

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого  
Президента России Б.Н. Ельцина»

На правах рукописи



**ГАЗИЗОВ Денис Аликович**

Синтез и свойства азоло[*a*]аннелированных птерицинов

1.4.3. Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Екатеринбург – 2023

Работа выполнена в лаборатории гетероциклических соединений ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Пастера Уральского отделения Российской академии наук.

Научный руководитель:

кандидат химических наук,  
**ГОРБУНОВ Евгений Борисович**

Официальные оппоненты:

**ГУЛЕВСКАЯ Анна Васильевна**,  
доктор химических наук, профессор, ФГАОУ  
ВО «Южный федеральный университет», г.  
Ростов-на-Дону, заведующий кафедрой  
органической химии химического факультета;

**ГАЗИЗОВ Альмир Сабинович**,  
доктор химических наук, Институт  
органической и физической химии им. А.Е.  
Арбузова – обособленное структурное  
подразделение Федерального государственного  
бюджетного учреждения науки «Федеральный  
исследовательский центр «Казанский научный  
центр Российской академии наук», ведущий  
научный сотрудник лаборатории  
элементоорганического синтеза им. А.Н.  
Пудовика;

**САПОЖНИКОВА Ирина Михайловна**,  
кандидат химических наук, ФГАОУ ВО  
«Уральский федеральный университет имени  
первого Президента России Б.Н. Ельцина»,  
младший научный сотрудник проблемной  
лаборатории физиологически активных веществ  
Химико-технологического института.

Защита диссертации состоится «25» сентября 2023 г. в 14:00 ч на заседании диссертационного совета УрФУ 1.4.06.09 по адресу: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, ауд. И-420 (зал Ученого совета)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»:

<https://dissovet2.urfu.ru/mod/data/view.php?id=12&rid=4885>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета



Поспелова Татьяна Александровна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**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. 7-Аминоазоло[4,3-*f*]- и [1,5-*f*]птеридиноны зарекомендовали себя как противоопухолевые агенты, а 4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-*f*]птеридины в качестве ингибиторов к хроматинсвязывающему белку BRD4 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.

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. Область применения таких соединений отнюдь не ограничивается использованием в качестве биологически активных веществ, они также могут быть использованы как материалы для органической электроники. Например, азоло[1,5-*a*]пиримидины являются перспективными флуорофорами, а производные птеридина используют в качестве флуоресцентных лигандов для анализа ДНК и РНК, органических катализаторов, полупроводников и окислительно-восстановительных центров для аккумуляторных батарей.

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  $\pi$ -избыточными С-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  $\pi$ -избыточными С-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 основных условиях в результате перегруппировки Димрота. В качестве альтернативного пути разработан

региоселективный метод получения азолопиримидин-7-аминов, гетероциклизацией аминоазолов с (2*E*)-(3-морфолин-4-ил)-акрилонитрилом. Впоследствии 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 гидрогенолиза азо-группы в ряду 6-[2-(4-метилфенил)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. Исследован потенциал азолоптеридинового каркаса в реакциях с ароматическими нуклеофилами:
    - Установлено, что, в зависимости от условий, реакция азолоптеридинов с нуклеофилами приводит либо к продуктам моноприсоединения – 5-замещенным-4,5-дигидро-производным азолоптеридина или к продуктам неожиданной внутримолекулярной перегруппировки – 5,7-дизамещенным-6,7,8,9-тетрагидроазолоптеридинам.
    - Проведено окислительное дегидрирование полученных производных с помощью DDQ или *n*-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 переносчиков 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 аминоазолам 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  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ , двумерных корреляций ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  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 методом 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.**

V 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 четырех 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. Русинину 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.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Во введении** сформулированы цели и задачи исследования, а также его новизна и научная значимость. **В рамках литературного обзора (глава 1)** рассмотрены методы синтеза азолоаннелированных птерицинов, кратко обсуждены основные подходы модификации птерициновой системы, особое внимание уделено использованию методологии нуклеофильного ароматического замещения водорода в птерицинах. **Глава 2** посвящена обсуждению основных результатов работы. **В главе 3** подробно представлены экспериментальные данные, а также физические и аналитические характеристики синтезированных соединений.

### Глава 2. Обсуждение результатов

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

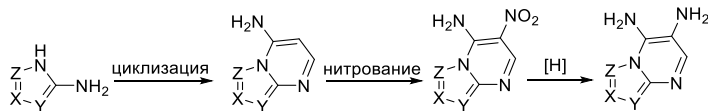
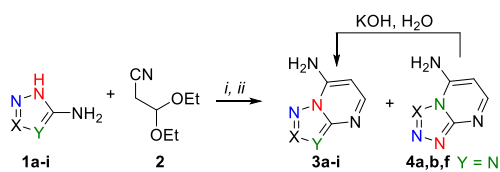


Схема 2.1

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

На первом этапе для получения азолопиримидин-7-аминов было изучено взаимодействие ряда аминоказолов **1a-i** с коммерчески доступным 3,3-диэтоксипропионитрилом **2** в качестве бис-электрофила (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 <sub>3</sub> , 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 <sub>3</sub> , 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

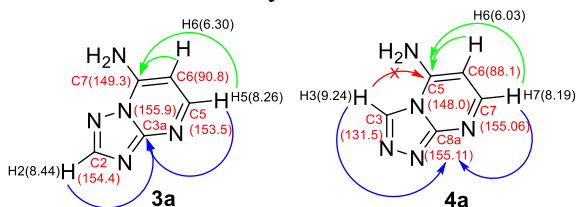
\*выход указан для продуктов **3**, полученных после основной обработки смесей и перегруппировки изомера **4**

\*\*установлено на основании данных ЯМР спектроскопии

Схема 2.2

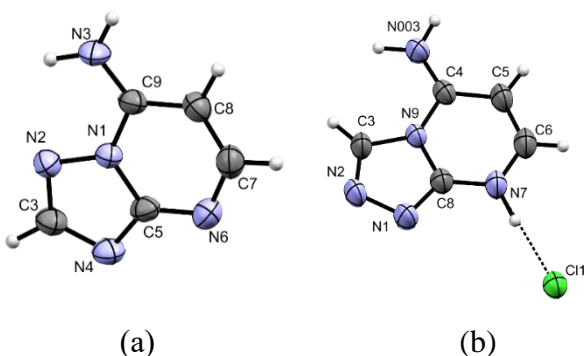
Для выбора оптимальных условий синтеза было исследовано взаимодействие ацеталя **2** с аминоказолами **1a-h** в различных растворителях. Установлено, что проведение реакции в уксусной кислоте сопровождается частичным ацелированием исходных аминоказолов **1**, что существенно снижает выход целевых продуктов. Система пиримидин-уксусная кислота также оказалась непригодна. Лучшие результаты были получены при проведении синтеза в диметилформамиде, этаноле и диоксане (выходы продуктов сопоставимы). По данным <sup>1</sup>H ЯМР спектров установлено, что для соединений **1a,b,f** реакция проходила нерегиоселективно, и, наряду с желаемыми продуктами **3**, сопровождалась образованием изомерных азоло[4,3-*a*]пиримидинов **4a,b,f**. С аминоказолами **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 ЯМР  $^1\text{H}$ ). 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.

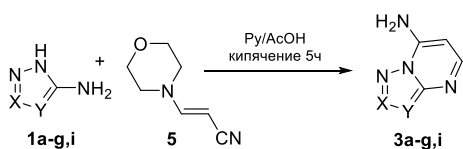


**Рисунок 2.1** – Ключевые взаимодействия в спектрах  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC и  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC соединений **3a** и **4a**

данные не позволяют достоверно соотнести структуры полученных соединений из-за схожести наблюдаемых спин-спиновых взаимодействий.



**Рисунок 2.2** – Молекулярная структура соединений **3a** (а, CCDC831829) и **4a** (b, CCDC2238121) в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.



**3a:** X=CH, Y=N, 75%; **3b:** X=CSMe, Y=N, 60%; **3c:** X=CCF<sub>3</sub>, Y=N, 63%;  
**3d:** X=C-(тиофен-2-ил), Y=N, 69%; **3e:** X=C-(фуран-2-ил), Y=N, 65%;  
**3f:** X=CCH<sub>3</sub>, Y=N, 62%; **3g:** X=CH, Y=CCOEt, 67%; **3i:** X=N, Y=N, 72%;

**Схема 2.3**

кислоты с морфолином и триэтилортоформиатом. Установлено, что кипячение растворов азолов **1a-g,i** с цианоморфолиноэтиленом **5** в смеси Py/AcOH приводит к региоселективному образованию целевых азоло[1,5-*a*]пиримидин-7-аминов **3a-g,i** во всех случаях (Схема 2.3).

