

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«Уральский федеральный университет
имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»
Химико-технологический институт
Кафедра технологии органического синтеза

На правах рукописи

Елтышев Александр Константинович

**ДИЗАЙН, СИНТЕЗ, ФОТОФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И
ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ КОНДЕНСИРОВАННЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ
2-АРИЛ-1,2,3-ТРИАЗОЛА**

Специальность 1.4.3. Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук, профессор,
Бельская Наталия Павловна

Екатеринбург - 2021

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-АРИЛ-1,2,3-ТРИАЗОЛОВ.....	9
1.1 Синтез конденсированных 2 <i>H</i> -1,2,3-триазолов.....	10
1.1.1 Синтез 2 <i>H</i> -1,2,3-триазолов, конденсированных с пятичленными гетероциклами....	10
1.1.2 Синтез 1,2,3-триазолов, конденсированных с пиридинами, пиразинами, пиридинами.....	17
1.1.3 Примеры, конденсированных систем с семичленными гетероциклами	31
1.2 Фотофизические свойства конденсированных 2 <i>H</i> -1,2,3-триазолов.	32
1.3 Биологическая активность конденсированных 2 <i>H</i> -1,2,3-триазолов.....	39
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	44
2.1. Синтез и свойства 3,4-дигидро-1,2,3-триазоло[4,5- <i>d</i>]пиримидин-5-онов.....	45
2.1.1. Синтез 5-арилазо-4-амино-1,4-дигидропиримидин-2-тионов	45
2.1.2 Синтез 2,4-дигидро-1,2,3-триазоло[4,5- <i>d</i>]пиримидинов	54
2.1.3 Синтез гидроксипроизводных 1,2,3-триазоло[4,5- <i>d</i>]пиримидин-5-онов.....	56
2.1.4 Фотофизические свойства 2,4-дигидро-1,2,3-триазоло[4,5- <i>d</i>]пиримидинов в растворах и в твердом состоянии	58
2.1.5 АПЕЭ эффект 2-арил-1,2,3-триазоло[4,5- <i>d</i>]пиримидин-5-онов.....	65
2.1.6 Влияние рН среды на фотофизические свойства дигидротриазолопиримидинов	66
2.1.7 Фотофизические свойства гидроксипроизводных 1,2,3-триазоло[4,5- <i>d</i>]пиримидин-5-онов.....	71
2.1.8 Исследование поведения 2-арил-1,2,3-триазоло[4,5- <i>d</i>]пиримидин-5-онов в биологических средах.....	75
2.2 Синтез и свойства 1,2,3-триазоло[4,5- <i>d</i>]пиримидинов	77
2.2.1 Синтез 5-арилазо-6-аминопиримидинов	77
2.2.2 Синтез 2-арил-1,2,3-триазоло[4,5- <i>d</i>]пиримидинов	80
2.2.3 Фотофизические свойства 2-арил-5-(трихлорметил)-2 <i>H</i> -1,2,3-триазоло[4,5- <i>d</i>]пиримидинов в растворах.....	83
2.2.4 Фотодиссоциация 5-(трихлорметил)-1,2,3-триазоло[4,5- <i>d</i>]пиримидинов.....	89
2.2.5 Механизм фототрансформации 1,2,3-триазоло[4,5- <i>d</i>]пиримидинов	92
2.2.6 Биологические исследования 1,2,3-триазоло[4,5- <i>d</i>]пиримидинов.....	96
2.3 Синтез и свойства мезоионных тиено[3,4- <i>d</i>]триазолий-олатов.....	98
2.3.1 Синтез тиено[3,4- <i>d</i>]триазолий-олатов	99
2.3.2 Фотофизические свойства тиено[3,4- <i>d</i>]триазолий-олатов.....	102
2.3.3 Биологические исследования тиено[3,4- <i>d</i>]триазолий-олатов.....	113
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	116

3.1 Синтез пиримидин-2(1 <i>H</i>)-тионов.....	117
3.2 Синтез 2,3-дигидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрилов.	122
3.3 Синтез 2,4-дигидро-5 <i>H</i> -1,2,3-триазоло[4,5- <i>d</i>]пиримидин-5-онов.....	125
3.4 Синтез гидрокси производных 1,2,3-триазоло[4,5- <i>d</i>]пиримидинов	131
3.5 Синтез 2-трихлорметилпиримидинов	133
3.6 Синтез 2-арил-1,2,3-триазоло[4,5- <i>d</i>]пиримидинов.....	136
3.7 Фототрансоформация 1,2,3-триазоло[4,5- <i>d</i>]пиримидинов	139
3.8 Синтез 3-амино-4-арилазотиофенов	140
3.9 Синтез тиено[3,4- <i>d</i>]триазолий-олатов	141
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	146
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ	147
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	148
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЕ РАСЧЕТЫ	164
ПРИЛОЖЕНИЕ 2. ФОТОФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА	189
ПРИЛОЖЕНИЕ 3. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	202
ПРИЛОЖЕНИЕ 4. МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	208

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования. В настоящее время медицинская химия и химия материалов требуют все большего структурного разнообразия органических соединений, чтобы сделать их более привлекательными для практического использования. Важным моментом дериватизации органических молекул является формирование различных комбинаций конденсированных гетероциклических фрагментов, что существенно разнообразит их архитектуру, обеспечивает реакционную способность и во многом определяет физико-химические и фотофизические свойства.

1,2,3-Триазолы и их производные всегда были объектом особого внимания химиков-синтетиков, а в последние десятилетия они стали одним из гетероциклов-лидеров - благодаря широкому спектру их применения, флуоресцентным свойствам, синтетической доступности и высокой химической и биологической стабильности. 1,2,3-Триазолы являются популярными билдинг-блоками в медицинской химии и агрохимии, они находят применение в качестве красителей, антикоррозионных агентов и фотоматериалов. Недавно было показано, что *N*-2-арил-1,2,3-триазолы являются уникальным классом флуорофоров, обладающих яркой голубой флуоресценцией. Значительно меньше известны конденсированные системы на основе 1,2,3-триазола и особенно их 2-замещенные производные.

Анализ литературных данных по методам синтеза конденсированных гетероциклических производных 2-арил-1,2,3-триазола показал, что существенным недостатком, который сдерживает развитие и эффективное использование этого класса соединений, является отсутствие общего метода, который позволяет синтезировать большие библиотеки производных с разнообразным набором заместителей и функциональных групп. В литературе описаны примеры флуорофоров, содержащих в структуре конденсированные гетероциклические системы на основе 1,2,3-триазола и шестичленных гетероциклов (пиридина, пиридазина и пиримидина), приведены примеры их применения. Среди них наиболее известны изостеры пуринов - 8-азапурины, в которых C8 природного пурина заменен на атом азота. 8-Азапурины обладают ценными биологическими свойствами и флуоресценцией. Все это демонстрирует перспективность поиска новых биологически активных веществ и фотоактивных материалов в ряду этих соединений.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 20-13-00089) и Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 19-33-90184 и № 19-03-00720).

Целью диссертационной работы является дизайн и разработка методов синтеза новых флуорофоров на основе конденсированных производных 2-арил-1,2,3-триазола,

обладающих подходящим набором заместителей и функциональных групп, который позволит определить особенности фотофизических свойств, установить взаимосвязь структуры и оптических свойств, показать перспективы их применения. Для достижения указанной цели были поставлены следующие *задачи*:

- ✓ Разработать методы синтеза гетероциклов (пиримидинов и тиофенов), содержащих необходимую для аннелирования 1,2,3-триазола комбинацию amino- и азогрупп в *орто*-положениях цикла.
- ✓ Оптимизировать условия окислительной циклизации 5-арилазо-4-амино-1,4-дигидропиримидин-2-тионов, 5-арилазо-6-аминопиримидинов и 3-арилазо-4-аминотиофенов, определить область распространения и ограничения используемого метода в ряду исследуемых соединений;
- ✓ Изучить возможности модификации полученных соединений для синтеза новых флуорофоров с регулируемыми фотофизическими и сенсорными свойствами;
- ✓ Исследовать особенности строения и электронной структуры новых гетероциклических производных, а также их физико-химические свойства спектральными и квантово-механическими методами;
- ✓ Изучить фотофизические свойства полученных бициклических производных 2-арил-1,2,3-триазола, установить влияние электронных и пространственных эффектов заместителей на оптические свойства;
- ✓ Исследовать поведение полученных флуорофоров в биологических средах (проникновение в клетку через клеточную мембрану, биосовместимость, локализация и т.д.) и оценить перспективы использования 3,4-дигидро-1,2,3-триазолопиримидин-5-онов, 1,2,3-триазолопиримидинов и тиено[3,4-*d*]триазолий-олатов для биологии и медицины.

Научная новизна и теоретическая значимость работы.

Продемонстрированы синтетические возможности метода окислительной циклизации *орто*-арилазоаминозамещенных гетероциклов, с помощью которого синтезированы три набора новых флуорофоров, содержащих 2-арил-1,2,3-триазольный фрагмент, конденсированный с дигидропиримидиновым, пиримидиновым или тиофеновым циклом с различными комбинациями заместителей и функциональных групп, а также различными системами сопряжения в молекуле.

Получены новые производные 1,4-дигидропиримидинов, 2-трихлорметилпиримидинов и 2-аминотиофенов, предложены оптимальные условия для проведения окислительной циклизации, катализируемой солями меди(II).

Обнаружены два возможных направления протекания реакции арилазоацетамидинов с арилизоотиоцианатами. Экспериментальными и теоретическими методами изучен механизм реакции и предложены условия для селективного получения каждого из альтернативных продуктов превращения: 6-амино-5-арилазопиримидин-2(1*H*)-тионов и 5-амино-3-арилимино-2-арил-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрилов.

Впервые установлено, что 1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидины, содержащие CCl_3 -фрагмент, склонны к фототрансформации, которая приводит к образованию карбонилхлоридов триазолопиримидинов, легко вступающих в реакцию с *N*-, *O*- и *S*-нуклеофилами.

Установлено, что аннелирование 1,4-дигидропиримидинового, пиримидинового и тиофенового цикла к 2-арил-1,2,3-триазолу и варьирование заместителей, декорирующих гетероциклический фрагмент, существенно изменяет фотофизические и физико-химические свойства по сравнению с моноциклическими 2-арил-1,2,3-триазолами, приводя к батохромному сдвигу максимумов поглощения и эмиссии.

Показано, что дигидропиримидиновый цикл значительно усиливает сенсорные свойства в отличие от моноциклических 2-арил-1,2,3-триазолов и придает чувствительность к воздействию кислот в растворах и парам кислот в твердом состоянии. Феноксипроизводные триазолопиримидинов проявляют сенсорные свойства в щелочных средах. Обнаружено, что дигидротриазолопиримидины обладают эффектом усиления эмиссии при агрегации (AIEE) в органических растворителях и их смесях с водой.

Практическая значимость работы. Предложены однореакторные процедуры для получения 2-арил-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-онов и 2-арилтиено[3,4-*d*]-1,2,3-триазолий-олатов. Синтезированы новые эффективные голубые, зеленые, желтые, оранжевые и красные флуорофоры, обладающие эмиссией в разбавленных растворах, кристаллическом состоянии и суспензиях. В ряду 2-арил-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-онов обнаружены соединения, обладающие сенсорными свойствами. Показано, что синтезированные флуорофоры легко проникают через клеточную мембрану и селективно распределяются в лизосомах, эндоплазматическом ретикулуме и мембране клетки и могут быть использованы для изучения биологических процессов в режиме реального времени, а также для получения изображений клеток и клеточных компартментов с помощью конфокальной микроскопии.

Методология и методы диссертационного исследования. Для проведения исследований были использованы классические методы и приемы органического синтеза, широко использовалась оптимизация проводимых превращений, возможности однореакторного варианта проведения реакций. Для изучения реакционной способности

соединений и процессов фотодиссоциации использовалось УФ-излучение. Для разделения реакционных смесей и очистки синтезированных соединений использовались методы жидкостной хроматографии и ВЭЖХ. Установление структурных особенностей и чистоты соединений осуществлено с помощью комплекса физико-химических методов: спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрии высокого разрешения, ИК-спектроскопии, элементного и рентгеноструктурного анализа. Изучение оптических свойств (УФ - спектров и спектров флуоресценции) в растворах, в суспензии и в твердом состоянии проводились в соответствии с описанными в литературе стандартными и апробированными методиками. Для анализа геометрии и электронной структуры основного и возбужденного состояний молекулы и теоретического расчета спектральных характеристик (абсорбция, эмиссия) были использованы квантово-химические методы.

Достоверность полученных данных обеспечена использованием современных методов исследования и воспроизводимостью экспериментальных результатов. Анализ состава, чистоты и фотофизических свойств полученных соединений осуществлялся на современном сертифицированном оборудовании.

На защиту выносятся следующие положения:

1. Дизайн и синтез *орто*-аминоазопроизводных 2,4-дигидропиримидинтионов, 2-трихлорметилпиримидинов и 2-аминотиофенов. Изучение особенностей строения синтезированных соединений спектральными и теоретическими методами.

2. Синтез флуорофоров с различными типами сопряженных систем в молекуле, функциональными группами и заместителями, отличающимися по электронными свойствам и расположению в молекуле. Однореакторные методы получения 2,4-дигидро-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидинов и мезоионных тиено[3,4-*d*]триазолий-олатов.

3. Результаты исследования фотофизических свойств полученных соединений и особенностей их электронной структуры и геометрии теоретическими и спектральными методами, определение влияния электронных и пространственных характеристик заместителей на оптические свойства.

4. Исследование поведения в биологических средах, оценка перспектив использования новых конденсированных производных 1,2,3-триазола для биовизуализации процессов, протекающих в живых клетках.

Личный вклад соискателя. Автор осуществлял сбор, систематизацию и анализ литературных данных, постановку целей и задач исследования, планирование и проведение синтетических исследований, выполнял фотофизические исследования полученных производных. Соискатель принимал участие в обработке и обсуждении полученных результатов, подготовке публикаций.

Апробация работы. Результаты работы доложены (с опубликованием тезисов) на Всероссийских и международных конференциях: XXXI Российской молодежной научной конференции с международным участием "Проблемы теоретической и экспериментальной химии" (Екатеринбург, 2021), Международной конференции «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии» (Екатеринбург, 2020), IV Международной научно-практической конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Екатеринбург, 2020), XXIX Российской молодежной научной конференции с международным участием "Проблемы теоретической и экспериментальной химии" (Екатеринбург, 2019), III Международной научно-практической конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Екатеринбург, 2019), V Конференции по химии гетероциклов «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Владикавказ, 2018).

Публикации. Содержание работы было опубликовано в 12 научных работах, в том числе в 5 научных статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК и Аттестационным Советом УрФУ, входящих в международные базы Scopus и Web of Science и 7 тезисах докладов на всероссийских и международных конференциях.

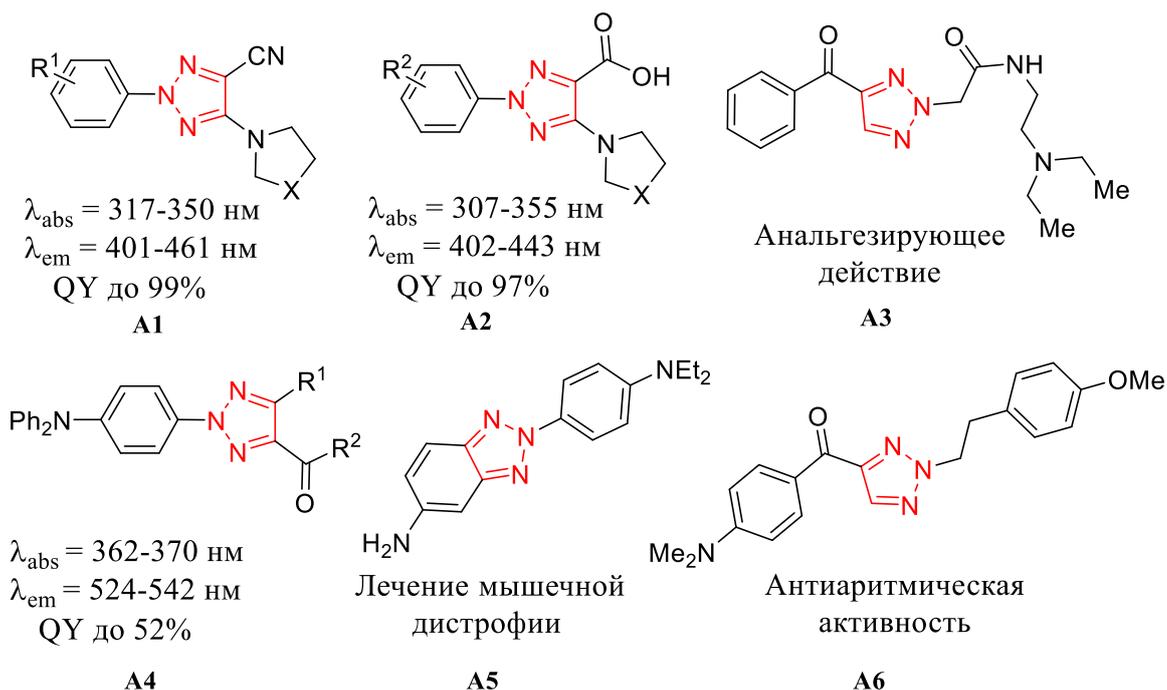
Структура и объём диссертации. Диссертационная работа выполнена на 213 листах машинописного текста, состоит из введения, литературного обзора (*Глава 1*), обсуждения результатов (*Глава 2*), экспериментальной части (*Глава 3*), списка сокращения и условных обозначений, заключения, списка литературы и 4 приложений. Работа содержит 75 схем, 49 рисунков и 33 таблицы. Библиографический список включает 166 ссылок на литературные источники.

ГЛАВА 1. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-АРИЛ-1,2,3-ТРИАЗОЛОВ

Конденсированные 1,2,3-триазолы представляют собой большую группу соединений, которые нашли применение в различных научных исследованиях, связанных с развитием новых методов синтеза гетероциклов и двумя важнейшими направлениями использования органических соединений – созданием биологически активных соединений и химией материалов [1-43]. В этом обзоре рассмотрены методы синтеза, фотофизические свойства и биологическая активность гетероциклических систем, состоящих из двух и более конденсированных гетероциклов, одним из которых является 2*H*-1,2,3-триазол. Аннелированным циклом может быть пяти-, шести- и семичленный азот- или серусодержащий гетероцикл. В структуру могут быть включены дополнительные гетероароматические или карбоциклические фрагменты.

2-Замещенные 1,2,3-триазолы в настоящее время составляют большую группу азотсодержащих гетероциклов [44-53]. Их близкие структурные аналоги - 1-замещенные 1,2,3-триазолы, существенно отличаются как по методам синтеза, так и свойствам. 2*H*-1,2,3-Триазол - пятичленный гетероцикл, который используется как популярный билдинг-блок для конструирования биологически активных соединений, фотоактивных соединений, применяемых во многих областях медицины, биохимии, фармацевтических исследованиях и химии материалов [44-50]. Триазолы удобны для использования в биологических системах, поскольку они устойчивы к метаболической деградации, способны связываться с биомолекулами посредством водородных или ковалентных связей [51]. 2-Арил-1,2,3-триазолы обладают высокими (до 99%) значениями квантового выхода (QY), а также большим сдвигом Стокса (до 160 нм), который может изменяться в значительных пределах в зависимости от структурных фрагментов и заместителей в молекуле (Схема 1.1). Часто именно заместители и дополнительные структурные фрагменты определяют поведение соединений в различных растворителях и смесях с водой, отклик на воздействие среды (кислота и основание, изменение pH) и их способность демонстрировать специфические оптические явления (появление эмиссии при агрегации - AIE, AIEE; образование эксимеров и эксиплексов) [47,48,52,53-58].

Схема 1.1



Конденсированные системы на основе 2-арил-1,2,3-триазола являются малоизученной областью в гетероциклической химии в связи с отсутствием общего метода, позволяющего эффективно аннелировать триазол к гетероциклу или, наоборот, надстраивать гетероцикл к триазольному кольцу. Разработка подходов для получения новых представителей этого типа гетероциклических соединений представляет интерес как для развития синтетической органической химии, так и медицинской химии и химии материалов.

1.1 Синтез конденсированных 2H-1,2,3-триазолов

Конденсированные системы, включающие 2H-1,2,3-триазол, можно разделить по размеру аннелированного к нему гетероцикла, а существующие подходы к их синтезу на три основные группы: 1) Аннелирование гетероцикла к 2H-1,2,3-триазольному фрагменту; 2) Аннелирование 2H-1,2,3-триазольного цикла к гетероциклическому остову с помощью соответствующих функциональных групп; 3) Модификация конденсированных производных 2H-1,2,3-триазола. Последняя группа будет рассмотрена одновременно с рассмотрением синтеза гетероциклического ядра.

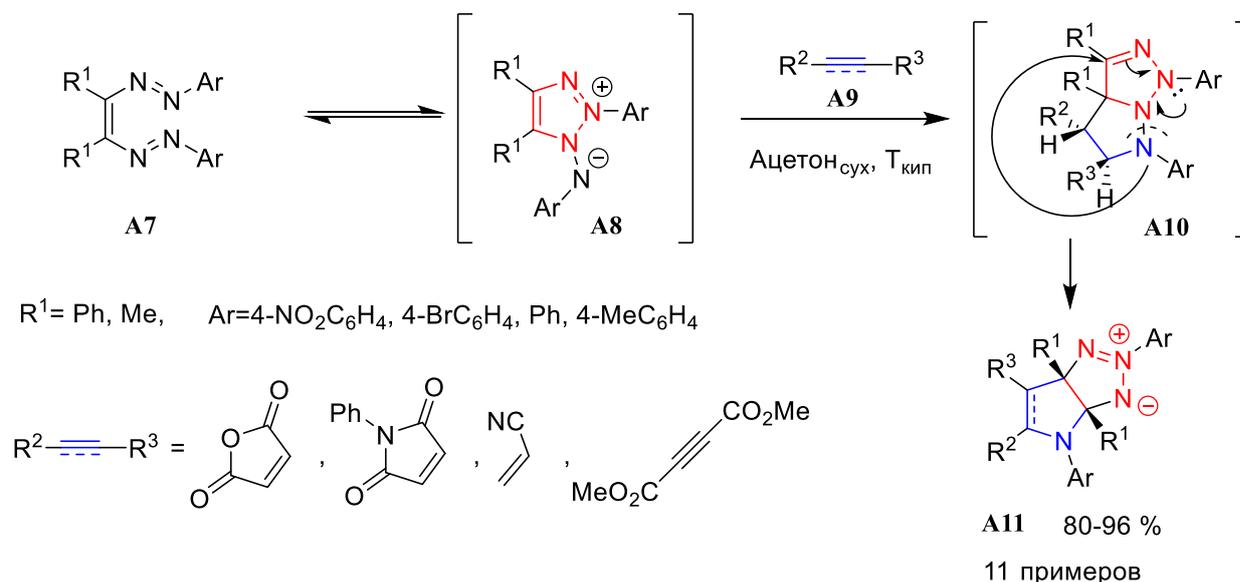
1.1.1 Синтез 2H-1,2,3-триазолов, конденсированных с пятичленными гетероциклами

Набор известных в литературе 1,2,3-триазолов, конденсированных с пятичленными гетероциклами, представлен в основном различными производными, содержащими триазолоазольную или тиенотриазольную гетероциклические системы [59-78]. Химические

превращения, используемые для их получения, включают реакции 1,3-дипольного циклоприсоединения, сигматропную перегруппировку, окислительную циклизацию и реакции конденсации.

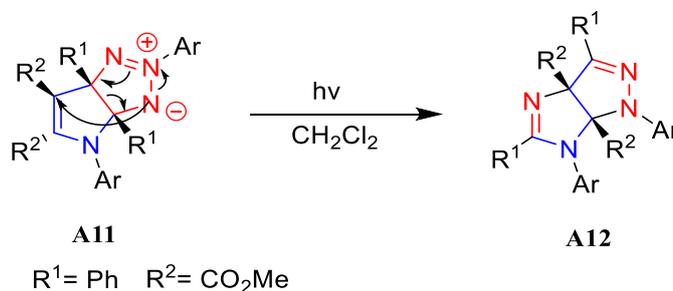
Замещенные (*Z*)-бис(арилазо)этилены **A7** существуют в равновесии с циклической формой - 1,2,3-триазилий-1-аминидами **A8**, которые являются активными 1,3-диполями и участвуют в реакциях с C=C, C≡C, C=N, C=S и C=O диполярофилами. Так, тандем реакций циклоприсоединения 1,3-диполей **A8** с алкенами/ацетиленами **A9** и последующая сигматропная перегруппировка образующихся продуктов **A10** привели к серии производных пирроло[2,3-*d*][1,2,3]триазолов **A11** (Схема 1.2) [59-63].

Схема 1.2



При облучении ($\lambda=350$ нм) растворов пирроло[2,3-*d*]триазолов **A11** в дихлорметане наблюдается образование имидазо[4,5-*c*]пиразолов **A12** (Схема 1.3) [64].

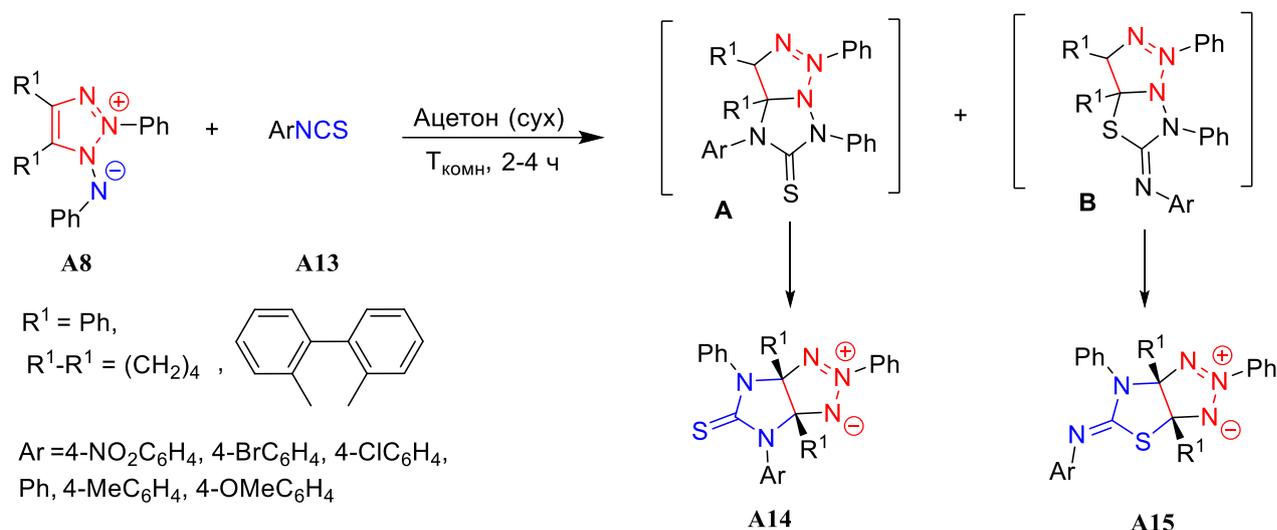
Схема 1.3



В реакции 1,2,3-триазилий-1-аминидов **A8** с арилизоцианатами **A13** (Схема 1.4) образуется смесь продуктов C=N и C=S циклоприсоединения - имидазо[4,5-*d*][1,2,3]триазолов **A14** и тиазоло[4,5-*d*][1,2,3]триазолов **A15**. Механизм превращения

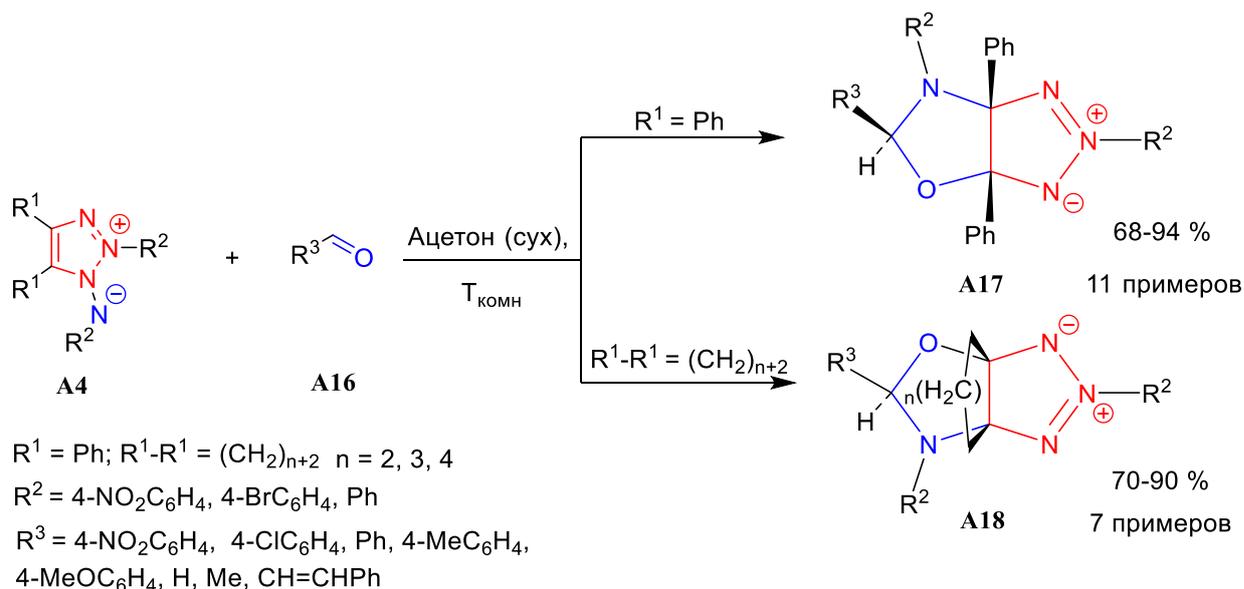
соответствует общему пути циклоприсоединения/перегруппировки через интермедиаты А и В, установленному ранее для этих диполей (Схема 1.2) [65].

Схема 1.4



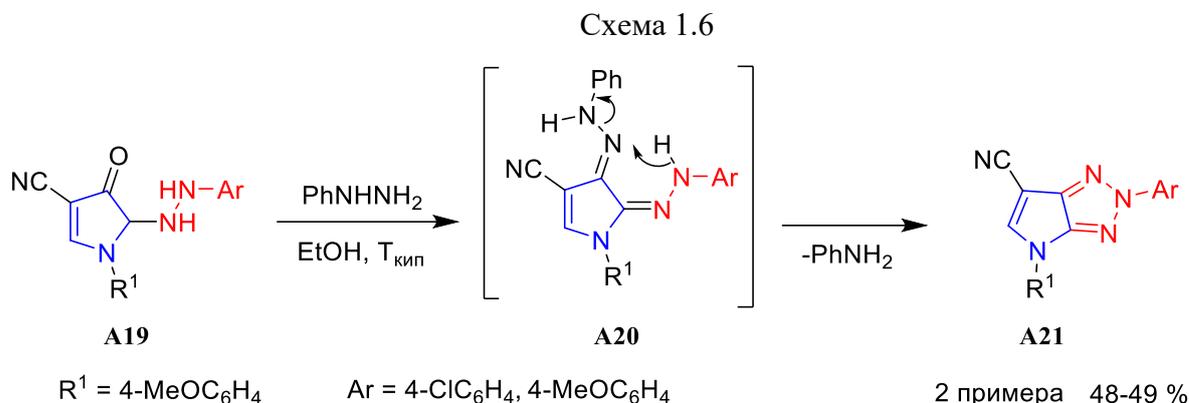
Бензальдегид **A16** взаимодействует с 1,2,3-триазолий-1-аминидами **A4** с образованием оксазоло[4,5-*d*]триазолов **A17** (Схема 1.5). Реакция 1,2,3-триазол-1-ий-1-аминидов **A4** ($R^1-R^1 = (\text{CH}_2)_{n+2}$) при использовании 8-9-кратного молярного избытка альдегида в сухом ацетоне приводит к трициклическим пропелланам **A18**, содержащим оксазолотриазольный фрагмент [66].

Схема 1.5

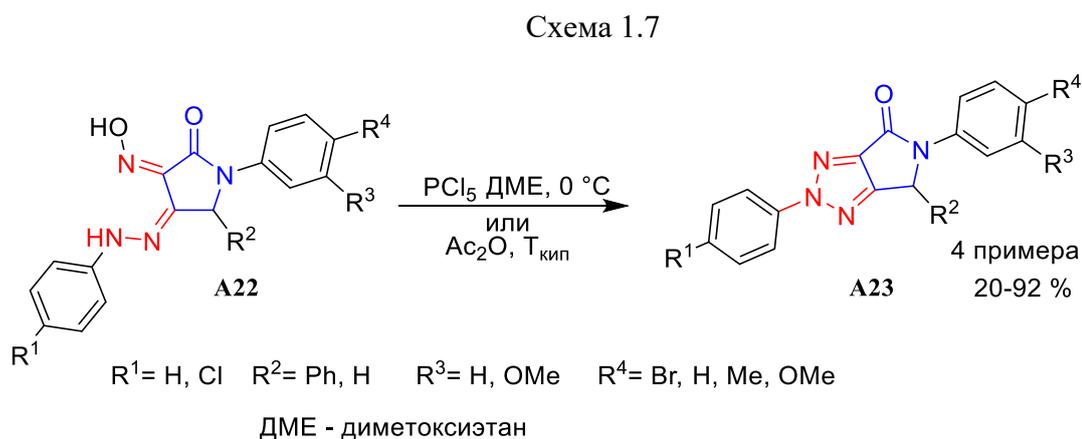


Аннелирование триазольного цикла к пятичленным гетероциклам происходит в результате реакций конденсации или окислительной циклизации соответствующих функционально-замещенных гетероциклов.

Пирролотриазолы **A21** были получены из арилгидразинов пирролидинона **A19** (Схема 1.6) через промежуточное образование пирролидинов **A20**, которые далее циклизируются в тетрагидропирроло[2,3-*d*][1,2,3]триазолы с выделением анилина [67].

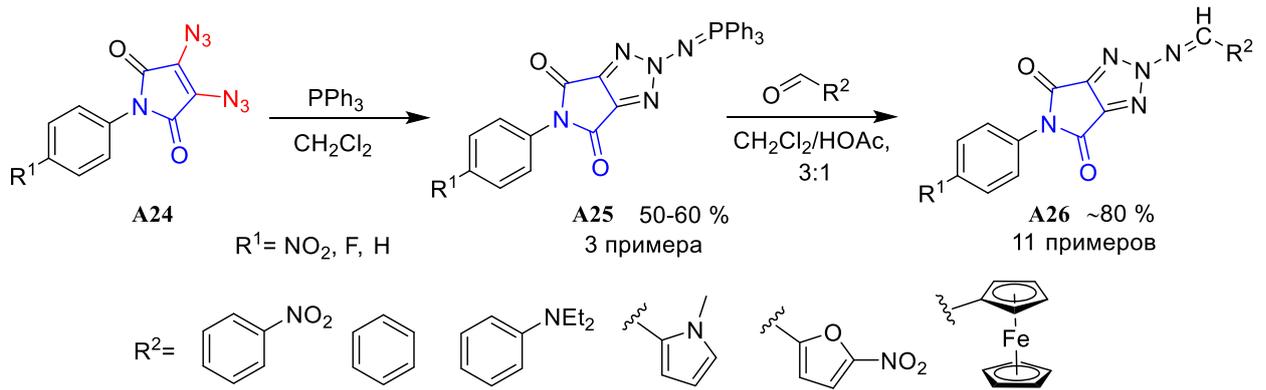


Дигидропирролотриазол-6-оны **A23** (Схема 1.7) были получены внутримолекулярной циклизацией 3-гидроксилимино-2-гидразонопирролидинонов **A22**. В качестве конденсирующих реагентов могут быть использован пентахлорид фосфора [36] или уксусный ангидрид [68]. Причем при использовании PCl_5 выход реакции составил всего 20%, в то время как при кипячении в Ac_2O выход увеличился в 2-4 раза.



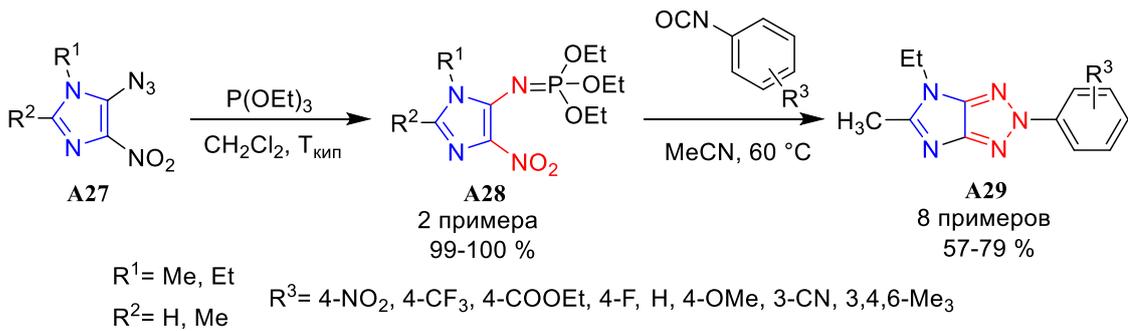
В результате реакции вицинальных диазидов **A24** с трифенилфосфином (Схема 1.8) были получены производные *N*-фенилмалеимидотриазола **A25**, которые далее вступали в реакцию с ароматическими и гетероароматическими альдегидами с образованием 2-арил/гетарилиденаминов **A26** [69].

Схема 1.8



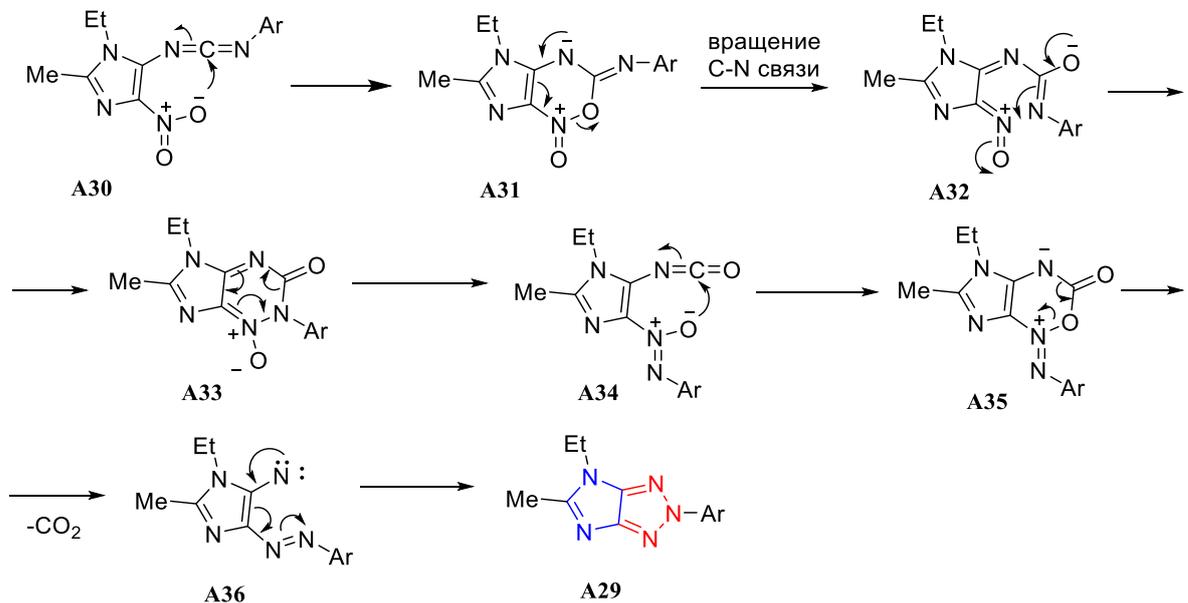
Производные имидазо[4,5-*d*][1,2,3]триазола **A29** были получены из азида нитроимидазола через фосфоимидат **A28**, образующийся в реакции аза-Виттига [70,71] (Схема 1.9).

Схема 1.9



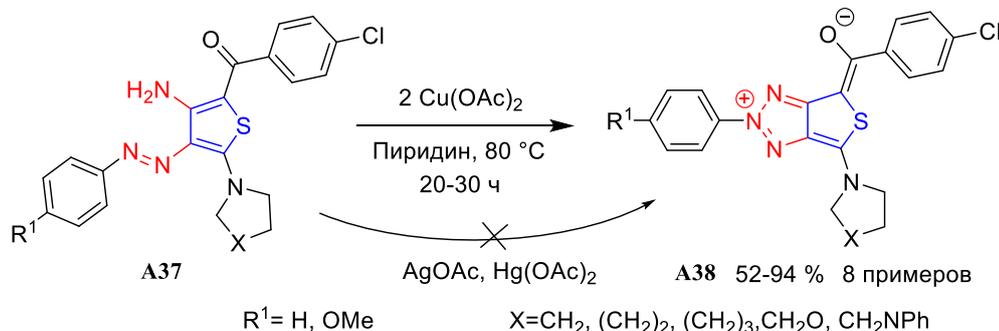
Серия последовательных превращений карбодиимида **A30**, сопровождающихся отщеплением диоксида углерода, приводит к формированию 2,4-дигидроимидазо[4,5-*d*][1,2,3]триазолов **A29** [70,71].

Схема 1.10



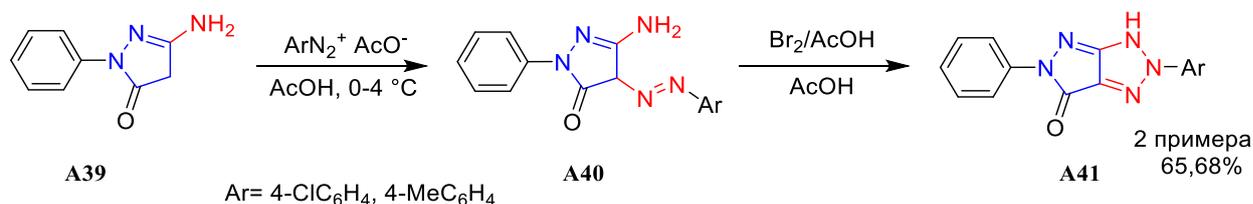
Тиено[3,4-*d*]триазолий-олаты **A38** были получены реакцией окислительной циклизации 3-амино-4-арилазотиофенов, катализируемой солями меди(II) [72] (Схема 1.11). Следует отметить, что реакция протекала 20-30 ч даже в присутствии 2 экв. ацетата меди(II). В качестве катализатора были проверены соли серебра(I) и ртути(II). Однако их применение не привело к образованию продуктов реакции.

Схема 1.11



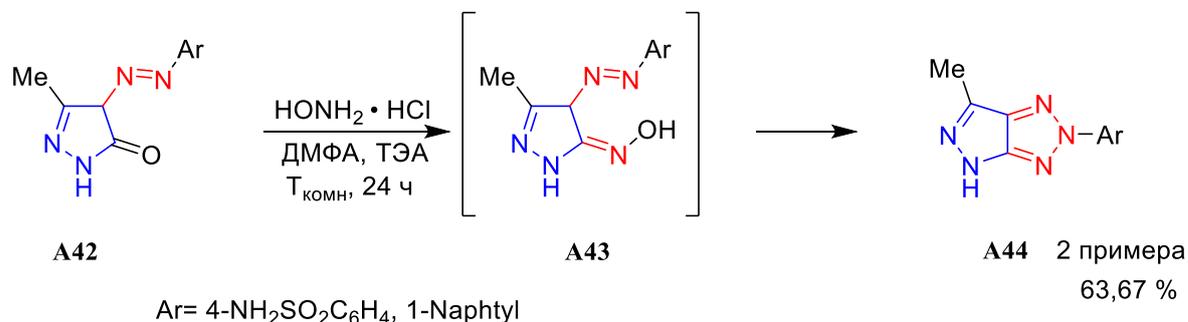
Для окислительной циклизации 3-амино-4-арилазопирролидин-5-онов **A40** (Схема 1.12) использовали бром в уксусной кислоте. В результате с умеренным выходом образовались производные тетрагидропиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазол-5-онов **A41** [73].

