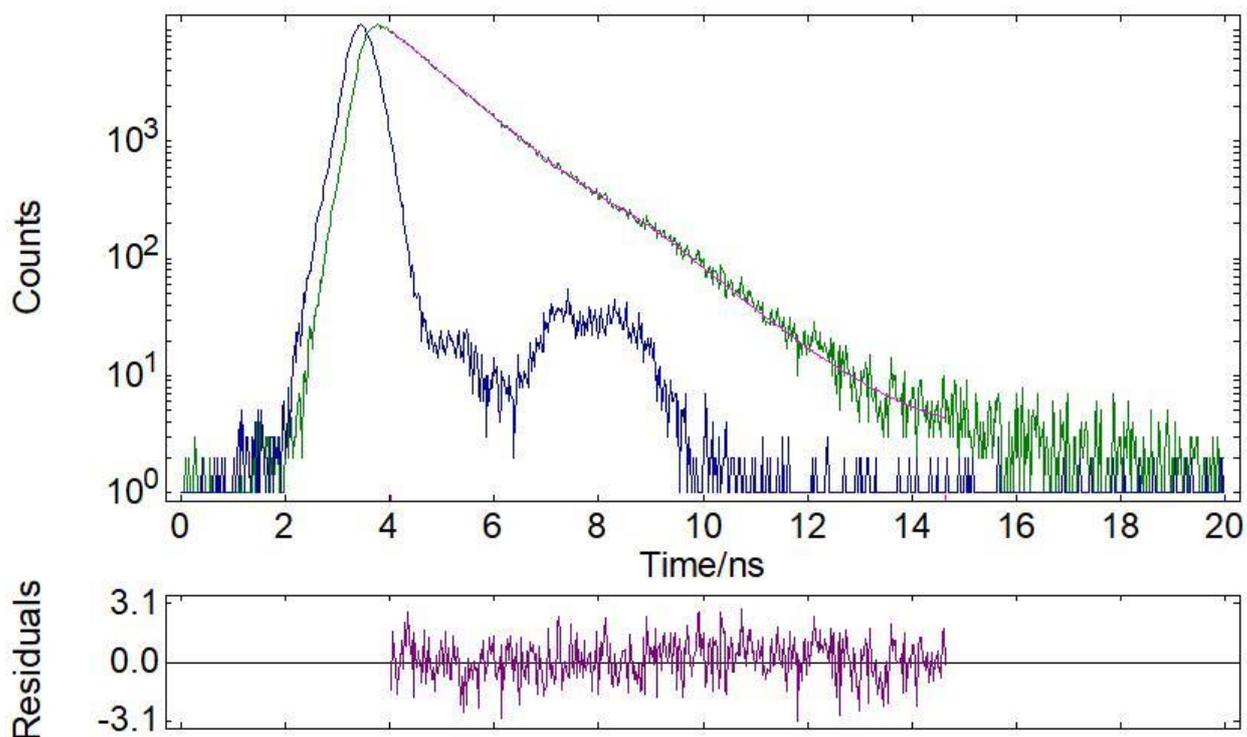


Рисунок 14 - Разрешенный во времени профиль затухания времени жизни флуоресценции раствора **181b** в CHCl_3 (зеленый), IRF (синий), $\lambda_{\text{ex}} = 375$ нм, $\lambda_{\text{em}} = 455$ нм.

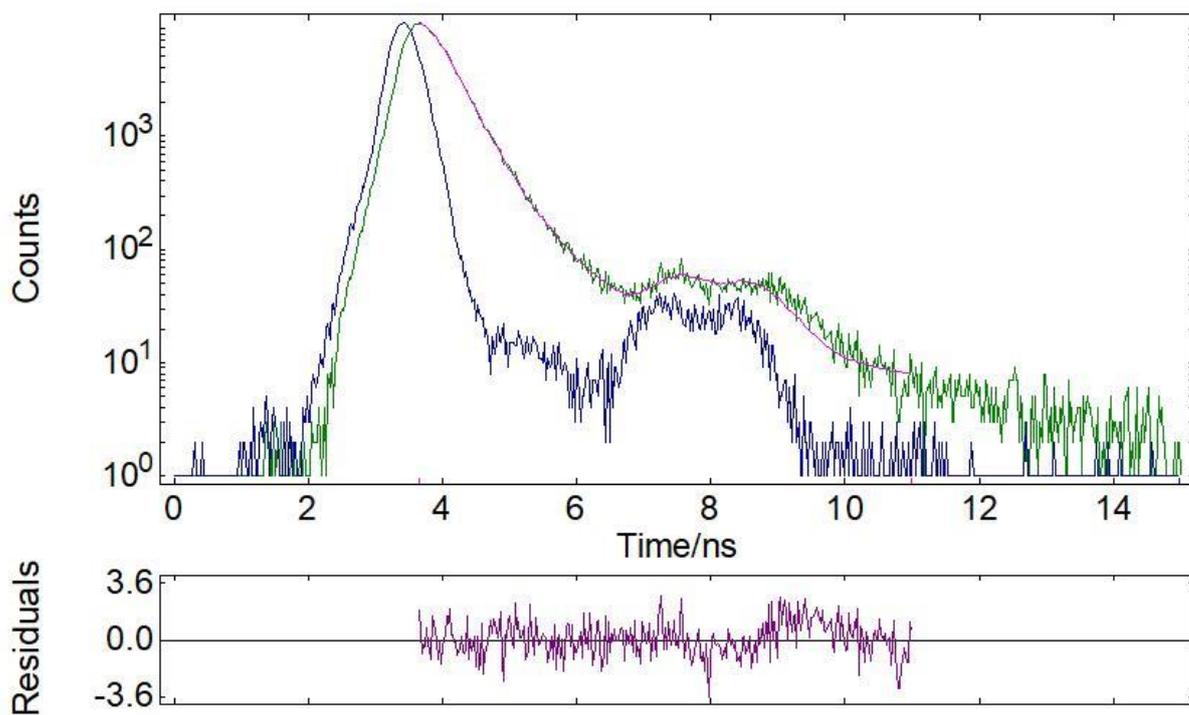


Рисунок 15 - Разрешенный во времени профиль затухания времени жизни флуоресценции раствора **181c** в CHCl_3 (зеленый), IRF (синий), $\lambda_{\text{ex}} = 375$ нм, $\lambda_{\text{em}} = 502$ нм.