Вначале для доказательства строения региоизомерных продуктов, а также протекания перегруппировки Димрота были использованы корреляционные методы  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC и  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC на примере выделенных в индивидуальном виде соединений **3a** и **4a**. Ключевые взаимодействия в спектрах соединений **3a**, **4a** наглядно изображены на рисунке 2.1. Как видно из рисунка, полученные

данные не позволяют достоверно соотнести структуры полученных соединений из-за схожести наблюдаемых спин-спиновых взаимодействий. Однозначное доказательство структуры региоизомеров было получено с применением метода рентгеноструктурного анализа для кристаллов [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-амина **3a** и гидрохлорида [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидин-5-амина **4a** (Рисунок 2.2). 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-бис-электрофилов использовались  $\beta$ -цианоенамины. Литературную процедуру применяли для получения (2*E*)-(3-морфолин-4-ил)акрилонитрила **5** – продукта трехкомпонентной конденсации циануксусной

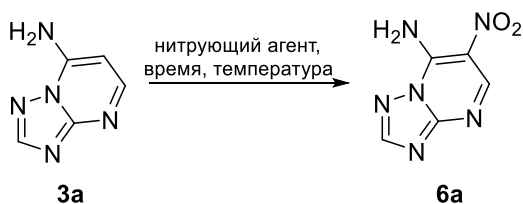


Схема 2.4

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 течение 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). Как видно из таблицы, условия 6 являются оптимальными, они были использованы для нитрования триазолопиримидинов **3b,c,f** (Схема 2.5).

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

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

<sup>a</sup> нет реакции; <sup>b</sup> мольное соотношение; <sup>c</sup> обнаружен по ТСХ

Вторым этапом синтеза стало нитрование полученных азолопиримидинов **3**. 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.

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 установлено на основе данных спектра ЯМР <sup>1</sup>N и масс-спектров высокого разрешения.

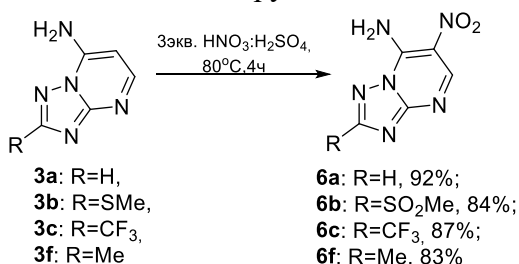


Схема 2.5

При нитровании пиразолопиримидин-7-аминов **3g,h**, содержащих электрооакцепторные 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. 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**. При дальнейшем подборе условий на примере пиразолопиримидина **3g** нами

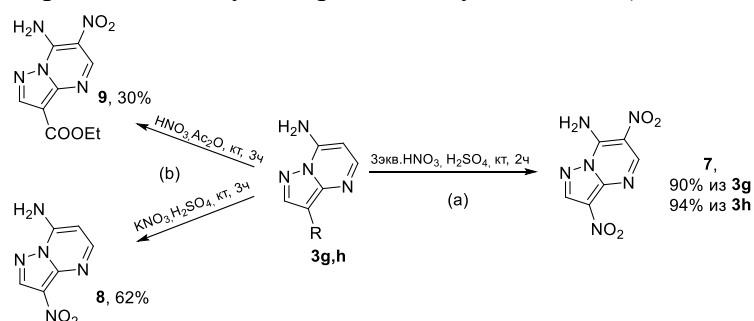


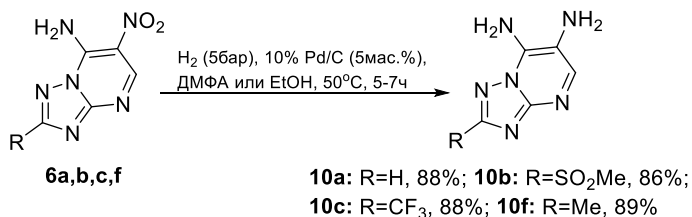
Схема 2.6

подтверждается нами обнаружением следовых количеств амидного и декарбоксилированного производных в масс-спектрах соединения **7** полученного из аминов **3h** и **3g**. 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 позволяет селективно получить продукт электрофильного замещения водорода в пиримидиновом цикле **9**, хотя и с низким выходом (Схема 2.6, b).

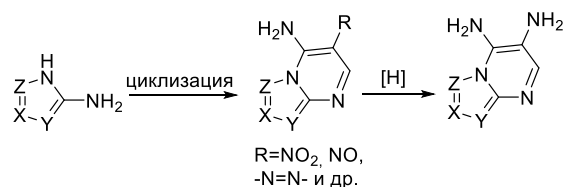
Последующее восстановление нитрогруппы в полученных нитропроизводных **6a,b,c,f** в атмосфере  $H_2$  при давлении 5 бар и Pd/C (5мас.%) в качестве катализатора приводит к



**Схема 2.7**

образованию ключевых вицинальных гетероароматических диаминов **10** с высокими выходами (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.

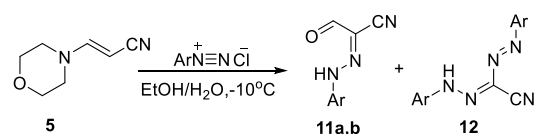
Принимая во внимание все особенности и недостатки вышеописанного метода конденсации-нитрования, целесообразным был поиск новых, оптимальных и синтетически



удобных способов получения 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 aminoazoles с соответствующим трехуглеродным бис-электрофилом (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. 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, метаэновая 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-толилдiazония по методике, представленной в литературе, приводило к



- (a) *p*-толуидин (1 экв.), NaNO<sub>2</sub> (1.2 экв.), HCl (3 экв.), AcONa (1.3 экв.);  
 (b) *p*-толуидин (1 экв.), NaNO<sub>2</sub> (1.2 экв.), HCl (3 экв.);  
 (c) ArNH<sub>2</sub> (1 экв.), NaNO<sub>2</sub> (1.2 экв.), HCl (3 экв.), AcONa (0.8 экв.);  
**11a:** Ar=*p*-Tolyl, 82%; **11b:** Ar=Ph, 76%

**Схема 2.9**

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 (a)). 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 эквимолярной смеси Р<sub>у</sub>/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 2.10). Реакцией аминотетразола **1i** с гидразоном **11a** в уксусной кислоте был получен соответствующий тетразолопиримидин **13i** с выходом 73%.

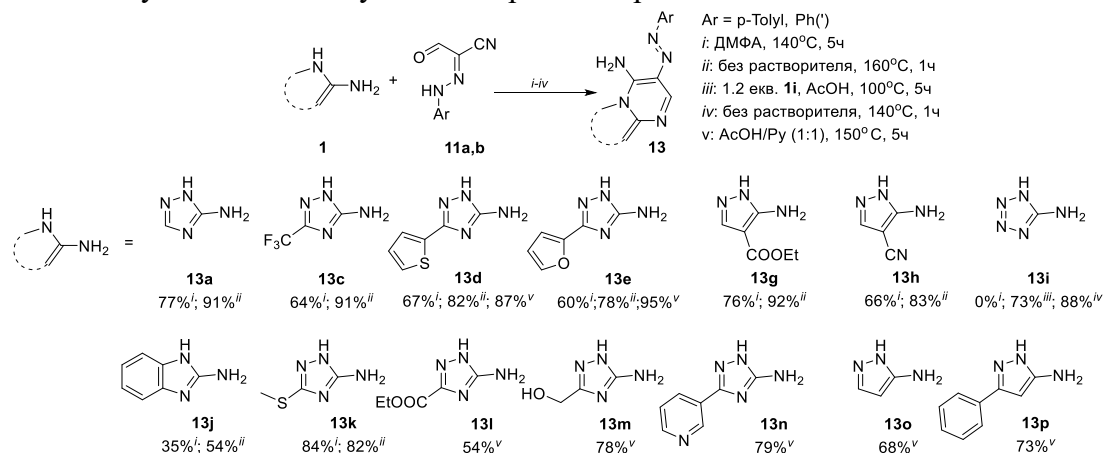


Схема 2.10

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 эквимолярных количеств аминоазола **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**), 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. 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 аминоазолы 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), 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*] региоизомеров в соотношении 87/12, согласно данным <sup>1</sup>Н ЯМР и ВЭЖХ. Обработка этой смеси 1% водно-спиртовым раствором КОН при комнатной температуре в течение ночи увеличивает долю [1,5-*a*]-изомера, приводя к соотношению 98/2, что позволяет сделать вывод о протекании перегруппировки Димрота. 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.