Схема 1.12



Пиразолотриазолы **A44** были получены внутримолекулярной конденсацией оксимов 4-арилазо-2,4-дигидро-3*H*-пиразоло-3-она **A43** в диметилформамиде (ДМФА) в присутствии триэтиламина (ТЭА) (Схема 1.13) [74].

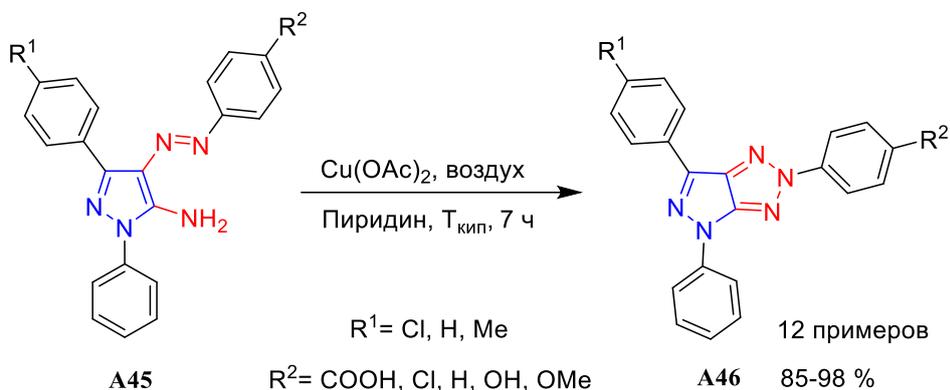
Схема 1.13



Триарилпиразолотриазолы **A46** (Схема 1.14) образуются с высоким выходом в ходе реакции окислительной циклизации, катализируемой ацетатом меди(II). Окислителем в этом случае является кислород воздуха [3]. Следует отметить, что реакция проходит достаточно

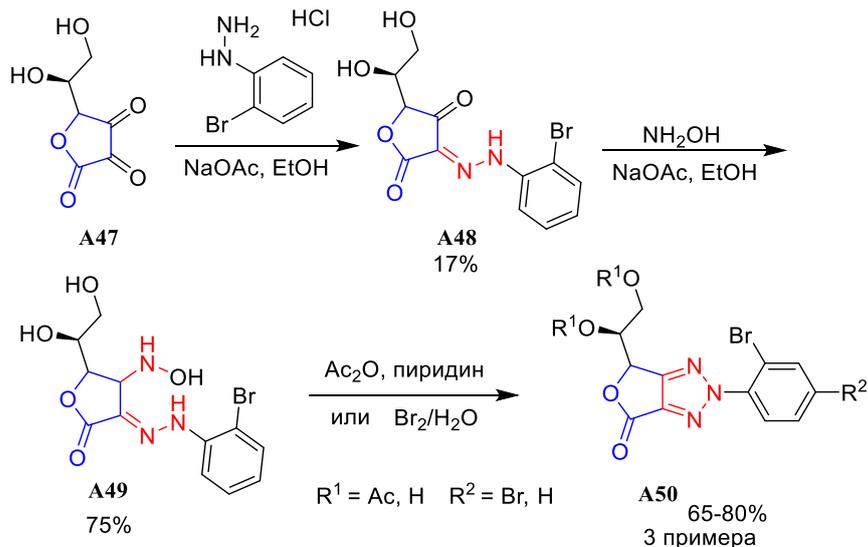
легко и ацетат меди(II) используют в каталитических (10 мол. %) количествах в отличие от предыдущего примера (Схема 1.11).

Схема 1.14



Моноарил- и бисарилгидразоны дегидро-*L*-трео- и дегидро-*D*-эритро-аскорбиновых кислот являются хорошими предшественниками для синтеза разнообразных гетероциклов, включая 1,2,3-триазолы (Схема 1.15). Так, конденсация дегидро-*D*-аскорбиновой кислоты **A47** с *орто*-бромфенилгидразином (в мольном соотношении 1:1) при комнатной температуре и последующая конденсация с гидроксиламином дают *D*-эритро-2,3-гексодиулозоно-1,4-лактон-2-*о*-бромфенилгидразон-3-оксим **A49**, нагревание которого с уксусным ангидридом в пиридине приводит к формированию лактона 1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты **A50** и сопровождается ацилированием гидроксигрупп при С-5 и С-6 атомах. Обработка оксима **A49** бромной водой вызывает циклизацию и бромирование ароматического цикла [75,76].

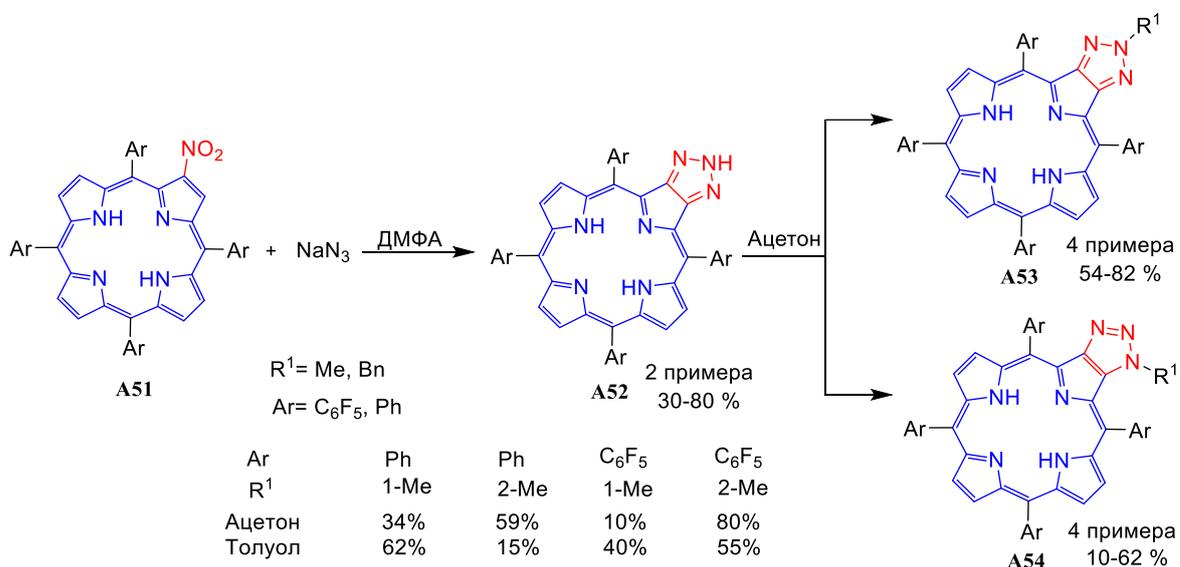
Схема 1.15



Новые производные конденсированных 1,2,3-триазолов могут быть синтезированы модификацией 2*H*-1,2,3-триазолов, которые обычно получают реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов натрия к диполярофилам. Так, макроциклические системы на

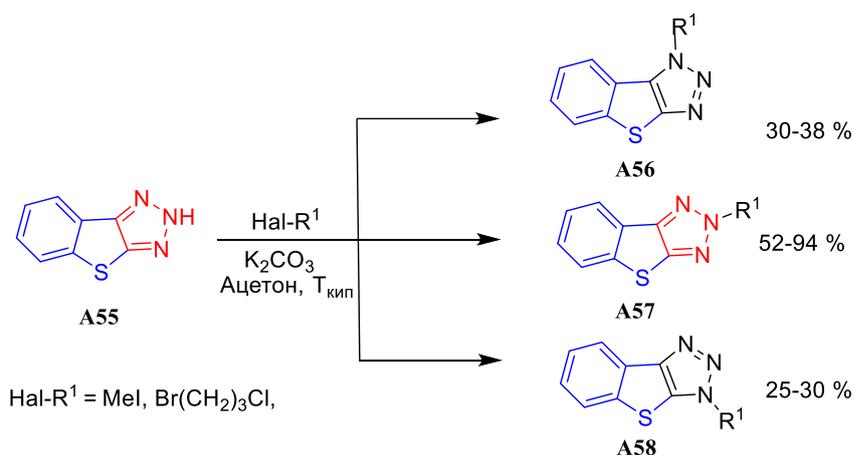
основе 1,2,3-триазоло[4,5-*d*]порфирина **A53** были получены алкилированием их незамещенных предшественников **A52** (Схема 1.16). Интересно отметить, что при алкилировании в более полярном ацетоне образуется преимущественно 2*H*-замещенный продукт, а в неполярном толуоле увеличивается выход 1*H*-замещенного производного [77].

Схема 1.16



Производные бензотиено[2,3-*d*]триазола **A55** при взаимодействии с галогеноалканами (Схема 1.17) [38,78] образуют три изомерных триазола. В зависимости от условий реакции соотношение продуктов может быть разным, однако при любых условиях наблюдается преимущественное образование 2-алкил-2*H*-бензотиено[2,3-*d*]триазола **A57**.

Схема 1.17



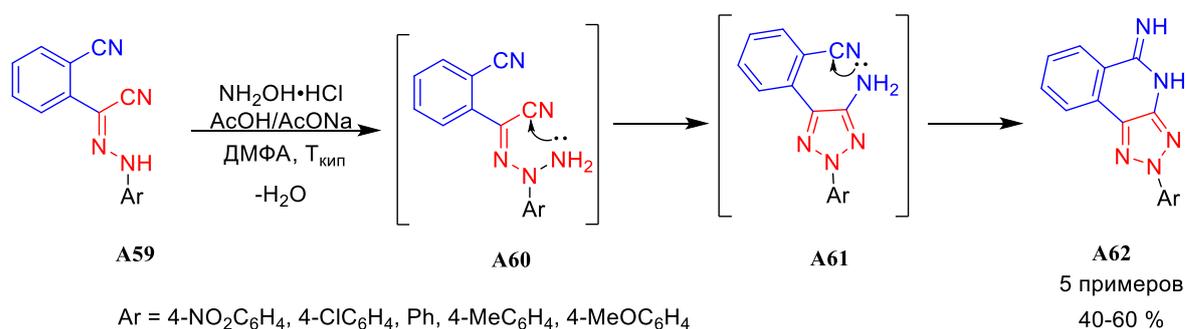
1.1.2 Синтез 1,2,3-триазолов, конденсированных с пиридинами, пиразинами, пиримидинами

Синтез 2*H*-1,2,3-триазолов, конденсированных с шестичленными гетероциклами, в основном представлен примерами получения триазолопиримидинов, триазолопирозинов и триазолопиримидинов. Синтетические подходы к получению таких гетероциклических

систем связаны с аннелированием 1,2,3-триазольного цикла к функционализированному азиновому фрагменту с помощью реакций присоединения, конденсации, диазотирования и окислительной циклизации.

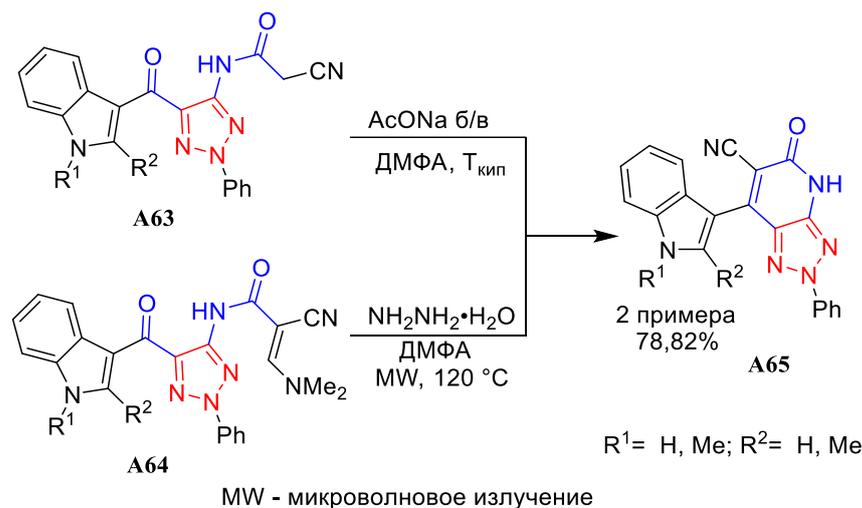
Азопроизводные **A59** при кипячении в ДМФА с гидрохлоридом гидросиламина в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты и ацетата натрия образуют производные 2,4-дигидро-5*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*c*]изохинолин-5-иминов **A62** (Схема 1.18). Механизм реакции включает отщепление молекулы воды на первой стадии и последовательное двойное нуклеофильное присоединение NH₂-групп к CN-группам (Схема 1.18) [40].

Схема 1.18



4,5-Дигидро-2*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридины **A65** были получены с хорошим выходом в результате внутримолекулярной конденсации 2-арил-1,2,3-триазолов **A63** в присутствии ацетата натрия или енаминопроизводных **A64** с гидразин-гидратом (Схема 1.19) [41].

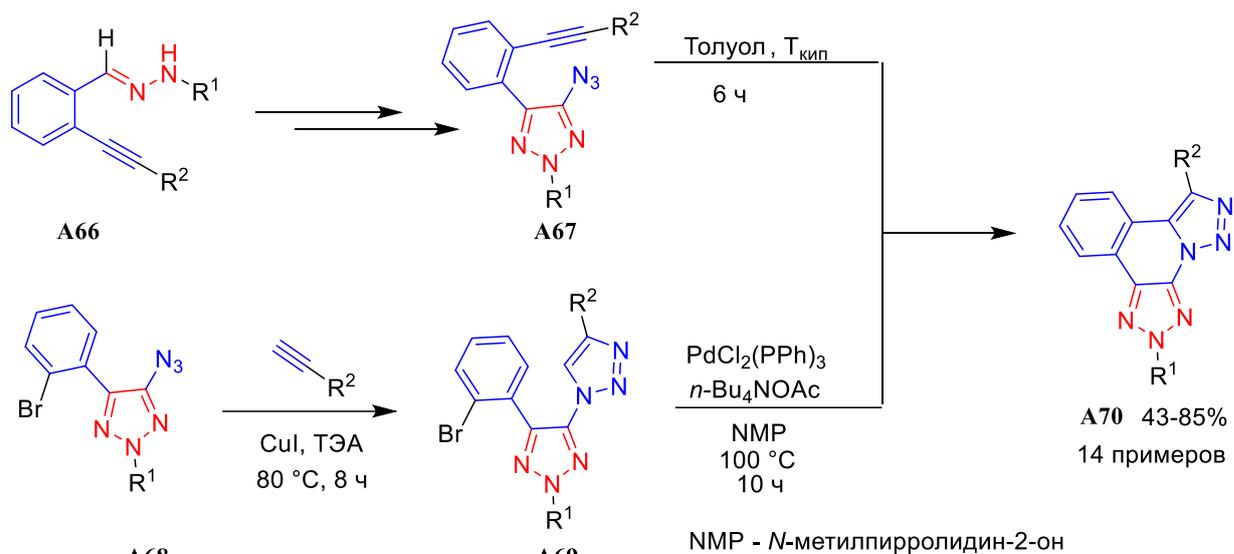
Схема 1.19



Серия новых соединений, содержащих 2*H*-бис(1,2,3-триазоло)[5,1-*a*:4',5'-*c*]изохинолиновую систему, была получена с помощью простой синтетической стратегии при использовании в качестве исходных соединений арилгидразинов и орто-алкинилбензальдегидов (Схема 1.20). Ключевой стадией процесса является

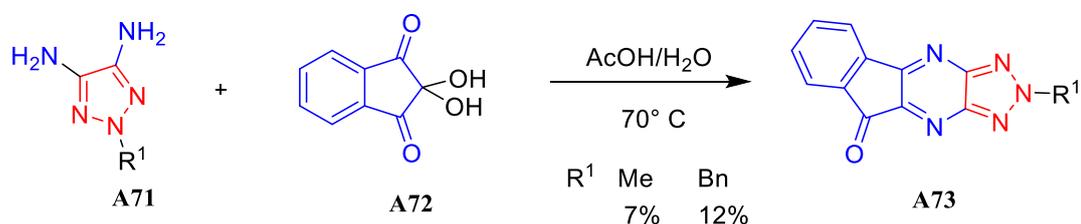
внутримолекулярная реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов 2-арил-1,2,3-триазола **A67** с одновременным формированием 1,2,3-триазольного и пиридинового циклов. Альтернативный подход к получению соединений **A70** был разработан исходя из 4-азидо-5-(2-бромфенил)-1,2,3-триазола **A68** (схема 1.20). В результате реакции которого с терминальными алкинами образовался продукт 1,3-диполярного циклоприсоединения **A69**, содержащий дополнительный триазольный цикл. 2*H*-бис(1,2,3-Триазоло)[5,1-*a*:4',5'-*c*]изохинолин **A70** получен циклизацией, катализируемой палладием [10].

Схема 1.20



Индено[1,2-*b*][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]пиразиноны **A73** получены конденсацией 4,5-диамино-[1,2,3]-триазолов **A71** с нингидрином **A72** (Схема 1.21). Однако выходы продуктов реакции **A73** очень низкие [79].

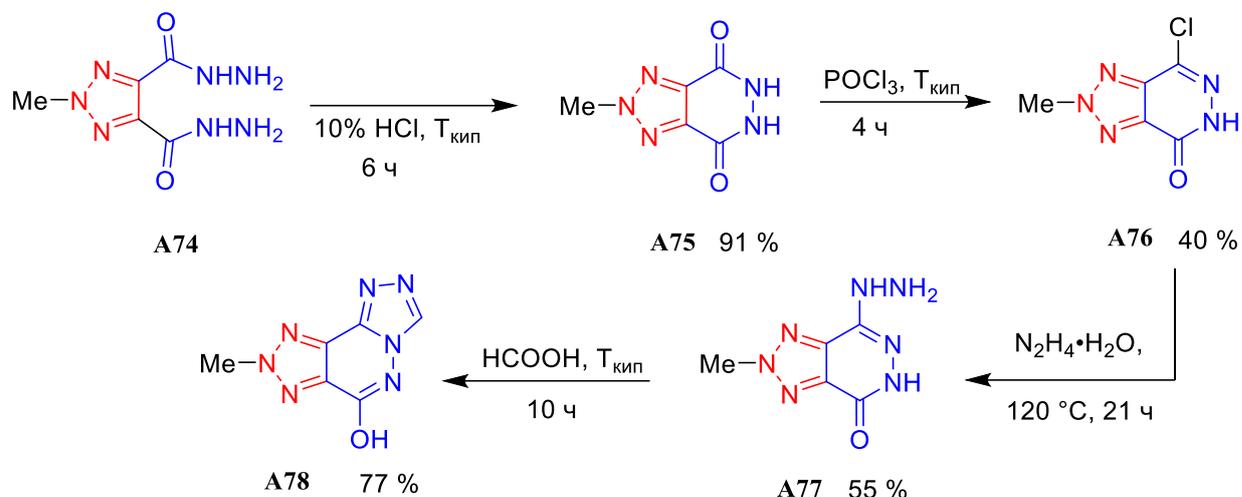
Схема 1.21



Новые трициклические производные 1,2,3-триазоло-1,2,4-триазолопиридазина **A78** были получены для изучения их биологической активности по отношению к аденозиновым рецепторам A1 и A2. Дигидразид триазола **A74** при нагревании в разбавленной соляной кислоте циклизовался в 4,7-дигидроксипиридазины **A75**, хлорирование которых, последующее нуклеофильное замещение при взаимодействии с гидразин-гидратом и циклизация при кипячении в муравьиной кислоте привели к образованию 1,2,4-триазольного

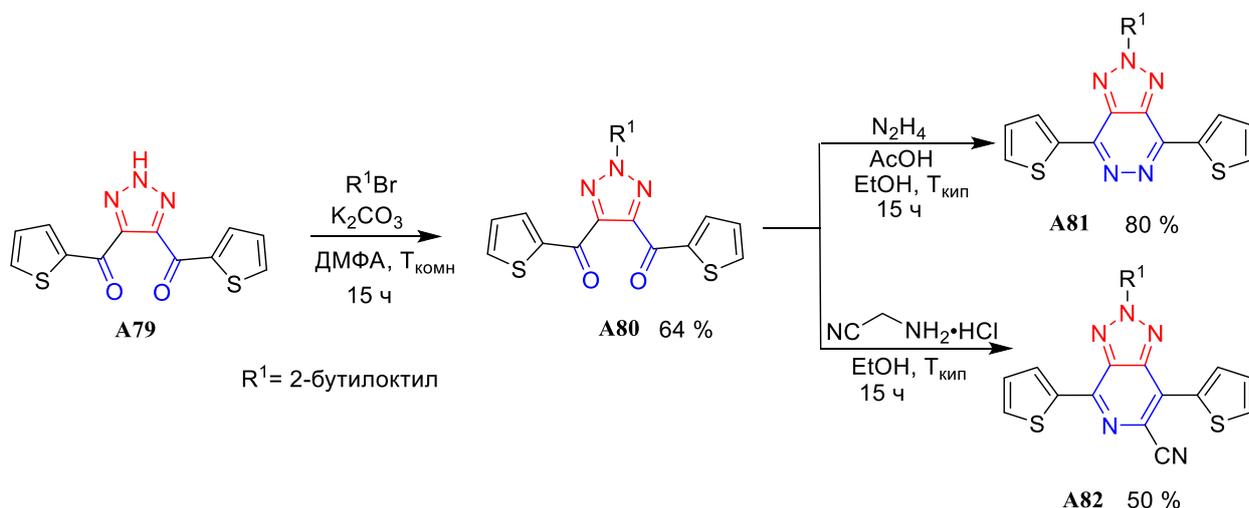
цикла и формированию трициклической системы **A78** с общим выходом 15% (Схема 1.22) [80].

Схема 1.22



Триазолы широко используются в качестве структурной единицы для создания сопряженных полимеров. Так, для получения электроноакцепторного гетероциклического звена в качестве ключевого исходного соединения использовался 1,4-дикето-1,2,3-триазол **A79** (Схеме 1.23), который был превращен в триазолопиримидин **A81** с помощью конденсации Пааля-Кнорра с гидразином. При взаимодействии дикетонов **A80** с аминокетонитрилом образуются триазолопиримидины **A82** с меньшим выходом - 50% [9].

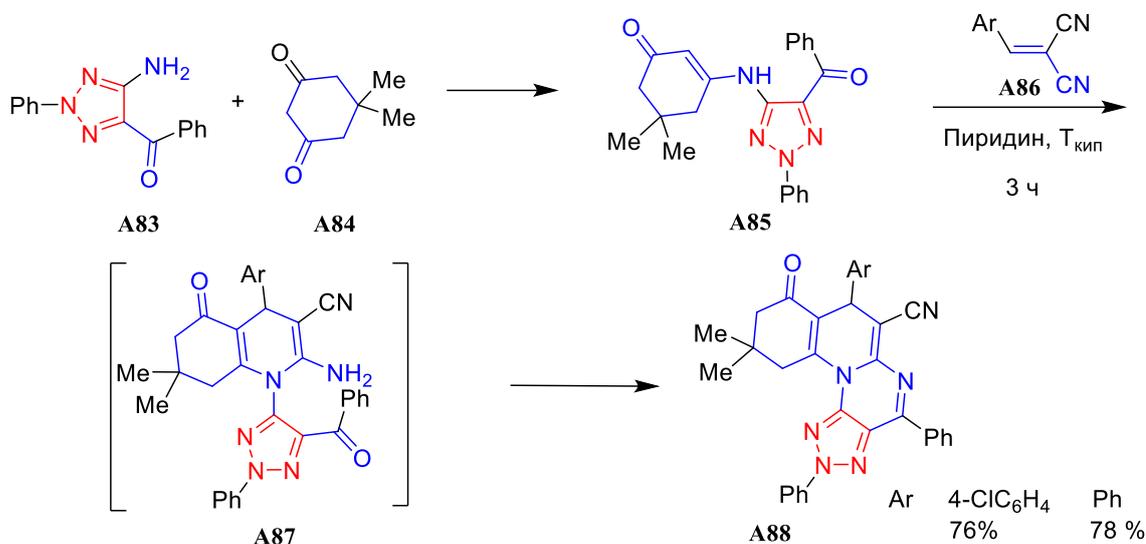
Схема 1.23



Тетрациклические производные 1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидинов **A88** были получены через серию последовательных стадий присоединения и конденсации, первым звеном в которой является синтез енамина **A85**, полученного реакцией 3-амино-5-бензоил-2-фенил-2*H*-[1,2,3]-триазола с димедоном. Реакции циклизации **A85** и арилиденмалонитрилов **A86**, с последующей внутримолекулярной конденсацией

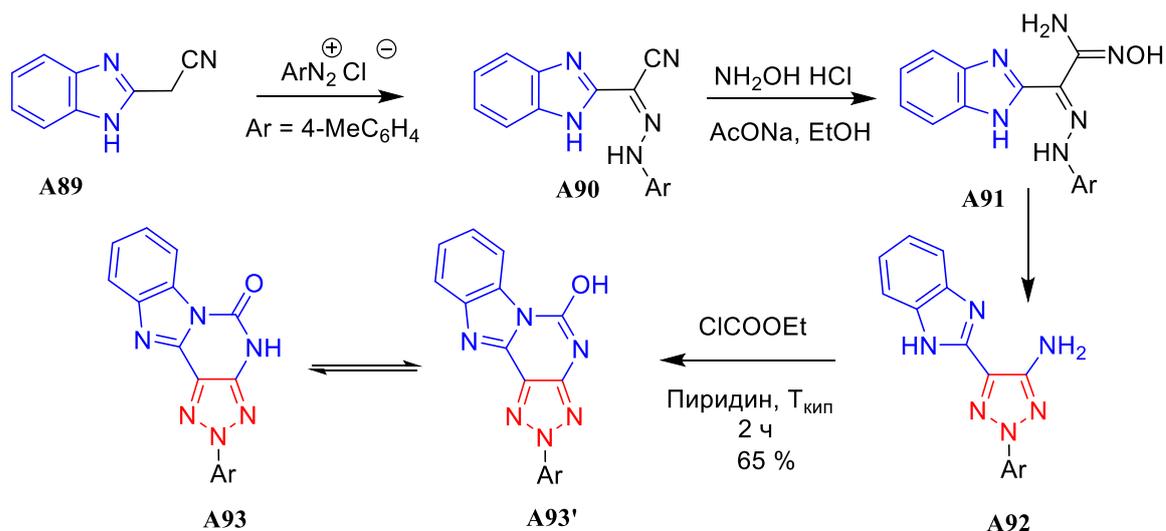
завершили образование 2,7,8,9,10,11-гексагидро-[1,2,3]-триазоло[4',5':5,6]пиримидо[1,2-*a*]хинолиновой системы **A88** (Схема 1.24) [81].

Схема 1.24



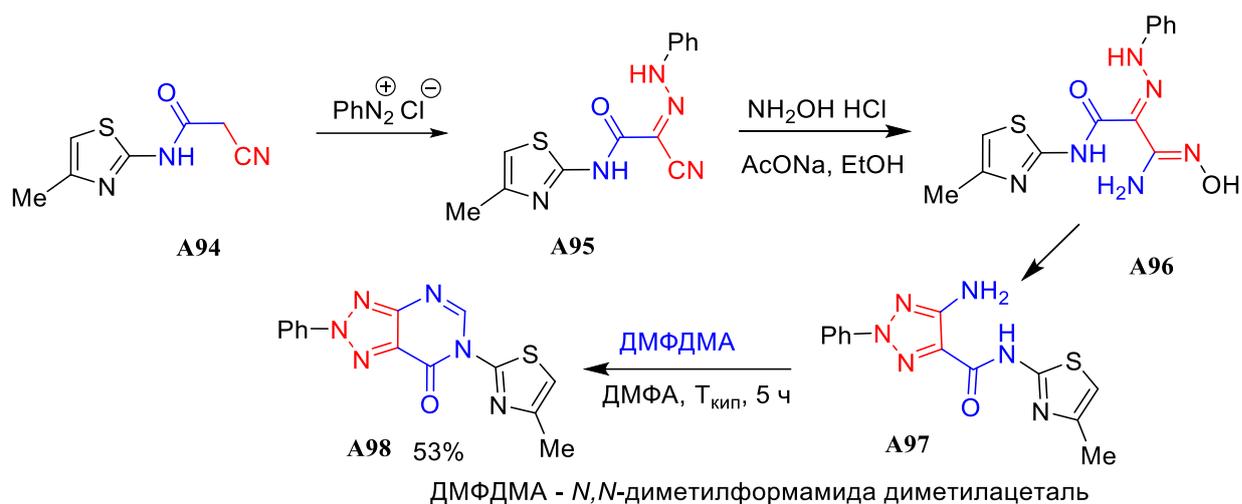
Был предложен удобный метод получения тетрациклических 2*H*-бензо[4,5]имидазо[1,2-*c*][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]пиримидинов **A93** с помощью гетероциклизации 5-амино-1*H*-бензо[*d*]имидазолил-2*H*-1,2,3-триазола **A92** и этилхлорформиата (Схема 1.25). Соединение **A93** может существовать в одной из таутомерных форм **A93** и **A93'**. Однако в ИК-спектрах тетрациклических производных **A93** наблюдался отчетливая полоса поглощения кето-группы при 1680 см⁻¹ и отсутствовали характеристические полосы поглощения НО-группы [82].

Схема 1.25



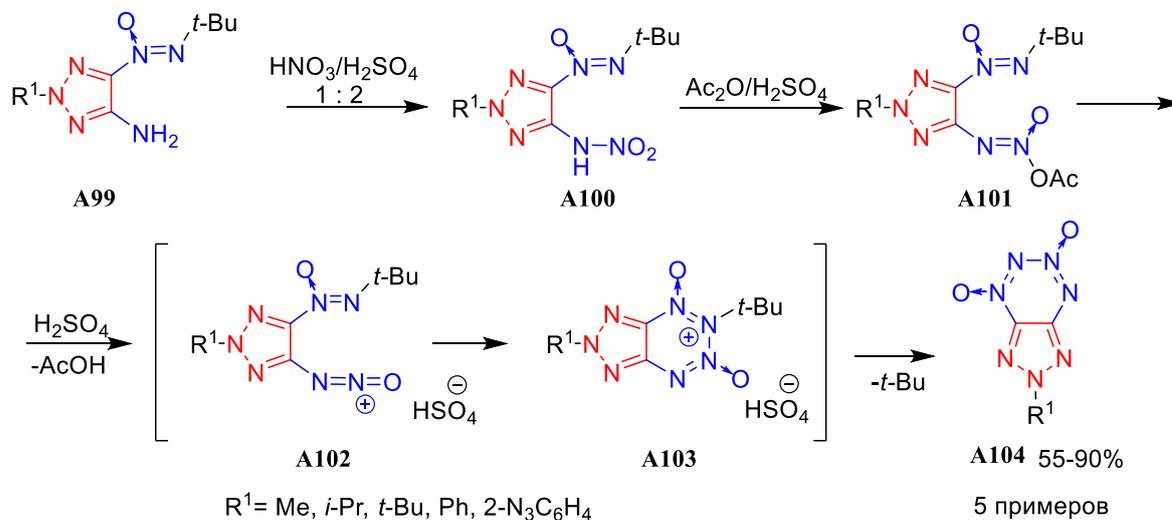
По аналогичной схеме был получен 5-амино-*N*-4-метилтиазолил-2*H*-[1,2,3]триазол-4-карбоксамид **A97**, конденсация которого с диметилфориамид-диметилацеталем привела к образованию триазоло[4,5-*d*]пиримидина **A98**. Однако авторам удалось получить только одно соединение с умеренным выходом (Схема 1.26) [83].

Схема 1.26



Тетразин-1,3-диоксиды, аннелированные с различными гетероциклами, привлекают внимание как потенциальные высокоэнергетические материалы и как биологически активные соединения. 1,2,3,4-Тетразин-1,3-диоксиды **A104**, аннелированные к 1,2,3-триазолам, были синтезированы с помощью реакции нитрозирования 4-амино-5-(*tert*-бутил-NNO-азокси)-2-*R*-2*H*-1,2,3-триазолов **A99** ($R = \text{Me}$, *i*-Pr, *t*-Bu) смесью азотной и серной кислот и уксусного ангидрида (Схема 1.27). Было установлено, что молярное соотношение $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HNO}_3$ 2:1 является оптимальным для препаративного синтеза. Реакция протекала в течение 1 ч при комнатной температуре, образование кристаллов продукта **A100** наблюдалось уже через 10-20 мин перемешивания [84-88]. Механизм превращения включает несколько последовательных стадий, ключевой из которых является образование тетразолдиоксида **A103**. К недостаткам метода следует отнести низкие выходы (~25%) при получении исходных триазолов **A99**.

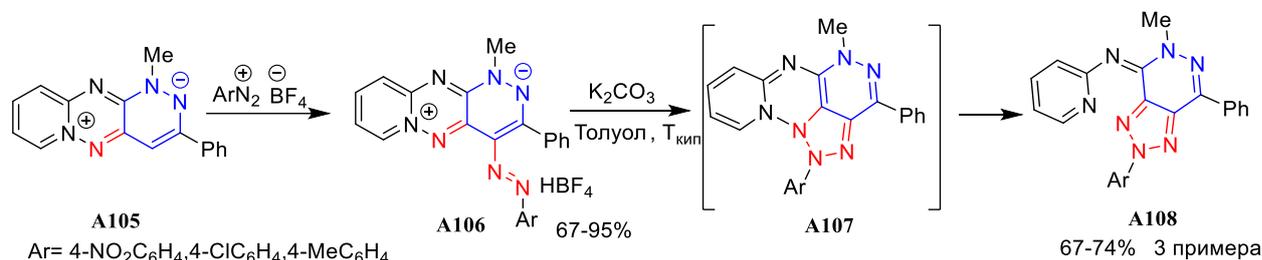
Схема 1.27



В литературе представлено несколько методов, которые позволяют получить конденсированные 1,2,3-триазолоазиновые системы аннелированием 1,2,3-триазольного

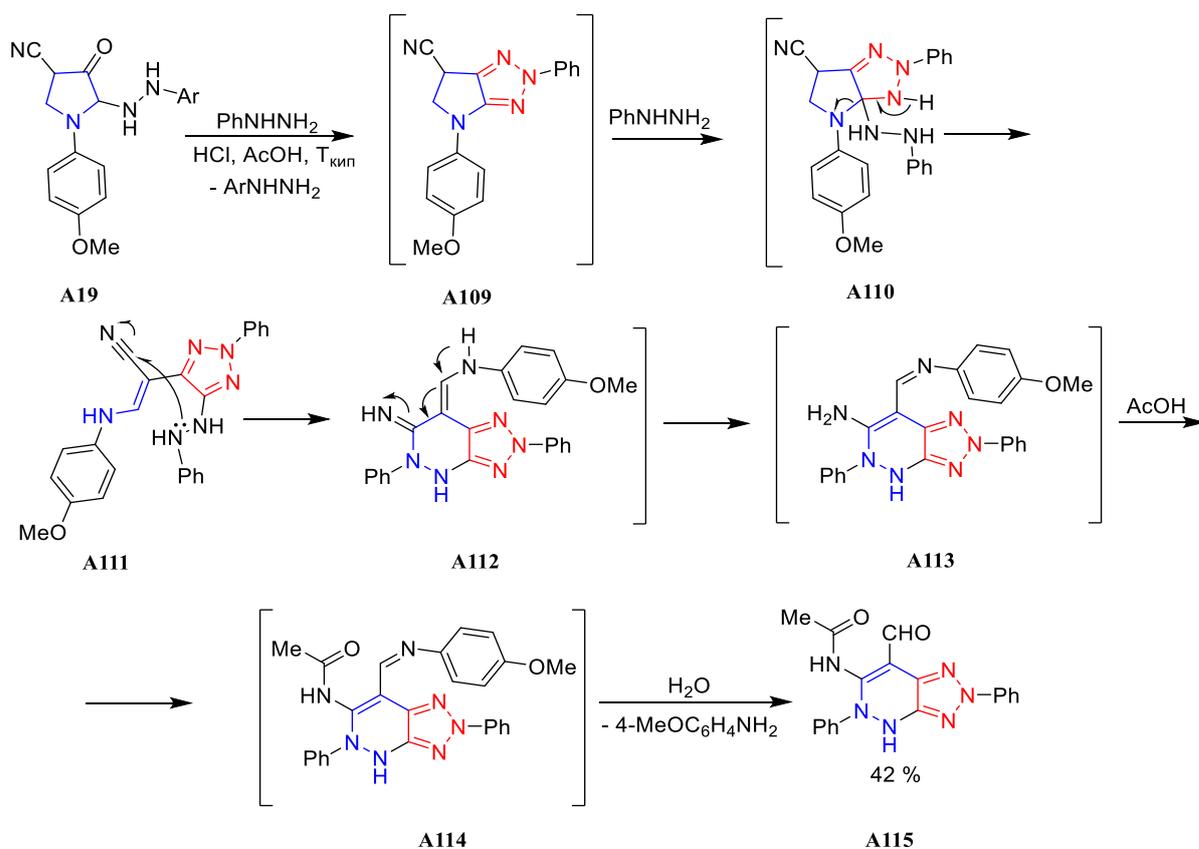
цикла к соответствующему гетероциклу. Арилизосоль **A106** при обработке основанием подвергалась валентной изомеризации (1,5-электроциклизации или псевдоэлектроциклизации) в 1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиридазин **A108** (Схема 1.28) [11,89,90].

Схема 1.28



Триазолопиридазин **A115** был получен кипячением 2-арилгидразино-4-циано-1-(4'-метоксифенил)-3-оксопирролидинов с фенилгидразином в ледяной уксусной кислоте. Реакция протекала через промежуточное образование пирролотриазолов **A109**. При проведении реакции **A19** с избытком фенилгидразина образовывался 4,5-дигидро-2*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]пиридазин **A115** (Схема 1.29) [67].

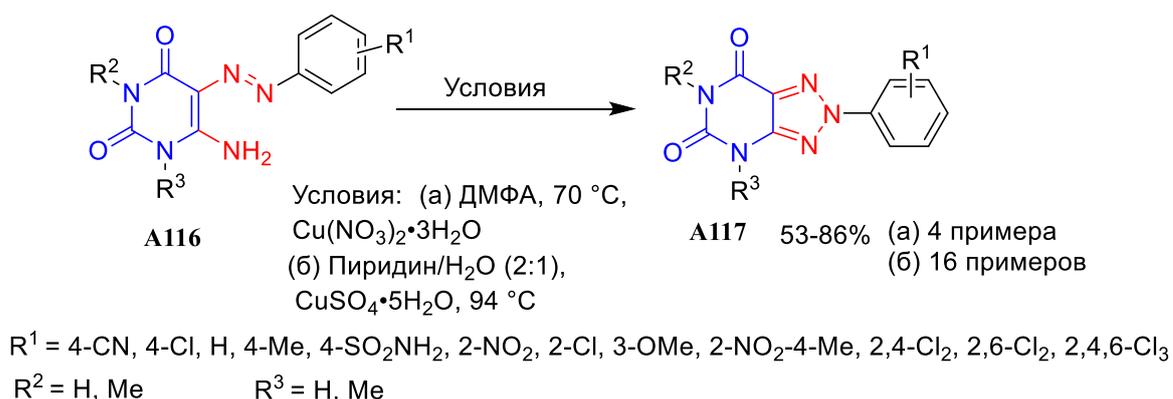
Схема 1.29



Конденсированные пиримидины и пурины представляют интерес для биологических исследований, поскольку являются аналогами азотистых оснований. Такие соединения обычно обладают широким спектром биологической активности, например противовирусной, противоопухолевой [14, 91]. В последние десятилетия развиваются

методы синтеза различных антагонистов пуринов, в которых модифицируется как структура гетероциклического ядра (например, в азапуринах), так и боковых заместителей. Серия триазоло[4,5-*d*]пиримидиндионов **A117** получена окислительной циклизацией 1,3-диметил-5-арилазо-6-аминоурацилов **A116** (Схема 1.30) [14,91]. Для осуществления реакции авторы использовали различные окислители, растворители, а также температурные условия. Новые производные 8-азапурин-2,6-диона **A117** (8-азаксантины) были получены при окислении в присутствии ионов меди(II) в щелочной среде (Схема 1.30). Так, при проведении этой реакции в ДМФА при 70 °С в присутствии основания (водный раствор NaHCO₃) и нитрата меди(II) (0,5 экв.) в качестве катализатора, были получены 4,6-диметил-2-фенил-2,4-дигидро-5*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5,7-дионы **A117** с выходом 53-63% [14]. Использование смеси пиридин/вода (2:1) и большого избытка сульфата меди(II) (4 экв.) позволило увеличить выход продуктов **A117** до 69-86% и расширить область распространения реакции [91].

Схема 1.30



Авторы провели исследование, в котором контролировали ход реакции окислительной циклизации соединений **A116** (**Uazo**) с помощью УФ-спектроскопии (Рис. 1.1). Соединения **A116** (**Uazo**) в ДМФА существовали в анионной форме; формировалась водородная связь между **Uazo** и ⁺НДМФА ($\lambda_{\max} = 369$ нм для **Uazo2**, Рис. 1.1а). При этом не наблюдалось заметного сдвига полосы поглощения в присутствии основания (NaHCO₃), что также подтвердило существование гидразона в ДМФА в анионной форме. При добавлении в реакционную смесь нитрата Cu(II) и нагревании, максимум поглощения смещался от 369 нм до 390 нм и появлялась новая слабая полоса при 470 нм, что указывало на образование Cu(II)-комплекса с **Uazo2** ($t_{1/4} = 0,5$ мин, Рис. 1.1б) [14]. При дальнейшем увеличении температуры появилась новая полоса поглощения при 315 нм; ее интенсивность постепенно увеличивалась. Одновременно уменьшалась интенсивность полосы поглощения при $\lambda_{\max} = 390$ нм. Реакция завершалась в течение 1 ч.