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 2.11). Следует отметить,

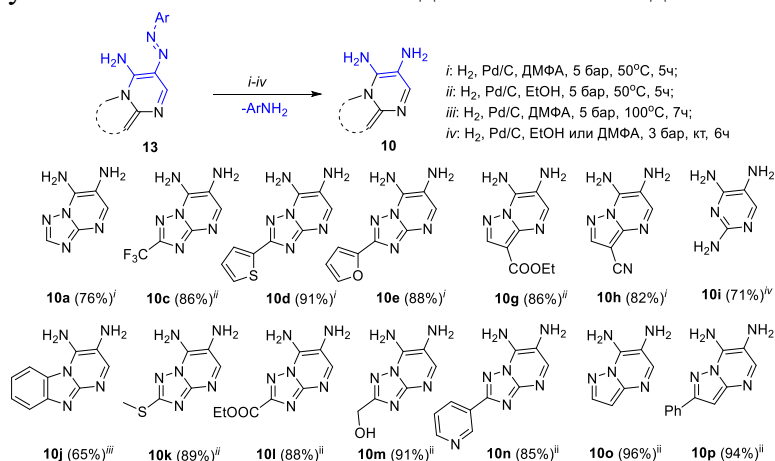


Схема 2.11

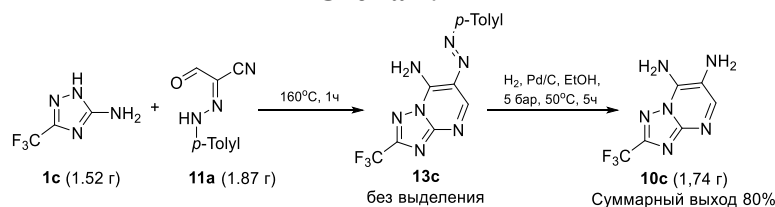


Схема 2.12

[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидина-6,7-диамина **10c** в граммовых количествах без выделения промежуточного соединения **13c** (Схема 2.12).

## 2.2. Реакции циклизации азо[*a*]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 азо[*a*]птеридинов **14** (Схема 2.13).

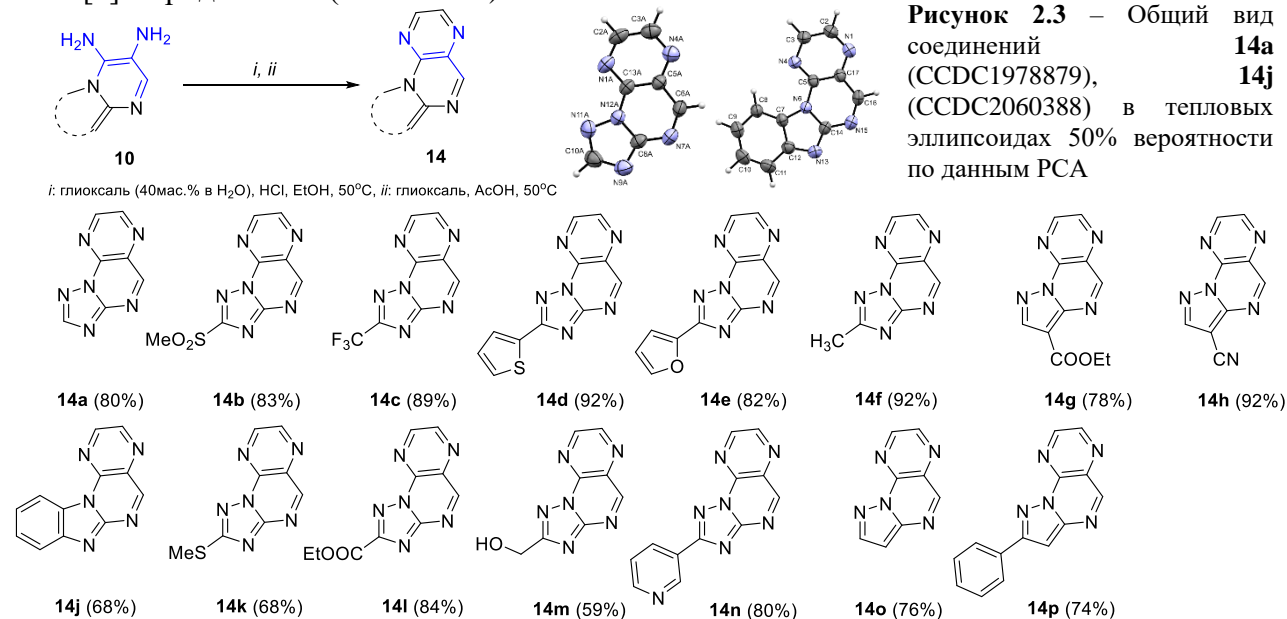


Схема 2.13

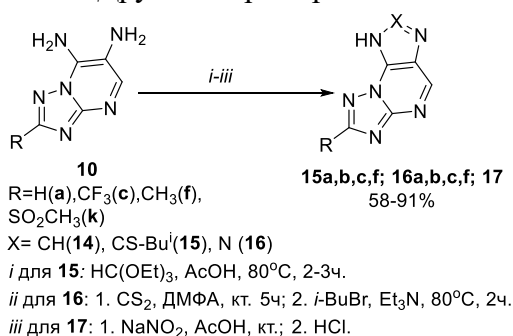
что *n*-толуидин или анилин выделяются как единственный побочный продукт и после незначительной очистки могут быть повторно использованы для получения гидразона **11**. При восстановлении соединения **13i** в EtOH наряду с гидрогенолизом азо-связи происходит разрушение тетразольного цикла с образованием 1,2,4-триаминопиримидина **10i**.

Для подтверждения воспроизводимости и экономической целесообразности разработанного протокола при масштабировании, а также возможности использования соединений **13** без предварительной очистки был проведен синтез 2-трифторметил-

**Рисунок 2.3** – Общий вид соединений **14a** (CCDC1978879), **14j** (CCDC2060388) в тепловых эллипсоидах 50% вероятности по данным PCA

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. Структура продуктов **14a** и **14j** была дополнительно подтверждена данными рентгеноструктурного анализа (рисунок 2.3).

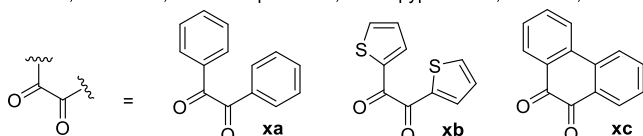
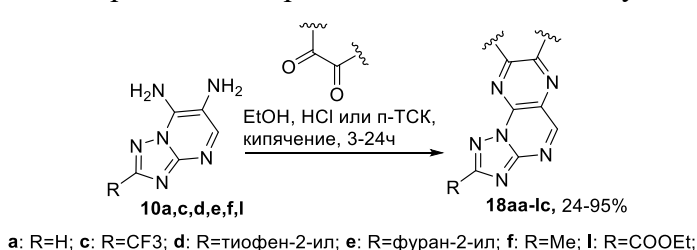
Другим примером использования синтезированных диаминов стало получение



**Схема 2.14**

азолоаннелированных пуринов (Схема 2.14). Нами было установлено, что реакция диаминов **10** с триэтилортоформиатом в уксусной кислоте позволяет успешно получить желаемые триазоло[5,1-*b*]пурины **15a,b,c,f** с высокими выходами. Также была показана “one-pot” циклизация диаминов **10** с CS<sub>2</sub> и последующим селективным алкилированием образующихся тионов до соответствующих производных **16**. На примере диамина **10b** показана возможность синтеза 2*H*-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]пиримидина **17** в результате

диазотирования, сопровождающегося последующим внутримолекулярным азосочетанием.



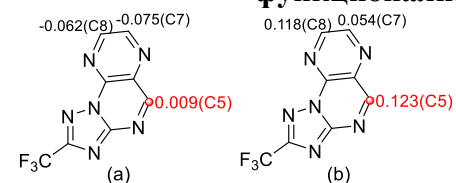
i: EtOH, HCl, кипячение, 3-24ч. ii: EtOH, *p*-ТСК, кипячение 3-24ч

**Схема 2.15**

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. 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 2.15).

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



**Рисунок 2.4** – Расчетное распределение зарядов (a) и функция Фукуи ( $f^+$ , b) для реакционных центров соединения **14c** в MeCN.

В качестве модели для исследований была выбрана молекула 2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]птеридина **14c** (Рисунок 2.4). 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 2.4, (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. Функция Фукуи для нуклеофильной атаки ( $f^+$ ) соединения **14c** была рассчитана

на основе данных МРА (Рисунок 2.4, (b)). По данным расчетов максимальное значение  $f^+$  также наблюдалось для атома C5 (0.123).

При проведении реакции было установлено, что экспериментальные данные согласуются с расчетами. Во всех случаях первичная нуклеофильная атака протекает по пиримидиновому циклу (C5). (Схема 2.16).

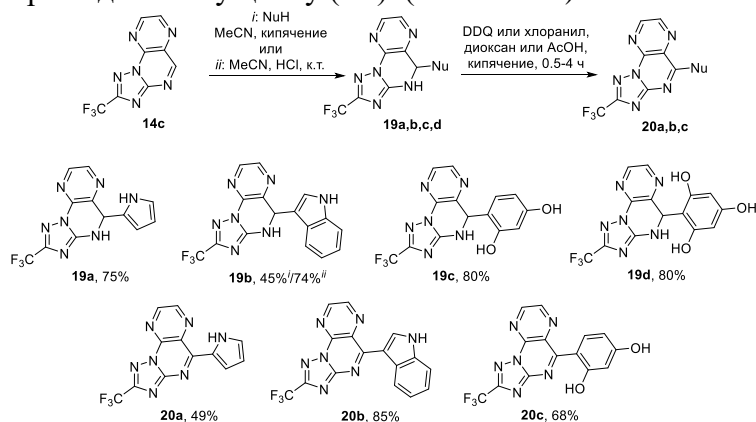
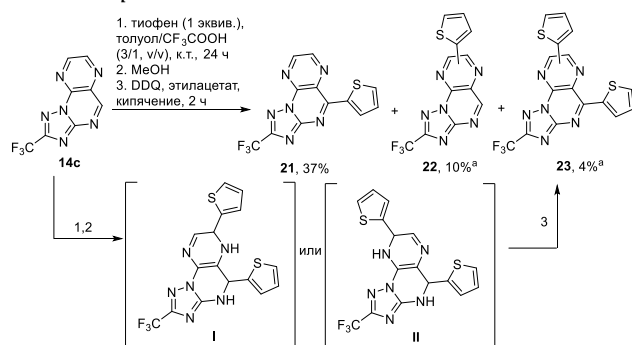


Схема 2.16

Так, найдено, что азолоптеридин **14c** образует продукты моно-присоединения **19a,b** при кипячении с пирролом или индолом в ацетонитриле с высоким и умеренным выходом соответственно. В то же время, для образования аддуктов **19c,d** при реакции с менее нуклеофильными полифенолами требуется дополнительная кислотная активация. Кислотный 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, HClO<sub>4</sub>, CF<sub>3</sub>COOH, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O) для этих нуклеофилов либо не способствовало протеканию реакции, либо приводило к образованию трудноразделимых смесей и осмолению. Последующая ароматизация выделенных аддуктов до продуктов S<sub>N</sub><sup>H</sup> на примере **19a,b,c** была осуществлена действием DDQ в диоксане. (Схема 2.16). Строение соединения **20a** было дополнительно доказано данными PCA (рисунок 2.5). Стоит отметить, что выделенные σ<sup>H</sup>-аддукты **19a,b,c,d** являются достаточно стабильными соединениями, незначительно окисляющимися кислородом воздуха в твердом виде. Для оценки относительной стабильности σ<sup>H</sup>-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  $E_{pox}^{19a} = 0.966$  В, 1.161 В и  $E_{pox}^{19b} = 0.898$  В, 1.177 В соответственно, а **19c** характеризуется единственным окислительным пиком  $E_{pox}^{19c} = 1.069$  В.



\* Продукты **22** и **23** выделены как смесь 5:1 соответственно, соотношение определено по данным <sup>1</sup>H NMR

Схема 2.17

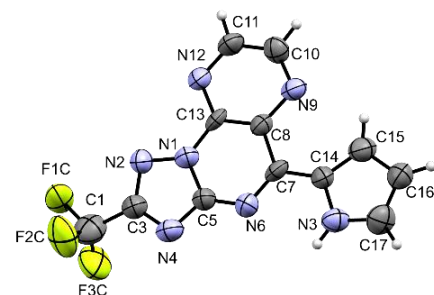


Рисунок 2.5 – Общий вид соединения **20a** (CCDC2183959) в тепловых эллипсоидах 50% вероятности по данным PCA

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:CF<sub>3</sub>COOH (1:1, v/v) приводит к сложной смеси продуктов, последующее окисление которой позволяет упростить картину и идентифицировать 3 продукта реакции (Схема 2.17). Основным 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 пиазинового 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 и спектров ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$ .

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  $\text{CF}_3\text{COOH}$  и атмосфере  $\text{Ar}$ , чтобы исключить нежелательное окисление лабильного аддукта кислородом воздуха. В результате реакции наблюдалось образование преимущественно одного продукта **24a** (выход 71%, схема 2.18), который оказался относительно стабильным в твердом виде. Однако структура полученного соединения по данным спектра  $^1\text{H}$  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 собой более сложную картину, включающую сигналы неароматических протонов сильно-связанных спиновых систем (наподобие ABX), которые находились в области 3.8-5 м.д. (Рисунок 2.6 (**24a**)). Продукты с подобными паттернами сигналов также были выделены при кислотном катализе реакции триазолоптеридина **14c** с 2 эквивалентами пиррола или индола (Рисунок 2.6 (**24b,c**)).

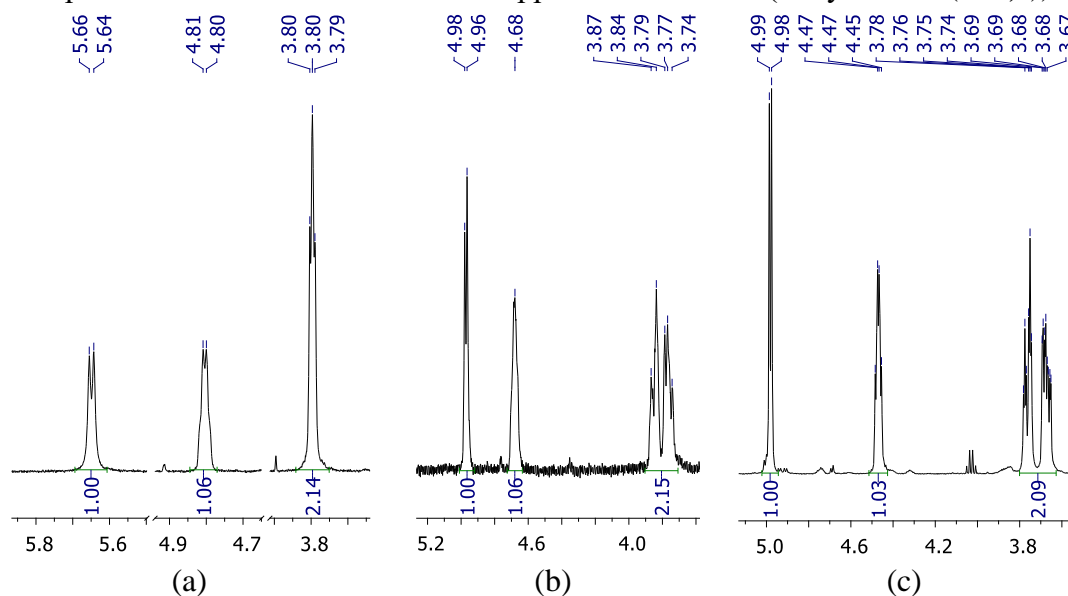


Рисунок 2.6 – Ключевые сигналы в спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР соединений **24a** (a), **24b** (b), **24c** (c)