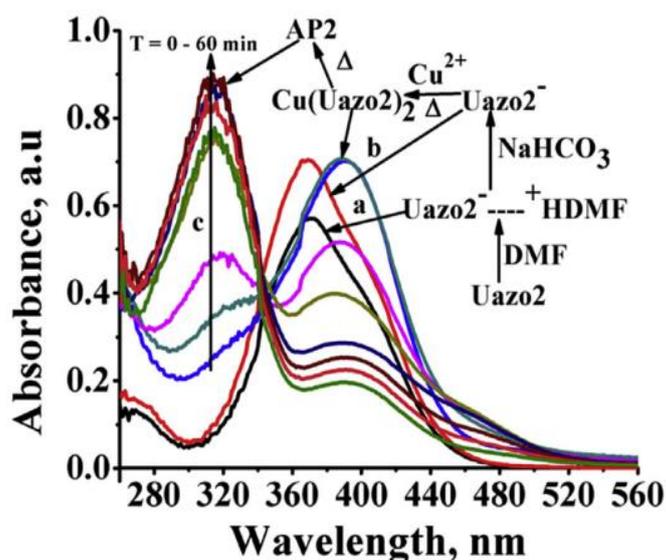
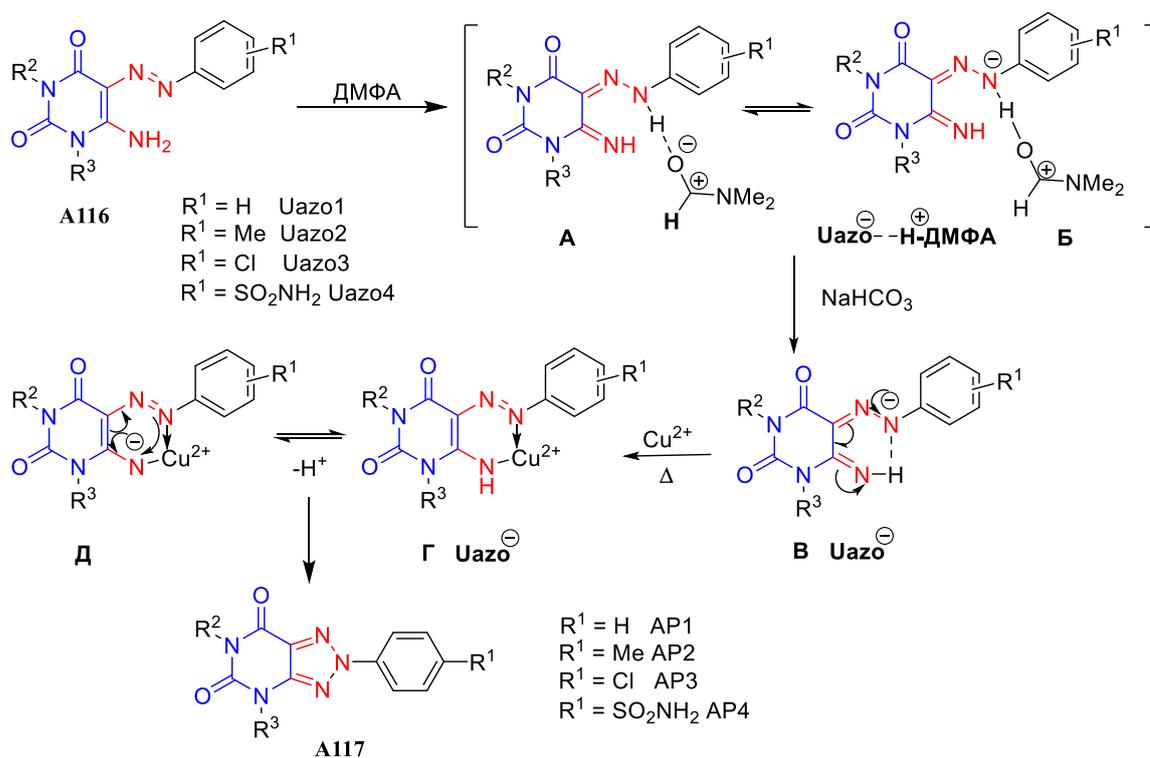


Рис. 1.1. УФ-спектры промежуточных продуктов (а, б) и реакционной смеси в ходе образования продукта А117 (АР2) (с) с интервалом 5 мин в течение 1 ч.

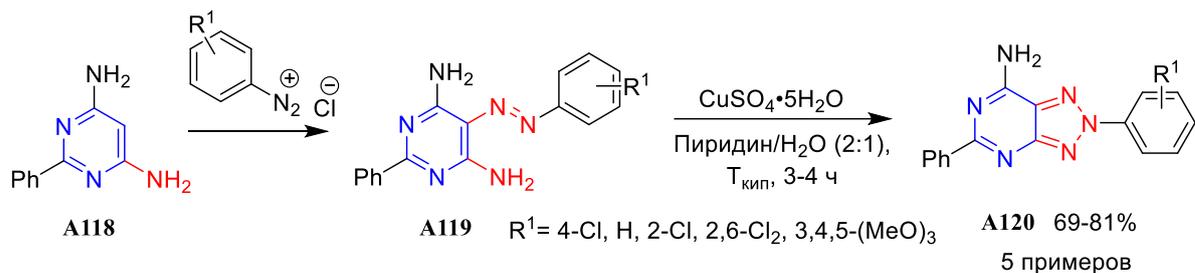
Эти данные показали, что из субстратов **Uazo**, в частности, **UazoCu(II)** комплексов образовались новые соединения **AP2**, поскольку новая полоса с максимумом при 315 нм (Рис. 1.1с) не соответствовала ни **Uazo2**, ни его комплексу с медью(II) [14]. Соединения **A117 (AP2)** являются производными 1,3-диметил-8-(арил)азапурин-2,6-дионов. На основании данных УФ-спектроскопии предложен механизм их образования, который показан на Схеме 1.31.

Схема 1.31



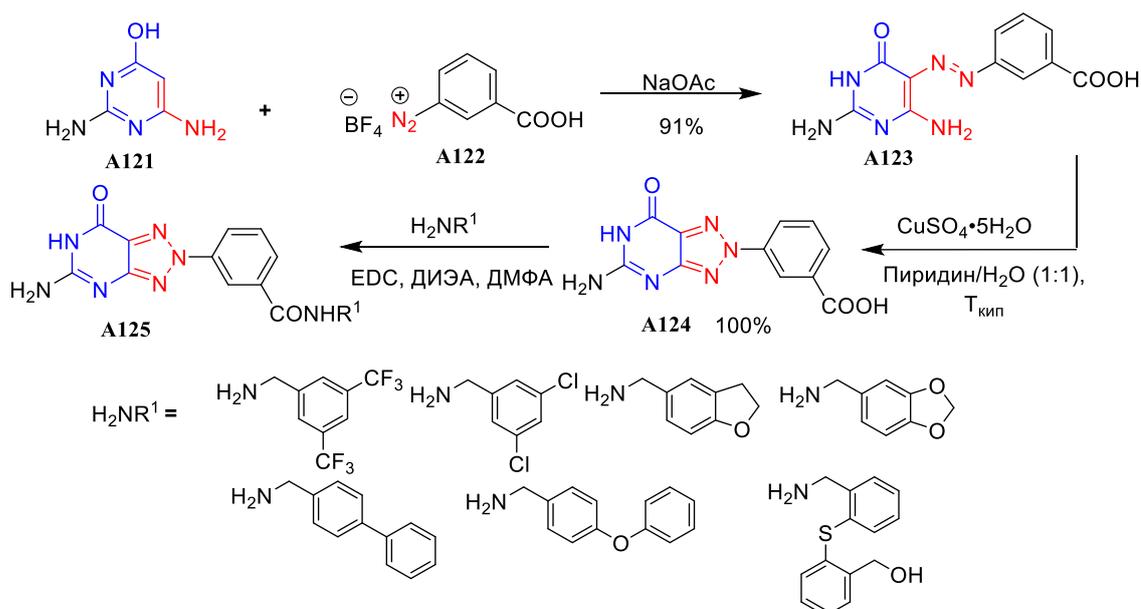
В этих же условиях протекала окислительная циклизация 2-фенил-5-(арилазо)пиримидин-4,6-диаминов **A119** с образованием 2H-1,2,3-триазоло[4,5-d]пиримидинов **A120** с хорошими выходами (Схема 1.32) [91]. Ключевые интермедиаты - 6-амино-3-арилазопиримидин-2,4-дионы **A119** - получены сочетанием 6-аминоурацила с солями арилдиазония при pH 6 практически с количественным выходом.

Схема 1.32



2,6-Диамино-4-гидроксиимидин **A121** при сочетании с *мета*-дiazобензойной кислотой превращался в 2,4-диамино-6-оксо-1,6-дигидроимидин-5-азобензойную кислоту **A122** с высоким выходом, которая затем окислялась в присутствии CuSO_4 (Схема 1.32). Присутствие в молекуле COOH -группы позволило получить серию соответствующих амидов **A125**, биологический скрининг которых показал перспективы их использования как потенциальных ингибиторов 7,8-дигидронеоптерин альдозы с субмикромолекулярным значением IC_{50} [92].

Схема 1.32



EDC - 1-Этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид DIEA - *N,N*-диизопропилэтиламин

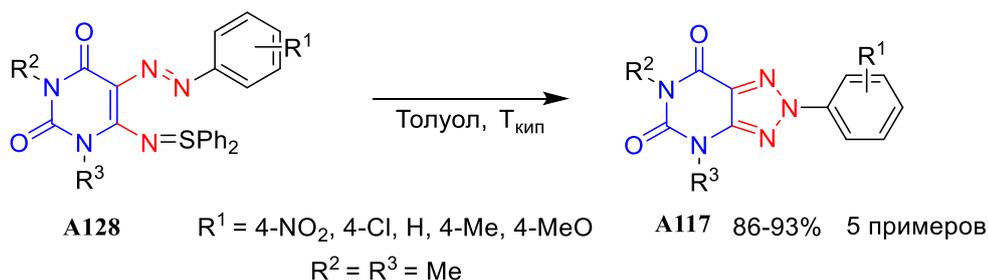
Тетрациклические 2-арил-2*H*-бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]пиримидины **A127** (Схема 1.35) получены окислительной циклизацией 3-(фенилазо)бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-4-аминов **A126**. Изучение влияния условий реакции и соотношения реагентов на выход и длительность процесса показало, что оптимальным является использование 2,5-кратного избытка ацетата меди(II) в пиридине при кипячении [12].

Схема 1.35



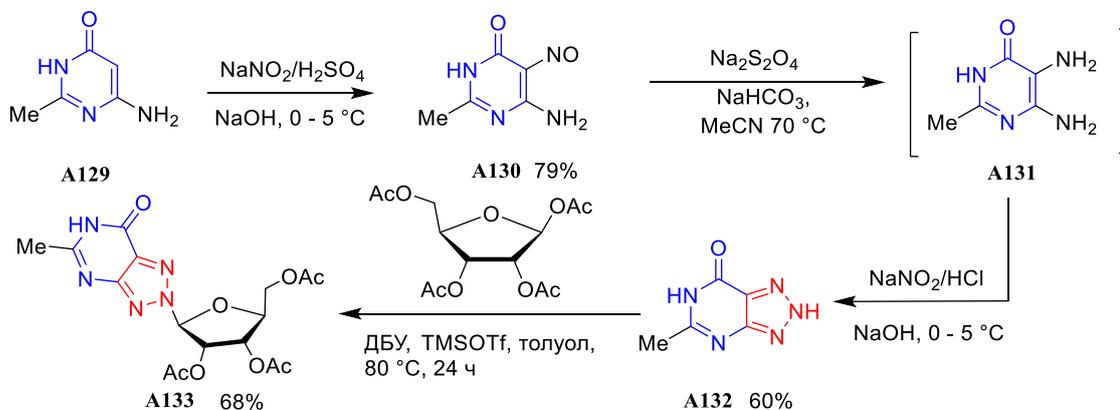
N-(5-Арилазоурацил-6-ил)-*S*-дифенилсульфилимины **A128** (Схема 1.36), при нагревании превращались в соответствующие 2*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5,7-дионы **A117** [93].

Схема 1.36



Следующая серия соединений получена при диазотировании *орто*-диаминоазинов (Схемы 1.37, 1.38). Полученные триазолопиримидины **A131** и триазолопиридины **A134** далее успешно модифицируются по атому азота триазольного цикла или атомам углерода гетероциклического остова. Нитрозирование, восстановление и диазотирование коммерчески доступного 8-аза-2-метилпурин-6-она **A129** приводит к образованию 1,2,3-триазолопиримидин-6-она **A132**, гликозилирование которого 1,2,3,5-тетра-*O*-ацетил- β -*D*-рибофуранозой в присутствии ДБУ и триметилсилилтрифторметансульфоната (TMSOTf) дает 8-аза- β -*D*-рибофуранозилгипоксантин **A133** с хорошим выходом (схема 1.37) [94].

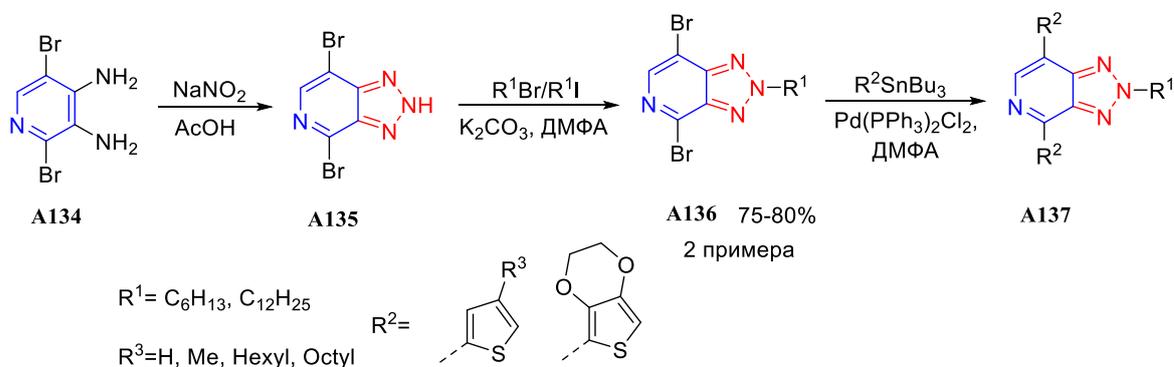
Схема 1.37



2*H*-1,2,3-Триазоло[4,5-*c*]пиримидин **A135** был получен с хорошим выходом и в дальнейшем использован для получения новых D-A-D-сопряженных флуорофоров **A137** (Схема 1.38). Для улучшения растворимости были введены алкильные заместители (R^1).

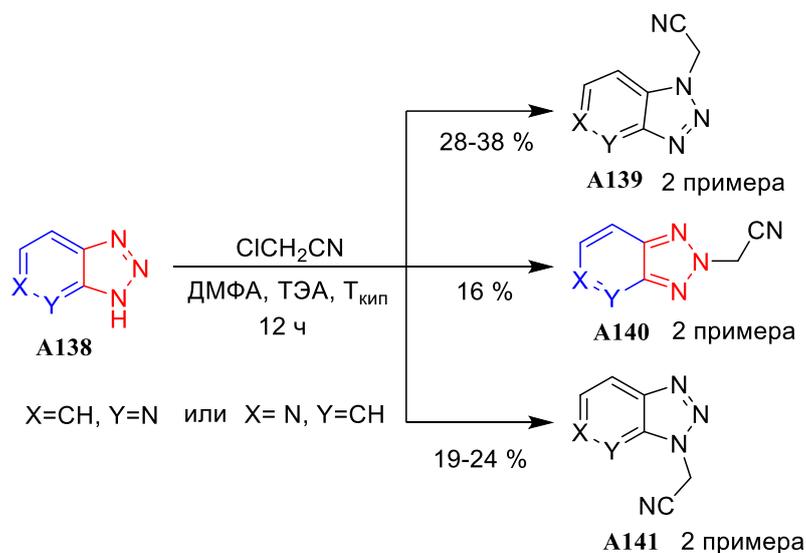
Следует отметить, что алкилирование 2-гексан- и 2-додеканбромидами или иодидами проходит селективно и приводит к образованию только 2*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*c*]пиридинов **A136** [6-8,95].

Схема 1.38



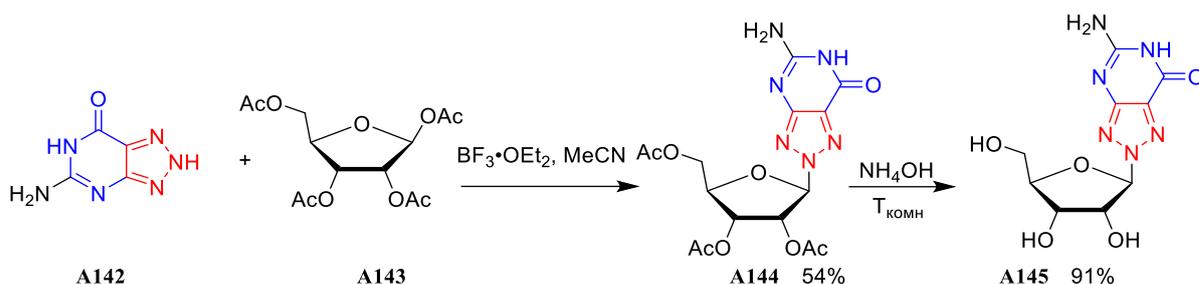
Напротив, алкилирование триазоло[4,5-*b*]пиридинов и триазоло[4,5-*c*]пиридинов **A138** приводит к образованию смеси трёх продуктов **A139-A141** (Схема 1.39). Метод оказался неэффективным для получения 2*H*-1,2,3-триазолопиримидинов **A140**, так как 2-алкил-1,2,3-триазол образуется с небольшим выходом [39].

Схема 1.39



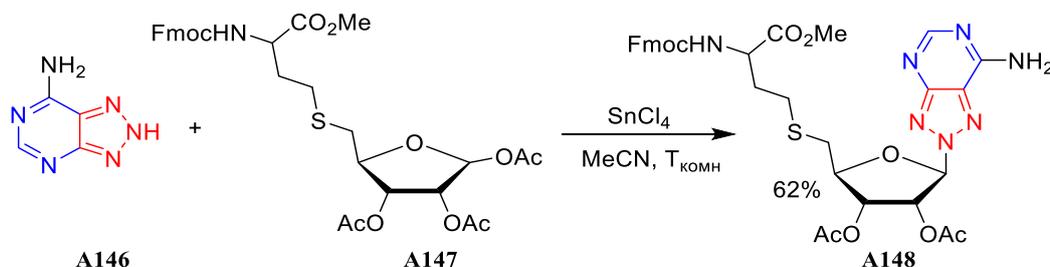
Гликозилирование 8-азагуанина **A142** 1,2,3,5-тетра-*O*- β -ацетил-*D*-рибофуранозой **A143** при использовании $BF_3 \cdot Et_2O$ в качестве катализатора также приводит к преимущественному образованию 2-(2,3,5-*O*-триацетил- β -*D*-рибофуранозил)-2*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидина **A144** с умеренным выходом [96]. Для последующих превращений ацильную защиту снимают действием раствора аммиака при комнатной температуре.

Схема 1.40



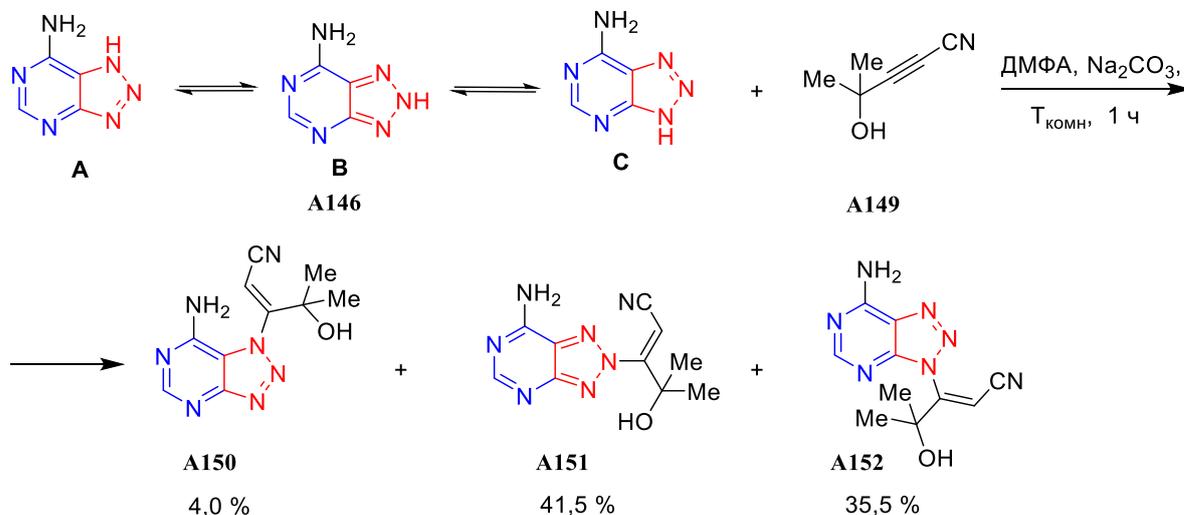
Для разработки удобного метода синтеза аналогов *S*-аденозил-*L*-гомоцистеина, который является ингибитором ряда биологически важных ферментов, включая *S*-аденозил-*L*-гомоцистеин гидролазу и *S*-аденозилметионин-зависимую трансферазу, было проведено гликозилирование 8-азааденина **A146** в ацетонитриле с использованием TMSOTf и SnCl₄ в качестве катализаторов (Схема 1.41). 1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидин **A148** был получен с высокой регио- и стереоселективностью [97].

Схема 1.41



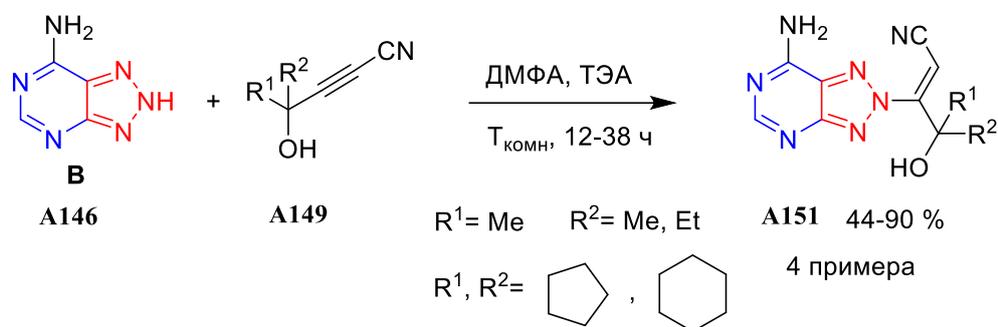
Присоединение ацетилена **A149** к 8-азааденину **A146** в ДМФА в присутствии K₂CO₃ происходит неселективно: все три атома азота триазольного фрагмента участвуют в реакции с образованием аддуктов **A150-152** в соотношении 1,0 : 10,5 : 9,0, соответственно, с суммарным выходом 81% (схема 1.42) [98].

Схема 1.42



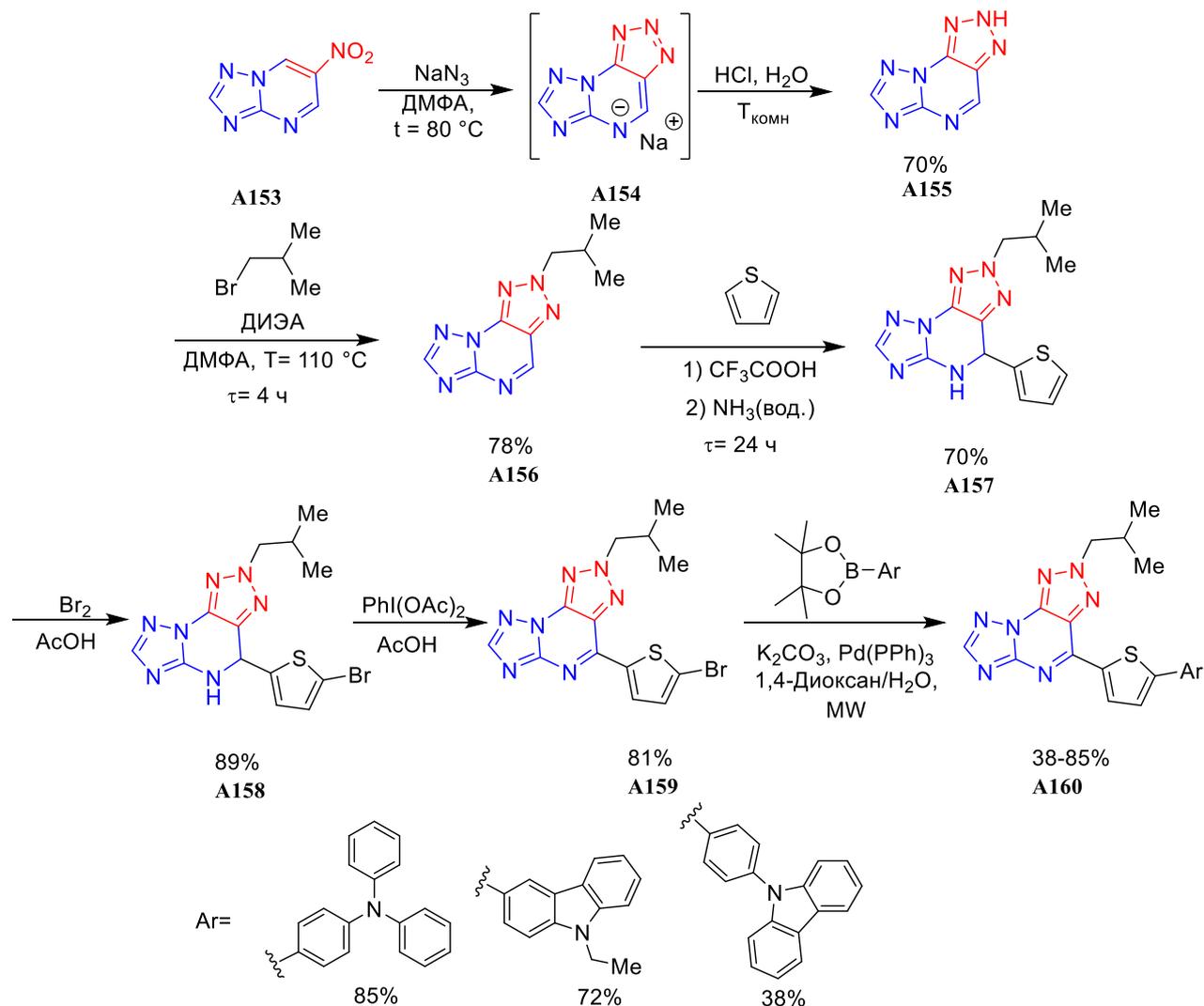
Этот результат согласуется с таутомерным равновесием, установленным для 8-азааденина **A146** [98]. Согласно квантово-химическим расчетам (MP2/6-31**//HF/6-31G8), таутомеры А–С располагаются в следующем порядке по стабильности: В > А > С. Алкилирование 8-азааденина **A146**, приводит к смеси трех изомеров N-9 **A150**, N-8 **A151** и N-7 **A152** в соотношениях 1,0 : 5,5 : 5,0 [98]. Соотношение полученных изомеров означает, что таутомеры А–С присоединяются к тройной связи ацетиленов **A149** примерно с одинаковой скоростью в исследованных условиях (Схема 1.43). Однако, для реакции 8-азааденина **A146** с двукратным избытком ацетилена **A149** в присутствии Et₃N (30 мол. %), полученные закономерности не выполняются. В этих условиях наблюдается хемо-, регио- и стереоспецифическое образование изомера **A151** (схема 1.43).

Схема 1.43



1,3-Диполярное циклоприсоединение азида натрия к 6-нитро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]-пиримидину **A153** в ДМФА при 70–80 °С приводит к образованию 1,2,4-триазоло[1,5-*a*][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]пиримидина **A155** (Схема 1.44) [99]. Для увеличения растворимости в структуру полученных соединений **A155** вводят изобутильную группу. Реакцию с изобутилбромидом проводят в ДМФА в присутствии ДИЭА в качестве основания при 110 °С. Полученное *N*-алкилпроизводное **A158** реагирует с тиофеном с образованием σ^H аддукта **A159**, который, в свою очередь, легко бромруется в 50% уксусной кислоте с образованием бромтиофена **A158**. Последующее быстрое окисление **A158** избытком (диацетоксид)бензола приводит к продукту S_N^H **A159** в течение 15 минут. Реакция кросс-сочетания с пинаконовыми эфирами 4-(дифениламино)фенилбороновой, 9-этил-9*H*-карбазол-3-бороновой и 9*H*-карбазол-9-(4-фенил)бороновой кислот при микроволновом облучении в присутствии K₂CO₃ и Pd(PPh₃)₄ приводит к 2-изобутил-4-(5-арилтиофен-2-ил)-2*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинам **A160** (схема 1.44) [13]. Введение заместителей (Ar) в пиримидиновый цикл позволяет получить ряд флуоресцентных красителей, содержащих сопряженную систему типа D-π-A, где тиофен выполняет функцию π-системы, триазолопиримидиновое ядро - электроноакцепторной (A) части молекулы, а трифениламинный или карбазольный заместители - функцию электронодатора.

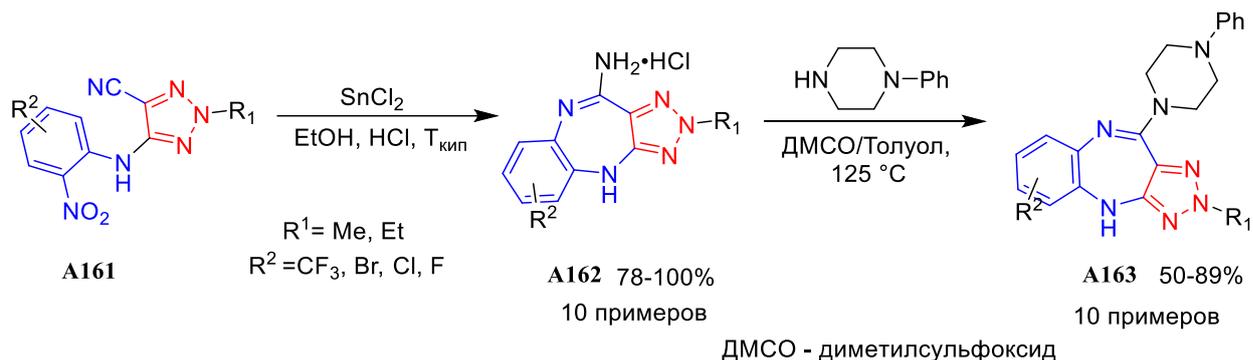
Схема 1.44



1.1.3 Примеры, конденсированных систем с семичленными гетероциклами

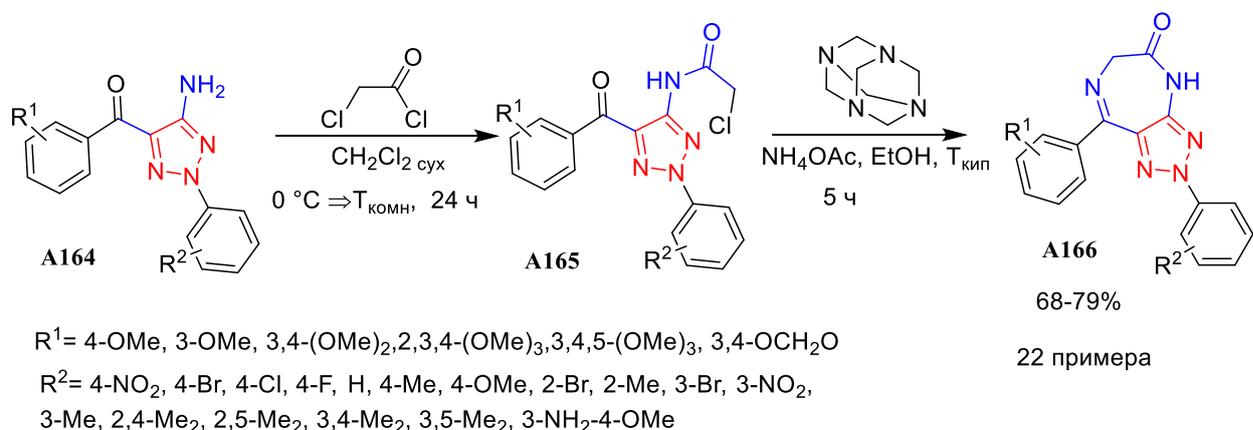
Наиболее редкими являются примеры получения гетероциклических соединений, содержащих 1,2,3-триазол, анелированные к семичленному гетероциклу. Например, 4-аминопроизводные 2,4-дигидробензо[4,5-*b*][1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]дiazепина **A162** получены восстановлением 1,2,3-триазоло-5-карбонитрилов **A161** безводным хлоридом олова(II) в водно-спиртовом растворе соляной кислоты и последующим присоединением образующейся аминогруппы к атому углерода цианогруппы (Схема 1.45). В случае соединений **A162** возможно замещение аминогруппы на *трет*-циклоалкиламинный фрагмент с образованием производных **A163** [43].

Схема 1.45



Серия 2,6-дигидро-1,2,3-триазоло[4,5-*e*][1,4]дiazепинонов **A166** (Схема 1.46) была получена для оценки их нейрорептических свойств [100]. Схема синтеза включает простые превращения, протекающие с высокими выходами. 2-Арил-4-бензоил-5-амино-1,2,3-триазол **A164** ацилировали хлорацетилхлоридом в дихлорметане. Из образовавшегося 2-хлорацетамида **A165** в присутствии уротропина и ацетата аммония в этаноле происходило образование 2,6-дигидро-1,2,3-триазоло[4,5-*e*][1,4]дiazепинонов **A166** с хорошими выходами. Метод позволил получить широкий ряд производных этого гетероцикла с различными заместителями в ароматических фрагментах [100].

Схема 1.46



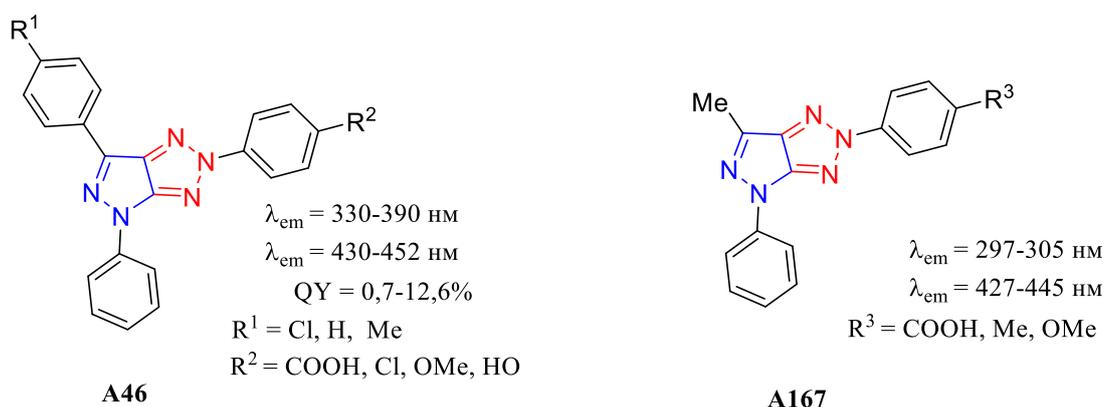
1.2 Фотофизические свойства конденсированных 2H-1,2,3-триазолов.

Известно, что растворы 2-арил-1,2,3-триазолов в органических растворителях обладают голубой флуоресценцией [47, 48, 52, 53-58]. Многие конденсированные производные триазола также продемонстрировали эмиссию в разбавленных растворах. Пурины, пиримидины и соответствующие нуклеозиды демонстрируют низкие выходы флуоресценции ($QY < 0,1\%$) [1,2]. Напротив, аналогичные 8-азапурины показали флуоресценцию в нейтральных водных средах (QY до 85%) [15].

2,4-Дигидропиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазолы **A167** и **A46** используются в качестве флуоресцентных отбеливателей полиэфирного волокна [3,4]. В спектрах поглощения этих

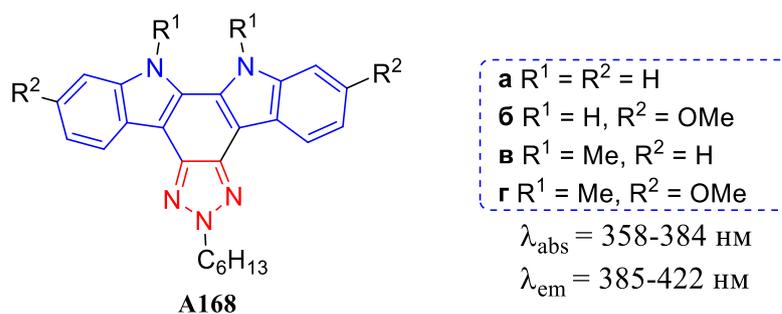
соединений наблюдаются сильные полосы в диапазоне от 297 до 390 нм ($\lg \epsilon_{\max}$ от 4,08 до 5,36) (Схема 1.47), положение которых зависит от природы заместителя в ароматическом цикле. Замена Me-группы в диарилпиразолотриазолах **A167** на ароматический цикл приводит к сильному батохромному сдвигу максимумов поглощения в спектрах триарилпроизводных **A46**. Однако, положение максимумов флуоресценции 2,4-дигидропиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазолов **A46** незначительно смещается гипсохромно.

Схема 1.47



Структура симметричных дигидро-6*H*-индоло[2,3-*a*][1,2,3]триазоло[4,5-*c*]карбазолов **A168** планарна, имеет насыщенную подвижными электронами систему сопряжения и компактную кристаллическую упаковку. Однако эти соединения показывают синюю флуоресценцию, так же, как и моноциклические 2*H*-1,2,3-триазолы (Схема 1.48) [5].

Схема 1.48



Полученные фотофизические, электрохимические и структурные характеристики этих соединений указывают на то, что оптоэлектронные свойства могут быть настроены подбором заместителей R^1 и R^2 .

Спектры поглощения соединений **A168а-г** были зарегистрированы в толуоле ($c = 10^{-5}$ М) (Рис. 1.2). В УФ-спектрах присутствуют две полосы поглощения. Длинноволновые максимумы в спектрах соединений **A168б** и **A168г**, имеющих электронодонорные заместители в индолокарбазольном фрагменте ($R^2 = OMe$), характеризуются батохромным

сдвигом по сравнению с соединениями **A168a** и **A168в** ($R^2 = H$). Наибольший bathochromный сдвиг полосы поглощения наблюдается для триазола **A168г** ($R^1 = Me$, $R^2 = OMe$) (Рис. 1,2).

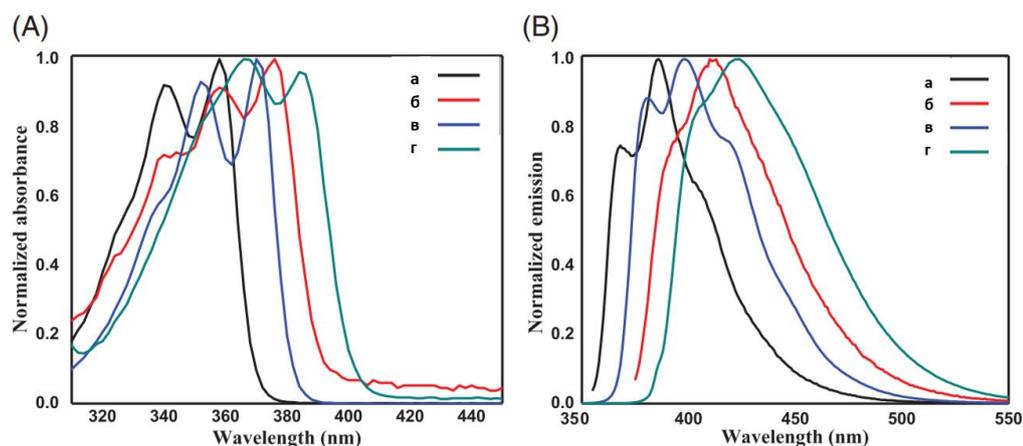
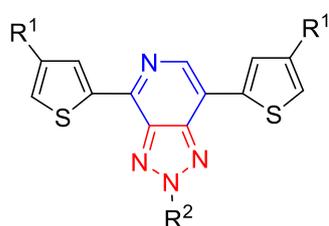


Рис. 1.2. Спектры поглощения дигидро-6H-индоло[2,3-*a*][1,2,3]триазоло[4,5-*c*]карбазолов **A168a-г** в толуоле ($c = 10^{-5}$ M)

2H-1,2,3-Триазоло[4,5-*c*]пиридиновый бициклический фрагмент часто включается в структуру флуорофоров, особенно при получении хемосенсоров [6,7]. Серия триазолопиридинов **A137**, содержащих тиофеновые циклы в пиридиновом фрагменте, продемонстрировала превосходную флуоресценцию в растворах и кристаллическом состоянии с QY до 89% (Схема 1.49) [6, 7]. Соединения **A137** были предложены в качестве флуоресцентных сенсоров, реагирующих на изменение кислотности среды [6]. Протонирование пиридинового цикла при добавлении кислоты вызывает смещение максимума флуоресценции и изменение его интенсивности. Изменения в спектрах могут быть легко аннулированы добавлением основания. Таким образом, эти флуорофоры являются кандидатами для эффективного и обратимого флуоресцентного зондирования ионов водорода в широком диапазоне pH (0,0–7,0).

Схема 1.49



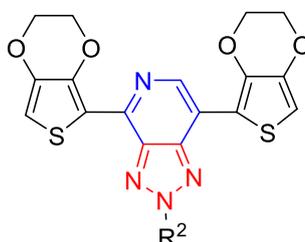
A137a-г, е-и

CH_2Cl_2

$QY_{\text{solution}} = 79-89\%$ $QY_{\text{solid}} = 13-26\%$

$\lambda_{\text{abs}} = 397-418$ нм

$\lambda_{\text{em}} = 498-521$ нм

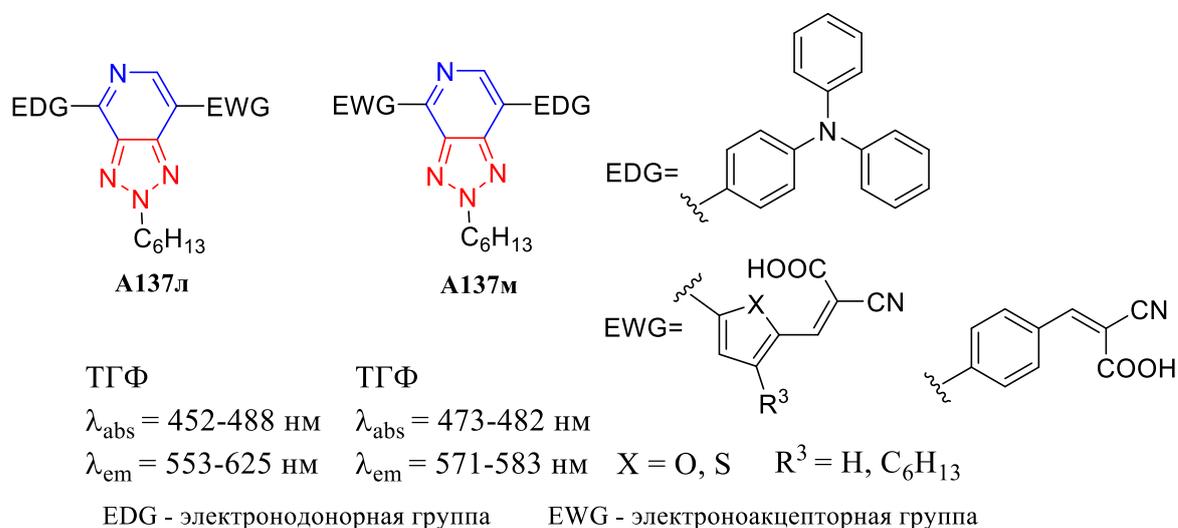


A137д,к

- а** $R^1 = H$, $R^2 = C_6H_{13}$
- б** $R^1 = Me$, $R^2 = C_6H_{13}$
- в** $R^1 = C_6H_{13}$, $R^2 = C_6H_{13}$
- г** $R^1 = C_8H_{17}$, $R^2 = C_6H_{13}$
- д** $R^2 = C_6H_{13}$
- е** $R^1 = H$, $R^2 = C_{12}H_{25}$
- ж** $R^1 = Me$, $R^2 = C_{12}H_{25}$
- з** $R^1 = C_6H_{13}$, $R^2 = C_{12}H_{25}$
- и** $R^1 = C_8H_{17}$, $R^2 = C_{12}H_{25}$
- к** $R^2 = C_{12}H_{25}$

В структуре сенсibilизаторов **A137л,м** с системой типа D-A-π-A, электронодефицитный фрагмент 2*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*c*]пиридина выполняет функцию акцептора. При соответствующей настройке сопряженной системы можно достичь наибольшей эффективности преобразования 7,92%, что составляет ~ 96% от эффективности эталонной ячейки на основе рутениевого красителя, измеренной в тех же условиях [8]. Электронные спектры поглощения красителей в ТГФ имеют две полосы при 350–400 и 400–500 нм. Для триазолопиридинов **A137л** и **A137м** характерно сильное батохромное смещение максимумов поглощения (55–70 нм) и эмиссии (55–104 нм) относительно их аналогов **A137а-к** (Схема 1.49).