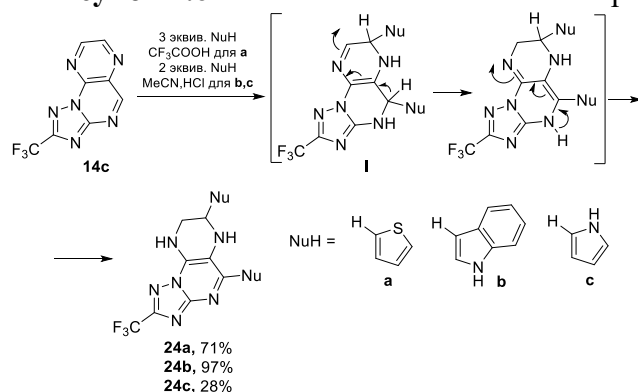
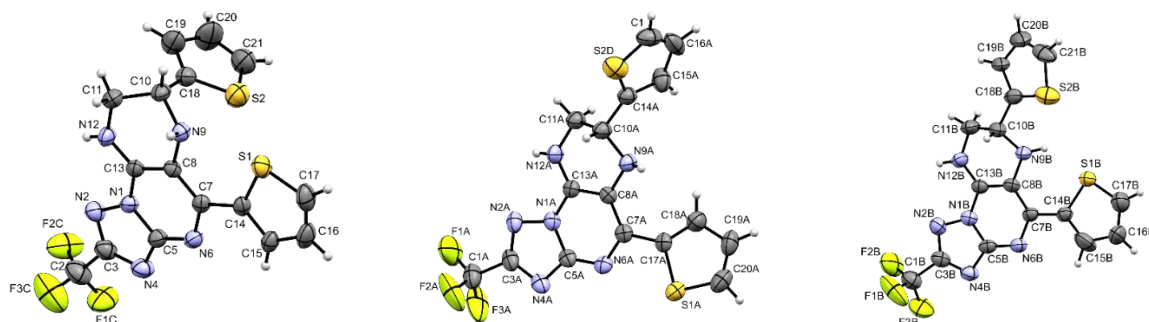


Схема 2.18

На основании полученных данных мы предположили, что тетрагидроптеридины структуры **24** (Схема 2.18) образуются в результате внутримолекулярной перегруппировки, движущей силой которой является энергетически выгодная ароматизация пиримидинового цикла. Согласно DFT расчетам на примере **24a**, выигрыш в энергии составляет  $\sim 25$  ккал/моль. Для однозначного установления структуры соединений нам удалось вырастить кристалл соединения **24a** при

медленном упаривании его раствора в хлороформе в инертной атмосфере аргона, что позволило однозначно доказать структуру образующихся аддуктов (Рисунок 2.7).

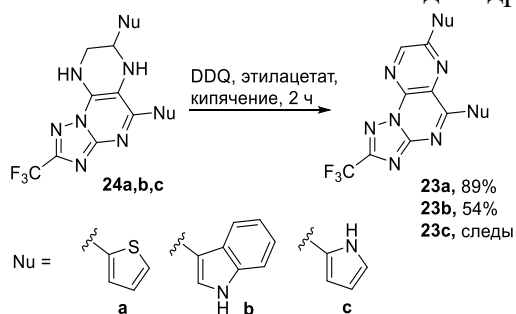




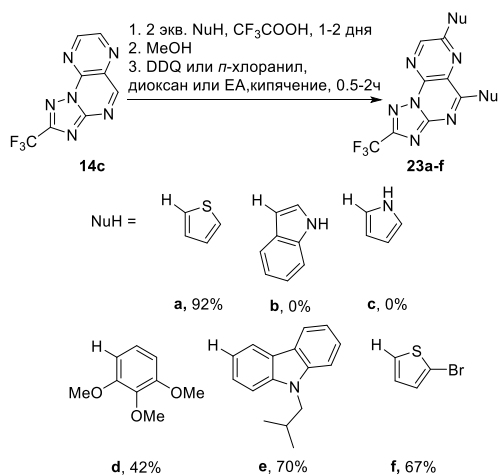
**Рисунок 2.7** – Молекулярная структура соединения **24a** (CCDC2183958) в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний ( $p = 50\%$ )

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

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.



**Схема 2.19**



**Схема 2.20**

Последующее окисление производных **24** с использованием DDQ (Схема 2.19) 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**.

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 2.20). 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-пирразиновых производных, которые фиксировались в спектрах  $^1H$  ЯМР.

Для дальнейшей демонстрации возможностей подхода мы провели СН-функционализацию тиофеном ряда различных азолоптеридинов (Схема 2.21). Так, в ранее предложенных условиях удалось успешно провести двойную модификацию триазолоаннелированного производного **14e**, содержащего донорный фрагмент в

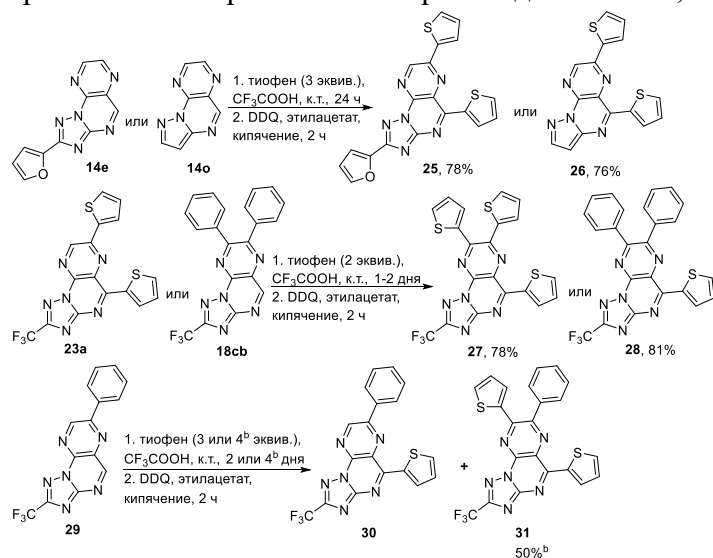


Схема 2.21

триазольном цикле, и пиразолоаннелированного производного **14o**. Взаимодействием 5,7- и 7,8-дизамещенных производных **23a** и **18cb** с тиофеном были получены продукты исчерпывающего (гет)арилрования **27** и **28**. Результатом реакции 7-замещенного производного **29** в ранее предложенных условиях являлась смесь продуктов моно- и ди-замещения, использование большего избытка тиофена и более продолжительное время реакции позволили увеличить долю продукта **31** и выделить его в индивидуальном виде с выходом 50%.

## 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-*a*]птеридинов

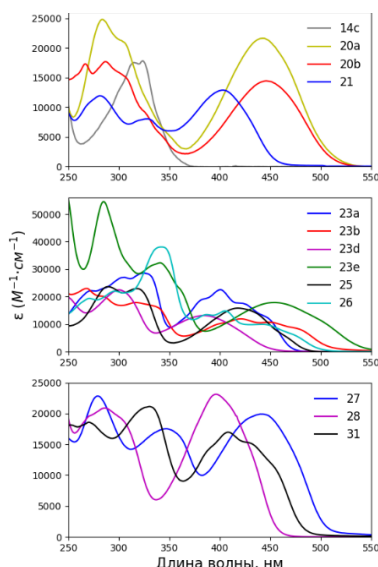
Следующим этапом работы стало изучение базовых фотофизических свойств некоторых из полученных соединений. Спектры поглощения (рисунок 2.8) и испускания (рисунок 2.9) соединений **14c**, **20a**, **20b**, **21**, **23a**, **23b**, **23d**, **23e**, **25-28**, **31** были зарегистрированы в  $\text{CHCl}_3$ , основные результаты представлены в Таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Основные фотофизические свойства соединений **14c**, **20a**, **20b**, **21**, **23a**, **23b**, **23d**, **23e**, **25-28**, **31**

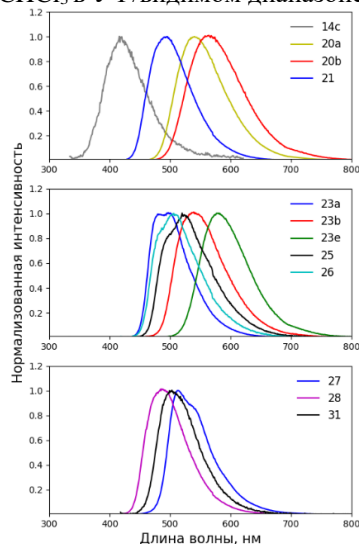
Соединение	Поглощение	Фотолуминесценция			Сдвиг Стокса, $\text{см}^{-1}$ (нм)	$E_{0-0}$ , эВ
	$\lambda$ (нм)/ $\epsilon$ ( $10^{-3} \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ )	Возбуждение $\lambda_{\text{max}}$ (нм)	Испускание, $\lambda_{\text{max}}$ (нм)	$\Phi_{\text{F}}^a$		
<b>14c</b>	324/17.9; 315/17.7	324; 315	416	< 0.01	6826 (92)	3.45
<b>20a</b>	442/21.6; 284/24.8	442; 284	540	0.35	4106 (98)	2.51
<b>20b</b>	446/14.5; 286/17.7; 267/17.3	446; 286; 267	564	0.19	4691 (118)	2.46
<b>21</b>	403/12.9; 328/8.1; 281/12.0	403; 328; 281	495	0.85	4612 (92)	2.77
<b>23a</b>	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
<b>23b</b>	449/10.8; 421/11.9; 316/17.8; 269/22.8	449; 421; 316; 269	539	0.29	5200 (118)	2.49
<b>23d</b>	384/13.2; 300/22.5	384; 300	-	-	-	-
<b>23e</b>	454/17.9; 341/32.3; 285/54.5	454; 341; 285	581	0.46	4815 (127)	2.34
<b>25</b>	418/15.9; 317/23.0; 289/23.7	418; 317; 289	520	0.35	4693 (102)	2.63
<b>26</b>	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
<b>27</b>	441/19.9; 347/17.6; 280/22.7	441; 343; 283	514	0.11	3221 (73)	2.53
<b>28</b>	396/23.2; 287/20.8	396; 287	486	0.26	4676 (90)	2.78
<b>31</b>	408/17.0; 331/21.2; 272/18.6	408; 331; 272	503	0.07	4629 (95)	2.64

<sup>a</sup> Абсолютный квантовый выход был измерен с использованием интегрирующей сферы SC-30 при комнатной температуре в  $\text{CHCl}_3$ .





**Рисунок 2.8** – Спектры поглощения растворов замещенных азолоптеридинов в  $\text{CHCl}_3$  в УФ/видимом диапазоне.



**Рисунок 2.9** – Спектры эмиссии растворов замещенных азолоптеридинов в  $\text{CHCl}_3$ .

представленные соединения демонстрируют довольно высокие квантовые выходы 7-85%.

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 поглощения зависит от донорных свойств заместителей и размера сопряженной системы, что наглядно представлено на рисунке 2.8. 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. В то же время для моно- и три-тиенил-замещенных производных **21** и **27** колебательная структура отсутствует.

Спектры эмиссии демонстрируют схожие со спектрами поглощения паттерны поведения. В общем, введение донорных заместителей выражается в батохромном сдвиге полосы эмиссии на  $\Delta = 64\text{-}165 \text{ нм}$  (таблица 2.2) 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  $0.09 \text{ эВ}$  ( $753 \text{ cm}^{-1}$ ). В целом, представленные соединения демонстрируют довольно высокие квантовые выходы 7-85%.

#### 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. 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

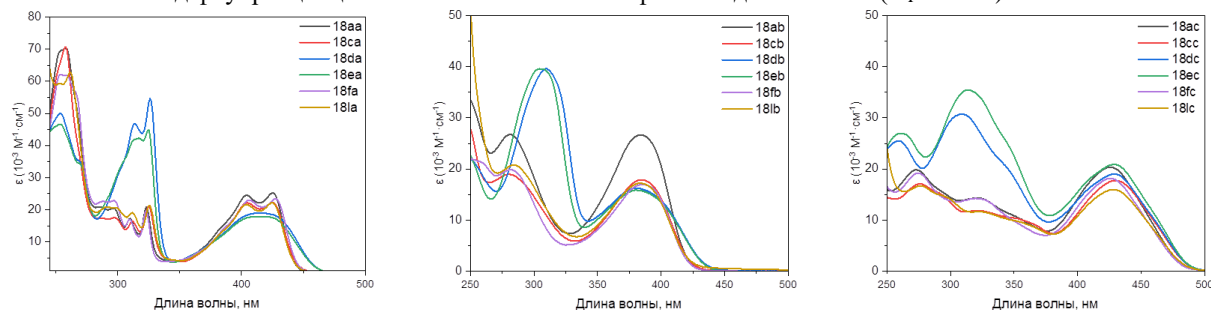
электронной плотности в исследуемых соединениях видно, что для соединений **18dx**, **18ex** в каждом из рядов НОМО преимущественно локализована на донорном заместителе во 2-ом положении и частично триазолопиримидиновом фрагменте, что объясняет значительное повышение энергии НОМО в некоторых случаях. 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 же 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 2.10) и флуоресцентной спектроскопией (рисунок 2.11). Основные данные представлены в таблице 2.3.

**Таблица 2.3** – Основные фотофизические свойства и расчетная ширина запрещенной зоны ( $E_g^{\text{расч}}$ ) соединений **18aa-18lc**.

№	Поглощение $\lambda$ , нм ( $\epsilon \cdot 10^{-3}$ , $M^{-1} \cdot cm^{-1}$ )	Фотолюминесценция		$E_{0-0}$ , эВ	$E_g^{\text{расч}}$ , эВ
		Испускание, $\lambda_{\text{max}}$ (нм)	$\Phi_F^a$		
<b>18aa</b>	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
<b>18ca</b>	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
<b>18da</b>	415 (19); 326 (54.2); 314 (46.5)	510	0.05	2.72	3.10
<b>18ea</b>	415 (17.9); 325 (44.9); 317 (42.5)	510	0.06	2.72	3.02
<b>18fa</b>	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
<b>18la</b>	425 (22.1); 404 (21.6); 325 (21.3); 312 (19.1); 291 (21.0)	509	0.06	2.79	3.43
<b>18ab</b>	385 (25.4); 280 (25.3)	453	0.16	2.99	3.64
<b>18cb</b>	385 (17.6); 280 (17.8)	458	0.23	2.96	3.58
<b>18db</b>	380 (16.2); 310 (39.6)	510	0.06	2.85	3.32
<b>18eb</b>	380 (16.2); 305 (39.6)	510	0.08	2.88	3.24
<b>18fb</b>	386 (17); 282 (19.6)	452	0.14	2.98	3.65
<b>18lb</b>	384(17.2); 284 (19.8)	451	0.21	2.97	3.62
<b>18ac</b>	425 (19.7); 325 (13.7); 273 (19.2)	498	0.03	2.64	3.25
<b>18cc</b>	430 (16.9); 321 (11.3); 275 (16.2)	503	0.04	2.62	3.22
<b>18dc</b>	430 (18.7); 310 (30.1); 250 (22.8)	500	0.03	2.62	3.18
<b>18ec</b>	428 (21.4); 313 (36.2); 262 (27.3)	500	0.03	2.62	3.24
<b>18fc</b>	426 (18.4); 319 (14.4); 275 (19.6)	509	0.03	2.64	3.30
<b>18lc</b>	428 (17.6); 323 (13.0); 276 (18.5)	500	0.03	2.63	3.23

<sup>a</sup>Квантовый выход флуоресценции относительно 3-аминофталимида в этаноле ( $\Phi_F = 60\%$ ).