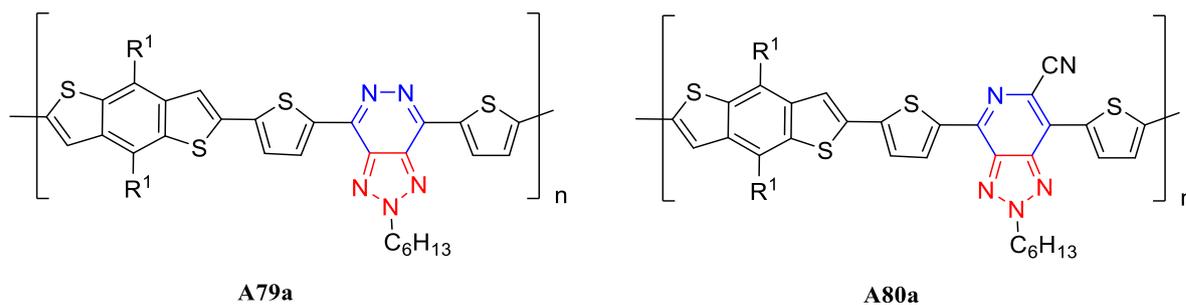
Схема 1.50



Наибольший сдвиг максимума эмиссии наблюдается для 2*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*c*]пиридина **A137л** с тиофеновым фрагментом в 5 положении триазолопиридинового остова ($\lambda_{\text{em}} = 625 \text{ нм}$).

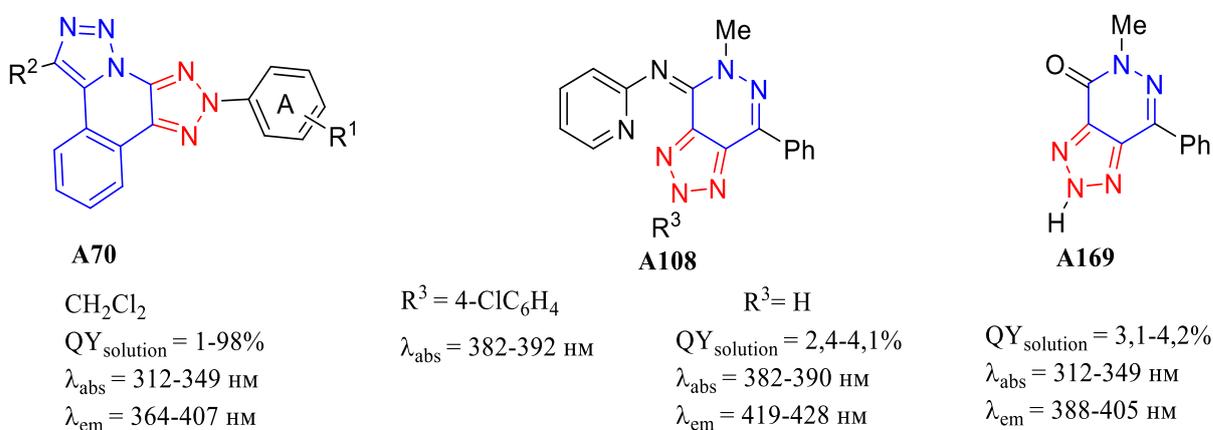
1,2,3-Триазольный фрагмент часто входит в состав сопряженных полимеров, используемых для различных оптоэлектронных устройств [9]. Полимеры **A82а**, содержащие триазолопиридиновый цикл, показали заметно более высокое значение V_{oc} (около 1 В) и более высокий КПД 7,5%, чем устройство на основе триазолопиридинового фрагмента **A81а**. Учитывая, что 2*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]пиридиновый полимер **A82а** имеет среднюю ширину запрещенной зоны 1,85 эВ и высокий V_{oc} (максимально доступное напряжение на выходе батареи при разомкнутой цепи нагрузки), он может быть идеальным материалом для tandemных солнечных элементов [9].

Схема 1.51



Фотофизические свойства производных 2*H*-бис(1,2,3-триазоло)[5,1-*a*:4',5'-*c*]изохинолина **A70** были изучены спектральными методами (Схема 1.52). Показано, что для них характерны умеренные и высокие значения квантового выхода (до 98%) и небольшой сдвиг Стокса (28-52 нм). Положение максимумов поглощения и испускания 2*H*-бис(1,2,3-триазоло)[5,1-*a*:4',5'-*c*]изохинолинов **A70** зависит от природы заместителей R^2 . Для соединений **A70**, содержащих электронодонорные заместители R^2 , наблюдается батохромный сдвиг полосы испускания от 389 нм (для $R^2 = \text{Ph}$) до 407 нм (для $R^2 = 3,4\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3$). Варьирование заместителей в цикле А не имеет влияния на положение максимума испускания ($R^1 = 4\text{-OMe}$ $\lambda_{\text{em}} = 383$ нм, а при $R^1 = 4\text{-CN}$ $\lambda_{\text{em}} = 387$ нм) [10].

Схема 1.52

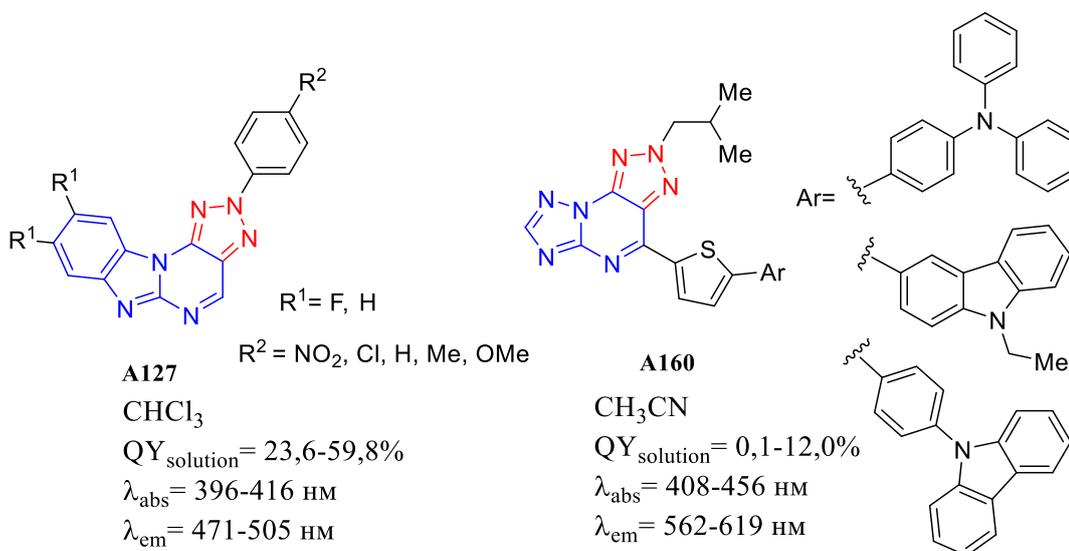


Результаты спектральных исследований показали, что для растворов соединений **A106** происходит гипсохромный сдвиг максимумов поглощения и эмиссии в протонном полярном этаноле по сравнению с неполярным толуолом, в то время как максимумы поглощения и эмиссии красителя **A169** смещаются батохромно. Добавление к растворам флуорофоров **A108** ($R^3 = \text{H}$) и **A169** в толуоле слабой кислоты – 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанола ($pK_a = 9,3$), не вызывало смещения максимумов поглощения соединений **A169**, в то время как для соединения **A108** происходит незначительный батохромный сдвиг максимума эмиссии и увеличение интенсивности флуоресценции с 4,1% до 5,9%. Такое исследование обычно

используется для подтверждения способности органического соединения к образованию водородных связей [11].

Растворы *2H*-бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]пиримидинов **A127** обладают зеленой и желто-зеленой эмиссией (Схема 1.53). Максимумы поглощения **A127** варьируются в пределах 379–399 нм. Электронная природа заместителя не оказывает существенного влияния на положение максимумов поглощения. *2H*-Бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]пиримидины **A127** с электронодонорным ($R^2 = \text{OMe}$) и электроноакцепторным ($R^2 = \text{NO}_2$) заместителем показали близкие значения максимумов поглощения: 391 и 399 нм, соответственно. Максимумы испускания соединений **A127** расположены в области 471–505 нм, для производных, содержащих электроноакцепторный заместитель R^2 ($R^2 = \text{NO}_2$) наблюдается сильный батохромный сдвиг. Квантовые выходы имеют умеренные значения и изменяются без определенной зависимости от электронной природы заместителя R^2 , хотя для фторпроизводных **A127** ($R^1 = \text{F}$) они меньше в 1,2–1,8 раза по сравнению с *2H*-бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]пиримидинами **A127** ($R^1 = \text{H}$) [12].

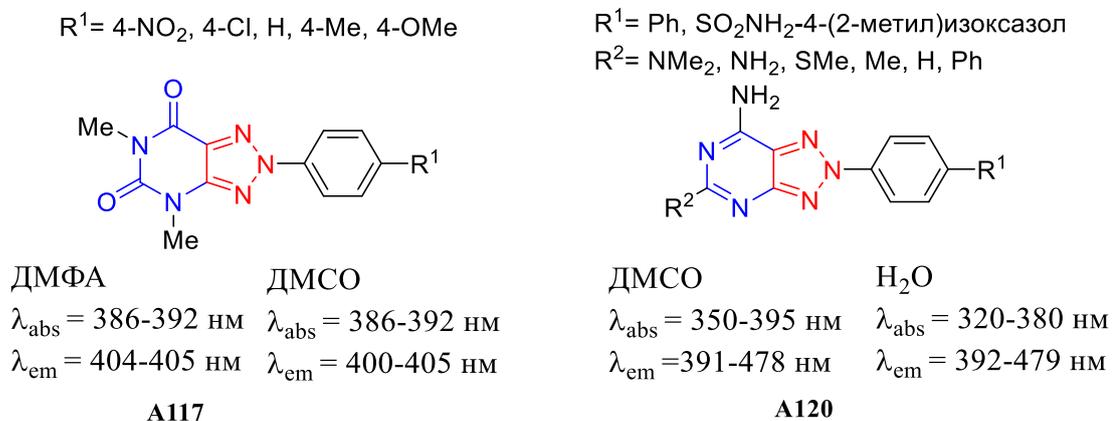
Схема 1.53



Исследования фотофизических свойств *2H*-1,2,3-триазоло[4,5-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов **A160** показали, что спектры излучения в ацетонитриле чувствительны к присутствию различных нитроароматических взрывчатых веществ [13]. Селективное тушение флуоресценции, включая резкое изменение цвета при УФ-облучении в присутствии нитросоединений, особенно пикриновой кислоты, стифниновой кислоты и динитротолуола с пределом обнаружения 10^{-3} - 10^{-5} моль/л, делает эти соединения перспективными флуоресцентными сенсорами для обнаружения нитроароматических взрывчатых веществ [13].

Оптические свойства 2,4-дигидро-5*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5,7(6*H*)-дионов **A117** были изучены в растворах ДМСО и ДМФА (Схема 1.54). Положение максимумов поглощения и испускания практически не изменяется при варьировании заместителя в ароматическом кольце [14].

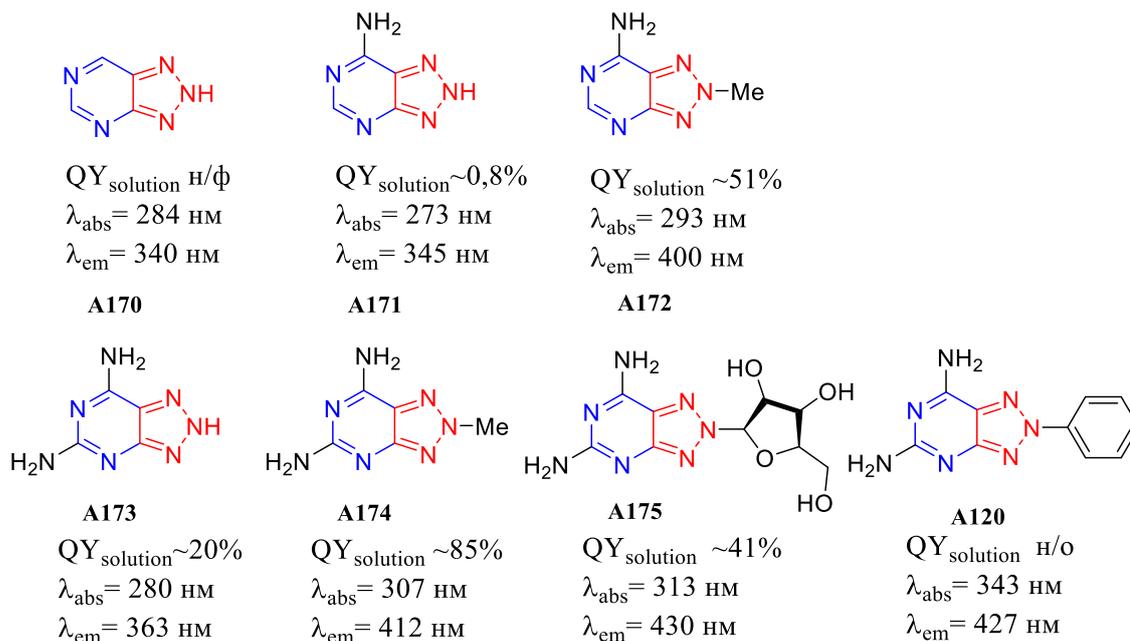
Схема 1.54



Структурные аналоги триазолопиримидионов **A117** - аминотриазолопиримидины **A120**, более чувствительны к влиянию электронной природы заместителя (Схема 1.54) [15]. При введении электроноакцепторного сульфониламидного заместителя в ароматический фрагмент **A120** наблюдается батохромный сдвиг полосы поглощения на 11-20 нм по сравнению с незамещенными производными ($R^1 = \text{H}$). Наибольший сдвиг наблюдается для соединений с электронодонорным заместителем ($R^2 = \text{NMe}_2$) в пиримидиновом фрагменте. Такой результат может быть вызван сильной поляризацией молекулы и проявлением эффекта внутримолекулярного переноса заряда. В спектрах эмиссии наибольший сдвиг в длинноволновую область спектра (478 нм в ДМСО и 479 нм в воде) наблюдается для соединения **A120**, содержащего комбинацию заместителей: $R^2 = \text{NMe}_2$ и $R^1 = \text{SO}_2\text{NHR}$. Триазолопиримидины **A120** растворяются в воде. При этом, если соединения **A120** ($R^1 = \text{H}$) растворяются при нейтральных значениях рН, то триазолопиримидины **A120**, содержащие сульфамидную группу, растворяются при подкислении до рН = 2,7-4,2 [15]. Самая высокая интенсивность флуоресценции наблюдается для диаминозамещенных триазолопиримидинов в воде.

Канонические пурины и пиримидины не флуоресцируют при обычных условиях [16,17]. Напротив, аналогичные 8-азапурины **A170-A173** демонстрируют хорошую флуоресценцию в нейтральных водных средах, что может быть использовано при исследовании взаимодействий пептид-лиганд в энзимологии [18]. 8-Метилазапурин **A174** показал наиболее интенсивную флуоресценцию (Схема 1.58) [19-25].

Схема 1.58



При замещении метильной группы на рибофуранозильный остаток в азапуристине **A175** и фенильный в **A120** наблюдается смещение максимума эмиссии до 430-434 нм (Схема 1.58) [15, 25].

Спектральные характеристики некоторых 8-азапуринов, описанных в литературе, приведены в Табл. 1.1.

Таблица 1.1

Спектральные характеристики 8-азапуринов в водных растворах

№, п/п	Соединение	λ _{abs} , нм	ε, M ⁻¹ см ⁻¹	λ _{em} , нм	Сдвиг Стокса, нм	QY, %
1	A173	280	8500	363	83	40,0
2	A174	307	8100	412	105	85,0
3	A175	313	8200	430	117	41,0
4	A171	273	10500	345	80	0,8
5	8-Aza-Gua	249	11200	395	91	5,0
6	8-AzaIsoGua	281	11000	360	80	0,5

1.3 Биологическая активность конденсированных 2H-1,2,3-триазолов

Дизайн конденсированных триазолов на протяжении длительного времени был связан с синтезом новых потенциальных биологически активных веществ. Среди них следует отметить азааналоги пуринов, в которых один из атомов углерода пуринового цикла заменен на атом азота. Это, прежде всего, 8-азапурины, которые обладают широким спектром биологической активности. Их взаимодействие с ферментами и рецепторами, а также противоопухолевая и противовирусная активность были всесторонне изучены и представлены в серии обзорных публикаций [26, 27].

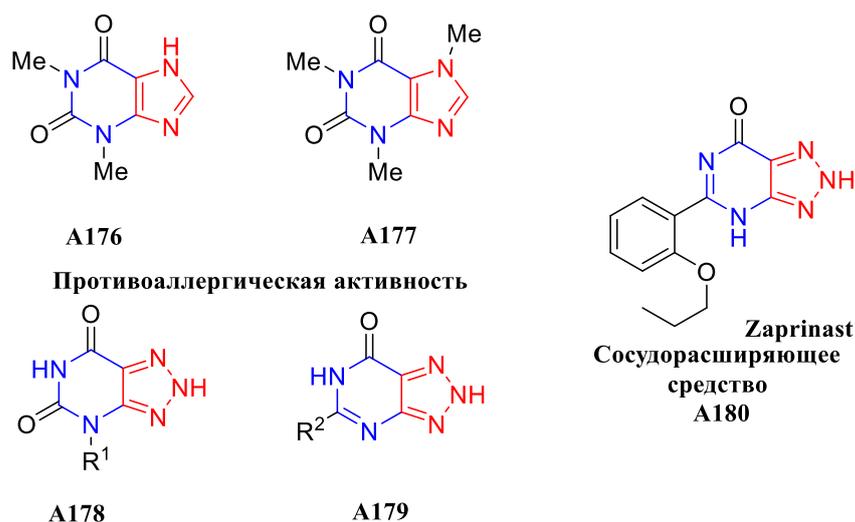


Рис. 1.2. Примеры биологически активных производных пуринов и 8-азапуринов

8-Азапурины **178** показали увеличение эффективности противоаллергического действия по сравнению с их ксантиновыми аналогами **A176**, **A177** [28]. 8-Азагипоксантины **A179**, содержащие *орто*-замещенные ароматические циклы во 2 положении пиримидина, проявили наиболее сильные противоаллергические свойства (Рис. 1.2) [28]. Запринаст **A180** используется при повреждениях сосудов для ингибирования пролиферации и индукции апоптоза [29].

8-Аза- O^6 -бензилгуанин **A181** показал большую эффективность, чем O^6 -бензилгуанин на опухолевые клетки толстой кишки HT29 (Рис. 1.3) [30].

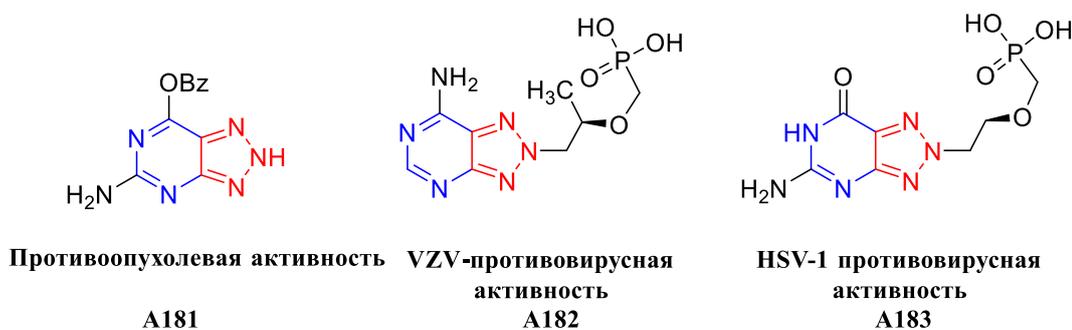


Рис. 1.3. Примеры биологической активности аналогов 8-азааденина и 8-азагуанина

В ряду аналогов ациклических нуклеотидов обнаружены соединения, которые обладают высокой противовирусной активностью [31, 32]. Противовирусную и цитостатическую активность проявили изомеры нуклеозидов 8-азапроизводных аденина и гипоксантина [33]. Среди 2-замещенных производных 8-азапуринов наибольшую активность в отношении вирусов герпеса типа 1 (HSV-1), HSV-2, цитомегаловируса (CMV) и вируса варицелла-зостер (VZV) проявили аналоги 8-азааденина **A182** и 8-азагуанина **A183** (Рис. 1.3) [34].

Известны примеры антилейшманиальной или антитрипаносомальной активности производных 8-азаинозина [35].

Пирролидинтриазолонны **A23** проявилит активность как антагонисты MCHR1 (рецепторы меланин-концентрирующего гормона). Предклинические исследования показали сокращение потребности в потреблении пищи и снижение веса у грызунов (Схема 1.7; Рис. 1.4) [36].

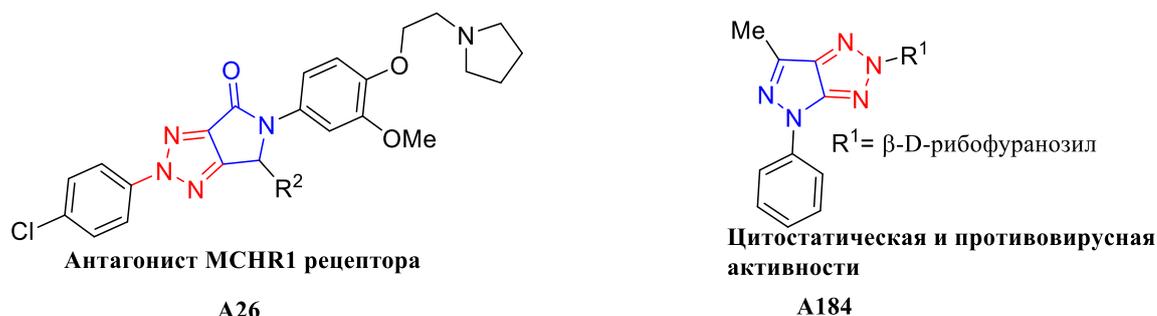
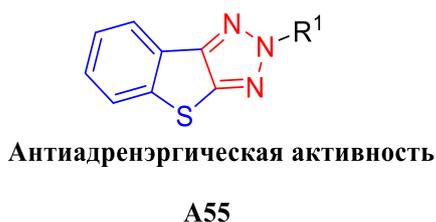


Рис. 1.4. Примеры биологической активности производных пирролотриазола и пиразолотриазола

Соединения **A184** показали умеренную антимикотическую (*Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida paratropicalis*, *Trycophyton mentagrophytes*, *Microsporium canis*, *Aspergillus filmigatus* и *Criptococcus neoformans*) и антибактериальную (*Staphylococcus Strepidoccus* group, *Drepudococcus* группы D, *S. aeruginosa* и *Escherichia coli*) активность (Рис. 1.4) [37].

Производные бензотиено[2,3-*d*]триазола **A55** продемонстрировали умеренную антигистаминную, антисеротонинэргическую и антиадренэргическую активность [38].



Триазолопиридилакрилонитрилы **A140** обладают антипролиферативной активностью в отношении девяти различных линий раковых клеток солидных и гематологических опухолей человека (Схема 1.39; Рис. 1.5) [39].

2,4-Дигидро-5*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*c*]изохинолины **A62** и 4,5-дигидро-2*H*-[1,2,3]-триазоло[4,5-*b*]пиридины **A65** проявляют высокую активность в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, а также противогрибковую активность *in vitro* с минимальной ингибирующей концентрацией (6,25 мг/мл) против *Botrytis fabae* и *Fusarium oxysporum* (Схема 1.18, 1.19; Рис. 1.5) [40,41].

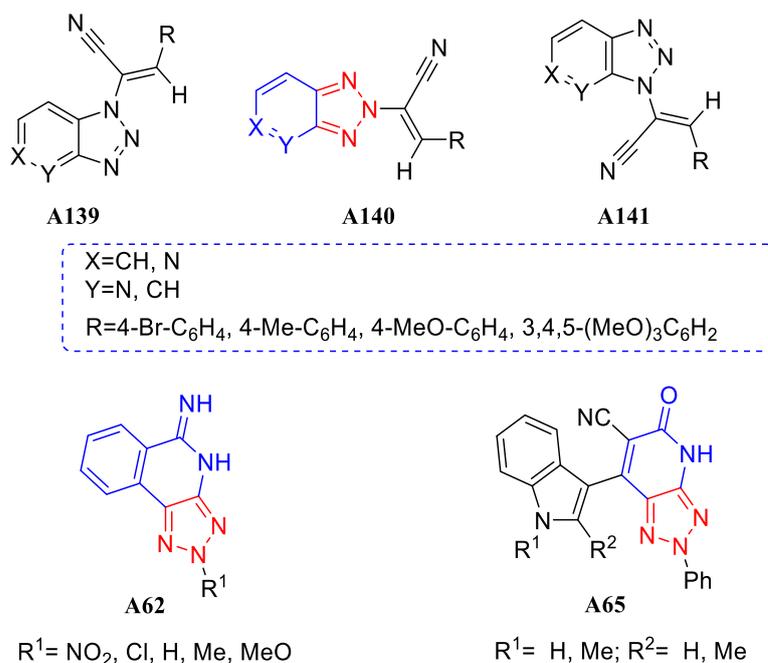


Рис. 1.5. Примеры биологической активности производных триазолопиридинов

Бензо[*b*][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]азепин-4,10(5*H*)-дион **L185** обладает противоаллергической активностью и применяется при лечении поллиноза (Рис. 1.7) [42].

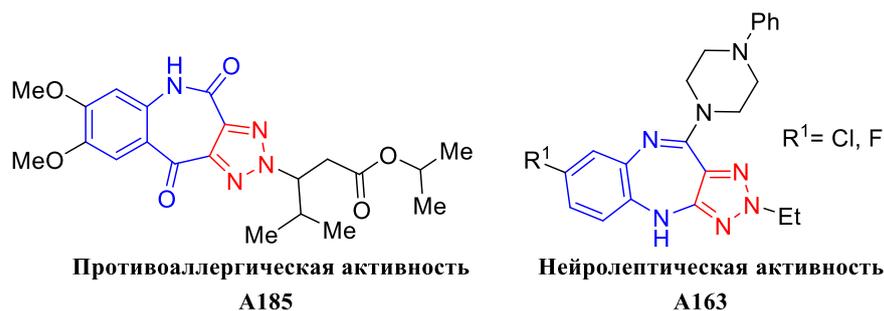


Рис. 1.6. Биологическая активность триазолоазепинов и триазолодiazепинов

Серия 2,4-дигидробензо[4,5-*b*][1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]дiazепинов **A163** обладает способностью связываться с допаминовыми рецепторами и проявлять нейролептическую активность (Схема 1.45) [43].

Имеющиеся примеры практического использования конденсированных производных 2-арил-[1,2,3]триазола свидетельствует о значительном расширении направлений использования этих соединений. Обнаруженные в последние годы перспективы применения азоттриазольных и триазолоазинозных систем для конструирования новых материалов диктуют необходимость разработки методов их синтеза и модификации для получения серий соединений, содержащих различные структурные фрагменты, которые способны оказывать влияние на физико-химические, фотофизические свойства или биологическую активность.

Анализ литературных данных по методам синтеза конденсированных гетероциклических производных 1,2,3-триазолов показал, что отсутствует общий метод,

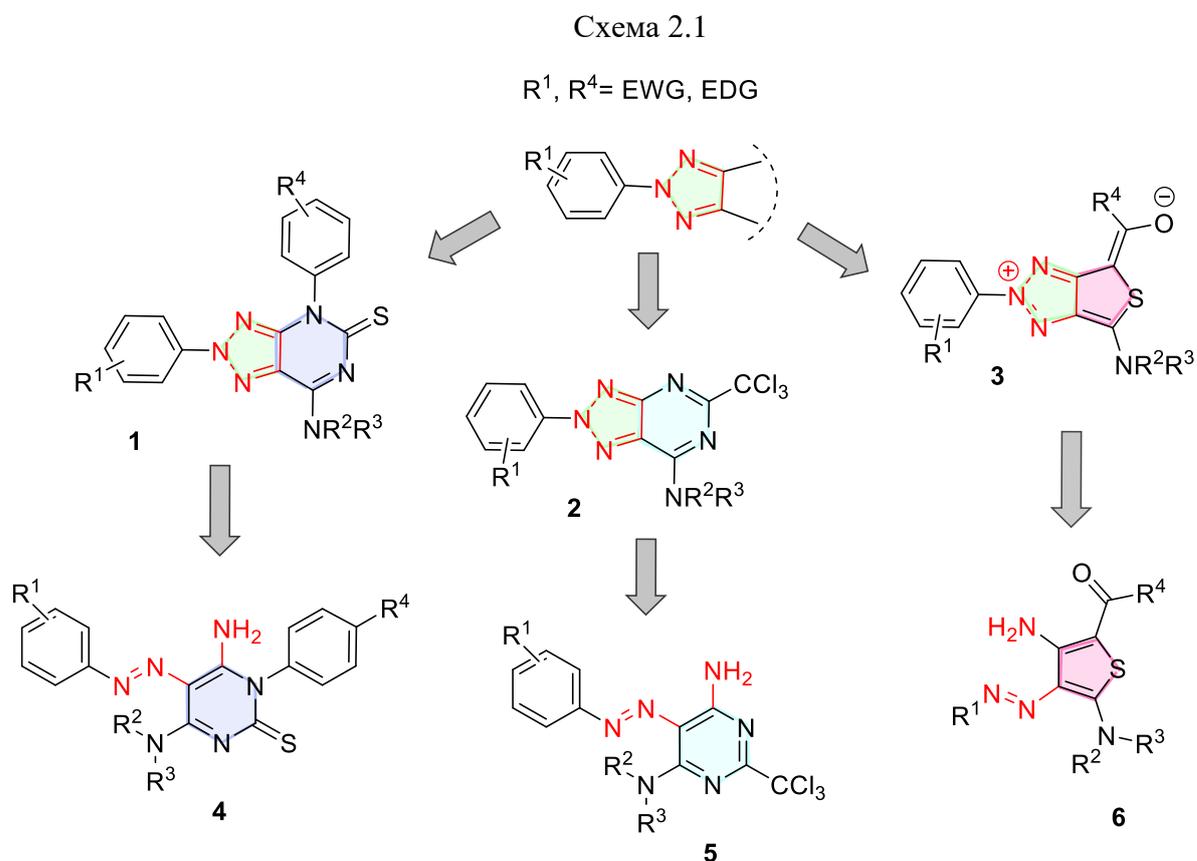
который позволил бы синтезировать производные этого гетероцикла с разнообразным набором заместителей и функциональных групп. Очень часто примеры проводимых реакций единичны, количество синтезированных соединений не превышает 5-10 примеров. Наиболее перспективным и технологичным подходом к синтезу конденсированных триазолов является окислительная циклизация *орто*-аминоазосоединений. С помощью этого метода были получены тиено[3,4-*d*]триазолий-олаты (Схема 1.11) [30], 2,4-дигидропиразоло[4,5-*d*][1,2,3]триазолы (Схема 1.14) [33], а также несколько серий триазолопиримидинов с разными системами сопряжения в гетероциклическом ядре (Схемы 1.30-1.32) [56-58]. Хотя и этот подход требует тщательного исследования условий реакции: окислителя, растворителя, катализатора, соотношения реагентов и катализатора и температуры процесса.

Многие конденсированные производные триазола обладают флуоресценцией. В литературе описаны примеры флуорофоров на основе конденсированных гетероциклических систем триазола и шестичленных гетероциклов (пиридина, пиридазина и пиримидина). Оптические свойства описанных соединений изменяются в зависимости от длины сопряженной системы в молекуле, наличия функциональных групп и электронных свойств заместителей, связанных с гетероциклическим остовом. Особенности строения гетероциклического остова особенно важны, так как они могут обеспечить не только интенсивное поглощение и флуоресценцию, но и усилить чувствительность к микроокружению (рН среды, растворитель, аналит) за счет образования слабых нековалентных взаимодействий (диполь-дипольных, ион-дипольных, Ван-дер-Ваальсовых) и формирования водородных связей, способных к взаимодействию с биоаналитами и оказывающими влияние на их фотофизические характеристики.

Поэтому подход к синтезу новых конденсированных триазолов должен сочетать в себе не только простоту синтетических процедур и доступность реагентов, но также подразумевать наличие в исходных субстратах разнообразных функциональных групп или возможность пост-функционализации продуктов синтеза путем введения различных по электронным и пространственным характеристикам заместителей, фармакофорных и хромофорных групп, лабильных групп и активных центров для формирования нековалентных взаимодействий. Такая модификация позволит глубже изучить закономерности структура - физико-химические свойства полученных соединений, варьировать их флуоресцентные характеристики, а также может повлиять на их биологическую активность и поведение в биологических средах.

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

С точки зрения фотофизических свойств важным инструментом дизайна флуорофоров является система сопряжения, формируемая в молекуле с помощью гетероциклических и ароматических циклов, а также кратных связей. Выбранные для исследования и представленные на Схеме 2.1 структуры имеют разные типы гетероциклических систем. Соединения **1-3** кроме 2-арил-1,2,3-триазольного цикла включают гетероциклическое ядро (пиримидиновое или тиофеновое). И если в соединениях **1** в центральном триазолопиримидиновом остове пиримидиновый фрагмент частично гидрирован, то в соединениях **2** это полностью ароматический бициклический фрагмент.



Другой особенностью моделирования оптических свойств флуорофоров является возможность варьирования электронной природы заместителей, окружающих гетероциклическое ядро и их пространственное расположение, а также наличие активных центров для формирования слабых внутри- и межмолекулярных взаимодействий, регулирующих сенсорные свойства органических молекул или позволяющих осуществить последующую модификацию или дериватизацию. В соединениях **1-3** (Схема 2.1) присутствует несколько центров функционализации, позволяющих вводить различные заместители (электронодонорные и электроноакцепторные), и реакционноспособные группы (CCl_3 , OMe , NH_2).

Планируемые методы синтеза дигидротриазолопиримидинов и триазолопиримидинов **1** и **2** предполагают возможность использования доступных исходных реагентов, которые позволят ввести в структуру исследуемых веществ разнообразные функциональные группы способные повлиять на фотофизические свойства, устойчивость, физико-химические характеристики, поведение в биологических средах.

Особый интерес представляют заместители, способные к ионизации. Их введение в молекулу флуорофора может кардинально изменить фотофизические свойства, чувствительность к микроокружению или присутствию аналитов. Степень участия заместителей во внутри- и межмолекулярных взаимодействиях будет определяться не только их свойствами, но и расположением в молекуле, а также степенью сопряжения с молекулярным остовом.

Структура соединений **3** кардинально отличается от триазолопиримидинов **1** и **2**. Это связано не только с изменением структуры гетероциклического остова, но и наличием необычного распределения зарядов в системе, что, безусловно, должно влиять на фотофизические свойства этих веществ. Кроме того, известные мезоионные структуры обладают широким спектром биологической активности, включая противоопухолевую [101-104], противовоспалительную и противомикробную [105-106]. Некоторые конденсированные мезоионные 1,2,3-триазолий-5-олаты обладают иммунодепрессивными свойствами [107]. Центрами модификации молекулы могут быть три положения: ароматический цикл у центрального атома азота триазольного цикла, третичная аминогруппа у С6 атома гетероцикла и заместитель у атома углерода С4, что создает широкие возможности для варьирования электронной и пространственной структуры тиенотриазолов **3**.

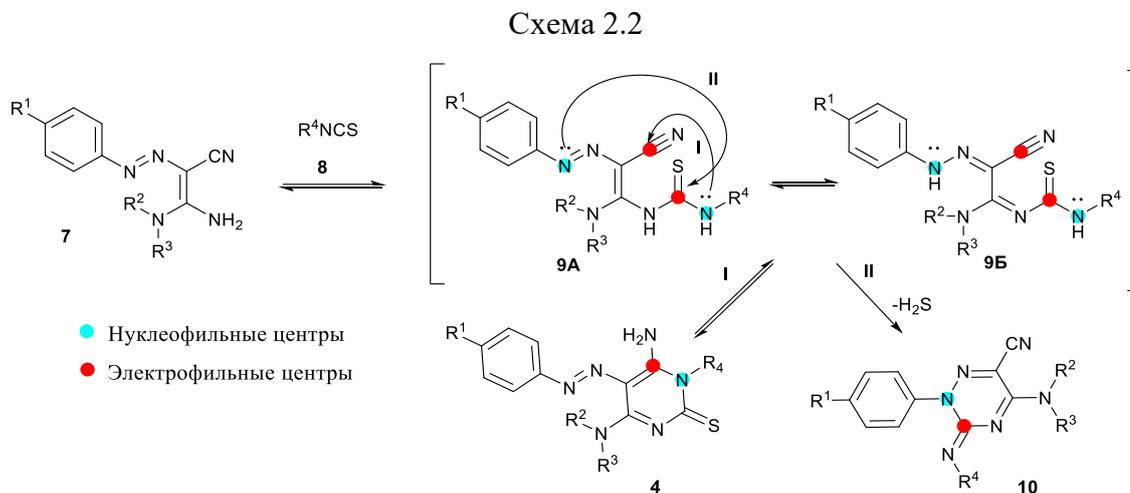
2.1. Синтез и свойства 3,4-дигидро-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-онов

Большой ряд 2-арил-1,2,3-триазолов был синтезирован с помощью реакции окислительной циклизации арилгидразоацетамидинов в присутствии солей меди(II) [108], изучен механизм превращения, определены область распространения и ограничения метода. Для получения 3,4-дигидро-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-онов таким способом необходимо осуществить синтез 5-арилазо-4-амино-1,4-дигидропиримидин-2-тионов.

2.1.1. Синтез 5-арилазо-4-амино-1,4-дигидропиримидин-2-тионов

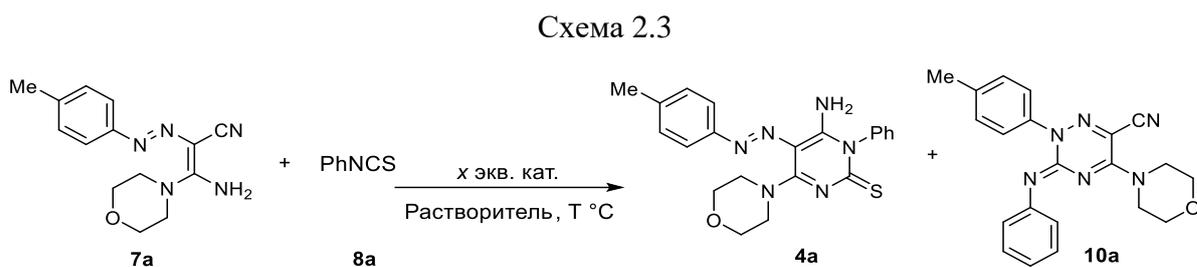
5-Арилазо-4-амино-1,4-дигидропиримидин-2-тионы **4** (Схема 2.2) могут быть получены реакцией гидразоацетамидинов **7** с арилизоцианатами **8**. В литературе известно три примера соединений **4** [109]. Следует отметить, что несомненным достоинством этой реакции является доступность исходных реагентов, достаточно мягкие условия процесса и возможность варьирования заместителей в различных положениях молекулы.

Изотиоцианаты **8** реагируют с аминогруппой арилгидразоацетамидинов **7**, что приводит к образованию на первой стадии продуктов присоединения **9**, которые могут существовать в форме двух таутомеров - **A** и **B**. Реакция может протекать без активации, но ее можно ускорить добавлением основных или кислотных катализаторов [109-110].



Последующее нуклеофильное присоединение к электронодефицитному атому углерода цианогруппы приводит к формированию пиримидинового цикла **4**. Согласно предложенной в литературе методике, эту реакцию проводят при кипячении в EtOH смеси амидина **7**, арилизоотиоцианата **8** и EtONa в эквимольных соотношениях [109].

Однако реакция амидина **7a** с фенилизотиоцианатом **8a** в предложенных условиях не завершалась в течение длительного времени (около 30 ч) (Схема 2.3). Кроме того, мы обнаружили, что эта реакция приводит к образованию двух соединений. Соединения **4a** и **10a** были разделены, и их структура подтверждена спектральными данными.



Для определения оптимальных условий реакции гидразоацетамидинов **7** с изотиоцианатами **8**, была проведена серия экспериментов, в которых были использованы различные растворители, катализаторы и температура (Табл. 2.1). В качестве модельной реакции мы исследовали взаимодействие амидина **7a** и фенилизотиоцианата **8a**. Растворитель удаляли под вакуумом через 10 ч. Непрореагировавший арилгидразоамидин **7a** и полученные продукты разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя смесь растворителей: этилацетат - гексан (4:1).

Оптимизация условий реакции арилгидразоноацетамидина **7a** с арилизотиоцианатом **8a**.

№, п/п	Растворитель	T, °C	Катализатор	x экв.	Время, ч	Конверсия ^a 7a , %	Выход ^a 4a , %	Выход ^a , 10a , %
1	EtOH	78	EtONa	1,0	10,0	69	15	5
2	EtOH	78	EtONa	2,0	10,0	74	33	11
3	EtOH	rt	EtONa	2,0	10,0	87	38	15
4	EtOH	78	KOH	2,0	10,0	76	34	10
5	EtOH	78	ДБУ	2,0	10,0	75	36	11
6	DMFA	78	KOH	2,0	10,0	~100 ^b	14	14
7	DMFA	78	ДБУ	2,0	10,0	~100 ^b	17	38
8	DMFA	rt	KOH	2,0	10,0	~100 ^b	25	38
9	CHCl ₃	61	ДБУ	2,0	1,0	100 ^b	78	следы ^b
10	CHCl ₃	rt	ДБУ	2,0	1,5	100 ^b	81	следы ^b
11	CHCl ₃	rt	ДБУ	1,0	5,5	100 ^b	84	следы ^b
12	Толуол	110	-	-	30,0	100 ^b	следы ^b	72
13	Толуол	110	<i>n</i> -TCK	0,1	23,0	100 ^b	следы ^b	65
14	Толуол	110	ДБУ	2,0	5,0	100 ^b	следы ^b	70

^a – Конверсия определена после разделения реакционной смеси с помощью жидкостной хроматографии. ^b – Контроль с помощью ТСХ.

С максимальным выходом соединение **4a** было получено при использовании ДБУ в качестве основания в хлороформе, причем независимо от температуры, реакция проходила достаточно успешно и приводила к селективному образованию 1,4-дигидропиримидина **4a** (Табл. 2.1, строки 9–11). В этаноле реакция протекает очень медленно и приводит к смеси продуктов, в которой как при комнатной температуре, так и при нагревании доминирует пиримидин-2(1*H*)-тион **4a** (Табл. 2.1, строки 1-5). Напротив, 2,3-дигидро-1,2,4-триазин **10a** был получен с хорошим выходом при нагревании реагентов в присутствии ДБУ в толуоле (Табл. 2.1, строки 12–14). При использовании в качестве оснований KOH или EtONa в DMFA при комнатной температуре и при нагревании образуется смесь пиримидина **4a** и триазина **10a**. Кроме того, реакция протекает медленно и даже при длительном нагревании в смеси регистрируется исходный арилгидразоноамидин **7a** (Табл. 2.1, строки 6–8).

Для того, чтобы лучше понять механизм реакции и причины ее селективного протекания в хлороформе и толуоле, были определены термодинамические параметры участников различных стадий процесса: наиболее стабильных изомеров исходного гидразоноамида **7a**, промежуточных продуктов **9A-B** и продуктов гетероциклизации **4a** и **10a** при комнатной температуре и при нагревании, с учетом влияния растворителя (DMFA, EtOH, толуол, CHCl₃ и MeCN) с помощью квантово-механических расчетов¹ (Рис. 2.1, Табл. 2.2 и 2.3; Приложение 1 Табл. 1-3, Рис. 1-2) [111].

¹ Расчеты проведены Э.Бенасси, Университет Шихэцзы, г. Шихэцзы, КНР.

Пространственная структура и электронное распределение в ключевых интермедиатах **9А** и **9Б** имеют важное значение при реализации двух альтернативных направлений стадии гетероциклизации. Поэтому была рассмотрена геометрия двух наиболее стабильных ротамеров интермедиата **9Б** (V(cc) и V(tt)) (Рис. 2.1, Приложение 1 Табл. 2).

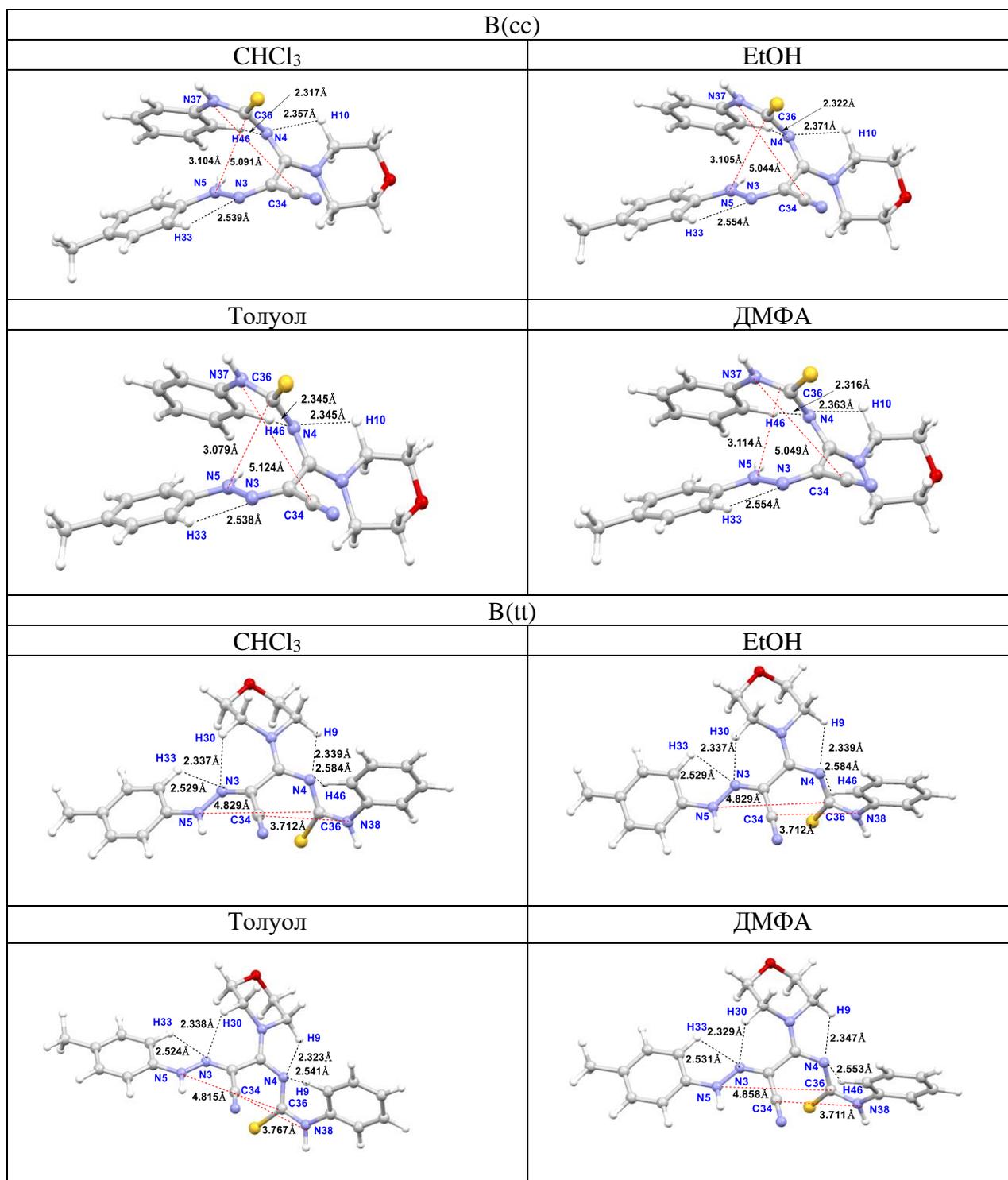


Рис. 2.1. Оптимизированная геометрия наиболее стабильных ротамеров интермедиата **9Б** в разных растворителях (показаны расстояния между нуклеофильными и электрофильными центрами и внутримолекулярные водородные связи).

Анализ оптимизированной геометрии стабильных ротамеров интермедиата **9Б** показал наличие серии слабых внутримолекулярных взаимодействий (Рис. 2.1). Эти взаимодействия, как известно, играют важную роль в процессе распознавания молекул и их молекулярной самоорганизации и могут влиять на стабильность молекул, активность нуклеофильных и электрофильных центров или их взаимное пространственное расположение в структуре промежуточных соединений. Так, серия водородных связей наблюдается в изомерах В(cc) (N4 ... N46, N4 ... N10 и N3 ... N33) и В(tt) (N4 ... N9, N4 ... N46, N3 ... N30 и N3 ... N33). Образование этих водородных связей увеличивает стабильность изомеров В(cc) и В(tt) и влияет на расстояние между электрофильными и нуклеофильными центрами. На Рис. 2.1 показаны расстояния между двумя центрами в оптимизированных структурах изомеров В(cc) и В(tt), которые демонстрируют, насколько сближаются в промежуточных структурах две различные комбинации взаимодействующих центров (Табл. 2.2). В изомере В(cc) наблюдается пространственное расположение активных центров удобное для образования 2,3-дигидро-1,2,4-триазина **7a** (3,079–3,104 Å по сравнению с 5,044–5,124 Å), в то время как в изомере В(tt) расположение нуклеофильных и электрофильных центров наиболее удобно для образования пиримидина **4a** (3,711–3,767 Å по сравнению с 4,818–4,858 Å).

Таблица 2.2

Заряды (q) и величина молекулярного электростатического потенциала (MEP) активных центров интермедиата В в оптимизированных структурах стабильных изомеров В(cc) и В(tt)

в разных растворителях

№, п/п	Ротамер	Растворитель	N37/N38		C34		N5		C36	
			q, e	$MEP, a.u.$	q, e	$MEP, a.u.$	q, e	$MEP, a.u.$	q, e	$MEP, a.u.$
1	В(cc)	CHCl ₃	-0,502	-18,33	0,291	-14,74	-0,043	-18,29	0,414	-14,65
2		EtOH	-0,537	-18,33	0,289	-14,75	-0,022	-18,28	0,432	-14,65
3		Толуол	-0,429	-18,34	0,391	-14,73	-0,238	-18,27	0,617	-14,65
4		ДМФА	-0,499	-18,34	0,404	-14,73	-0,186	-18,26	0,658	-14,66
5	В(tt)	CHCl ₃	-0,636	-18,35	0,438	-14,73	-0,152	-18,27	0,664	-14,67
6		EtOH	-0,646	-18,35	0,460	-14,72	-0,114	-18,27	0,460	-14,72
7		Толуол	-0,588	-18,35	0,428	-14,73	-0,155	-18,28	0,614	-14,66
8		ДМФА	-0,683	-18,36	0,448	-14,72	-0,147	-18,27	0,711	-14,67

Значения MEP активных центров во всех растворителях были одинаковыми, поэтому их величина не учитывалась (Табл. 2.2). Наибольший положительный заряд локализован на атоме C36 (а не C34) во всех растворителях, что способствует образованию триазинового цикла. Однако, заметное снижение величины отрицательного заряда у атома N5 изомера В(cc) в CHCl₃ и EtOH может увеличить вероятность циклизации с образованием пиримидинового цикла. Эти данные позволяют предположить, что электронные эффекты заместителей в ароматических циклах могут существенно влиять на скорость взаимодействия и его направление.

Результаты расчетов термодимических параметров реакций I и II (Схема 2.2) показали, что направление I является более предпочтительным в хлороформе и этаноле для обоих ротамеров:

$V(cc)$ ΔG = от -49,2 до -54,5 кДж/моль в этаноле и хлороформе;

ΔG = 1,3 до -4,9 кДж/моль в толуоле и ДМФА;

$V(tt)$ ΔG = от -43,3 до -53,7 кДж/моль в этаноле и хлороформе;

ΔG = от 2,9 до -0,1 кДж/моль в толуоле и ДМФА (Табл. 2.3).

Таблица 2.3

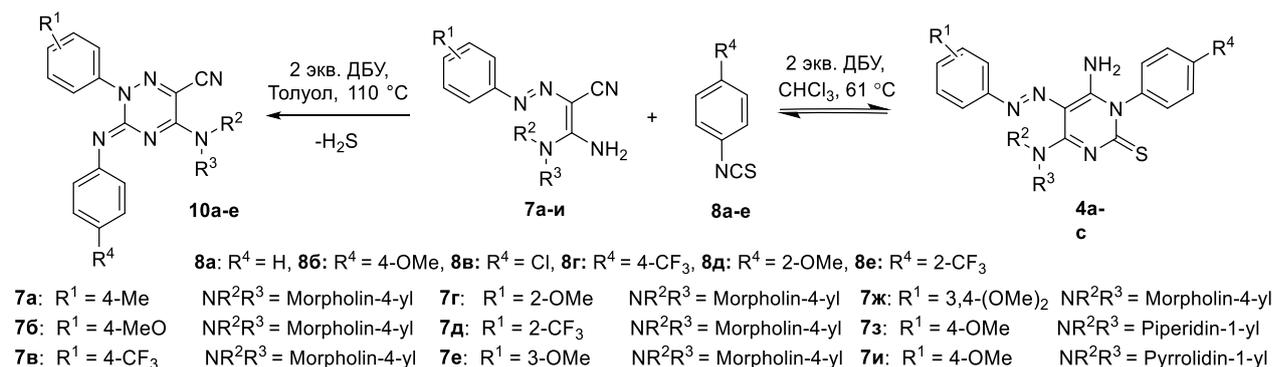
Термодимический анализ ($T = 298.15$ К и $p = 1.00$ атм) реакции циклизации стабильных изомеров интермедиата **9Б**, $V(cc)$ и $V(tt)$.

№, п/п	Интер-медиат Б	Растворитель	Т, К	Реакция I ^a				Реакция II ^a			
				ΔE	$\Delta(ZPE+E)$	ΔH	ΔG	ΔE	$\Delta(ZPE+E)$	ΔH	ΔG
1	$V(cc)$	Толуол	298	65,2	39,2	43,0	-4,9	-63,4	-61,1	-66,1	-53,1
2		ДМФА	298	71,7	45,6	49,3	1,3	-58,4	-56,0	-58,8	-53,0
3		MeCN	298	72,2	45,6	49,4	-0,1	-57,7	-55,3	-58,1	-51,2
4		EtOH	298	-55,3	-53,1	-55,7	-50,2	76,7	50,4	54,2	5,5
5		EtOH	351	-55,3	-53,1	-56,1	-49,2	76,7	50,4	54,0	-3,1
6		CHCl ₃	298	-60,5	-57,7	-60,6	-54,5	69,8	42,8	46,9	-4,5
7		CHCl ₃	334	-60,5	-57,7	-60,9	-53,7	69,8	42,8	46,8	-10,6
8	$V(tt)$	Толуол	298	60,9	36,6	39,3	-1,7	-67,8	-63,7	-69,8	-49,9
9		ДМФА	298	69,9	45,1	48,0	5,5	-60,1	-56,5	-60,1	-48,8
10		MeCN	298	71,2	45,9	49,0	5,0	-58,7	-54,9	-58,6	-46,2
11		EtOH	298	-57,0	-53,2	-56,7	-45,3	74,9	50,2	53,2	10,4
12		EtOH	351	-57,0	-53,2	-57,2	-43,3	74,9	50,2	52,9	2,9
13		CHCl ₃	298	-62,7	-59,3	-62,7	-53,7	67,5	41,2	44,8	-3,7
14		CHCl ₃	334	-62,7	-59,3	-63,0	-52,5	67,5	41,2	44,7	-9,5

^a – Единицы измерения кДж/моль

Следует отметить, что использование в качестве растворителя ДМФА и, в особенности, толуола способствуют образованию 2,3-дигидро-1,2,4-триазина **10а** (Табл. 2.3 строки 1, 2, 8, 9). Полученные расчетные данные полностью согласуются с экспериментальными данными (Табл. 2.1). Используя предложенный метод, была синтезирована серия пиримидин-2(1*H*)-тионов **4а-с** и 2,3-дигидро-1,2,4-триазин **10а-е** (Схема 2.4, Табл. 2.4).

Схема 2.4



Для арилгидразонацетамидинов **7а–и**, содержащих электронодонорные заместители в ароматическом цикле, характерно увеличение времени протекания процесса, тогда как реакция изотиоцианатов, имеющих электронодонорный заместитель, протекает быстрее. Эти наблюдения согласуются с электронными требованиями последней стадии внутримолекулярной циклизации интермедиата В. Поэтому мы предположили, что эта стадия является лимитирующей.

Таблица 2.4

Выход и время конверсии в реакции ацетамидинов **7а–и** с изотиоцианатами **8а–е**

№, п/п	Реакция	Продукт	R ¹	NR ² R ³	R ⁴	Выход, ^б %	Время, мин
1	7а + 8а	4а	4-Me	Morpholin-4-yl	H	78	60
2	7б + 8б	4б	4-OMe	Morpholin-4-yl	4-OMe	65	60
3	7б + 8а	4в	4-OMe	Morpholin-4-yl	H	83	60
4	7б + 8в	4г	4-OMe	Morpholin-4-yl	4-Cl	62	90
5	7б + 8г	4д	4-OMe	Morpholin-4-yl	4-CF ₃	64	180
6	7в + 8б	4е	4-CF ₃	Morpholin-4-yl	4-OMe	81	30
7	7в + 8г	4ж	4-CF ₃	Morpholin-4-yl	4-CF ₃	76	15
8	7в + 8д	4з	4-CF ₃	Morpholin-4-yl	2-OMe	74	60
9	7г + 8б	4и^а	2-OMe	Morpholin-4-yl	4-OMe	72	120
10	7г + 8г	4к^а	2-OMe	Morpholin-4-yl	4-CF ₃	75	60
11	7д + 8б	4л^а	2-CF ₃	Morpholin-4-yl	4-OMe	80	60
12	7е + 8г	4м	3-OMe	Morpholin-4-yl	4-CF ₃	76	300
13	7ж + 8г	4н	3,4-(OMe) ₂	Morpholin-4-yl	4-CF ₃	70	120
14	7з + 8а	4о	4-OMe	Piperidin-1-yl	H	60	120
15	7з + 8г	4п	4-OMe	Piperidin-1-yl	4-CF ₃	65	195
16	7и + 8а	4р^а	4-OMe	Pyrrolidin-1-yl	H	44	360
17	7и + 8г	4с^а	4-OMe	Pyrrolidin-1-yl	4-CF ₃	40	360
18	7а + 8а	10а	4-Me	Morpholin-4-yl	H	70	300
19	7б + 8б	10б	4-OMe	Morpholin-4-yl	4-OMe	70	270
20	7б + 8г	10в	4-OMe	Morpholin-4-yl	4-CF ₃	79	90
21	7в + 8б	10г	4-CF ₃	Morpholin-4-yl	4-OMe	50 ^с	360
22	7в + 8г	10д	4-CF ₃	Morpholin-4-yl	4-CF ₃	78	90
23	7з + 8г	10е	4-OMe	Piperidin-1-yl	4-CF ₃	79	105

^а – Условия реакции: ДМФА, 60 °С. ^б – Выход после разделения и очистки.

Реакция амидинов **7г**, **7д** содержащих заместитель в *орто*-положении ароматического цикла, протекала значительно медленнее, поэтому ее проводили при нагревании до 60 °С в ДМФА (Табл. 2.4, строки 9, 10, 11). Снижение скорости превращения может быть вызвано стерическими затруднениями и более низкой растворимостью исходных веществ в СНCl₃. *Трет*-аминогруппа также играет важную роль в этом процессе. Так, производное морфолина, например, соединение **7б**, реагировало быстрее, чем производное пиперидина **7з** или пирролидина **7и**.

Строение полученных соединений **4а–с** и **10а–е** подтверждено методами ИК-спектроскопии, спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, масс-спектрометрии и данными элементного анализа. Структура пиримидина **4д** была исследована с помощью рентгеноструктурного

анализа кристалла, полученного из разбавленного раствора медленным испарением смеси растворителей EtOH/DMFA (Рис. 2.2).

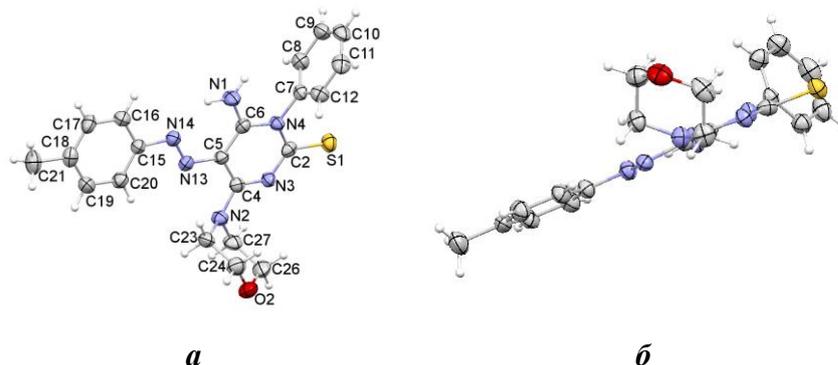
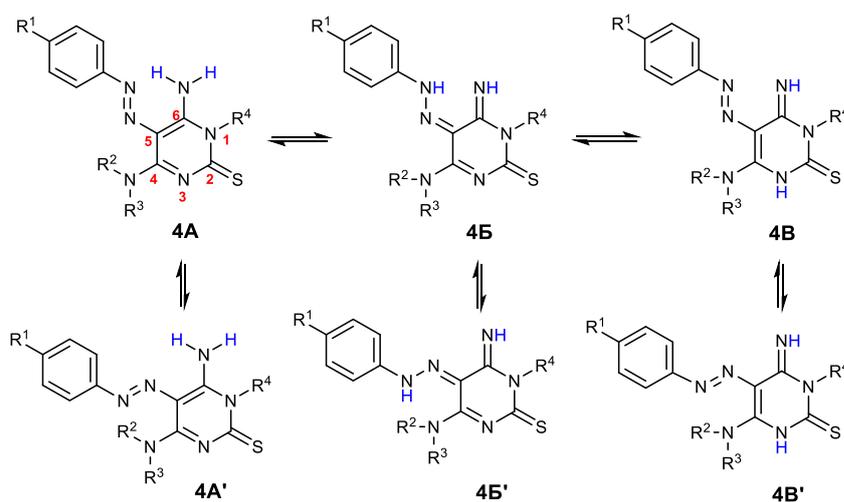


Рис 2.2. Структура 5-(арилазо)пиримидина-2(1*H*)-тиона **4a** по данным РСА²: (а) фронтальный вид и (б) вид сбоку.

Можно предположить, что 5-(арилазо)пиримидин-2(1*H*)-тионы **4a–c**, существуют в нескольких таутомерных/ротамерных формах (Схема 2.5) [81].

Схема 2.5.



Сигналы протона $N-H$ наблюдались в спектрах ЯМР ^1H продуктов **4a–c** в виде двух широких сигналов в области 6,74–7,79 и 11,14–11,86 м.д.

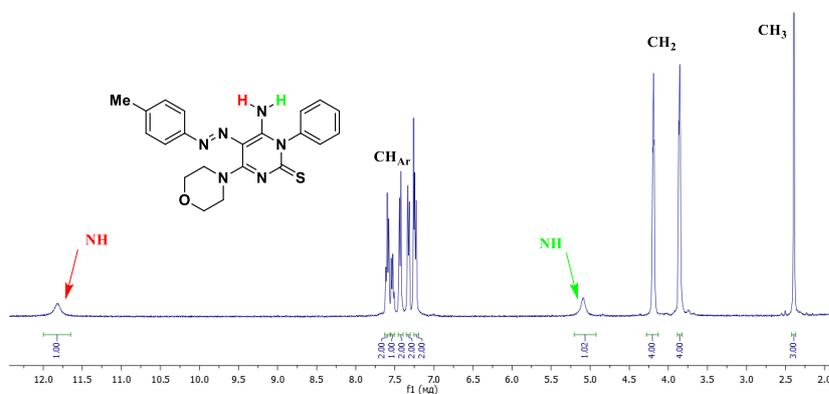


Рис. 2.3. Спектр ЯМР ^1H соединения **4a** ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц)

² Рентгено-структурный анализ проведен к.х.н Слепухиным П.А. на базе ИОС УрО РАН

Расчет термодинамических параметров различных таутомеров/ротамеров 5-(арилазо)пиримидин-2(1*H*)-тиона **4a** в CDCl₃, выполненный с использованием квантово-механических методов TD-DFT M06-2X (SMD)/aug-cc-pVTZ (Приложение 1, Рис. 2) показал, что аминоазо-таутомер (**4a-A**) имеет самую низкую относительную электронную энергию, энтальпию образования и свободную энергию Гиббса. Преимущественное существование арилазоаминопиримидинов **4** в виде таутомера **A** в растворах соединения **4a** в CDCl₃ подтверждено сравнением экспериментальных и рассчитанных химических сдвигов ЯМР ¹H (Приложение 1, Табл. 3). Основное отличие расчетных спектров ЯМР ¹H различных таутомеров/ротамеров соединения **4a** проявляется в сигналах лабильных протонов N–H. Сигналы этих протонов проявляются в полученных спектрах ЯМР ¹H в виде двух синглетов, что является необычным явлением, учитывая возможность вращения группы NH₂ вокруг одинарной связи. Сигнал группы NH₂ в исходном соединении **7a** проявляется в виде уширенного синглета при 7,5–7,7 м.д. [51, 112]. Причина этого различия становится очевидной при анализе структуры, полученной с помощью данных РСА (Рис. 2.2) и квантово-химических расчетов (Приложение 1, Рис. 2-3). Данные РСА показали, что один атом водорода аминогруппы образует сильную водородную связь с атомом азота азогруппы, вызывая смещение сигнала N–H в слабое поле. Другой атом водорода группы NH₂ расположен в области экранирования ароматического цикла (Рис. 2.3) и поэтому его сигнал смещается в сильное поле.

Поскольку стабильность 5-(арилазо)пиримидин-2(1*H*)-тиона **4a** в виде таутомера **A** может быть обусловлена внутримолекулярными взаимодействиями, был проведен анализ электронной структуры молекулы соединения **4a** с помощью метода, основанного на расчете приведенного градиента электронной плотности (RDG) (Приложение 1, Рис. 3) [113-116]. Результаты расчета по методу RDG обычно представляют в виде цветных фигур, причем их цветовая гамма характеризует величину и природу этих взаимодействий. Синие области указывают на сильные притягивающие взаимодействия (водородные связи), бирюзовые и зеленые области указывают на Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия, а красные области указывают на сильное отталкивание. Этот метод ранее успешно использовался для изучения нековалентных взаимодействий в подобных соединениях [117-119]. Для таутомера **4d-A** было зарегистрировано образование водородных связей.

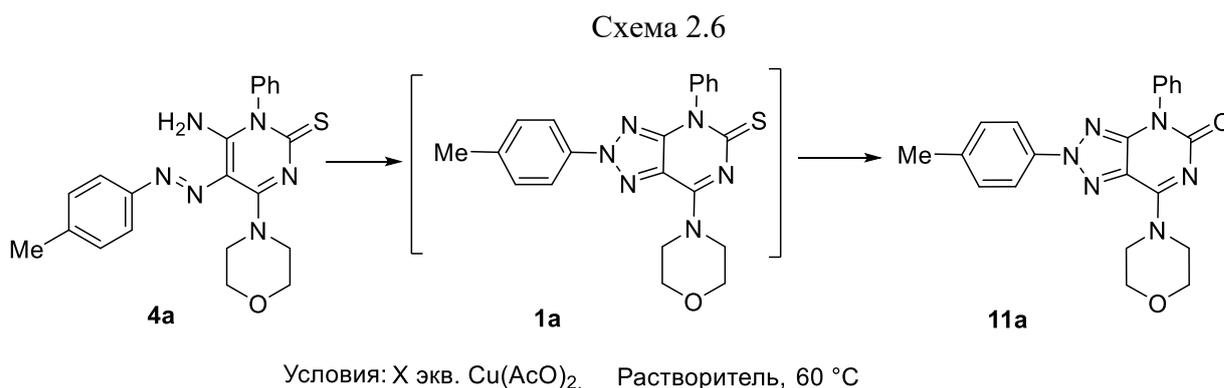
Полученные 2,3-дигидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрилы **10a-e** были охарактеризованы методами ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. Спектральные данные хорошо согласуются с предполагаемыми структурами.

Таким образом, систематическое изучение реакции арилгидразоноцианацетамидинов **7** с арилизоцианатами **8** при использовании экспериментальных методов и квантово-

механических расчетов показало, что вопреки известным данным [109] она проходит в двух направлениях и приводит к образованию двух различных продуктов: 5-(арилазо)пиримидин-2(1H)-тионов **4** или 2,3-дигидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрилов **10**. Были определены оптимальные условия селективного образования каждого из этих соединений.

2.1.2 Синтез 2,4-дигидро-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидинов

Следующая стадия процесса - окислительная гетероциклизация была изучена на примере 5-(арилазо)пиримидин-2(1H)-тиона **4a** (Схема 2.6) в пиридине при использовании в качестве катализатора $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, как это предложено в литературе для моноциклических 2-арил-1,2,3-триазолов [51, 108-112]. Окислителем в этой реакции является кислород воздуха, который можно барботировать через реакционную массу, хотя иногда достаточно использовать открытый сосуд и активное перемешивание реакции при нагревании. Результаты исследования показали, что гетероциклизация происходит достаточно успешно и приводит к образованию 2,4-дигидро-5H-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-она (ДТП) **11a** в результате сопутствующего гидролиза тиокарбамоильной группы. Продукт был охарактеризован комплексом спектральных методов и данными элементного анализа.



Анализ последовательности участия реагентов в многоступенчатом процессе при получении ДТП **11a** позволил предположить, что этот процесс может быть организован как однореакторное превращение, без промежуточной стадии выделения арилазоаминопиримидинов **4** (Схема 2.7). После завершения реакции с арилизотиоцианатом **8** растворитель был удален под вакуумом и к остатку добавлено необходимое количество пиридина и ацетата меди(II). 2,4-Дигидро-5H-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидинон **11** был выделен с помощью жидкостной колоночной хроматографии в системе хлороформ/ацетон (5:1).

Схема 2.7



8а: R⁴ = H, 8б: R⁴ = 4-OMe, 8в: R⁴ = Cl, 8г: R⁴ = 4-CF₃, 8д: R⁴ = 2-OMe, 8е: R⁴ = 2-CF₃

7а: R¹ = 4-Me NR²R³ = Morpholin-4-yl 7г: R¹ = 2-OMe NR²R³ = Morpholin-4-yl 7ж: R¹ = 3,4-(OMe)₂ NR²R³ = Morpholin-4-yl
 7б: R¹ = 4-OMe NR²R³ = Morpholin-4-yl 7д: R¹ = 2-CF₃ NR²R³ = Morpholin-4-yl 7з: R¹ = 4-OMe NR²R³ = Piperidin-1-yl
 7в: R¹ = 4-CF₃ NR²R³ = Morpholin-4-yl 7е: R¹ = 3-OMe NR²R³ = Morpholin-4-yl 7и: R¹ = 4-OMe NR²R³ = Pyrrolidin-1-yl
 7к: R¹ = 4-NMe₂ NR²R³ = Morpholin-4-yl

Однореакторная процедура была использована для получения серии новых 2-арил-1,2,3-триазолопиримидинов (Табл. 2.5). Следует отметить, что синтез соединений **11в** (R¹ = R⁴ = 4-OMe) и **11к-м** (R¹ = 2-OMe, R¹ = 2-CF₃, R⁴ = 2-CF₃) с заместителями в *орто*-положении происходит медленнее.

Таблица 2.5

Синтез 2-арил-1,2,3-триазолопиримидинов **11а-т**.

№, п/п	Реакция	Продукт	R ¹	NR ² R ³	R ⁴	Время, мин	Выход 10 ^a , %	Выход 11 , %
1	4а	11а	4-Me	Morpholin-4-yl	H	120	-	85
2	7к+8г	11б	4-NMe ₂	Morpholin-4-yl	4-CF ₃	270 ^б	28	41 ^a
3	4б	11в	4-OMe	Morpholin-4-yl	4-OMe	240	-	78
4	4в	11г	4-OMe	Morpholin-4-yl	H	90	-	80
5	4г	11д	4-OMe	Morpholin-4-yl	4-Cl	120	-	75
6	4д	11е	4-OMe	Morpholin-4-yl	4-CF ₃	90	-	80
7	4е	11ж	4-CF ₃	Morpholin-4-yl	4-OMe	90	-	85
8	4ж	11з	4-CF ₃	Morpholin-4-yl	4-CF ₃	90	-	80
9	4з	11и	4-CF ₃	Morpholin-4-yl	2-OMe	300	-	74
10	4и	11к	2-OMe	Morpholin-4-yl	4-OMe	180	-	78
11	4к	11л	2-OMe	Morpholin-4-yl	4-CF ₃	120	-	80
12	4л	11м	2-CF ₃	Morpholin-4-yl	4-OMe	180	-	73
13	4м	11н	3-OMe	Morpholin-4-yl	4-CF ₃	120	-	78
14	4н	11о	3,4-(OMe) ₂	Morpholin-4-yl	4-CF ₃	90	-	80
15	4о	11п	4-OMe	Piperidin-1-yl	H	150	-	75
16	4п	11р	4-OMe	Piperidin-1-yl	4-CF ₃	120	-	81
17	4р	11с	4-OMe	Pyrrolidin-1-yl	H	150	30	72 (42 ^a)
18	4с	11т	4-OMe	Pyrrolidin-1-yl	4-CF ₃	140	31	84 (40 ^a)

^a – Выход в однореакторном синтезе; ^б – Общее время реакции при однореакторном синтезе

Структура триазолопиримидинов **11** была подтверждена с помощью спектральных методов, данными РСА соединения **11п**, выращенного из смеси ЕтОН:ДМФА (1:2) (Рис. 2.4).

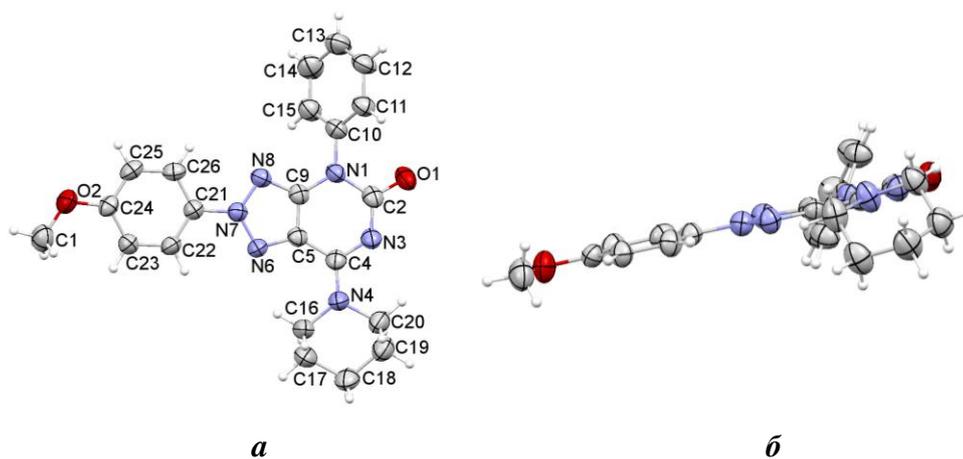


Рис. 2.4. Структура 2,4-дигидро-5H-1,2,3-триазоло[4,5-d]пиримидина **11п** по данным РСА: (а) фронтальный вид и (б) вид сбоку.

Согласно данным РСА, соединение **11п** кристаллизовалось в нецентросимметричной пространственной группе. Ароматический фрагмент пиримидинового цикла расположен под углом 53° к триазольному кольцу. Пиперидин имеет конформацию кресла с гетероциклом в (псевдо)аксиальном положении.

2.1.3 Синтез гидроксипроизводных 1,2,3-триазоло[4,5-d]пиримидин-5-онов

Введение функциональных групп, способных к ионизации в определенных условиях, оказывает влияние на фотофизические свойства хромофоров и флуорофоров, изменяет их физико-химические свойства и поведение в биологических средах. С этой точки зрения привлекательным структурным фрагментом является гидроксигруппа. Многие природные соединения содержат ОН-группу в своей структуре (алкалоиды, флавоноиды, изофлавоноиды, терпеноиды, липиды, жирные кислоты, аминокислоты и др.).

Хорошо известна биолюминесцентная молекула люциферина и различные синтетические флуорофоры, содержащие этот заместитель [120,121]. Введение гидроксильной группы может вызвать изменение электронных свойств из-за значительной электронодонорной природы этого заместителя и увеличить эффект внутримолекулярного переноса заряда (ВПЗ). Кроме того, ОН-группа может усиливать участие флуорофора во внутри- и межмолекулярных нековалентных взаимодействиях, увеличивать жесткость молекул и участвовать в процессах их самоорганизации. Гидроксильная группа может быть превращена в соли, которые обычно более растворимы в водных средах. Депротонирование ОН-группы может кардинально изменить оптические свойства.

ДТП **11е,ж,и,л,н,о**, имеющие одну или две метоксигруппы в различных положениях ароматических циклов **A** и **B**, были деметилированы с помощью трибромида бора. Известно, что успех этой реакции во многом зависит от соотношения реагентов и температуры во

время добавления BBr_3 . Описанные в литературе условия гидролиза метоксипроизводных гетероциклов [122] существенно различаются. При этом обычно требуется 2-6-кратный избыток BBr_3 и строгий контроль температуры процесса в диапазоне от 0 до -60 °С. При использовании 3-х кратного избытка BBr_3 и температуре его добавления к раствору ДТП в CH_2Cl_2 при температуре $T = 0$ °С, исходные соединения реагировали медленно (до 7 ч). Увеличение количества BBr_3 до 5,0 экв. и добавление его при температуре -20 °С позволило сократить время реакции и получить гидроксизамещенные триазолопиримидины (ОН-ДТП) **12а-г** и **13а,б** с высокими выходами (Схема 2.8, Табл. 2.6).

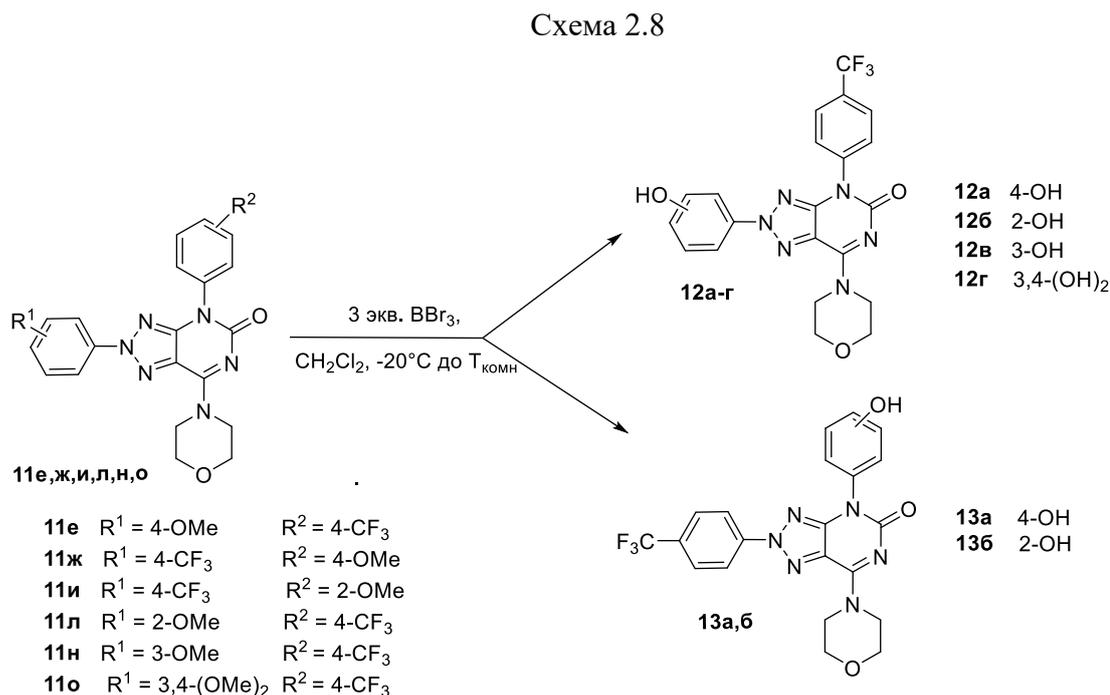


Таблица 2.6

Условия реакции деметилирования соединений **11е, ж, и, л, н, о** и выход **12а-г** и **13а, б**

№, п/п	Реакция	Продукт	R^1	R^2	Время, ч	Выход, %
1	11е	12а^а	4-ОН	4- CF_3	7,0	79
2	11е	12а	4-ОН	4- CF_3	3,0	80
3	11л	12б	2-ОН	4- CF_3	2,5	78
4	11н	12в	3-ОН	4- CF_3	2,0	80
5	11о	12г	3,4-(ОН) ₂	4- CF_3	5,0	76
6	11ж	13а	4- CF_3	4-ОН	4,0	79
7	11и	13б	4- CF_3	2-ОН	2,0	75

^а – Температура процесса 0 °С при добавлении BBr_3 , затем 20 °С

Спектральные данные ДТП **12а-г** и **13а, б** соответствовали их предполагаемой структуре. Основными отличиями спектров ЯМР ^1H ОН-ДТП **12а-г** и **13а, б** от исходных ДТП **11д, ж, и, л, н, о** является отсутствие синглета протонов MeO -группы при 3,81–3,96 м.д. и появление нового уширенного синглета при δ 9,50–10,27. м.д., соответствующего сигналу протона гидроксо-группы (Рис. 2.5).

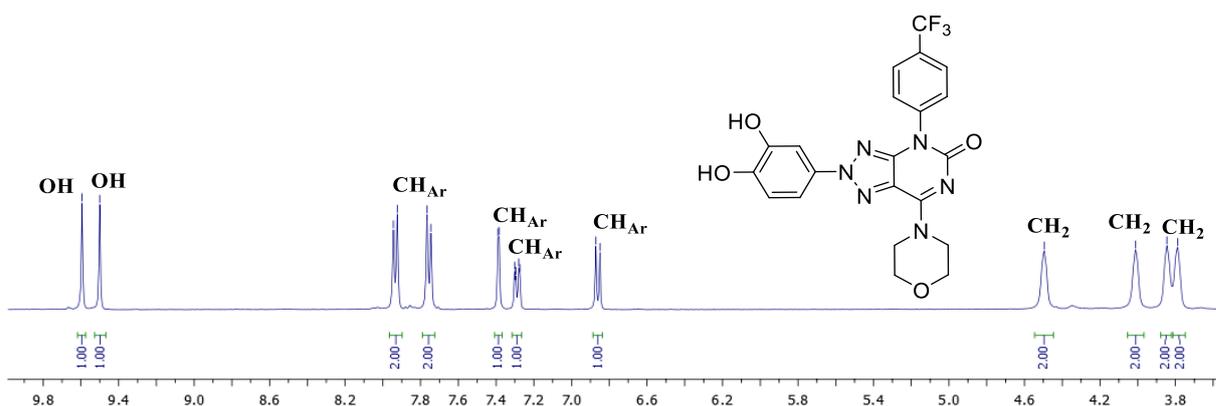


Рис. 2.5. Спектр ЯМР ^1H соединения **12г** (ДМСО- d_6 , 400 МГц)

2.1.4 Фотофизические свойства 2,4-дигидро-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидинов в растворах и в твердом состоянии

Синтезированные 2-арил-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-оны (ДТП) **11а-г** представляют собой кристаллические вещества белого, бежевого и желтого цвета. Растворы ДТП **11а-г** в органических растворителях бесцветны при дневном свете, кроме растворов соединения **11а**, которые имеют желтую окраску. Разбавленные растворы ДТП **11а-г** имеют синюю, голубую или зеленую эмиссию при УФ-облучении. Оптические свойства ДТП **11а-г** были изучены в разбавленных растворах в CH_2Cl_2 и ДМСО (Рис. 2.6).

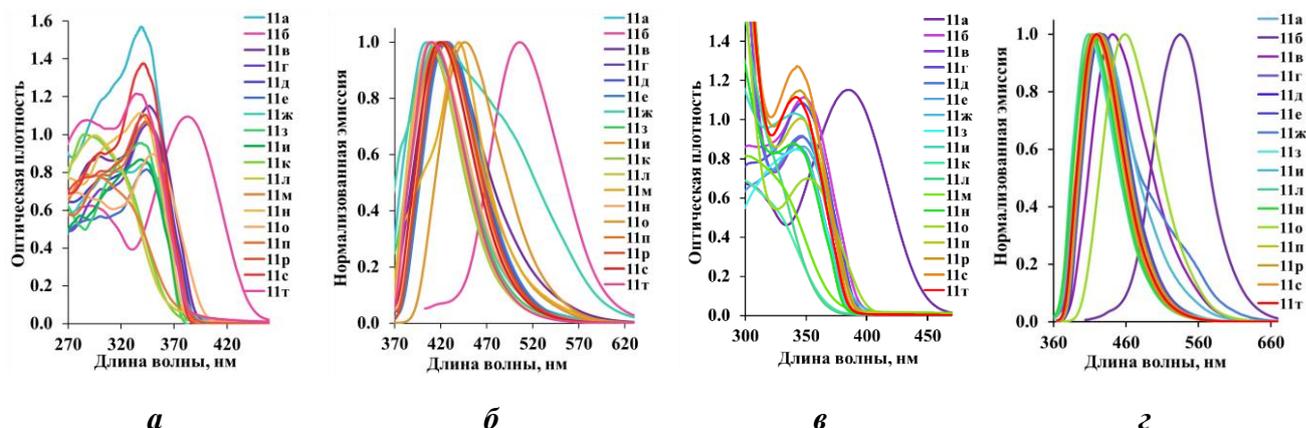
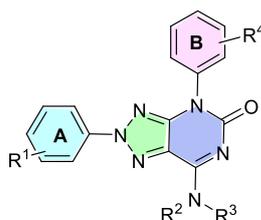


Рис. 2.6. Спектры (а, в) поглощения и (б, г) флуоресценции ДТП **11а-г** в (а, б) CH_2Cl_2 и (в, г) ДМСО в концентрации 5×10^{-5} моль/л.



$$\lambda_{\text{абс}} = 296\text{--}384 \text{ нм} \quad \lambda_{\text{эм}} = 406\text{--}532 \text{ нм}$$

$$\text{SS} = 4902 - 7295 \text{ см}^{-1} \quad \text{QY} = 0 - 48\%$$

характеризуются достаточно высокими молярными коэффициентами экстинкции ($\epsilon = 16700\text{--}26000 \text{ M}^{-1} \text{ см}^{-1}$), в зависимости от заместителей в ароматических фрагментах **A** и **B** и строения *трет*-циклоалкиламиногруппы (Табл. 2.7). Для

соединения **11б** ($R^1=4\text{-NMe}_2$; $R^4=4\text{-CF}_3$) наблюдается самый большой батохромный сдвиг максимума поглощения на 60 нм по сравнению с ДТП **11е** ($R^1=4\text{-OMe}$; $R^4=4\text{-CF}_3$). Введение CF_3 - или OMe -группы в *орто*-положение ароматического цикла **A** в соединениях **11к,л,м** приводит к гипсохромному сдвигу максимума поглощения и слиянию всех полос поглощения в широкий максимум в более коротковолновой области (296–298 нм). В спектрах поглощения, измеренных в разбавленных растворах ДМСО, наблюдаются такие же тенденции при варьировании заместителей в ароматических фрагментах **A** и **B**.