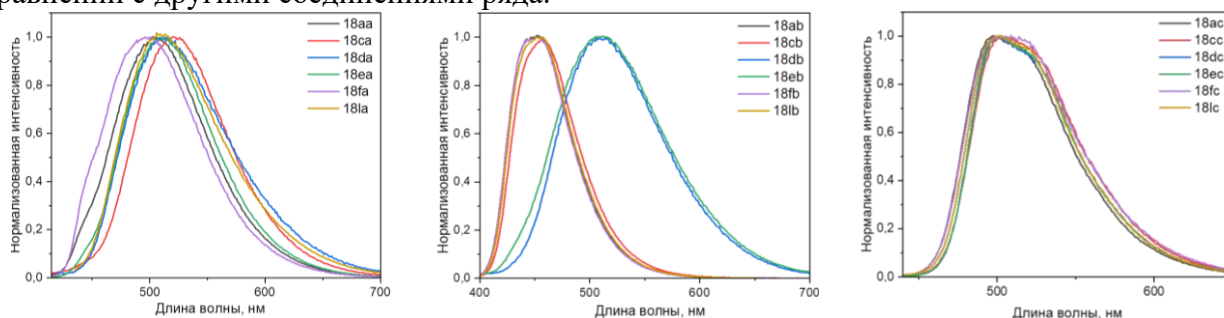


**Рисунок 2.10** – Спектры поглощения соединений **18aa-18lc**

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 ( $\epsilon \sim 11000-55000 M^{-1} \cdot cm^{-1}$ ) и 380-430 нм ( $\epsilon \sim 16000-25000 M^{-1} \cdot cm^{-1}$ ). Пики поглощения, относящиеся к коротковолновому диапазону,

соответствуют локальным разрешенным  $\pi$ - $\pi^*$  переходам, в то время как поглощение в длинноволновой области может быть обусловлено внутримолекулярным переносом заряда или иметь смешанный характер. Наличие донорных тиенильного или фурильного заместителя в триазольном цикле приводит к почти двухкратному росту пика поглощения, соответствующего разрешенному  $\pi$ - $\pi^*$  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~дитиенил, 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 ( $\Delta \sim 0.15$ - $0.16$  эВ) пика.

Эмиссия растворов соединений **18aa-1c** в хлороформе наблюдается в диапазоне 450-520 нм. 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 ( $\sim 50$ - $60$  нм) и снижение квантового выхода, в сравнении с другими соединениями ряда.



**Рисунок 2.11** – Спектры испускания соединений **18aa-18lc**

Теоретически рассчитанные значения ширины фундаментальной запрещенной зоны ( $E_g^{\text{calc}}$ ) 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 2.3).

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  $\text{CHCl}_3$ . В целом, рассчитанные спектры хорошо коррелируют с экспериментальными и точно воспроизводят положение основных пиков поглощения с погрешностью  $\sim 10$ - $15$  нм, но стоит отметить два момента. Первый, во всех трех рядах для соединений, содержащих мезомерные EDG в триазольном цикле **18dx**, **18ex**, помимо полос наблюдаемых экспериментально 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**, экспериментальный длинноволновый максимум поглощения которых, 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 **18xа**, 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-а]птеридинов на примере соединений ряда **18lx**

Для лучшего понимания природы основного и возбужденного состояний мы решили изучить влияние полярности среды на спектры поглощения и испускания выбранных соединений. Чтобы исключить специфические взаимодействия со средой, для исследования были выбраны апротонные растворители: диоксан, хлороформ, тетрагидрофуран и диметилформамид. В твердом виде соединения демонстрируют батохромный сдвиг длинноволновых полос поглощения по сравнению с поглощением в растворе хлороформа на 9, 1 и 5 нм соответственно. Полученные результаты сведены в таблицу 2.4.

**Таблица 2.4** – Максимумы поглощения и испускания соединений **18la-1c** в различных растворителях; дипольный момент

Соединение	$\lambda_{abs}$ , нм					$\lambda_{em}$ , нм				$\Delta\mu$ , Д	$\Delta\mu_{DFT}$ , Д
	диоксан	$CHCl_3$	ТГФ	ДМФА	пленка	диоксан	$CHCl_3$	ТГФ	ДМФА		
<b>18la</b>	420	421	420	425	434	469	509	513	548	25.9	13.49
<b>18lb</b>	379	384	379	378	385	435	452	447	457	16.8	10.69
<b>18lc</b>	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 красителей **18lb**, **18lc** также испытывали незначительное влияние ( $\Delta$  сдвига Стокса  $\sim 1100$ - $1200$   $cm^{-1}$  от диоксана к ДМФА) относительно **18la**, который демонстрировал значительное батохромное смещение при повышении полярности среды ( $\Delta$  сдвига Стокса  $\sim 2794$   $cm^{-1}$ ). 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. 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 ( $\Delta\mu_{DFT}$ ). 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**.

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 2.5).

**Таблица 2.5** – Средние времена жизни в возбужденном состоянии ( $\tau_{cp}$ ), PLQY (квантовый выход флуоресценции), значения  $k_r$  и  $k_{nr}$  для **18la-1c** в  $CHCl_3$ .

Соединение	Испускание, $\lambda_{em}$ , нм	$\Phi_F$	$\tau_{cp}$ , нс	$k_r \times 10^8$ , $c^{-1}$	$k_{nr} \times 10^8$ , $c^{-1}$
<b>18la</b>	509	0.06	5.64	0.11	1.72
<b>18lb</b>	451	0.21	1.15	1.83	6.88
<b>18lc</b>	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, за исключением соединения **181c**, однако и в данном случае вклад второй компоненты был незначительным (6%). Времена жизни для соединений **181b** и **181c** значительно меньше, чем для жесткой сопряженной системы **181a**, что, вероятно, обусловлено безызлучательной релаксацией через колебательные моды. Наибольшее значение  $k_r$  было зафиксировано для соединения **181b**. С другой стороны возможность безызлучательных процессов выше для соединения **181c**, содержащего тиенильные заместители, что может быть обусловлено колебательной релаксацией из-за снижения значения ширины запрещенной зоны.

Кривые термогравиметрического анализа соединений **181a-1c** на воздухе показывают, что все соединения имеют двухстадийные процессы разложения и стабильны в интервале температур до 311–333 °С, что соответствует потере массы 5%. Полученные данные показывают, что термоокислительная стабильность синтезированных молекул является преимуществом для многих приложений, особенно в оптоэлектронных устройствах.

Для эффективной инжекции электронов полупроводники должны иметь подходящий потенциал восстановления ( $E_{\text{onset}}^{\text{red}}$ ) относительно внешнего стандарта Fc/Fc<sup>+</sup>. Энергия LUMO была получена на основании электрохимических данных, принимая, что энергия Fc/Fc<sup>+</sup> 5.1 эВ относительно вакуума.  $E_{\text{LUMO}}^{\text{el}}$  (эВ) = – [ $E_{\text{onset}}^{\text{red}}$  + 5.1].  $E_{\text{HOMO}}^{\text{calc}}$  было получено из  $E_{\text{LUMO}}^{\text{el}}$  и  $E_{0-0}$ .

Соединение	$E_{\text{onset}}^{\text{red}}$ , В	$E_{\text{LUMO}}^{\text{el}}$ , эВ	$\sim E_{\text{HOMO}}^{\text{calc}}$ , эВ
<b>181a</b>	-1.11	-3.99	-6.78
<b>181b</b>	-1.26	-3.84	-6.81
<b>181c</b>	-1.16	-3.94	-6.57

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

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 2.6. Близкие значения потенциалов восстановления для всех исследованных соединений указывают на один и тот же центр восстановления, предположительно пирозиновый цикл птеридинового фрагмента.

С учетом значений ширины запрещенной зоны соединений **181a-1c** (2,63 эВ <  $E_{0-0}$  < 2,97 эВ) эти материалы можно отнести к широкозонным полупроводникам. Так, подвижность носителей заряда для этих соединений была измерена методом экстракции заряда линейно возрастающим напряжением (CELIV) в диодной структуре ITO/SiO<sub>2</sub>/**181a-1c**/Al. Исследование проводилось в Институте физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина на базе лаборатории электронных и фотонных процессов в полимерных наноматериалах. Полученные результаты представлены в таблице 2.7.