Максимумы флуоресценции соединений **11а-г** располагаются в диапазоне 408–532 нм. Характеристики флуоресценции сильно зависят от комбинации заместителей и их положения в ароматических кольцах **A** и **B**. Более высокая интенсивность флуоресценции (квантовые выходы) наблюдались для ДТП **11е,р,т**, содержащих электронодонорные заместители в *пара*-положении кольца **A** и электроноакцепторные группы в *пара*-положении кольца **B** ($QY = 23\text{-}39\%$). Присутствие в молекуле ДТП **11ж** противоположных по электронной природе заместителей ($R^1=4\text{-CF}_3$; $R^2=4\text{-OMe}$) существенно снижает эффективность излучения ($QY < 1\%$).

Таблица 2.7

Фотофизические свойства растворов ДТП **11а-г** в CH_2Cl_2 , EtOH и ДМСО ($c = 5 \times 10^{-5}$ М)

№, п/п	Соединение	Растворитель	$\lambda_{\text{abs}},^a$ нм	$\epsilon, \text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$	$\lambda_{\text{em}},^b$ нм	$QY,^c$ %	$SS,^d$ нм/см ⁻¹
1	11а	CH_2Cl_2	340	25400	406	1	66/4781
2		ДМСО	341	17700	419	3	78/5459
3	11б	CH_2Cl_2	383	21900	506	24	123/6346
4		EtOH	385	25100	534	1	149/7247
5		ДМСО	384	23300	532	1	148/7245
6	11в	CH_2Cl_2	347	19200	427	<1	72/5399
7		ДМСО	348	18000	445	2	97/6264
8	11г	CH_2Cl_2	345	21300	426	9 ^c	81/5511
9		EtOH	344	23300	420	47	76/5260
10		ДМСО	347	18400	426	17	77/5234
11	11д	CH_2Cl_2	345	18100	427	7	82/5566
12		ДМСО	347	18200	450	12	103/6596
13	11е	CH_2Cl_2	344	19200	428	39	84/5705
14		EtOH	342	24700	428	64	86/5875
15		ДМСО	345	18400	428	39	83/5621
16	11ж	CH_2Cl_2	344	16700	418	<1	74/5146
17		EtOH	342	16700	430	<1	88/5984
18		ДМСО	348	17000	425	<1	77/5206
19	11з	CH_2Cl_2	338	18700	410	<1	80/5196
20		ДМСО	340	18000	408	<1	68/4902
21	11и	CH_2Cl_2	339	17100	427	<1	88/6079
22		EtOH	335	18200	428	<1	93/6486
23		ДМСО	340	20300	424	<1	84/5827
24	11к	CH_2Cl_2	285	15600	440	<1	155/12360

продолжение таблицы

25		ДМСО	286	14100	-	-	-
26	11л	CH ₂ Cl ₂	298	19500	443(330 ^e)	2	108/7277
27		EtOH	290	18300	413(320 ^e)	6	93/7303
28		ДМСО	296	16400	413(322 ^e)	5	91/6843
29	11м	CH ₂ Cl ₂	287	18100	443	2	156/11227
30		ДМСО	301	16100	-	-	-
31	11н	CH ₂ Cl ₂	338	21900	411	2	73/5255
32		EtOH	335	23000	414	5	79/5696
33		ДМСО	340	17300	408	3	68/4902
34	11о	CH ₂ Cl ₂	350	18200	446	63	96/6150
35		EtOH	349	19400	462	17	113/7008
36		ДМСО	351	13500	459	43	108/6704
37	11п	CH ₂ Cl ₂	343	21500	423	10 ^c	80/5514
38		EtOH	342	22500	420	33	78/5430
39		ДМСО	346	18400	420	15	74/5092
40	11р	CH ₂ Cl ₂	342	26000	424	25	82/5655
41		EtOH	341	26700	423	55	82/5685
42		ДМСО	345	17900	423	34	78/5345
43	11с	CH ₂ Cl ₂	341	24300	420	11 ^c	79/5516
44		EtOH	340	24900	417	58	77/5431
45		ДМСО	343	17500	416	14	73/5116
46	11т	CH ₂ Cl ₂	339	25200	410	28 ^c	71/5108
47		EtOH	339	24400	420	88	81/5689
48		ДМСО	341	20800	420	48	79/5516

^a – Указан только длинноволновый максимум; ^b – λ возбуждения соответствует λ_{abs} ; ^c – Относительный квантовый выход определен при использовании в качестве стандарта раствора хинин сульфата (QY = 0,54) в 0,1 М H₂SO₄; ^e – Сдвиг Стокса.

При введении в ароматический цикл **B** вместо CF₃-группы различных по электронным эффектам заместителей (R²=4-Cl, H, 4-OMe) (соединения **11в,г,д**) существенно снижается эффективность эмиссии (от 32% для ДТП **11е** до 1% для ДТП **11в** (R⁴ = OMe)). Наибольший батохромный сдвиг максимума флуоресценции наблюдается для соединений **11б** (R¹=NMe₂) и **11о** (R¹=3,4-(OMe)₂). Таким образом, для ДТП **11б,о** с сильными электронодонорными заместителями в кольце **A** и электроноакцепторными заместителями в кольце **B** наблюдается батохромное смещение полосы испускания.

Использование полярного растворителя (ДМСО) не приводит к существенным изменениям в положении длинноволнового максимума эмиссии для соединений **11а,в-т**, но значительно изменяет эффективность их флуоресценции. В ДМСО для большинства соединений характерно увеличение квантового выхода, причем максимальное значение наблюдается для соединения **11т** (QY_{CH₂Cl₂} = 27%; QY_{ДМСО} = 47%) (Табл. 2.8, строки 46, 48). Исключением является ДТП **11б**, для которого наблюдается батохромный сдвиг максимума эмиссии на 26 нм, но значение квантового выхода при этом сильно уменьшается от 23% в дихлорметане до 1% в ДМСО. Для большинства ДТП интенсивность эмиссии увеличивается

в этаноле. Самые низкие квантовые выходы (в CH_2Cl_2) показали соединения **1к,л,н**, содержащие *орто*-заместители в ароматическом цикле А ($\text{QY} = <1-2\%$).

Спектры поглощения и эмиссии ДТП **11б** и **11е** были зарегистрированы в растворителях с разной полярностью. Результаты этих исследований показывают, что максимумы поглощения для **11б** и **11е** практически не зависят от полярности растворителя (Рис. 2.7а, Табл. 2.8, строки 1-9). Однако для ДТП **11б** наблюдается значительное уменьшение величины молярного коэффициента экстинкции с 30000 в 1,4-диоксане до 9700 $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ в MeCN. Характеристики эмиссии ДТП **11б** оказались более чувствительными к природе растворителя, что подтверждается батохромным сдвигом полосы испускания от 476 нм в бензоле до 532 нм в ДМСО. Значения квантового выхода резко снижаются с 64% в полярном протонном этаноле до 1% в неполярном 1,4-диоксане. В спектрах флуоресценции ДТП **11е** наблюдается батохромное смещение максимума флуоресценции при увеличении полярности растворителя. При этом квантовый выход в полярных этаноле и ДМСО (Табл. 2.8, строки 14 и 18) значительно выше, чем в неполярных бензоле, 1,4-диоксане и ТГФ (Табл. 2.8, строки 10-12).

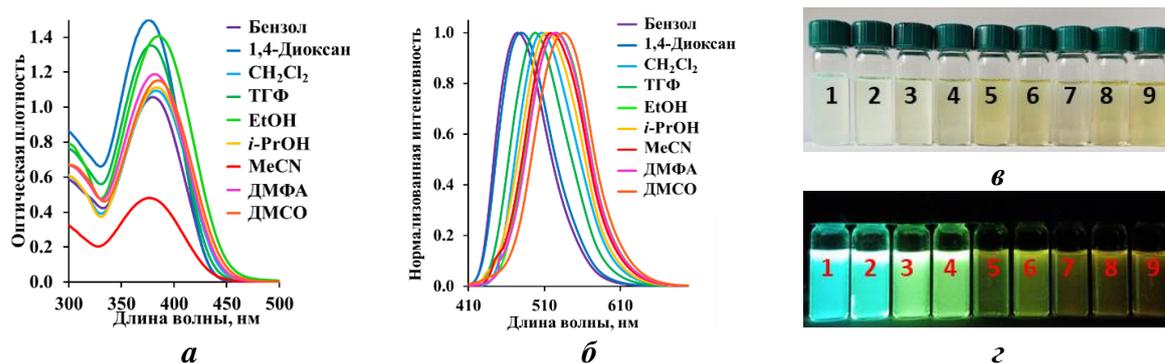


Рис. 2.7. Спектры (а) УФ и (б) флуоресценции ДТП **11б** в растворителях: 1 – Бензол, 2 – 1,4-Диоксан, 3 – CH_2Cl_2 , 4 – ТГФ, 5 – EtOH; 6 – *i*-PrOH, 7 – MeCN, 8 – ДМФА, 9 – ДМСО; $c = 5 \times 10^{-5}$ моль/л. Фотографии растворов ДТП **11б** в различных растворителях (в) при дневном освещении и (г) при облучении ($\lambda = 365$ нм).

Таблица 2.8

Фотофизические свойства растворов ДТП **11б** и **11е** в растворителях с разной полярностью

№, п/п	Соединение	Растворитель	$\lambda_{\text{abs}},^{a, \delta}$ нм	$\epsilon, \text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$	$\lambda_{\text{em}},^{\delta}$ нм	$\text{QY}^e, \%$	$SS,^e$ нм/см ⁻¹
1	11б	Бензол	380	21200	476	37	96/5307
2		1,4-Диоксан	377	30000	488	65	111/6033
3		CH_2Cl_2	383	21900	506	24 ^o	123/6346
4		ТГФ	378	27100	498	28 ^o	120/6374
5		<i>i</i> -PrOH	383	22300	513	2 ^o	130/6616
6		EtOH	385	25100	534	1 ^o	149/7247
7		MeCN	378	9700	529	1 ^o	151/7551
8		ДМФА	382	23800	524	2 ^o	132/7094

продолжение таблицы

9		ДМСО	384	23300	532	1 ^д	148/7245
10	11e	Бензол	346	22500	411	3	65/4570
11		1,4-Диоксан	345	23300	410	6	65/4595
12		ТГФ	345	23700	412	3	77/4713
13		CH ₂ Cl ₂	344	19200	428	39	84/5705
14		EtOH	342	24700	428	65	86/5875
15		<i>i</i> -PrOH	339	26400	422	28	83/5801
16		MeCN	341	20300	421	23	80/5572
17		ДМФА	345	22100	423	26	78/5344
18		ДМСО	345	18400	428	39	83/5621

^a – Указан только длинноволновый максимум; ^b – $c = 5 \times 10^{-5}$ М; ^c – Относительный квантовый выход определен при использовании в качестве стандарта раствора хинин сульфата (QY = 0,54) в 0,1 М H₂SO₄; ^e – Сдвиг Стокса; ^д – абсолютный QY

Влияние полярности растворителя на оптические свойства синтезированных соединений наиболее ярко проявляется в оптических свойствах соединения **11б**. Это связано с формированием сопряженной системы с сильными электронодонорным и электроноакцепторным заместителями типа D-π-A и достаточно значительным проявлением эффекта внутримолекулярного переноса заряда, что было подтверждено с помощью квантово-химических расчетов (Табл. 2.9; приложение 1 Рис. 4, 5). Следует отметить, что изменение дипольного момента ДТП **11б** при поглощении кванта света и переходе в возбужденное состояние было самым большим среди всех исследованных соединений (Таблица 2.9).

Для наиболее стабильных ротамеров ДТП **11б,г,е, о-т** были вычислены длина волны поглощения (λ_{abs}) и излучения (λ_{em}), сила осциллятора (f_{01} и f_{10}), модули электрических дипольных моментов для основного состояния (μ_0), вертикального возбужденного состояния Франка-Кондона (μ_{1v}) и низшего возбужденного состояния после геометрической релаксации (μ_{1r}), углы, показывающие изменение направления вектора дипольного момента в ($\theta_{0,1v}$ и $\theta_{0,1r}$) (Таблица 2.9).

Таблица 2.9

Фотофизические характеристики соединений **11б,г,е,о,п,р,с,т**

№, п/п	Растворитель	ДТ П	λ_{abs} , нм	f_{01}	μ_0 , D	$\mu_{\text{н-л}}$	λ_{em} , нм	f_{10}	$\mu_{\text{н-л}}$	μ_{1v} , D	μ_{1r} , D	$\theta_{0,1v}$, °	$\theta_{0,1r}$, °	
1	CH ₂ Cl ₂	11б	382	1,0931	13,4	0,67759	503	1,1165	0,67759	20,7	21,2	16,2	20,2	
2	1,4-Диоксан		375	0,9707	11,9	0,65514	485	0,9727	0,69371	17,6	18,0	15,7	21,4	
3	ДМФА		380	1,1333	13,7	0,64648	533	1,1611	0,67791	21,6	22,3	16,6	19,2	
4	ДМСО		380	1,1362	13,7	0,64651	529	1,1641	0,67793	21,7	22,4	16,6	19,1	
5	EtOH		383	1,1291	14,3	0,64754	528	1,1538	0,67787	21,3	22,1	15,2	20,6	
6	MeCN		376	1,1326	13,8	0,64632	526	1,1595	0,67779	22,6	22,6	16,4	105,7	
7	EtOH	11г	364	0,9908	10,7	0,67853	424	1,0079	0,67853	12,7	15,7	12,5	9,4	
8	CH ₂ Cl ₂		11е	347	0,9194	10,5	0,67746	415	0,9120	0,68745	12,8	14,4	16,3	17,1
9	MeCN			342	1,0265	11,3	0,67580	420	1,0174	-0,68723	14,4	16,4	16,0	17,8
10	ДМФА	11о	367	1,0285	11,2	0,67593	423	1,0182	-0,68723	14,5	16,4	16,1	17,9	
11	EtOH		364	1,0237	11,9	0,67599	428	1,0099	0,67599	14,6	16,2	14,3	16,0	
12	CH ₂ Cl ₂		352	0,8853	11,1	0,67954	453	0,9551	-0,67867	11,3	16,8	15,5	21,5	
13	1,4-Диоксан		351	0,7473	9,8	0,68066	444	0,8158	0,67870	9,4	13,9	15,4	24,2	

продолжение таблицы

14	ДМФА		353	0,9304	11,4	0,67899	461	0,9981	0,67870	11,9	17,7	16,0	20,1
15	ДМСО		353	0,9335	11,4	0,67895	466	1,0010	0,67871	11,9	17,7	16,0	20,1
16	EtOH		348	0,9281	11,8	0,67905	469	0,9913	0,67869	12,0	17,5	14,1	22,5
17	MeCN		349	0,9290	11,5	0,67905	460	0,9975	-0,68484	11,9	17,6	15,7	20,4
18	EtOH	11п	363	0,9874	10,9	0,67923	418	1,0040	0,67923	11,9	14,8	16,1	14,7
19	EtOH	11р	365	1,0172	13,0	0,67713	423	1,0072	0,67713	14,7	16,1	15,0	18,5
20	EtOH	11с	363	0,9977	11,1	0,67985	415	1,0115	0,67985	11,9	14,8	13,7	12,6
21	EtOH	11г	363	1,0288	13,4	0,67752	417	1,0123	0,67752	15,0	16,3	14,3	16,1

На основании полученных результатов мы классифицировали ДТП по их фотофизическим свойствам следующим образом:

(1) По спектральным характеристикам соединения **11б** существенно отличается от остальных ДТП. Это соединение продемонстрировало самый значительный батохромный сдвиг максимума эмиссии и лучший квантовый выход в неполярном 1,4-диоксане ($QY = 65\%$).

(2) Соединения **11г,е,п-т** можно объединить в одну группу, поскольку они обладали похожими фотофизическими свойствами и показали лучшую флуоресценцию в полярных растворителях, особенно в растворах EtOH (QY до 88%).

(3) Третья группа включает соединения **11ж-и**, которые обладают низкой эмиссией во всех использованных растворителях. Эти соединения имели типичную электронную структуру $A_{(цикл\ A)}-\pi-D_{(цикл\ B)}$, которая противоположна структуре $D_{(цикл\ A)}-\pi-A_{(цикл\ B)}$ соединений из группы 2.

Для растворов соединений **11г,е,о-т** в EtOH, было определено время жизни флуоресценции. Затухание флуоресценции для исследуемых соединений описывается для **11г,о-т** двухэкспоненциальным и для **11е** трехэкспоненциальным уравнением. Такое поведение обычно связывают с присутствием нескольких флуоресцирующих частиц (Приложение 2, Табл. 1).

Для всех соединений были определено время жизни (τ), и рассчитаны константа скорости излучательного (k_r) (2.1) и безызлучательного (k_{nr}) (2.2) процессов по следующим уравнениям [123]:

$$k_r = \frac{QY}{(\tau)_f}, \quad (2.1)$$

$$k_{nr} = \frac{1-QY}{(\tau)_f}, \quad (2.2)$$

Полученные значения констант k_r и k_{nr} представлены в Табл. 2.10. ДТП **11г** продемонстрировал самое большое время жизни флуоресценции и наибольшее соотношение между k_r и k_{nr} . Соединение **11с** имеет самое короткое время жизни флуоресценции (0,83 нс). Наибольшая скорость безызлучательных потерь в растворе EtOH наблюдалось для соединения **11о**, что согласуется с низким значением квантового выхода этого соединения.

Время жизни флуоресценции ($\langle\tau\rangle_f$), константа скорости излучательного (k_r) и безызлучательного (k_{nr}) процессов для ДТП **11г,е, о-т** в EtOH.

№, п/п	Вещество	$\langle\tau\rangle_f$, нс	$k_r \times 10^{-9}/\text{с}^{-1}$	$k_{nr} \times 10^{-9}/\text{с}^{-1}$
1	11г	1,052	0,446	0,504
2	11е	1,431	0,451	0,480
3	11о	1,264	0,136	0,655
4	11п	1,393	0,238	0,480
5	11р	1,154	0,475	0,391
6	11с	0,832	0,702	0,500
7	11т	1,824	0,483	0,066

В ходе исследований было обнаружено, что синтезированные ДТП **11** флуоресцируют в твердом состоянии. Максимумы излучения твердых образцов исследуемых ДТП **11а-т** смещены в длинноволновую область по сравнению с максимумами излучения их разбавленных растворов (Рис. 2.8; Табл. 2.11).

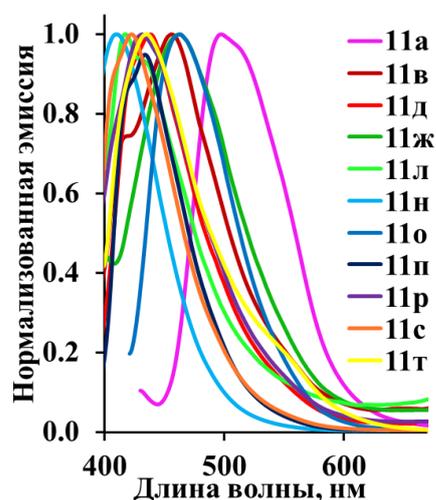


Рис. 2.8. Спектры флуоресценции ДТП **11а-т** в твердом состоянии

Флуорофоры **11** показали небольшой квантовый выход флуоресценции в твердом состоянии ($QY < 1-16\%$). Соединение **11и** имеет слабую интенсивность излучения как в твердом состоянии, так и в разбавленном растворе. Напротив, соединение **11о** продемонстрировало самый высокий квантовый выход как в растворе (63% в CH_2Cl_2), так и в твердом состоянии (16%).

Таблица 2.11

Фотофизические свойства ДТП **11а-т** в твердом состоянии

№, п/п	Соединение	λ_{abs} , нм	λ_{em} , нм	$QY,^a$ %	$SS, \text{нм}/\text{см}^{-1}$
1	11б	400	505	2	105/5198
2	11г	375	452	<1	77/4543
3	11е	378	438	5	60/3624

продолжение таблицы

4	11ж	380	462	2	82/4671
5	11и	375	408	<1	33/2157
6	11л	360	410	9	50/3388
7	11н	391	417	2	26/1595
8	11о	401	464	16	63/3386
9	11п	390	434	4	44/2600
10	11р	380	430	5	50/3060
11	11с	370	420	5	50/3218
12	11т	384	436	10	52/3106

^a – Значения абсолютного квантового выхода

2.1.5 АИЕЕ эффект 2-арил-1,2,3-триазоло[4,5-d]пиримидин-5-онов

Известно, что увеличение концентрации флуорофора влияет на оптические свойства, поскольку создает условия для образования эксимеров или наноагрегатов. Очень часто при этом происходит увеличение жесткости молекул и их сближение, что в целом приводит к усилению межмолекулярных взаимодействий и вызывает тушение флуоресценции [123, 124]. Мы измерили спектры растворов соединений **11а-т** в ДМСО в различных концентрациях (Приложение 2, Табл. 2). Увеличение концентрации ДТП от 1×10^{-6} М до 5×10^{-6} М привело к увеличению значений квантового выхода для **11е,о,р,т** и вызвало лишь незначительное уменьшение интенсивности соединений **11г,ж,и,л,н,п,с**. Однако при дальнейшем увеличении концентрации до 5×10^{-5} М значения QY ДТП **11г,е,ж,и,л,н,о-т** уменьшались. Это означает, что для соединений **11е,о,т** при концентрации $\sim 10^{-6}$ М происходит образование наночастиц, размер и форма которых способствовали АИЕЕ-эффекту [124-126].

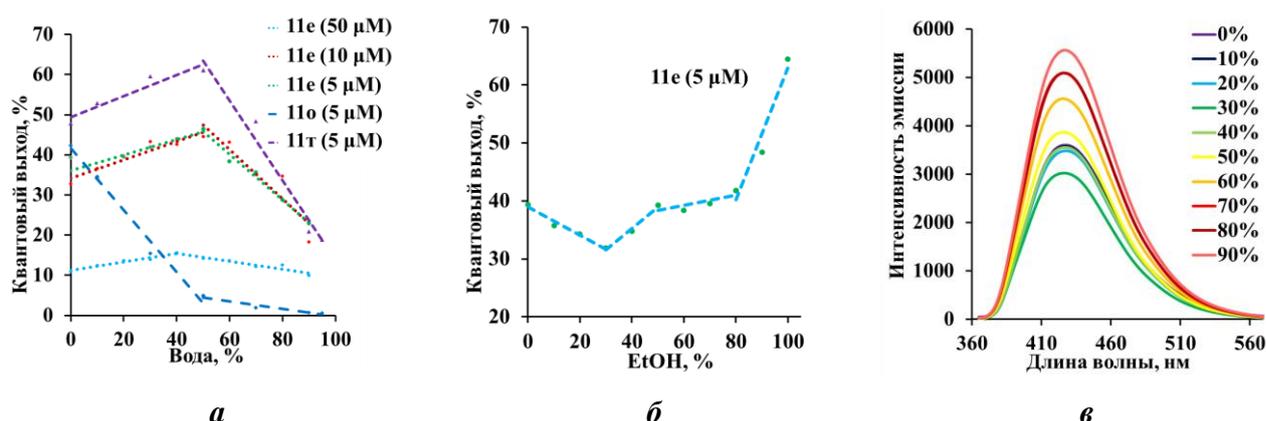


Рис. 2.9. (а) График интенсивности эмиссии ДТП **11е,о,т** в зависимости от содержания воды от 0% до 95% в смеси ДМСО-Н₂О; (б) Изменение квантового выхода ДТП **11е** в смеси ДМСО-ЕтОН при разном содержании этанола; (в) спектры эмиссии ДТП **11е** в смеси ДМСО-ЕтОН при разном содержании этанола в смеси.

Для определения возможности образования агрегатов и проявления АИЕЕ-эффекта были проведены исследования фотофизических характеристик соединений **11е,о,т** в смеси

ДМСО-Н₂O (Рис. 2.9а; Приложение 2, Табл. 3 и 4). Спектры поглощения ($c = 10 \mu\text{M}$) этих соединений незначительно изменялись при увеличении содержания воды в смеси. ДТП **11e, o, t** обладают хорошим квантовым выходом в чистом ДМСО (39–48%). Интенсивность флуоресценции соединений **11e** и **11t** усиливалась при увеличении содержания воды до 50%. Дальнейшее увеличение количества воды в смеси с ДМСО для соединений **11e** и **11t** привело к падению интенсивности излучения в 1,4 раза. Положение длинноволнового максимума поглощения практически не изменилось, максимумы эмиссии сместились батохромно на $\sim 19\text{--}27$ нм. Такое поведение ДТП **11e** и **11t** в смеси ДМСО-вода при увеличении содержания воды до 50% свидетельствует о проявлении эффекта АИЕЕ. Напротив, для ДТП **11o** интенсивность флуоресценции постепенно снижалась с увеличением содержания воды в смеси растворителей, что свидетельствует о том, что для этого соединения характерно проявление эффекта тушения флуоресценции.

Для большинства производных **11a-g** наблюдалось увеличение интенсивности эмиссии в растворе в EtOH (в сравнении с растворами в CH₂Cl₂ и ДМСО). Мы предположили, что это увеличение может быть вызвано снижением их растворимости в этиловом спирте и образованием наночастиц, обладающих значительно большей флуоресценцией. Чтобы проверить эту гипотезу были изучены оптические свойства ДТП **11e** в смесях ДМСО-EtOH при разном соотношении растворителей (Рис. 2.9 б,в; Приложение 2, Табл. 5). При постепенном увеличении содержания EtOH в смеси ДМСО-EtOH для ДТП **11e**, интенсивность флуоресценции снижалась до тех пор, пока содержание EtOH не достигло $\sim 30\%$. Затем последовало увеличение квантового выхода ДТП **11e** до достижения содержания этанола в смеси 80%. Дальнейшее увеличение количества EtOH от 80 к 100% приводит к резкому увеличению квантового выхода до 65% (в чистом ДМСО ($\lambda_{\text{эм}} = 428$ нм; $QY = 39\%$). Этот результат показал, что для ДТП **11e** возможно проявление АИЕЕ-эффекта в смеси ДМСО-EtOH.

2.1.6 Влияние pH среды на фотофизические свойства дигидротриазолопиримидинов

Хорошо известно, что pH является одним из важнейших физико-химических параметров, отражающих состояние кислотно-щелочного равновесия в исследуемой системе [127, 128]. Оценка кислотно-щелочного равновесия является важным аспектом применения флуорофоров для мониторинга окружающей среды в экологии, химии и биологии [129].

В структуре синтезированных ДТП присутствует несколько атомов азота с лабильными парами электронов. Поэтому изменение кислотности среды может оказывать существенное влияние на их фотофизические характеристики и может быть использовано для измерения pH. Чувствительность растворов **11б, г, е, ж, и, л, н-т** в ДМСО к изменению кислотности и основности среды проверяли добавлением к их раствору в ДМСО трифторуксусной кислоты

(ТФК) или триэтиламина (ТЭА) (Рис. 2.10, Табл. 2.12; Приложение 2, Табл. 6). Как следует из Рис. 2.10, ТЭА почти не влияет на абсорбцию и флуоресценцию ДТП **11а-г**, в то время как добавление ТФК приводит к значительному увеличению QY (от 39,4 до 78,2% и от 43,3 до 78,3% для соединений **11в** и **11о**, соответственно).

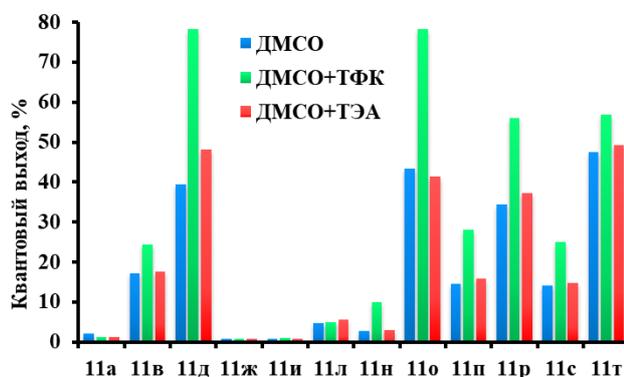


Рис. 2.10. Изменение квантового выхода ДТП **11б,г,е,ж,и,л,н-г** ($c = 5 \times 10^{-6}$ М) при добавлении ТФК и ТЭА к растворам ДТП в ДМСО ($c = 2,5 \times 10^{-3}$ М)

Чувствительность ДТП к изменениям кислотности среды была изучена на растворах соединений **11б,с,г** в ДМСО (Табл. 2.12). При добавлении 500 экв. AcOH, ТФК и H₂SO₄ к растворам ДТП наблюдалось смещение максимума эмиссии в длинноволновую область на 17 нм (H₂SO₄) и 34 нм (ТФК) (Табл. 2.12; строки 5-8).

Таблица 2.12

Характеристики спектров поглощения и эмиссии ДТП **11б,с,г** в ДМСО при добавлении кислот

№, п/п	Соединение	Кислота ^а	$\lambda_{abs},^b$ нм	$\lambda_{em},^b$ нм	QY, ^в %	SS, нм/см ⁻¹
1	11б	-	384	532	1	148/7245
2		AcOH	384	533	1	149/7280
3		ТФК	384	534	1	150/7315
4		H ₂ SO ₄	385	531	1	146/7142
5	11с	-	343	416	14	73/5116
6		AcOH	343	416	13	73/5116
7		ТФК	344	433	17	87/65975
8		H ₂ SO ₄	345	450	21	105/6763
9	11г	-	341	420	48	79/5516
10		AcOH	339	418	36	79/5575
11		ТФК	343	419	41	76/5288
12		H ₂ SO ₄	342	424	37	82/5655

^а – 500 экв.; ^б – $c = 5 \times 10^{-6}$ М; ^в – Относительный квантовый выход определен при использовании в качестве стандарта раствора хинин сульфата (QY = 0,54) в 0,1 М H₂SO₄

Титрование ДТП **11с** серной кислотой проводили в растворах в ДМСО. Результаты эксперимента свидетельствовали об отсутствии изменений в спектрах поглощения, в то время как максимум эмиссии сместился в длинноволновую область спектра на 37 нм. При

увеличении количества кислоты происходит увеличение квантового выхода до 24% (Рис. 2.11, Табл. 2.13).

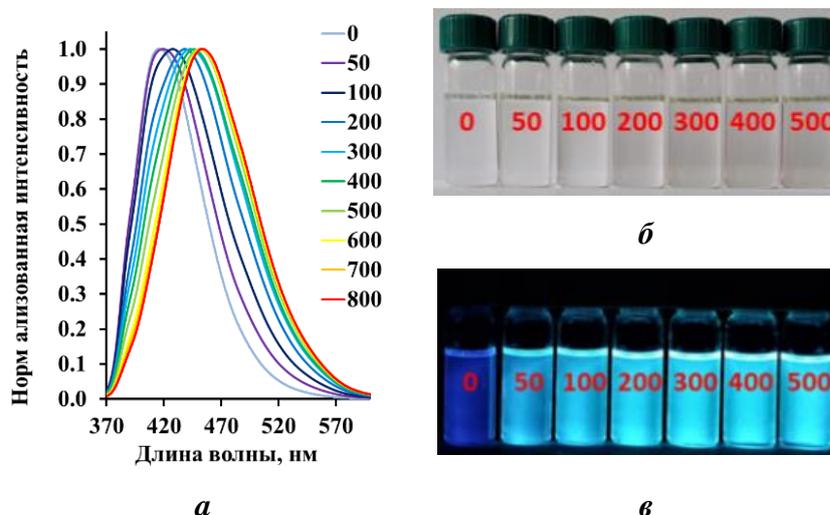


Рис. 2.11. (а) Спектры эмиссии ДТП **11c** при увеличении содержания H_2SO_4 (экв.). Фотографии растворов ДТП **11c** в ДМСО при увеличении содержания H_2SO_4 (б) при дневном свете и (в) при облучении ($\lambda = 365$ нм).

Таблица 2.13

Характеристики спектров поглощения и эмиссии ДТП **11c** при разной концентрации H_2SO_4

№, п/п	Структура	H_2SO_4 , экв.	λ_{abs}^a , нм	λ_{em}^a , нм	QY^b , %	SS, нм/см ⁻¹
1		0	343	416	14	73/5116
2		50	342	419	12	77/5373
3		100	343	428	14	85/5790
4		200	345	438	16	93/6154
5		300	346	443	17	97/6328
6		400	346	446	18	100/6480
7		500	346	451	19	105/6729
8		600	347	453	22	106/6743
9		700	348	453	23	105/6661
10		800	348	453	24	105/6661
11		900	348	455	24	107/6758

^a – $c = 5 \times 10^{-6}$ М; ^b – Относительный квантовый выход определен при использовании в качестве стандарта раствора хинин сульфата ($\text{QY} = 0,54$) в 0,1 М H_2SO_4

Обратимость реакции ДТП на кислоты была исследована для **11c** в растворе ДМСО при последовательном добавлении водных растворов H_2SO_4 (500 экв.) и NaOH (1000 экв.). Как показано на Рис. 2.12б, полоса испускания **11c** в ДМСО при 415 нм смещалась до 450 нм после добавления H_2SO_4 и возвращалась к исходной величине после добавления NaOH .

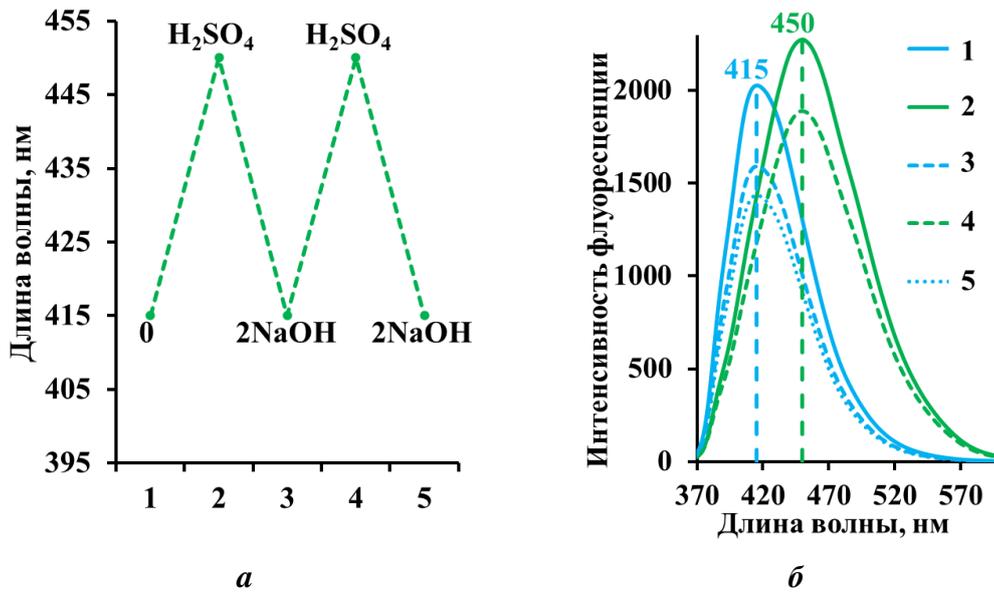


Рис. 2.12. (а) Циклическое изменение положения полосы эмиссии ДТП **11с** при добавлении кислоты и основания; (б) спектры флуоресценции ДТП **11с** ($c = 5 \times 10^{-6}$ М) при последовательной обработке кислотой (H_2SO_4) и основанием (NaOH).

Взаимодействие ДТП **11с** и ДТП **11г**, **11е** с кислотами было изучено с помощью спектроскопии ЯМР ^1H в CDCl_3 . Сигналы всех протонсодержащих групп в спектрах ЯМР ^1H смещаются в слабое поле при последовательном добавлении порций ТФК в ампулу с образцом. Наибольший сдвиг наблюдается для сигналов протонов NCH_2 (пирролидиновый фрагмент) и протонов ароматического цикла **В**. Сигналы этих групп были сдвинуты на 0,22–0,34 м.д. (N-CH_2) и 0,11–0,12 м.д. (ароматический цикл **В**) (Рис. 2.13; Приложение 2, Рис. 1-5, Табл. 7).

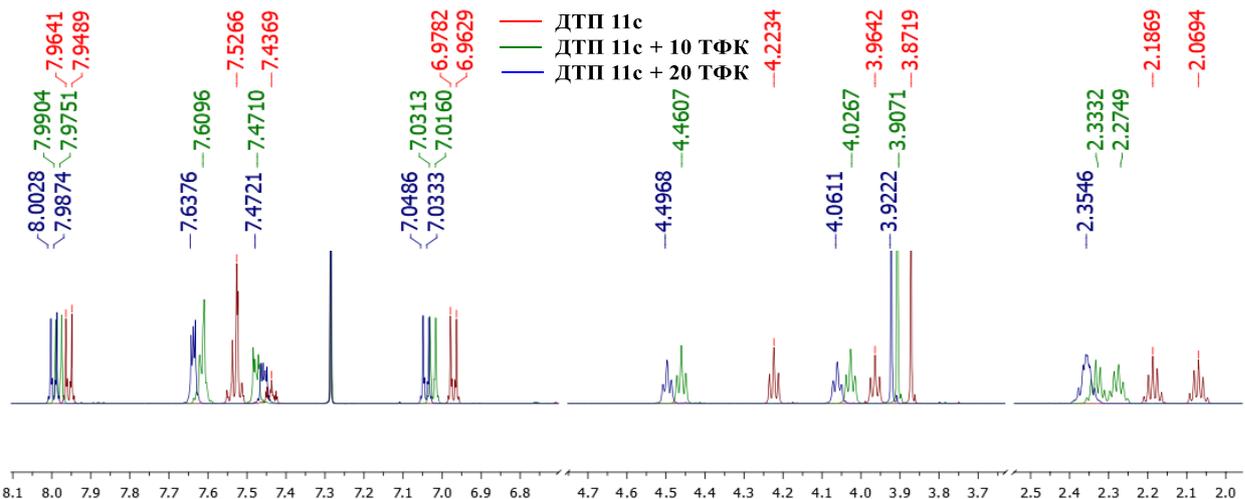


Рис. 2.13. Спектр ЯМР ^1H ДТП **11с** (CDCl_3 , 400 МГц) до (красный спектр) и после добавления 10 экв. (зеленый спектр) и 20 экв. (синий спектр) ТФК.

Известно, что 2-арилтриазолы практически не реагируют на изменение кислотности среды [130]. Мы изучили спектры ЯМР ^1H триазола **A1** при добавлении ТФК (Рис. 2.14; Приложение 2, Рис. 5, Табл. 7).

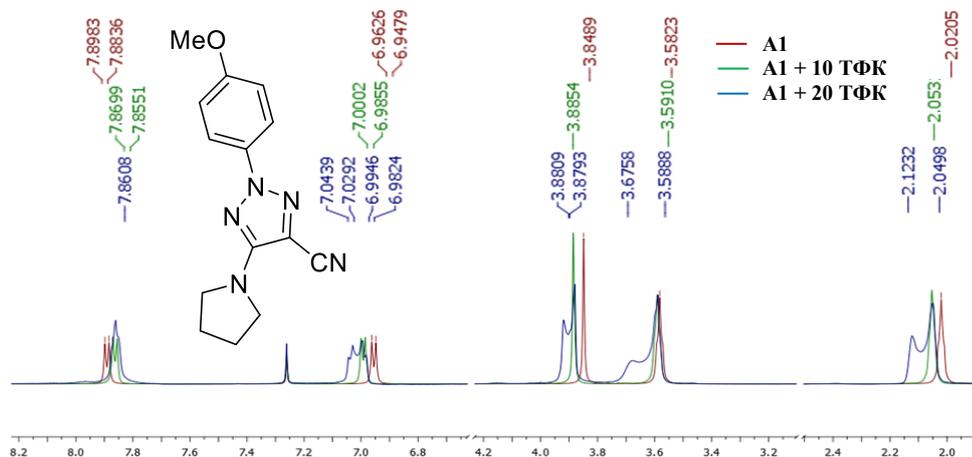


Рис. 2.14. Спектр ЯМР ^1H ДТП **A1** (CDCl_3 , 400 МГц) до (красный спектр) и после добавления 10 экв. (зеленый спектр) и 20 экв. (синий спектр) ТФК.

При добавлении 10 экв. ТФК наблюдались незначительные изменения в положении сигналов ароматического цикла в спектре ЯМР ^1H триазола **A1**. Таким образом, чувствительность ДТП к кислотам можно объяснить в основном присутствием в их молекуле пиридинового и *трет*-циклоалкиламинного фрагментов, обуславливающих основные свойства этих соединений.

Мы изучили реакцию соединения **11c** на пары легколетучих кислот (HCl) и оснований (ТЭА) в твердом состоянии. Порошок ДТП **11c** имеет слабую синюю флуоресценцию (Табл. 2.11, строка 11). При обработке пробы порошка **11c** парами HCl в течение 5 минут (Рис. 2.13) интенсивность флуоресценции увеличивается до $QY = 7\%$, а полоса испускания смещается с 422 нм до 477 нм.

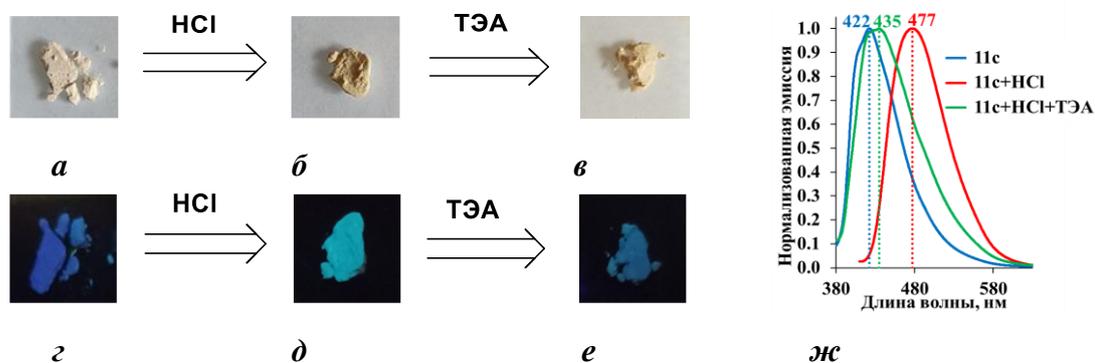


Рис. 2.15. Фотографии твердых образцов **11c** (а, б, в) при дневном освещении и (z, д, е) при УФ-облучении (365 нм): (а, z) образец ДТП до обработки парами HCl ; (б, д) после обработки парами HCl ; (в, е) после обработки парами ТЭА. (ж) Спектры эмиссии твердых образцов **11c** после последовательного выдерживания в парах HCl и ТЭА.

Кроме того, при последующем воздействии паров ТЭА цвет образца становится практически идентичным первоначальному. Таким образом, образец ДТП **11с** показал возможность многократного взаимодействия с парами кислоты и основания и может найти применение в качестве сенсора для обнаружения протонных кислот как в растворе, так и в газообразном состоянии.

2.1.7 Фотофизические свойства гидроксипроизводных

1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-онов

Спектры поглощения и эмиссии гидроксипроизводных 1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5- (ОН-ДТП) **12а-г** и **13а,б** были зарегистрированы в ДМСО и EtOH (Рис. 2.16). В спектрах поглощения ОН-ДТП наблюдаются две или три широкие полосы поглощения, которые для некоторых соединений сливаются в один уширенный максимум. Длинноволновые максимумы в растворе ДМСО, расположены при $\lambda_{\text{abs}} = 296\text{--}356$ нм.

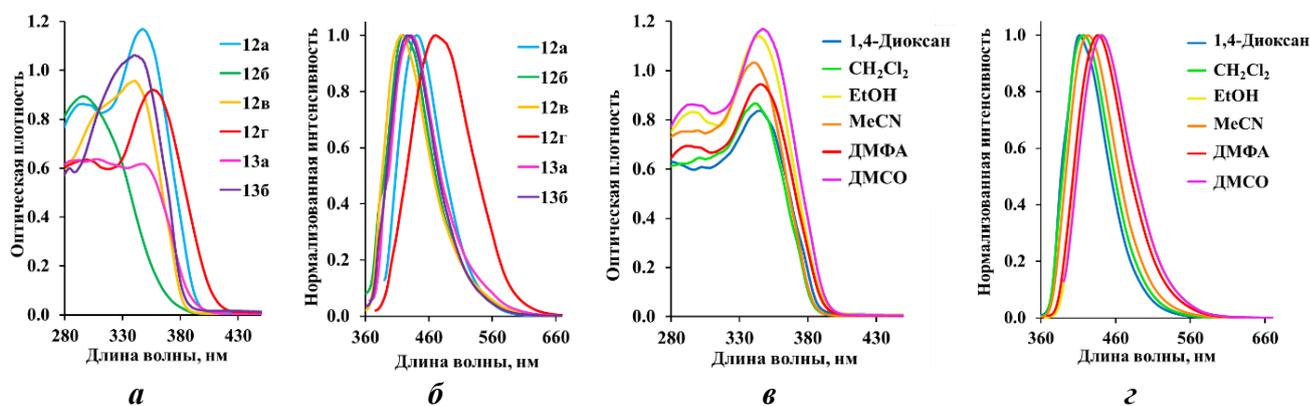


Рис. 2.16. Спектры (а) поглощения и (б) флуоресценции ОН-ДТП **12а-г** и **13а,б** в ДМСО; спектры (в) поглощения и (з) флуоресценции ОН-ДТП **12а** в разных растворителях (в концентрации 5×10^{-5} моль/л)

Молярные коэффициенты экстинкции изменяются в диапазоне $\varepsilon = 12900\text{--}24400$ $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ (Табл. 2.14), в зависимости от природы заместителей в ароматических фрагментах и строения *трет*-циклоалкиламиногруппы. Присутствие заместителя в *орто*-положении кольца **A** в соединении **12б** приводит к гипсохромному сдвигу максимума поглощения и слиянию всех полос поглощения в широкую полосу в более коротковолновой области (296 нм). Аналогичные закономерности наблюдаются и в растворах ОН-ДТП в EtOH. Положение полос поглощения и структура спектра при переходе от ДМСО к этиловому спирту не меняются.

Аналогично исходным соединениям (ДТП **11а-г**), для ОН-ДТП **12а** содержащего ОН-заместитель в *пара*-положении кольца **A** и электроноакцепторную CF₃ группу в *пара*-положении кольца **B** наблюдается более высокие значения QY. ОН-Производные **12а-г** и **13а,б**, в отличие от исходных ДТП **11**, не наблюдается увеличение флуоресценции в

растворах EtOH. Кроме того, они менее растворимы в органических растворителях и не растворяются в бензоле. Максимумы испускания соединений незначительно смещены в красную область относительно исходных ДТП (для **12а-г** и **13а,б** 411–471 нм и для **11** 408–462 нм). Наибольший сдвиг в длинноволновую область наблюдается для соединения **12г**, содержащего две гидроксигруппы в 3 и 4 положениях ароматического кольца **A** ($\lambda_{em} = 462$ нм). Эффективность флуоресценции для ОН-ДТП **12г** значительно меньше ($QY = 1\%$), по сравнению с ДТП **12а**, содержащим гидроксигруппу в *n*-положении этого цикла ($QY = 40\%$).

Таблица 2.14

Данные спектров поглощения и испускания соединений **12а-г** и **13а,б**

№, п/п	Соединение	Растворитель	λ_{abs}^a , нм	ε , $M^{-1} \cdot cm^{-1}$	λ_{em}^a , нм	QY^b , %	SS , nm/cm^{-1}
1	12а	1,4-Диоксан	345	16800	411	9	66/4654
2		CH ₂ Cl ₂	341	17400	417	17	76/5344
3		EtOH	345	23700	440	10	95/6258
4		MeCN	339	20600	423	29	84/5857
5		DMFA	347	18900	436	37	89/5882
6		DMCO	347	24400	441	40	94/6143
7	12б	EtOH	298	17700	416	<1	93/6921 ^б
8		DMCO	296	18600	419	<1	96/7093 ^б
9	12в	EtOH	334	21000	414	<1	80/5786
10		DMCO	340	20000	416	<1	76/6903
11	12г	EtOH	353	18800	472	<1	119/7142
12		DMCO	356	18800	472	1	116/6903
13	13а	EtOH	342	13100	430	<1	88/5984
14		DMCO	347	12900	432	<1	85/5670
15	13б	EtOH	342	13100	430	<1	88/5984
16		DMCO	341	22100	416	<1	75/5287

^a – $c = 5 \times 10^{-5}$; ^б – Относительный квантовый выход определен при использовании в качестве стандарта раствора хинин сульфата ($QY = 0,54$) в 0,1 М H₂SO₄; ^б – сдвиг Стокса рассчитан относительно максимума возбуждения (323 нм)

Флуоресцентные свойства ДТП **12а** были изучены в растворителях с разной полярностью (Рис. 2.16в, г). Положение максимума поглощения практически не зависит от природы растворителя, однако при увеличении полярности растворителя от 1,4-диоксана к ДМСО происходит увеличение молярного коэффициента экстинкции от 16800 до 24400 $M^{-1} \text{ см}^{-1}$. Положение максимума эмиссии ОН-ДТП **12а** более чувствительно к изменению природы растворителя. Наблюдается батохромный сдвиг полосы испускания от 411 нм в 1,4-диоксане до 441 нм в ДМСО. Значения квантового выхода резко увеличиваются в полярных растворителях от 9% в диоксане до 40% в ДМСО. Исключение составляет раствор ОН-ДТП **12а** в этаноле, свойства которого отличаются значительно: максимум эмиссии смещен до 440 нм, а квантовый выход равен 10%.

Ионизирующиеся функциональные группы в соединениях **12а-г** и **13а,б** способны оказывать влияние на фотофизические свойства флуорофоров при взаимодействии с микроокружением или такими аналитами, как кислоты или щелочи. Предварительное исследование показало отсутствие влияния кислот на оптические свойства растворов ОН-ДТП в ДМСО. Поэтому для дальнейшего рассмотрения использовали только ТФК. Спектральные характеристики поглощения и испускания ОН-ДТП **12а-г** и **13а,б** в присутствии различных органических оснований, щелочей и ТФК объединены в Табл. 2.15.

Таблица 2.15

Фотофизические свойства соединений **12а-г**, **13а,б** ($c = 5 \times 10^{-6}$ М) в ДМСО до и после добавления 500 экв. ТФК или КОН (5% раствор в воде)

№, п/п	Соединение	Кислота/щелочь	λ_{abs} , нм	λ_{em} , нм	QY ^a , %	SS, нм/см ⁻¹
1	12а	-	347	441	40	94/6143
2		ТФК	347	441	18	94/6143
3		КОН	375	498	20	123/6586
4	12б	-	296	419	<1	123/9917
5		ТФК	326	408	1	82/6165
6		КОН	364	503	8	139/7592
7	12в	-	340	416	1	76/6903
8		ТФК	331	414	1	83/6057
9		КОН	360	500	6	140/7778
10	12г	-	356	472	1	116/6903
11		ТФК	360	450	1	90/5556
12		КОН	418	530	1	110/5056
13	13а	-	347	432	1	85/5670
14		ТФК	347	420	1	74/5092
15		КОН	423	500	<1	77/3641
16	13б	-	341	416	<1	75/5287
17		ТФК	339	404	<1	65/4746
18		КОН	492	585	<1	93/3231

^a – Относительный квантовый выход определен при использовании в качестве стандарта раствора хинин сульфата (QY = 0,54) в 0,1 М Н₂SO₄.

Анализ данных Табл. 2.16 показал, что добавление КОН (5% водный раствор) вызывает батохромное смещение максимумов поглощения и испускания на 20-121 и 22-169 нм соответственно. Добавление ТФК не изменяет положения максимумов поглощения и испускания, за исключением ОН-ДТП **12б**, полоса поглощения которого смещена батохромно на 30 нм, а максимумы эмиссии смещены на 11 нм. Добавление раствора КОН привело к резким изменениям фотофизических свойств ОН-ДТП **12а-г**, **13-а,б**. Для максимумов эмиссии наблюдается батохромный сдвиг флуоресценции на 57–169 нм, сопровождающийся падением квантового выхода для большинства ОН-ДТП, за

исключением **12б** и **12в**. ДТП **12б** и **12в** показали значительное увеличение QY с <1 и 1% (в чистом ДМСО) до 8 и 6% соответственно. Такое влияние на спектры флуоресценции является важным свойством, которое очень полезно для использования флуорофоров в качестве сенсоров. Эти результаты вдохновили нас на исследование влияния различных оснований на фотофизические свойства ОН-ДТП **12б** (Рис. 2.17).

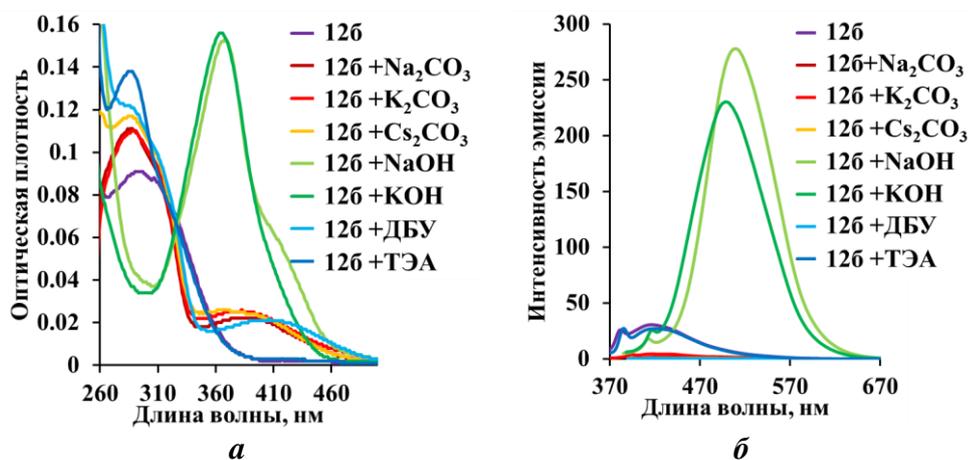


Рис. 2.17. Спектры (а) УФ и (б) эмиссии ОН-ДТП **12б** после добавления различных оснований (для абсорбции и эмиссии $c = 5 \times 10^{-6}$ М).

Полученные данные указывают на значительное влияние природы оснований как на поглощение, так и на эмиссию ОН-ДТП **12б**. Максимумы поглощения и флуоресценции были смещены в длинноволновую область на $68-110$ нм и $19-62$ нм, соответственно. Действие ТЭА отличается от общей тенденции и приводит к незначительному смещению в синюю область (4 нм) (Рис. 2.17). Наиболее эффективным оказалось действие щелочей (NaOH и KOH), добавление которых к раствору ОН-ДТП **12б** в ДМСО привело к сильному красному сдвигу ($61-62$ нм) и значительному (в $6-7$ раз) увеличению квантового выхода. Изменение цвета эмиссии до зеленого и батохромный сдвиг наблюдаются для раствора **12б** уже после добавления 50 экв. раствора NaOH, при дальнейшем добавлении щелочи цвет эмиссии становится зелено-желтым (Рис. 2.18).

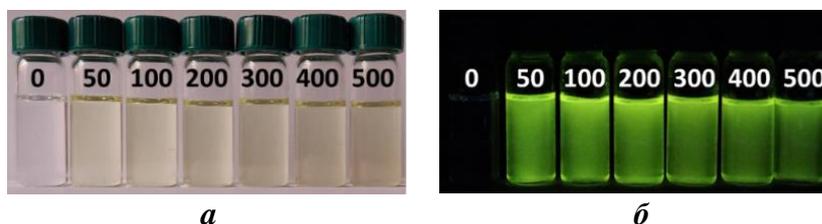


Рис. 2.18. Титрование раствора ОН-ДТП **12б** в ДМСО, 5% раствором NaOH. Фотографии при (а) дневном освещении и (б) УФ-облучении.

Изменения в спектрах поглощения и излучения ОН-ДТП **12в** под действием NaOH были изучены более детально (Рис. 2.19). Если для ОН-ДТП **12в** в растворе ДМСО ($c = 5 \times 10^{-6}$ М) флуоресценция практически отсутствовала, то добавление NaOH вызвало появление

нового максимума флуоресценции при 504 нм (Рис. 2.19б), интенсивность которого резко возрастала с увеличением количества NaOH и достигала максимума при 300 экв. В спектре поглощения **12в** также наблюдалось появление нового максимума при 395 нм, уже при добавлении 25 экв. раствора NaOH. Последующее добавление новых порций раствора NaOH привело к увеличению интенсивности этого максимума и одновременному появлению еще одного максимума при 368 нм. В спектрах поглощения регистрируются изобестические точки при 325 и 425 нм, что свидетельствует о существовании равновесия между компонентами смеси.

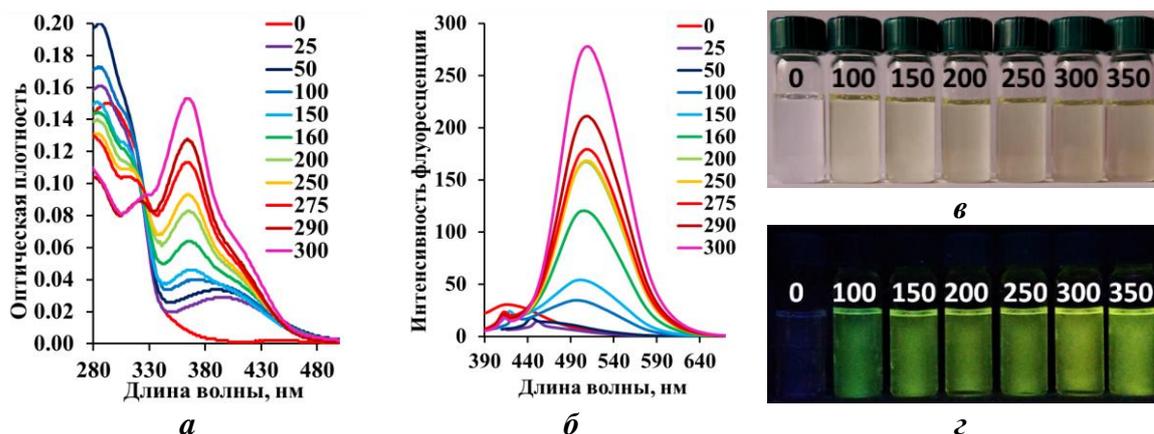


Рис. 2.19. Изменение спектров (а) поглощения и (б) эмиссии растворов ОН-ДТП **12в** в ДМСО при титровании водным раствором NaOH. Фотографии растворов **12в** в ДМСО при увеличении добавленного количества NaOH (в) дневное освещение и (г) облучение ($\lambda=365$ нм).

Таким образом, было обнаружено, что ионизация ОН-ДТП **12в** в щелочной среде приводит к сильному батохромному смещению длинноволновых максимумов и усилению интенсивности как в спектрах поглощения, так и в спектрах испускания [131].

2.1.8 Исследование поведения 2-арил-1,2,3-триазоло[4,5-d]пиримидин-5-онов в биологических средах

Изучение поведения ДТП в биологических средах проводили на клетках HeLa с помощью конфокального лазерного сканирующего микроскопа³ (КЛСМ) по стандартной методике (Приложение 3) [132]. Клетки HeLa, окрашенные ДТП **11б**, ярко флуоресцировали при возбуждении светом с $\lambda_{\text{возб}} = 405$ нм и значительно менее интенсивно при возбуждении $\lambda_{\text{возб}} = 488$ нм. Интенсивность эмиссии после возбуждения на длине волны 405 нм была достаточной для получения качественного изображения. Краситель равномерно окрашивал клетки, накапливаясь внутри лизосом (Рис. 2.20). Фоновая флуоресценция питательной среды после отмывки отсутствовала.

³ Биологические исследования проведены м.н.с. Мининым А.С. в институте ИИФ УрО РАН

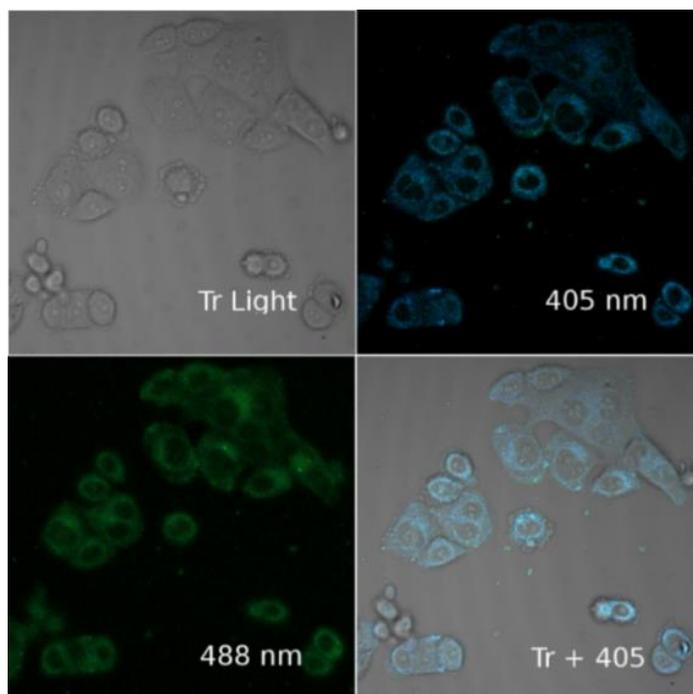


Рис. 2.20. Изображения клеток HeLa, инкубированных с ДТП **116** ($c = 1 \times 10^{-6}$ М) в фосфатно-солевом буфере в течение 0,5 ч при 37° С при возбуждении $\lambda_{\text{ex}} = 405$ нм и $\lambda_{\text{ex}} = 488$, полученные на конфокальном лазерном сканирующем микроскопе LSM-710, Carl Zeiss, с многоканальным детектором QUASAR.

В результате проведенных исследований был разработан технологичный (однореакторный) метод синтеза и получена серия новых синих и сине-зеленых флуорофоров на основе дигидротриазолопиримидина с настраиваемыми характеристиками поглощения и эмиссии, а также достаточно интенсивной флуоресценцией в кристаллическом состоянии. Объединение 2-арил-1,2,3-триазольного цикла и 1,4-дигидропиримидинового в одной молекуле приводит к изменению фотофизических свойств полученного гибрида по сравнению с моноциклическими 2-арилтриазолами: 1) смещению полосы поглощения в длинноволновую область до 401 нм (Табл. 2.7, Схема 1.1); 2) увеличению интенсивности поглощения в смеси ДМСО-вода (АИЕЕ-эффект), все это обеспечило возможность использования (ДТП **116**) в биологических системах; 3) 2,4-Дигидро-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидиновый цикл, а также введение ионизирующейся Nme_2 -группы увеличило восприимчивость полученных соединений к кислотам как в растворах, так и в кристаллическом состоянии; 4) Гидроксипроизводные ДТП **126,в** показали редкий вариант отклика на микроокружение – сильный батохромный сдвиг и усиление зеленой флуоресценции в щелочных средах.

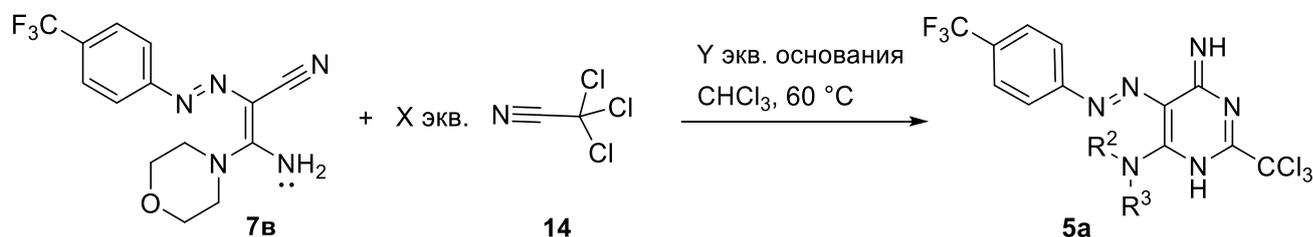
2.2 Синтез и свойства 1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидинов

Для создания производных 1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидинов **2** из 5-арилазо-6-аминопиримидинов **5** (Схема 2.1) на первой стадии при формировании пиримидинового цикла из арилгидразоацетамидинов в качестве циклизующего реагента был использован трихлорацетонитрил (ТХА). ТХА является перспективным соединением. Он используется в качестве электрофильного реагента в различных органических реакциях, включая различные типы гетероциклизации [133]. Введение CCl_3 фрагмента является рациональным элементом дизайна новых гетероциклических производных. Соединения с ди- или трихлорметильными группами присутствуют во многих синтетических биоактивных продуктах, фармацевтических препаратах и пестицидах [134-144]. В активности этих соединений полихлорметильные заместители играют ключевую роль. Хлорсодержащие группы могут быть превращены в amino-, гидрокси- или карбоксильные группы [134-136, 145-152]. 3,5-Дихлор-4,6-диметокси-2-(трихлорметил)пиридин (пенкломедин) и производные 2-(трихлорметил)пиримидина привлекли внимание благодаря противоопухолевым свойствам, особенно в отношении клеток карциномы молочной железы человека МХ-1 [153, 154].

2.2.1 Синтез 5-арилазо-6-аминопиримидинов

Известно, что ТХА можно использовать в качестве бифункционального реагента для получения 3,6-дигидропиримидинов в результате двух последовательных стадий присоединения/циклизации [109]. В этом исследовании при нагревании реагентов в этаноле с избытком ТЭА и ТХА были получены три соединения **5** с выходом 42-70%. Однако при воспроизведении описанной процедуры, оказалось, что в предложенных условиях реакция протекает длительное время и продукт **5a** образуется с низким выходом (Схема 2.9, Табл. 2.16, строка 1).

Схема 2.9



Мы провели оптимизацию условий этой реакции варьируя растворитель, основание и соотношение реагентов на примере соединения **7b** (Схема 2.9, Табл. 2.16). В результате проведенного исследования было показано, что при двухкратном избытке ДБУ в CHCl_3 или в толуоле реакция проходит быстро и с хорошим выходом (Табл. 2.16, строка 9).

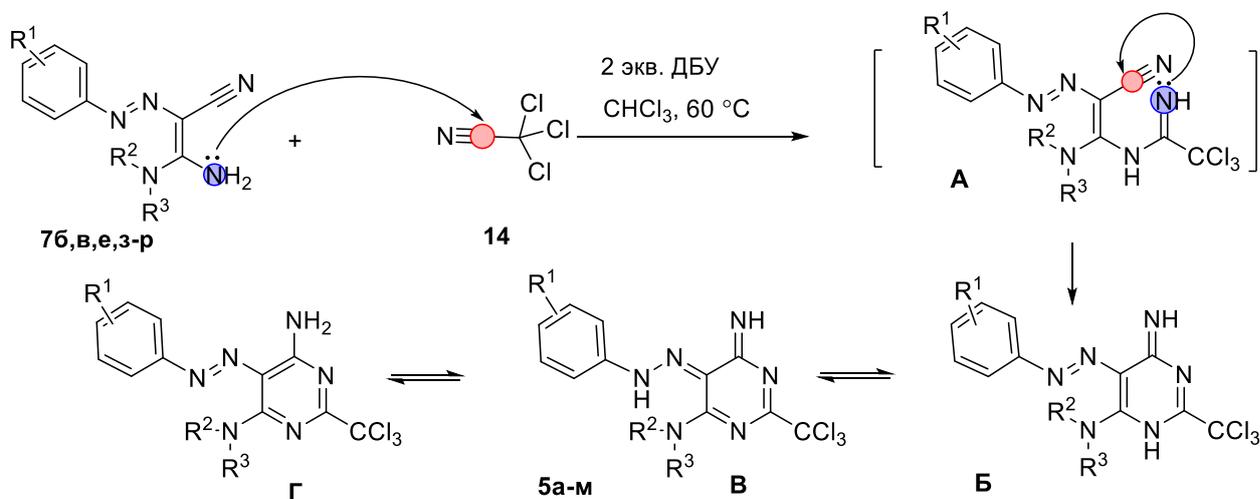
Оптимизация условий реакции арилгидразонацетамидина **7в** с трихлорацетонитрилом **14**.

№, п/п	X, экв. ТХА	Основание	Y, экв. основания	Растворитель	Время, ч	Выход ^a (%)
1	1,1	ТЭА	1,5	EtOH	5,0	51
2	1,1	ДИЭА	1,5	EtOH	5,0	35
3	1,1	ДБУ	1,5	EtOH	5,0	34
4	1,1	ТЭА	1,5	CHCl ₃	5,0	следы
5	1,1	ДИЭА	1,5	CHCl ₃	5,0	следы
6	1,1	ДБУ	1,5	CHCl ₃	5,0 ^б	53
7	1,1	ДБУ	2,0	CHCl ₃	5,0 ^б	60
8	2,0	ДБУ	1,0	CHCl ₃	1,0	66
9	2,0	ДБУ	2,0	CHCl ₃	0,5	73
10	2,0	ДБУ	2,0	EtOH	5,0 ^б	57
11	2,0	ДБУ	2,0	DMF	5,0 ^б	50
12	2,0	ДБУ	2,0	Толуол	0,5	65

^a – Выход после выделения и очистки. ^б – Исходное вещество прореагировало не полностью (ТСХ).

Оптимальные условия (Табл. 2.16, строка 9) были использованы для получения новых 5-арилазо-4,6-диамино-2-(трихлорметил)-пиримидинов **5а–м** с различными заместителями в ароматическом цикле и типом аминогруппы у атома С4 пиримидина (Схема 2.10, Табл. 2.17).

Схема 2.10



7б: R ¹ = 4-OMe	NR ² R ³ = Morpholin-4-yl	7л: R ¹ = H	NR ² R ³ = Morpholin-4-yl
7в: R ¹ = 4-CF ₃	NR ² R ³ = Morpholin-4-yl	7м: R ¹ = 4-CN	NR ² R ³ = Morpholin-4-yl
7е: R ¹ = 2-OMe	NR ² R ³ = Morpholin-4-yl	7н: R ¹ = 4-NO ₂	NR ² R ³ = Morpholin-4-yl
7з: R ¹ = 4-OMe	NR ² R ³ = Piperidine-4-yl	7о: R ¹ = 4-OMe	NR ² R ³ = NMe ₂
7и: R ¹ = 4-OMe	NR ² R ³ = Pyrrolidine-4-yl	7п: R ¹ = 4-CN	NR ² R ³ = NMe ₂
7к: R ¹ = 4-NMe ₂	NR ² R ³ = Morpholin-4-yl	7р: R ¹ = 4-OMe	NR ² R ³ = NH ₂

Строение арилазоаминопиримидинов **5а–м** было подтверждено данными спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C ИК-спектроскопии и масс-спектрами высокого разрешения. Величина изотопного пика M+2, а также точная масса, показали, что эти соединения содержат три атома хлора.

Время конверсии соединений **7а–в,д,е,к,л-м** и выход пиримидинов **5а–м**.

п/п	Реакция	Соединение	R ¹	NR ² R ³	Время, ч	Выход ^а , %
1	7в+14	5а	4-CF ₃	Morpholin-4-yl	0,5	73
2	7к+14	5б	4-NMe ₂	Morpholin-4-yl	1,0	75
3	7б+14	5в	4-OMe	Morpholin-4-yl	0,8	66
4	7л+14	5г	H	Morpholin-4-yl	1,0	75
5	7м+14	5д	4-CN	Morpholin-4-yl	1,0	77
6	7н+14	5е	4-NO ₂	Morpholin-4-yl	2,0	79
7	7е+14	5ж	2-OMe	Morpholin-4-yl	1,5	70
8	7и+14	5з	4-OMe	Pyrrolidin-1-yl	1,3	64
9	7з+14	5и	4-OMe	Piperidin-1-yl	1,0	64
10	7о+14	5к	4-OMe	NMe ₂	1,0	61
11	7п+14	5л	4-CN	NMe ₂	1,0	78
12	7р+14	5м	4-OMe	NH ₂	3,0	76

^а – Выход после выделения и очистки.

В спектрах ЯМР ¹H два атома водорода NH проявляются в виде широких синглетов при 8,91 и 9,92 м.д. (Рис. 2.21), а сигнал атома углерода CCl₃-группы в спектрах ¹³C находится при 90,0 м.д. В спектрах ЯМР ¹H арилазоаминопиримидинов **5а-м** имеется один набор сигналов протонсодержащих групп, хотя для этих соединений возможно образование нескольких таутомеров.

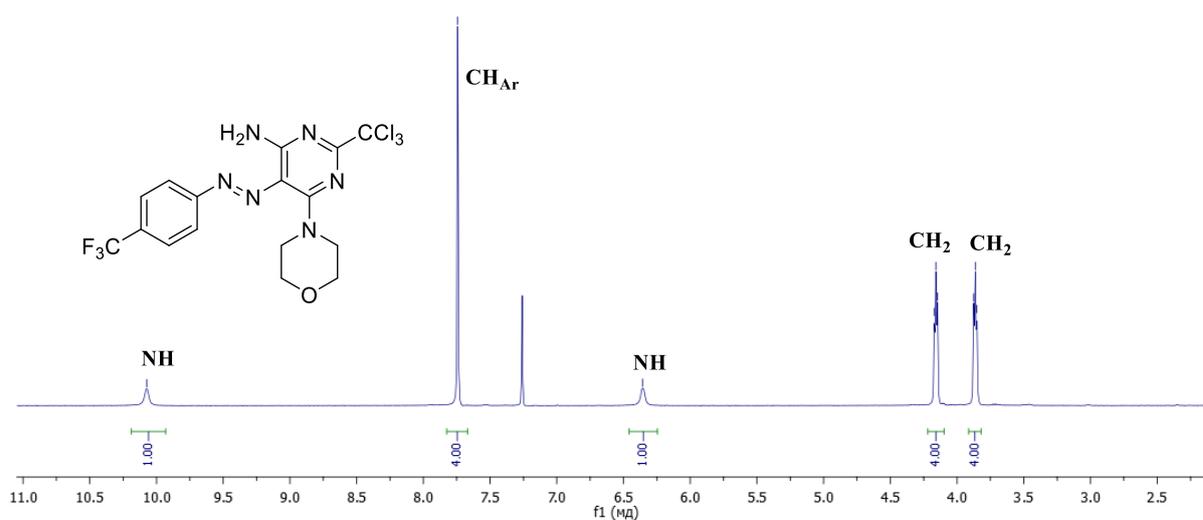


Рис. 2.21. Спектр ЯМР ¹H соединения **5а** (CDCl₃, 400 МГц)

Подтверждение строения соединений **5а-м** и особенностей их структуры было сделано с помощью данных РСА кристалла пиримидина **5в** (Рис. 2.22), выращенного из разбавленного раствора в CDCl₃. Как видно из Рис. 2.22, соединение **5в** существует в виде 5-азо-4-амино-таутомера Г, в котором один из атомов водорода участвует в образовании водородной связи. Это вызывает смещение его сигнала в спектрах ЯМР ¹H в слабое поле.

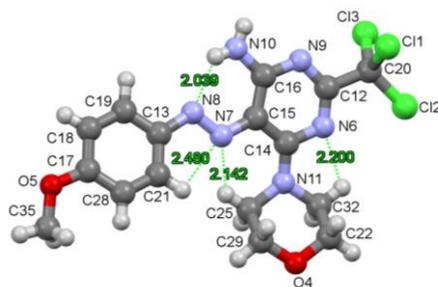


Рис. 2.22. Структура пиримидина **5b** по данным PCA ($R_{vdw}(NH) = 2.7 \text{ \AA}$. $l_{C12-C20} = 1.534 \text{ \AA}$, $l_{C20-C11} = 1.775 \text{ \AA}$, $l_{C20-C12} = 1.756 \text{ \AA}$, $l_{C20-C13} = 1.774 \text{ \AA}$, $l_{N9-C13} = 3.02 \text{ \AA}$, $l_{N6-C12} = 2.847 \text{ \AA}$, $R_{vdw}(N-Cl) = 3.3 \text{ \AA}$).

2.2.2 Синтез 2-арил-1,2,3-триазоло[4,5-d]пиримидинов

Анализ литературных данных позволил определить набор окислителей, катализаторов, а также растворители для проведения окислительной циклизации арилазоаминопиримидинов **5** [51, 108, 112, 132]. Оптимизация проводилась на примере соединения **5a** (Схема 2.11, Табл. 2.18).

Схема 2.11

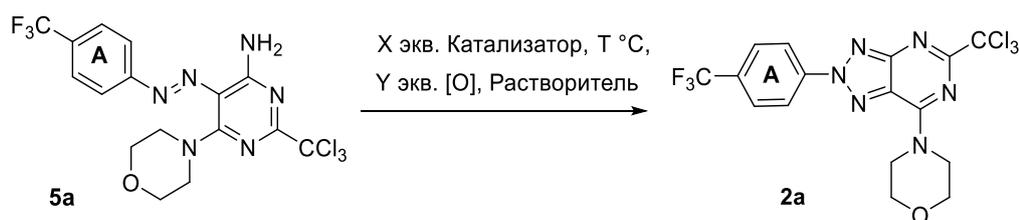


Таблица 2.18

Оптимизация условий реакции окислительной циклизации арилазоаминопиримидина **5a**

№, п/п	Катализатор	X, экв.	[O]	Y, экв.	Растворитель	Время, ч	Выход, ^a %
1	Cu(OAc) ₂	1,0	K ₂ S ₂ O ₈	1,0	MeCN	2,0	78
2	Cu(OAc) ₂	1,0	K ₂ S ₂ O ₈	1,0	Пиридин	5,0	следы
3	Cu(OAc) ₂	1,0	Воздух	-	MeCN	5,0	54
4	Cu(OAc) ₂	1,0	Na ₂ BO ₃ ·4H ₂ O	1,0	MeCN	3,0	65
5	-	-	K ₂ S ₂ O ₈	1,0	MeCN	5,0	- ^b
6	-	-	NBS	3,0	MeCN	1,5	65
7	-	-	PhI(OAc) ₂	1,5	MeCN	1,5	70
8	Cu(OAc) ₂	0,1	K ₂ S ₂ O ₈	1,0	MeCN	5,0	следы
9	Cu(OAc) ₂	2,0	Воздух	-	MeCN	4,0	60

^a – Выход после выделения и очистки. ^b – Не наблюдалось образование продукта (ТСХ).

В результате серии экспериментов было установлено, что добавление K₂S₂O₈ в качестве дополнительного источника активного кислорода и Cu(OAc)₂ как катализатора является наиболее эффективной комбинацией реагентов для проведения реакции окисления арилазоаминопиримидинов **5** (Табл. 2.18, строка 1). Хотя окисление PhI(OAc)₂ в ацетонитриле привело к хорошему выходу (Табл. 2.18, строка 7) и сопровождалось

достаточно простой процедурой выделения продукта, высокая стоимость этого реагента не позволяет включить его в список рекомендуемых окислителей. Разработанный нами метод был использован для получения серии 2-арил-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидинов (АТП) **2а-м** (Схема 2.12, Табл. 2.19).

Схема 2.12

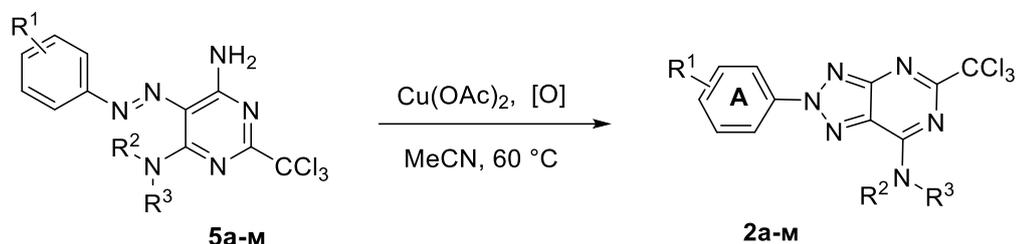


Таблица 2.19

Выход 2-арил-5-(трихлорметил)-2*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидинов **2а-м** и время окислительной циклизации арилазоаминопиримидинов **5а-м**

№, п/п	Реакция	Соединение	R ¹	NR ² R ³	Выход ^a , %	Время, ч
1	5а	2а	4-CF ₃	Morpholin-4-yl	78	2,0
2	5б	2б	4-NMe ₂	Morpholin-4-yl	74	2,0
3	5в	2в	4-OMe	Morpholin-4-yl	78	3,0
4	5г	2г	H	Morpholin-4-yl	77	3,0
5	5д	2д	4-CN	Morpholin-4-yl	81	2,0
6	5е	2е	4-NO ₂	Morpholin-4-yl	80	2,0
7	5ж	2ж	2-OMe	Morpholin-4-yl	79	1,5
8	5з	2з	4-OMe	Pyrrolidin-1-yl	80	1,3
9	5и	2и	4-OMe	Piperidin-1-yl	89	3,3
10	5к	2к	4-OMe	NMe ₂	83	1,0
11	5л	2л	4-CN	NMe ₂	78	1,0
12	5м	2м	4-OMe	NH ₂	78	3,0

^a – Выход после выделения и очистки.

Структура полученных АТП **2а-н** была подтверждена данными ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии, а также данными масс-спектропии высокого разрешения.

Данные РСА кристалла АТП **2в**, полученного в смеси ДМФА : EtOH (1 : 3), подтвердили структуру полученного соединения (Рис. 2.23).

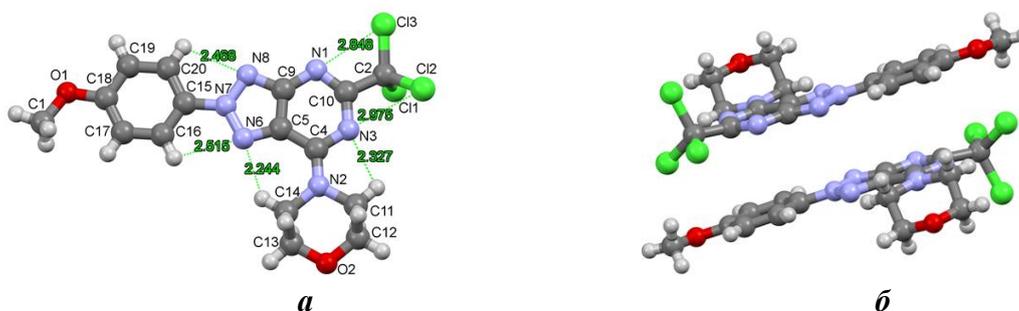


Рис. 2.23. (а) Структура триазолопиримидина **2в** по данным РСА; (б) Ячейка кристаллической решетки ($R_{vdw}(N-H) = 2.7 \text{ \AA}$, $R_{vdw}(N-Cl) = 3.3 \text{ \AA}$, $l_{C2-C11} = 1.805 \text{ \AA}$, $l_{C2-C12} = 1.748 \text{ \AA}$, $l_{C2-C13} = 1.749 \text{ \AA}$, $l_{C10-C2} = 1.529 \text{ \AA}$).

Анализ данных РСА показал образование нескольких внутримолекулярных водородных связей и формирование слабых взаимодействий между атомами азота пиримидинового цикла и атомами хлора CCl_3 группы. По-видимому, образование этих связей приводит к уменьшению длины связей C2-C13 (1,749 Å) и C2-C12 (1,748 Å) по сравнению с длиной связи C2-C11 (1,805 Å) и связи C10-C2 (1,529 Å). Ароматический цикл и гетероциклический остов молекулы триазолопиримидинов **2** копланарны. Ячейка кристаллической решетки включает две молекулы, расположенные друг над другом с противоположной ориентацией (Рис. 2.23б). Молекулы уложены стопками с расстоянием между ними примерно 3,364–3,710 Å.

Чтобы понять природу межмолекулярных и внутримолекулярных взаимодействий в кристаллической ячейке АТП **2в**, был проведен анализ межмолекулярных взаимодействий с помощью расчёта приведенного градиента электронной плотности (RDG) [113, 114] в основном состоянии. Для расчета использовалась модель димера **2в**, построенная по данным РСА. Местоположение, тип и сила взаимодействий, рассчитанные согласно методу RDG, представлены на цветной (сине-зелено-красной) шкале на Рис. 2.24.

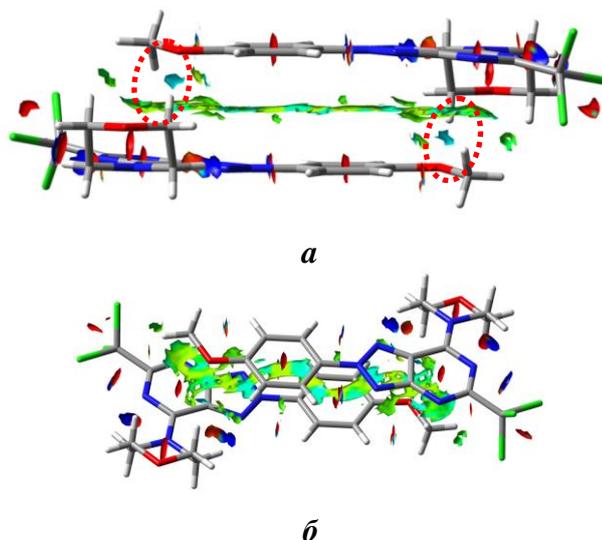


Рис. 2.24. Изображение изоповерхностей слабых взаимодействий (0.5 а.е. и цветовая градация от $-0.012 \text{ а.е.} < \text{sign}(\lambda_2) \rho(r) < +0.012 \text{ а.е.}$) для димера кристалла **2в**. Цвета изоповерхностей: красный (сильное отталкивание), жёлто-зелёный (слабое отталкивание), бирюзовый (слабые взаимодействия) и синий (сильные взаимодействия). Цвета для атомов: белый (H), серый (C), синий (N), красный (O), жёлтый (S), зелёный (Cl).

Наличие протяженных зеленых и бирюзовых фигур в виде ленты между двумя соседними молекулами подтвердило существование ван-дер-ваальсовых и других слабых электростатических взаимодействий. Молекулярные пары удерживаются вместе множеством коротких межатомных контактов, а также с помощью π - π взаимодействий между

ароматическими циклами. Интересной особенностью структуры является взаимодействие между протоном у β -атома углерода морфолиновой группы и лабильной парой электронов атома кислорода MeO-группы. Анализ методом RDG подтвердил образование электростатических межмолекулярных взаимодействий, выявленных по данным PCA.

2.2.3 Фотофизические свойства

2-арил-5-(трихлорметил)-2Н-1,2,3-триазоло[4,5-d]пиримидинов в растворах

АТП **2а-м** растворимы в хлороформе, хуже в ацетоне, ДМСО, ДМФА и ацетонитриле, не растворимы в гексане. Растворы этих соединений обладают сине-голубой флуоресценцией. Спектры поглощения и флуоресценции **2а-м** были измерены в CHCl_3 и ДМСО (Рис. 2.25 и Табл. 2.20). В спектрах поглощения АТП длинноволновые максимумы поглощения находятся при 337–397 и 331–402 нм в CHCl_3 и ДМСО, соответственно. Для исследуемых соединений характерны достаточно высокие молярные коэффициенты экстинкции $\epsilon \sim 16100\text{--}29600 \text{ M}^{-1}\cdot\text{см}^{-1}$ в CHCl_3 и $16700\text{--}26300 \text{ M}^{-1}\cdot\text{см}^{-1}$ в ДМСО. Максимумы испускания расположены в интервале 407–495 нм в CHCl_3 и 414–545 нм в ДМСО. В зависимости от заместителей и структурных фрагментов в молекуле соединений **2а-м** наблюдался значительный батохромный сдвиг длинноволновых максимумов как в CHCl_3 , так и в ДМСО. Квантовые выходы соединений **2а-м** изменялись от <1 до 11%. Сдвиг Стокса был достаточно большим и значительно увеличивался в ДМСО (до $\sim 8008 \text{ см}^{-1}$), что свидетельствует о том, что для АТП **2а-м** характерен эффект внутримолекулярного переноса заряда и положительная сольватохромия.