**Таблица 2.7** – Подвижности электронов и дырок в соединениях **181a-181c**

Соединение	подвижность, $\times 10^{-4}$ , см <sup>2</sup> В <sup>-1</sup> с <sup>-1</sup>	
	электрон	дырка
<b>181a</b>	4.94	3.93
<b>181b</b>	4.75	3.29
<b>181c</b>	1.48	1.31

Исследованные соединения **181a-1c** обладали амбиполярной подвижностью носителей заряда, но подвижность электронов в тонких пленках оказалась в 1,1-1,5 раза выше, чем у дырок. Уменьшение подвижности носителей заряда в ряду **181a** – **181b** – **181c**, по-видимому, связано с увеличением двугранного угла между заместителями и планарным ядром триазолоптеридина. Известно, что чем больше площадь молекулярной плоскости, тем лучше межмолекулярные  $\pi$ – $\pi$ -взаимодействия, а значит тем больше перекрытие между молекулярными орбиталями, локализованными на соседних молекулах, и, как следствие, выше межмолекулярный перенос электрона. 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 и Y6 с уровнями LUMO -3,83 эВ и -4,10 эВ соответственно. Более того, значения подвижности электронов CELIV в пленках **18lx**, ITIC ( $3,0 \times 10^{-4} \text{ см}^2 \text{В}^{-1} \text{с}^{-1}$  по SCLC) и Y6 ( $3,12 \times 10^{-4} \text{ см}^2 \text{В}^{-1} \text{с}^{-1}$  по CELIV) 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 проводилось в Государственном бюджетном учреждении Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии». В рамках исследования антибактериальной активности для соединений **14a-h**, **15a-c,f**, **16a,b,f** первоначальный отбор проводили на основании активности в отношении контрольного штамма *Neisseria gonorrhoeae* ATCC 49226/NCTC 12700. В результате было показано, что только соединения **16a** и **16f** проявили незначительную антибактериальную активность (МИК 62,5 мкг/мл) в сравнении с препаратом сравнения (спектиномицин, МИК 15,6 мкг/мл).

Изучение антимикотической активности проводили в отношении 9 контрольных штаммов клинически значимых видов грибов. Из 15 предоставленных соединений – 2 серосодержащих производных азолопурина **16b,f** проявили антимикотическую активность различной степени выраженности (Таблица 2.8).

**Таблица 2.8** – Противогрибковая активность соединений

Соединение	<i>T. rubrum</i>	<i>T. gypsum</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>
<b>16b</b>	>200	100	200	50	100	50	50	100	>200
<b>16f</b>	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 оценили активность препаратов в отношении вируса гриппа штамм A/PR/8/34 с помощью теста на гемагглютинацию (Таблица 2.9). 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.

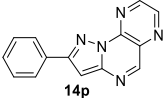
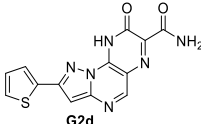
**Таблица 2.9** – Результаты исследования цитотоксичности и противовирусной активности ряда азолоазинов

Соединение	<b>3b</b>	<b>3d</b>	<b>3f</b>	<b>3g</b>	<b>3i</b>	<b>10a</b>	<b>10c</b>	<b>14a</b>	<b>14c</b>	<b>19b</b>
CC <sub>50</sub> <sup>a</sup> , мкг/мл MDCK	677	322	714	592	606	574	624	642	353	707
Экспресс-тест	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+-

<sup>a</sup>концентрация препарата, при которой погибает 50% клеток в неинфицированном монослое

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

**Таблица 2.10** – Цитотоксическая и противовирусная активность соединений по результатам тестирования в культуре клеток MDCK в отношении вируса гриппа H1N1.

Соединение	CC <sub>50</sub> MDCK, мкг/мл	IC <sub>50</sub> H1N1, мкг/мл	SI (CC <sub>50</sub> /I C <sub>50</sub> )
	>300	53.356	>5.62
	>100	-	-
<b>Осельтамивир</b>	865.040	0.048	18021
<b>Ремантадин</b>	41.126	-	-

Среди исследуемых 47 химических объектов с использованием молекулярного моделирования методом докинга на белки-мишени вируса гриппа штамма A/Puerto Rico/1934 (H1N1) и новой коронавирусной инфекции SARS-COV-2 были найдены два соединения лидера **14p**, **G2d**. Они были переданы в ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора для изучения цитотоксичности и противовирусной активности. Результаты исследования противовирусной активности в отношении вируса гриппа штамма A/California/04/2009 (H1N1)v (субтип A/H1N1pdm09) представлены в таблице 2.10. Как видно из таблицы, соединение **14p** проявило противовирусную активность, однако

величина индекса селективности (SI) менее 8 считается неприемлемой для соединений, которые могут быть перспективными в качестве противовирусных препаратов. Активность в отношении вируса SARS-COV-2 для выбранных соединений отсутствовала.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При выполнении диссертационной работы были получены следующие результаты:

1. Разработано два подхода для синтеза новых азоло[а]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[а]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[а]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[а]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.



## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ

1. **Gazizov D. A.** Effective method for the synthesis of azolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-amines / **D. A. Gazizov**, V. V. Fedotov, E. B. Gorbunov, E. N. Ulomskiy, O. S. Yeltsov, G. L. Rusinov, V. L. Rusinov // *Chemistry of Heterocyclic Compounds* – 2019. – Vol. 55. – №6. – P. 573-577. (0.31 п.л./0.04 п.л.) (WOS, Scopus)
2. **Gazizov D. A.** A New Family of Fused Azolo[1,5-*a*]pteridines and Azolo[5,1-*b*]purines / **D. A. Gazizov**, E. B. Gorbunov, G. L. Rusinov, E. N. Ulomsky, V. N. Charushin // *ACS Omega* – 2020. – Vol. 5. – №29. – P. 18226–18233. (0.50 п.л./0.10 п.л.) (WOS, Scopus)
3. **Gazizov D. A.** Access to azolopyrimidine-6,7-diamines as a valuable “building-blocks” to develop new fused heteroaromatic systems / **D. A. Gazizov**, V. V. Fedotov, K. A. Chistyakov, E. B. Gorbunov, G. L. Rusinov, V. N. Charushin // *Tetrahedron* – 2021. – Vol. 89. – 132172. (0.50 п.л./0.08 п.л.) (WOS, Scopus)
4. **Gazizov D. A.** Direct C–H/C–H Coupling of the Azoloannulated Pteridines with Electron Rich (Hetero)Aromatic Compounds / **D. A. Gazizov**, E. B. Gorbunov, E. F. Zhilina, P. A. Slepukhin, G. L. Rusinov // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2022. – Vol. 87. – №19. – P. 13011–13022. (0.75 п.л./0.15 п.л.) (WOS, Scopus)

## Другие публикации

5. **Газизов Д. А.** Синтез азоло[*a*]аннелированных птерицинов / **Д. А. Газизов**, Е. Б. Горбунов, Е. Н. Уломский, Г. Л. Русинов, В. Л. Русинов // Тезисы докладов V Всероссийской конференции с международным участием по органической химии. Владикавказ, Республика Северная Осетия – Алания. – 10-14 сентября 2018. – С. 295. (0.06 п.л./0.01 п.л.)
6. **Газизов Д. А.** Синтез азоло[*b*]аннелированных пуринов / **Д. А. Газизов**, Е. Б. Горбунов, Е. Н. Уломский, Г. Л. Русинов, В. Л. Русинов // Тезисы докладов «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов». Екатеринбург. – 15-17 ноября 2018. – С. 183. (0.06 п.л./0.01 п.л.)
7. **Gazizov D. A.**, An effective approach to the synthesis of azolo[1,5-*a*]pyrimidines containing a primary amino group / **D. A. Gazizov**, E. B. Gorbunov, E. N. Ulomsky, G. L. Rusinov, V. N. Charushin // 4-ая Российская конференция по медицинской химии «Медхим-2019»: тезисы докладов. Екатеринбург. – 9-14 июня 2019. – С. 190. (0.06 п.л./0.01 п.л.)
8. Дрокин Р. А., Калиевые соли нитрокарбонильных соединений в синтезе азотсодержащих гетероциклических соединений / Р. А. Дрокин, **Д. А. Газизов**, Д. В. Тюфяков, Е. К. Воинков, Е. Б. Горбунов, Е. Н. Уломский, Г. Л. Русинов, В. Л. Русинов // Всероссийская конференция химия нитросоединений и родственных азот-кислородных систем: материалы “АКС-2019”: тезисы докладов. Москва. – 23-25 октября 2019. – С. 187-189. (0.19 п.л./0.02 п.л.)
9. **Газизов Д. А.** [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6,7-диамины как ценные «строительные блоки» для разработки новых конденсированных гетероароматических систем / **Д. А. Газизов**, Е. Б. Горбунов, Г. Л. Русинов // «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии» (OrgChemBioTech2020). Екатеринбург. - 18-21 ноября 2020. – Т. 1. - С. 211. (0.06 п.л./0.02 п.л.)