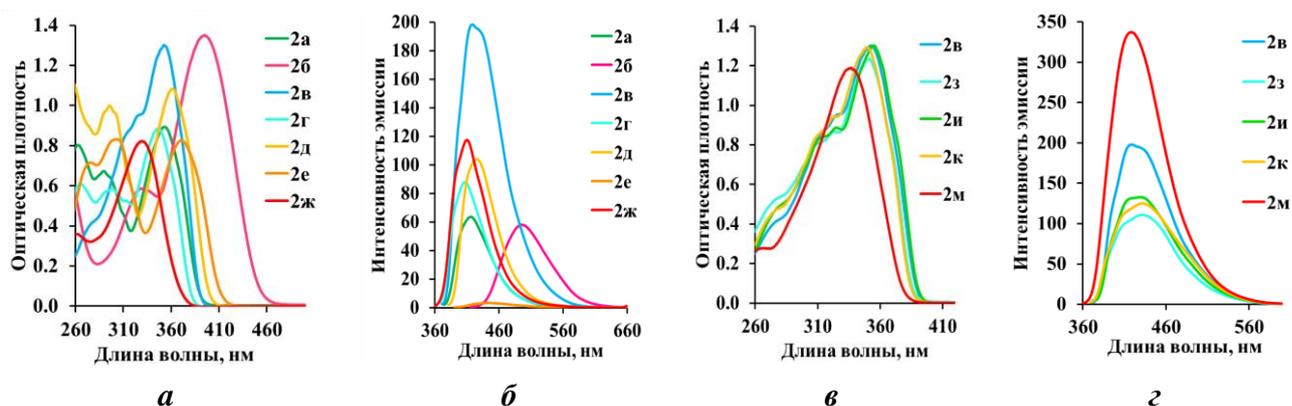


Рис. 2.25. Спектры (а,в) абсорбции и (б,г) флуоресценции (а,б) АТП **2а-ж**, (в,г) АТП **2в,з-к,м** в CHCl_3 ($c = 5 \times 10^{-5} \text{ M}$ для абсорбции и эмиссии).

Для проведения исследований в биологических средах флуорофоры должны быть растворимы в воде, в водном буферном растворе или в другом биосовместимом растворителе. Поэтому мы изучили поведение и оптические свойства АТП в смеси ДМСО : вода (1 : 9) (Табл. 2.20).

Фотофизические характеристики АТП **2а–м** в CHCl_3 , ДМСО и смеси ДМСО-вода^а ($c = 5 \times 10^{-5}$ М для поглощения и флуоресценции).

№, п/п	Соединение	Растворитель	λ_{abs} , нм	ϵ , $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$	λ_{em} , нм	QY ^б , %	SS, нм/см ⁻¹
1	2а	CHCl_3	353	17400	412	1 ^г	59/4057
2		ДМСО	265, 358	16400, 19200	436	<1 ^а	78/4997
3	2б	CHCl_3	329, 395	10600, 26300	495	5 ^в	100/5114
4		ДМСО	332, 402	11500, 26300	545	2 ^в	143/6527
5	2в	CHCl_3	352	25400	415	5 ^г	63/4313
6		ДМСО	357	24400	427	1 ^а	70/4592
7	2г	CHCl_3	347	19300	407	2 ^г	60/4248
8		ДМСО	292, 352	12700, 19300	419	<1 ^г	67/4543
9	2д	CHCl_3	296, 361	20900, 19300	425	2 ^а	64/4171
10		ДМСО	295, 364	18700, 20900	442	<1 ^а	78/4848
11	2е	CHCl_3	303, 371	16800, 16700	442	<1 ^а	71/4330
12		ДМСО	300, 376	19100, 19300	538	<1 ^а	162/8008
13	2ж	CHCl_3	329	16100	410	2 ^г	81/6005
14		ДМСО	331	20400	414	<1 ^г	83/6057
15	2з	CHCl_3	351	21300	419	3 ^г	68/4624
16		ДМСО	331	20400	414	1 ^г	74/6057
17	2и	CHCl_3	355	25300	414	4 ^г	59/4014
18		ДМСО	355	22700	429	1 ^а	65/4859
19	2к	CHCl_3	349	25100	433	4 ^а	84/5559
20		ДМСО	358	22800	423	1 ^а	69/4292
21		ДМСО-вода ^а	345	9500	465	1 ^а	120/7480
22	2л	CHCl_3	294, 359	18000, 19900	417	4 ^г	58/3874
23		ДМСО	293, 362	14400, 16800	436	<1 ^а	74/4689
24		ДМСО-вода ^а	353	9400	458	4 ^а	105/6495
25	2м	CHCl_3	267, 337	5600, 23800	418	8 ^г	81/5750
26		ДМСО	339	22500	433	11 ^а	94/6404
27		ДМСО-вода ^а	340	11400	453	6 ^д	113/7337

^а – Смесь ДМСО-вода (1:9); ^б – Квантовый выход рассчитан для растворов $c = 5 \times 10^{-6}$ М ^в – Абсолютный квантовый выход ^г – Относительный квантовый выход определен при использовании в качестве стандарта раствора антрацена (QY = 0,27) в EtOH. ^д – Относительный квантовый выход определен при использовании в качестве стандарта раствора хинин сульфата (QY = 0,54) в 0,1 М H_2SO_4 .

Оптические свойства АТП были изучены в смеси ДМСО-вода при концентрации растворов $c = 5 \times 10^{-6}$ М. В полученных спектральных данных не наблюдается отклонения кривых поглощения от нормального распределения, в растворах не происходит образование суспензий или агрегатов. Таким образом, даже при значительном избытке воды в смеси ДМСО-вода, полученные растворы могут быть использованы для спектральных исследований.

В спектрах поглощения АТП **2а–м** в смеси ДМСО-вода происходит небольшое смещение максимумов поглощения в коротковолновую область по сравнению с чистым ДМСО. Напротив, максимумы испускания смещены в длинноволновую область от 414 до 545 нм (Табл. 2.20, строки 21, 24 и 27). Изменения квантового выхода не имели

определенной зависимости от структуры исследуемых соединений: если в смеси ДМСО-вода квантовый выход АТР **2л** увеличился в 4 раза, то для соединения **2м** он уменьшился в 1,7 раза.

Сольватохромное поведение АТР **2к** было исследовано при использовании различных растворителей (Рис. 2.26 и Табл. 2.21). Полосы поглощения и испускания АТР **2к** незначительно смещались в красную область (Табл. 2.21, строки 1, 4 и 8) с увеличением полярности растворителя от 1,4-диоксана к ДМСО. Исключение составили растворы АТР **2к** в ацетонитриле и ацетоне, для которых наблюдались сильные батохромные сдвиги по сравнению с раствором в 1,4-диоксане (Табл. 2.21, строки 5 и 7). Примечательно, что квантовый выход флуоресценции АТР **2к** был выше в CHCl_3 и MeCN (Рис. 2.26; Табл. 2.21, строки 3 и 7).

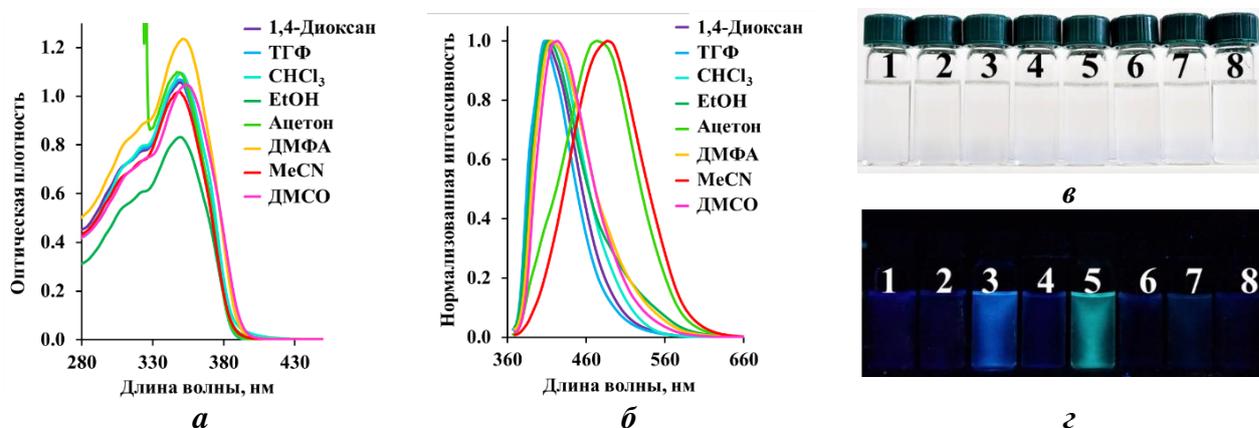


Рис. 2.26. Спектры (а) поглощения и (б) нормализованные спектры флуоресценции АТР **2к** в разных растворителях. $c = 5 \times 10^{-5}$ М. Фотографии растворов **2к** в разных растворителях (в) при дневном свете и (г) при УФ-облучении ($\lambda = 365$ нм). Растворители: 1: 1,4-диоксан; 2: ТГФ; 3: CHCl_3 ; 4: EtOH; 5: ацетон; 6: ДМФА; 7: MeCN; 8: ДМСО.

Таблица 2.21

Фотофизические свойства АТР **2к** в различных растворителях.

№, п/п	Растворитель	λ_{abs} , нм	ϵ , $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$	λ_{em} , нм	QY ^а , %	SS, нм/см ⁻¹
1	1,4-Диоксан	349	21100	410	3	61/4263
2	ТГФ	349	23000	408	2	59/4143
3	CHCl_3	349	21900	414	4	64/4417
4	EtOH	349	16700	412	2	63/4381
5	Ацетон	349	29000	474	1 ^б	126/7639
6	ДМФА	353	24700	416	1	63/4290
7	MeCN	348	20300	492	13 ^б	144/8410
8	ДМСО	358	22800	423	1	69/4292

^а – Относительный квантовый выход определен при использовании в качестве стандарта раствора антрацена (QY = 0.27) в EtOH. ^б – Относительный квантовый выход определен при использовании в качестве стандарта раствора хинин сульфата (QY = 0.54) в 0,1 М H_2SO_4 .

Для более глубокого понимания фотофизических свойств АТР были выполнены квантово-химические расчеты с помощью теории функционала плотности ((TD)-DFT) с

учетом эффектов растворителя (в рамках модели поляризуемого континуума) (детали вычислений приведены в Приложении 1, Рис. 6-8, Табл. 3-9). Оптимизация геометрии основного состояния АТП **2а-к, м** и расчет термодинамических характеристик позволили определить стабильные ротамеры (Приложение 1, Табл. 3) и их геометрию, которая была в дальнейшем использована при расчете других свойств как в основном, так и в возбужденном состоянии. Данные, полученные для АТП **2а-к, м** в основном состоянии (Приложение 1, Табл. 4-7), показали, что ароматический цикл отклоняется от плоскости триазолопиримидинового цикла на $\sim 12,7\text{--}50,9^\circ$. Максимальное отклонение ароматического цикла наблюдается для АТП **2ж**, содержащего *орто*-заместитель в ароматическом кольце ($R^1=2\text{-OMe}$) (Приложение 1, Табл. 4). Соединения **2а** и **2е** с электроакцепторными CF_3 - и NO_2 -группами в ароматическом кольце имеют более плоскую структуру (Приложение 1, Табл. 4, строки 4 и 6). Длина связи $\text{C}8\text{-N}2$ в АТП заметно короче, чем длина σ -связи того же типа $\text{C}7\text{-N}15$, примерно на 6%. Одна связь $\text{C-C}1$ короче других на $\sim 1.0\%$. При поглощении кванта света и последующей геометрической релаксации (Приложение 1, Табл. 5) произошли существенные изменения в геометрии молекул АТП. Ароматическое кольцо и центральный гетероцикл стали более копланарны, за исключением АТП **2ж**. Однако и для этого соединения отклонение ароматического цикла от плоскости гетероциклического остова уменьшилось в 2 раза до $11,0^\circ$. Связь $\text{C}8\text{-N}2$ стала короче и почти сравнялась по длине со связью $\text{C}7\text{-N}15$. Длина одной из связей $\text{C-C}1$ увеличилась на 1%; две другие связи $\text{C-C}1$ удлинились на 0,6%.

В структуре полученных соединений было зарегистрировано образование серии внутримолекулярных взаимодействий (Приложение 1, Табл. 6 и 7), как это наблюдалось ранее по данным РСА (Рис. 2.23). Помимо водородных связей, формируются слабые нековалентные взаимодействия с участием атомов N и Cl. Большинство этих взаимодействий усиливается при фотовозбуждении, что отражается в сокращении межатомных расстояний. Например, длины связей $\text{C}10\text{H-N}3$ и $\text{C}9\text{H-N}1$, которые объединяют ароматический и триазольный циклы, уменьшились на 2,3%. При этом водородные связи $\text{C}16\text{H-N}1$ и $\text{C}17\text{H-N}6$ между гетероциклическим ядром и α -H-атомами *трет*-циклоалкиламино- или *NH*-аминогрупп существенно не изменились.

Для АТП **2а-м** характерны большие значения силы осциллятора как при поглощении ($f_{01} = 0,7181\text{--}1,2146$) (Табл. 2.22), так и при эмиссии ($f_{10} = 0,8710\text{--}1,3061$). АТП **2а-м**, имеющие электронодонорный заместитель в ароматическом фрагменте, обладают наибольшими значениями силы осциллятора ($f > 1$). Электрический дипольный момент АТП **2а-м** принимает значения от 6,3 до 11,9 Д в основном состоянии и увеличивается в возбужденных состояниях. Самый большой дипольный момент имеет АТП **2б** с

электронодонорной NMe₂-группой в ароматическом фрагменте, а самый низкий - АТП **2е** и **2д** с электроноакцепторными заместителями NO₂ и CN, соответственно. Полярность молекул АТП увеличивалась в 1,1–1,8 раза при возбуждении и затем незначительно изменялась при релаксации. При поглощении преимущественно происходят переходы ВЗМО→НСМО.

Таблица 2.22

Расчетные величины параметров поглощения и эмиссии^a АТП **2а-к, м** в ССl₃.

№ п/п	Соединение	λ_{01} , нм	f_{01}	$c_{Н-Л}$	μ_0 , D	$\theta_{0,1v}$, °	λ_{10} , нм	f_{10}	$c_{Л-Н}$	μ_{1v} , D	μ_{1r} , D	$\theta_{0,1r}$, °
1	2а	355	0,8784	0,6733	7,6	110,8	414	0,871	0,6839	9,4	8,9	82,3
2	2б	397	1,2146	0,6534	11,9	130,0	488	1,3061	-0,6756	21,3	20,5	130,6
3	2в	355	1,1027	0,6757	8,6	86,3	416	1,141	0,6848	12,2	9,0	115,4
4	2г	346	0,9032	0,6743	8,7	101,3	410	0,9221	0,6844	8,9	9,0	101,6
5	2д	362	0,9894	0,6584	6,3	120,0	424	1,0055	0,6813	9,5	9,8	63,3
6	2е	373	0,9894	0,5851	6,4	128,2	418	1,0439	-0,6173	11,4	12,6	40,2
7	2ж	330	0,7181	0,7181	10,7	165,9	407	0,9229	0,6812	12,3	10,6	160,6
8	2з	355	1,1213	0,6784	9,9	168,2	407	1,1213	0,6850	12,6	14,9	168,2
9	2и	356	1,0818	0,6784	9,7	87,9	410	1,0818	0,6850	11,9	12,7	162,8
10	2к	352	1,0505	0,6764	9,5	157,5	415	1,0505	0,6849	12,6	12,9	77,4
11	2м	337	1,0759	0,6665	9,3	148,6	411	1,0759	0,6833	15,5	15,2	72,8

^a – длина волны поглощения (λ_a) и эмиссии (λ_e), сила осциллятора (f_{01}) при переходе в возбуждённое состояние и флуоресценции (f_{10}), модули электрического дипольного момента в основном состоянии (μ_0), в вертикальном возбужденном (μ_{1v}), в возбужденном состоянии после геометрической релаксации (μ_{1r}) и углы сформированные векторами дипольного момента ($\theta_{0,1v}$ and $\theta_{0,1r}$).

Изоповерхности ВЗМО и НСМО АТП **2а-к, м** изображены на Рис. 2.27 и 6 в Приложении 2. Делокализация граничных МО определяется структурой соединения **2**. ВЗМО АТП **2а,д,е**, содержащих электроноакцепторные заместители в *n*-положении ароматического цикла, преимущественно локализована на гетероциклическом остове и морфолиновом фрагменте (частично в основном состоянии или полностью в возбужденном состоянии), тогда как на ароматическом цикле она практически отсутствует. НСМО АТП **2а,д,е**, смещена от морфолиновой группы через триазолопиримидиновый цикл к заместителю в *n*-положении ароматического цикла и ССl₃-фрагменту как в основном, так и в возбужденном состояниях.

АТП **2ж-и,к,м** показывают несколько иное распределение граничных орбиталей, в котором ВЗМО делокализована по всей молекуле и происходит смещение электронной плотности НСМО от аминогруппы к электроноакцепторному ССl₃-фрагменту.

ВЗМО АТП **2б** локализована в основном на NMe₂-группе, ароматическом цикле и триазольном фрагменте центрального гетероцикла, в то время как для НСМО наблюдается значительный сдвиг электронной плотности от NMe₂ группы к электроноакцепторной части молекулы - ССl₃-фрагменту. ССl₃-Группа участвует только в НСМО возбужденного состояния (Рис. 2.27, Приложение 1, Рис. 6).

Соединение	Основное состояние		Возбужденное состояние	
	ВЗМО	НСМО	ВЗМО	НСМО
2а				
2б				
2ж				

Рис. 2.27. Граничные молекулярные орбитали в основном и низшем синглетном возбужденном состояниях для АТП **2а, б, ж** в CHCl_3 : (TD-)DFT ω -B97X-D/6-311++G**//IEF-PCM(UFF).

В структуре АТП присутствует несколько активных центров: заместители в ароматическом цикле, которые могут проявлять электрофильные или нуклеофильные свойства, аминогруппа у атома С7 и атомы азота в триазолопиримидиновом ядре. Для АТП наблюдаются различия в распределении молекулярного электростатического потенциала (МЭП) (Рис. 2.28, Приложение 1, Рис. 7) в зависимости от природы заместителей в ароматическом цикле и аминогруппе у атома С7. Соединения **2а,д,е** с электроноакцепторными группами CF_3 , CN и NO_2 показали наибольший отрицательный потенциал у атома N4 пиримидинового цикла. Положительный потенциал связан в основном с *трет*-аминогруппой. Активность этих центров усиливалась при поглощении кванта света и переходе молекулы в возбужденное состояние.

Для АТП **2б,в,з-к,м** содержащих электронодонорные заместители (OMe и NMe₂), наблюдается самая большая поверхность положительного потенциала в молекуле, который для этих соединений ассоциирован с аминогруппой, связанной с заместителем в *п*-положении ароматического цикла, в то время как положительный потенциал, локализованный на аминогруппе у атома С7 пиримидинового кольца, существенно уменьшается. Исключением является АТП **2м**, содержащий $\text{NR}^1\text{R}^2 = \text{NH}_2$, в котором положительный потенциал вокруг заместителя при С7 увеличивается (Приложение 1, Рис. 7).

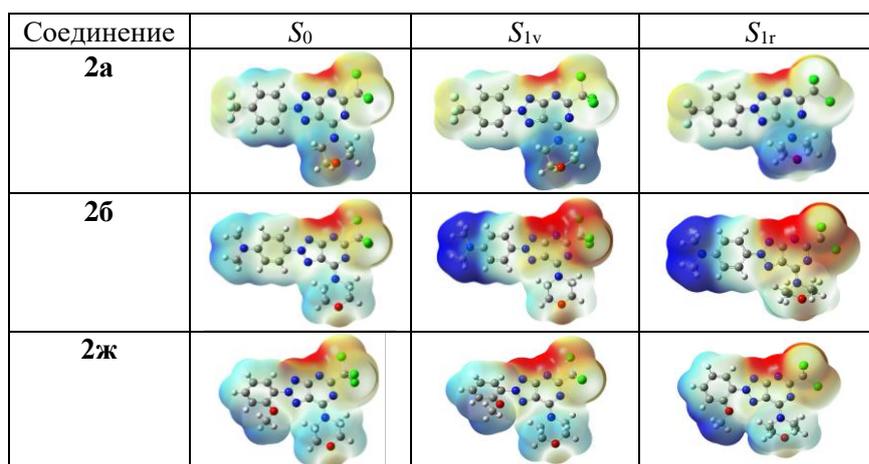


Рис. 2.28. Карты молекулярного электростатического потенциала (МЭП) АТП **2а**, **б**, **ж**, рассчитанные с помощью TD-DFT для основного и возбужденного состояний в CHCl_3 . Метод: ω -B97X-D / 6-311++G** // IEF-PCM(UFF)/ Цвета: красный (отрицательный потенциал) и синий (положительный потенциал). Элементы: водород (белый), углерод (серый), азот (синий), кислород (красный), сера (желтый) и хлор (зеленый).

2.2.4 Фотодиссоциация 5-(трихлорметил)-1,2,3-триазоло[4,5-d]пиримидинов

В ходе спектральных исследований было обнаружено, что интенсивность флуоресценции АТП, которые содержат электронодонорные заместители в ароматическом цикле, изменяется при увеличении времени облучения (Табл. 2.23, записи 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 и 18). Интенсивность эмиссии растворов АТП **2б**, **в**, **д**, **з**, **и**, **к**, **м** заметно усиливается (Рис. 2.29).

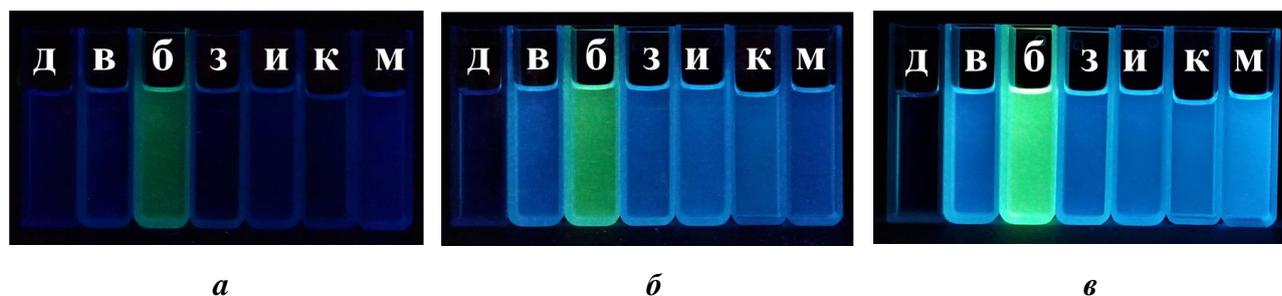


Рис. 2.29. Фотографии растворов АТП **2б**, **в**, **д**, **з**, **и**, **к**, **м** в CHCl_3 после облучения $\lambda_{\text{возб}} = 365$ нм ($c = 5 \times 10^{-6}$ М) (а) сразу после растворения, через (б) 5 минут и (в) 10 минут.

Мы провели серию экспериментов по изучению изменения оптических характеристик растворов АТП в CHCl_3 и ДМСО при облучении в течение 10 мин (Табл. 2.23). Наибольшее увеличение интенсивности эмиссии наблюдалось для растворов АТП в CHCl_3 (Табл. 2.23, строки 2, 6, 10, 12 и 14) и раствора **2м** в ДМСО (Табл. 2.23, строка 18).

Изменения абсорбции и эмиссии АТП **2б,в,д,з,и,к,м** в CHCl_3 и АТП **2б,к,м** в ДМСО ($c = 5 \times 10^{-6}$ М) до и после 10 минут облучения.

№ п/п	Соединение	Время ^а , мин	Растворитель	λ_{abs} , нм	ε ($\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)	λ_{em} , нм	QY ^б , %	SS, нм/см ⁻¹
1	2б	0	CHCl_3	395	25300	495	5	98/5032
2		10		396	20300	499	97	103/5212
3		0	ДМСО	401	26300	545	2	143/6527
4		10		401	25700	549	10	148/6723
5	2в	0	CHCl_3	352	21100	415	12	63/4313
6		10		353	14300	430	99	77/5073
7	2д	0	CHCl_3	295, 360	21200, 19900	424	5	64/4193
8		10		361	18900	423	5	62/4060
9	2з	0	CHCl_3	351	20500	419	11	68/4624
10		10		346	17200	423	90	77/5261
11	2и	0	CHCl_3	355	24700	414	15	59/4014
12		10		357	20000	432	97	75/4863
13	2к	0	CHCl_3	349	21900	414	5	64/4417
14		10		351	16700	438	99	87/5659
15		0	ДМСО	354	22900	424	1 ^в	69/4292
16		10		356	21100	425	9	69/4560
17	2м	0	ДМСО	340	25400	428	11 ^в	94/5537
18		10		343	24000	429	90	86/5844

^а – Время УФ-облучения; ^б – Абсолютный квантовый выход; ^в – Относительный квантовый выход определен при использовании в качестве стандарта раствора хинин сульфата (QY = 0,54) в 0,1 М H_2SO_4 .

Кинетика фототрансформации АТП **2б,в,д,к** была изучена в растворе CHCl_3 . Для АТП **2к** были проведены кинетические исследования в нескольких растворителях (Рис. 2.30, Приложение 2, Рис. 6 и 7). Спектры поглощения и флуоресценции растворов флуорофоров ($c = 5 \times 10^{-5}$ М), регистрировались через определенные интервалы времени при УФ-облучении в кварцевой кювете. По мере увеличения времени фото-облучения интенсивность флуоресценции значительно возрастала; в то время как интенсивность поглощения незначительно снижалась (Рис. 2.30 а, б, Приложение 2, Рис. 6). В УФ-спектрах наблюдали три изобестические точки при 257 нм, 290 нм и 358 нм.

Полученные экспериментальные данные были обработаны с помощью уравнения реакции первого порядка, описывающего изменение концентраций во времени:

$$c = c_0 e^{-kt}, \quad (2.3),$$

Для определения константы скорости (k) был использован графический метод с использованием уравнения:

$$\ln \frac{I_0 - I_{\infty}}{I_t - I_{\infty}} = kt, \quad (2.4)$$

где I_0 - начальная интенсивность эмиссии раствора АТП, I_∞ - интенсивность эмиссии раствора в конце превращения и I_t - интенсивность эмиссии образца образца в момент времени t .

Графики зависимости $\ln \frac{I_0 - I_\infty}{I_t - I_\infty}$ от t (Рис. 2.30, Приложение 2, Рис. 7) показывают хорошую корреляцию полученных экспериментальных зависимостей ($R^2 > 0,992$). Это подтверждает правильность выбора уравнения реакции первого порядка для описания кинетики процесса. Наблюдаемая константа скорости (k) и стандартное отклонение были определены из нескольких кинетических экспериментов для каждого образца (Приложение 2, Рис. 6 и 7). Данные по кинетике соединений **2б,в,д** в CHCl_3 и АТП **2к** в разных растворителях ($c = 10^{-5}$ М) представлены в Табл. 2.24. Самая высокое значение константы скорости и соответственно самое короткое время полупревращения $t_{1/2}$ наблюдались для АТП **2б**, который содержит сильный электронодонорный заместитель ($R^1 = \text{NMe}_2$) (Табл. 2.24, строка 1). Напротив, АТП **2д** ($R^1 = \text{CN}$) трансформируется при облучении очень медленно (Табл. 2.24, строка 3). Структура аминогруппы у атома С7 гетероцикла также влияет на скорость превращения. Так, константа скорости превращения АТП **2к** ($k=0,096$ мин $^{-1}$), содержащего в молекуле NMe_2 -группу, имеет более низкое значение, чем АТП **2в** ($k=0,103$ мин $^{-1}$), содержащий морфолиновый фрагмент. Влияние растворителей на фототрансформацию и, в частности, на скорость исследуемого превращения (Рис. 2.30, Табл. 2.24, Приложение 2, Рис. 7) позволило расположить их в следующий ряд по увеличению скорости реакции: $\text{MeCN} < \text{ацетон} < \text{CHCl}_3 < \text{ДМСО} < \text{ТГФ}$.

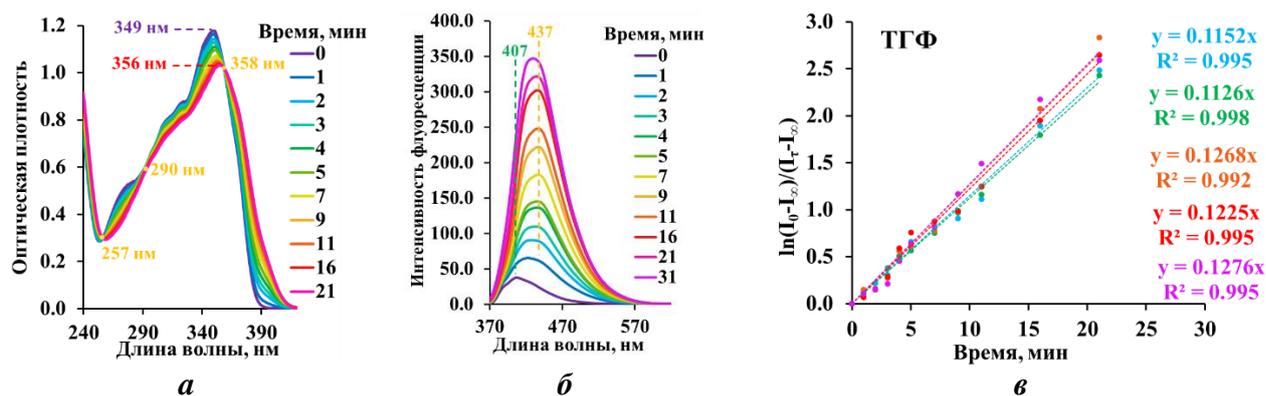


Рис. 2.30. Изменение спектров (а) абсорбции и (б) эмиссии раствора АТП **2к** ($c=5 \times 10^{-5}$ М) в ТГФ под УФ-облучением. (в) График зависимости $\ln[(I_0 - I_\infty)/(I_t - I_\infty)]$ от t для АТП **2к** в ТГФ.

Данные по кинетике фототрансформации АТП **2б**, **в**, **д** в CHCl_3 и АТП **2к** в разных растворителях ($c = 5 \times 10^{-5}$ М).

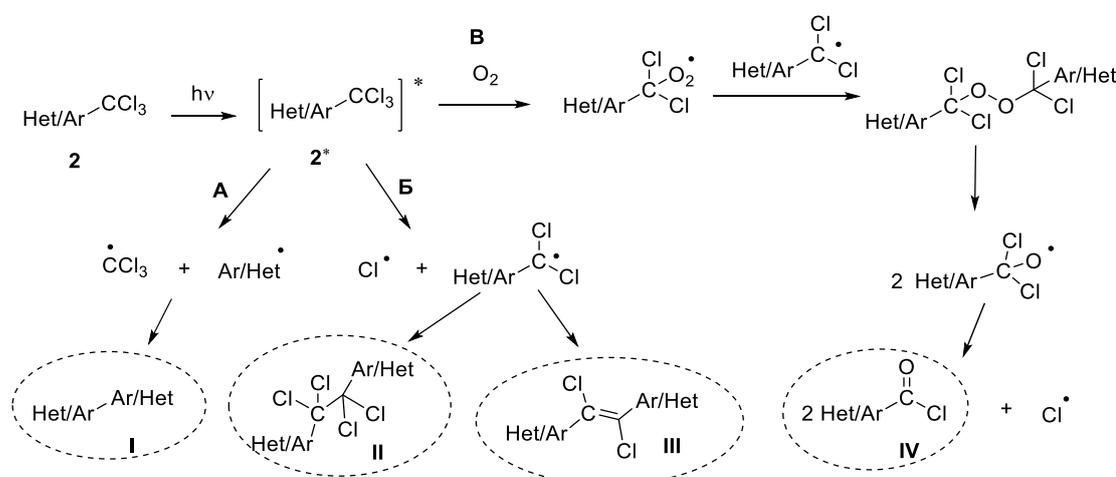
№ п/п	Соединение	Растворитель	k , мин ⁻¹	$t_{1/2}$, мин
1	2б	CHCl_3	$0.119 \pm 0,004$	5,8
2	2в	CHCl_3	$0.103 \pm 0,007$	6,8
3	2д	CHCl_3	$0.017 \pm 0,003^a$	39,3
4	2к	CHCl_3	$0.096 \pm 0,004$	7,2
5		ТГФ	$0.121 \pm 0,007$	5,7
6		Ацетон	$0.090 \pm 0,003$	7,7
7		MeCN	$0.088 \pm 0,004$	7,9
8		ДМСО	$0.119 \pm 0,005$	5,8

^a – Значения среднеквадратичного отклонения, полученные из 5 повторных экспериментов.

2.2.5 Механизм фототрансформации 1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидинов

Необычное поведение при УФ-облучении АТП с CCl_3 -группой может быть следствием её особой реакционной способности, проявляющейся в ряду ароматических/гетероароматических соединений (Схема 2.13) [145-151]. Трансформация веществ, содержащих CCl_3 -группу, позволяет получать широкий спектр различных соединений в зависимости от условий реакции и используемого реагента [133-135,145-149]. В отсутствие УФ-излучения эти реакции обычно не протекают. Известно, что смещение электронов при возбуждении способствует диссоциации связи C-Cl [133]. В результате образуется C-центрированный радикал, который может эффективно инициировать дальнейшие превращения. Предлагаемые в литературе механизмы превращений с участием CCl_3 -группы в аэробных и анаэробных условиях и продукты, которые при этом могут образоваться, показаны на Схеме 2.13.

Схема 2.13



Квантово-химические расчеты поверхности потенциальной энергии в основном и возбужденном состояниях связей C-C и C-Cl на примере молекулы **2в** показали, что энергия

основного состояния увеличивается при растяжении связи С–С быстрее, чем при растяжении связи С–Cl (Приложение 1, Рис. 8). Величина энергетического барьера связи С–С больше (~ 1.5 эВ), чем связи С–Cl (~ 0.4 эВ). Это говорит о том, что при фотовозбуждении связь С–Cl разрывается легче, чем связь С–С. Таким образом, пути **А** и **Б** на Схеме 2.13, которые приводят к образованию димеров **I–III**, менее вероятны, чем путь **В**. Кроме того установлено, что равновесная геометрия S_1 очень близка по энергии к T_3 , что в может приводить к потерям энергии возбуждения [123].

Мы изучили поведение соединений **2а**, **б**, **г** в MeCN методом ВЭЖХ-МС с использованием УФ-детектора⁴. Анализ проводился с помощью двух детекторов, соединенных последовательно. Первым установлен УФ-детектор. Время пребывания в ячейке, вычисленное из геометрических размеров ячейки и скорости потока элюента, составляло примерно 0,6 с. Стабильность соединений оценивалась сравнением масс-спектров, полученных при включении и выключении УФ-излучения в ячейке детектора (Рис. 2.31, Приложение 4, Рис. 1-6). Когда лампа УФ-детектора была выключена, в масс-спектре регистрировались только сигналы АТП **2а,б,в** (Рис. 2.31 г-е; и Приложение 4, Рис. 1, 3 и 5). При включении УФ-лампы, масс-спектры показали наличие сигналов двух веществ: одним из которых был АТП **2а,б,в** (Рис. 2.31 а-в, Приложение 4 Рис. 2, 4, 6). Молекулярная масса новых соединений в каждом спектре соответствовала потере двух атомов хлора и присоединению атома кислорода в молекуле АТП **2а,б,в**, что отвечает структуре 1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-карбонилхлоридов **IV** (Схема 2.13).

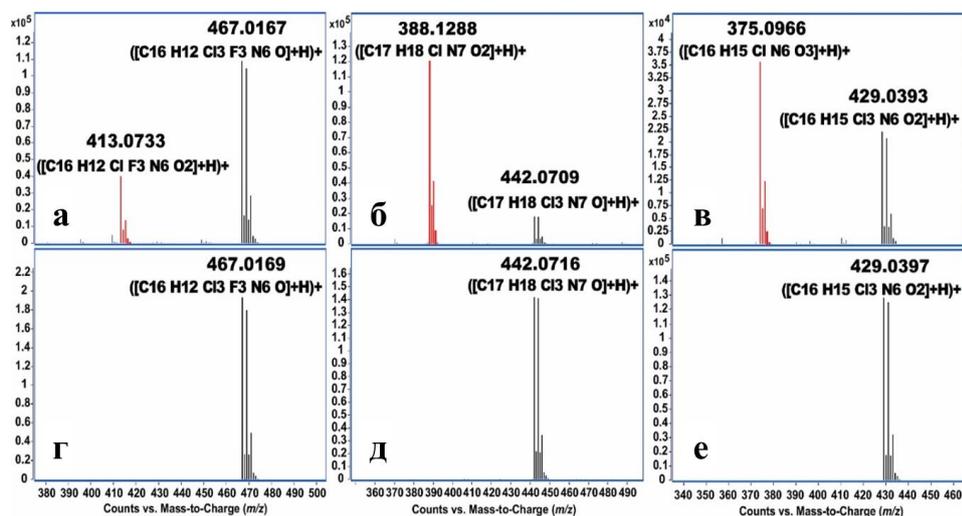
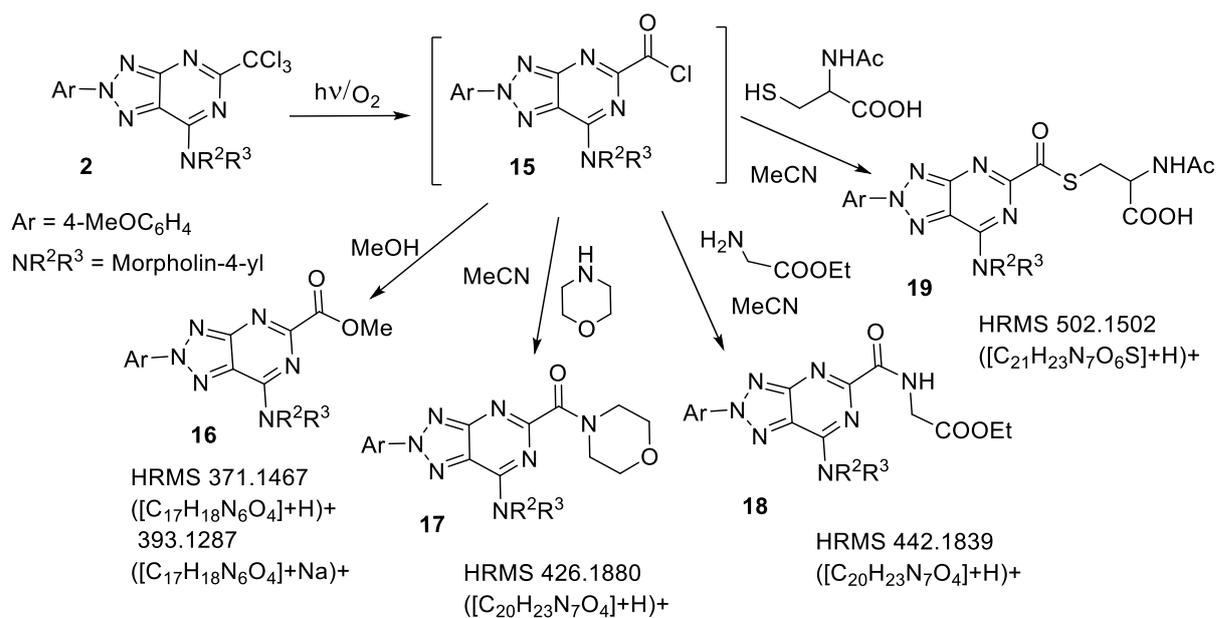


Рис. 2.31. Спектры массы высокого разрешения, соответствующие соединениям **2а** (а,г), **2б** (б,д) и **2в** (в,е); (а, б, в) после облучения в ячейке УФ-детектора и (г, д, е) при выключенном УФ-детекторе.

⁴ Эксперименты проведены к.х.н. Шевыриным В.А., ведущим инженером испытательной аналитической лаборатории УрФУ

Таким образом, проведенные эксперименты показали, что основное направление фототрансформации АТП связано с образованием 2*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-карбонилхлоридов **IV**. Последующие исследования были направлены на выявление трансформаций соединений **IV**, образующихся при фотодиссоциации АТП **2b** в присутствии нуклеофильных агентов. Соединение **2b** исследовали, как и в предыдущих экспериментах с помощью ВЭЖХ-МС, с включенным УФ-детектором и без него, используя MeOH (Приложение 4, Рис. 7-9) в качестве растворителя и нуклеофильного реагента одновременно. Реакцию АТП **2b** с морфолином, *N*-ацетил-*L*-цистеином и этиловым эфиром глицина (Приложение 4, Рис. 10-12) исследовали прямым введением этих реагентов в смесь 95% ацетонитрила - 5% воды, подаваемую насосом хроматографа через капилляр в проточную ячейку УФ-детектора. И в этом случае при выключенном УФ-детекторе регистрировался только спектр исходного соединения **2b**. Однако после непродолжительного облучения были зарегистрированы новые соединения **16-19** (Схема 2.14, Приложение 4, Рис. 7-12).

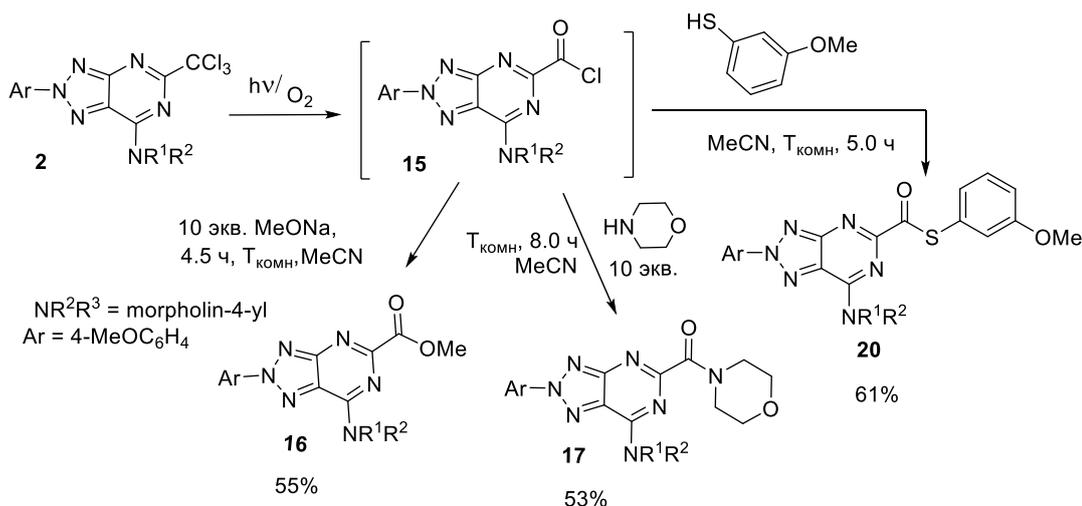
Схема 2.14



Тщательный анализ полученных данных масс-спектров показал, что пики димеров **I-III** (Схема 2.13), которые могли бы образоваться в результате рекомбинации двух одинаковых радикалов, отсутствуют.

Следующим шагом было препаративное проведение фотореакции АТП с нуклеофилами и определение перспектив этой реакции для синтеза новых производных АТП. Для этого фотодиссоциация АТП **2b** проводилась в присутствии морфолина, MeOH и 3-меркаптоанизола (Схема 2.15). Новые производные АТП **16, 17, 20** были получены с умеренными выходами при УФ-облучении растворов исследуемых соединений (365 нм) в течение 4,5–8,0 ч.

Схема 2.15



Структуры соединений **16**, **17**, **20** подтверждены данными масс-спектрометрии высокого разрешения, ЯМР ^1H и ^{13}C , а также ИК-спектроскопии. Растворы соединений **16**, **17**, **20** обладают флуоресценцией. Оптические характеристики были определены в CHCl_3 , ДМСО и смеси ДМСО: вода, 1: 9. (Рис. 2.32, Табл. 2.25).

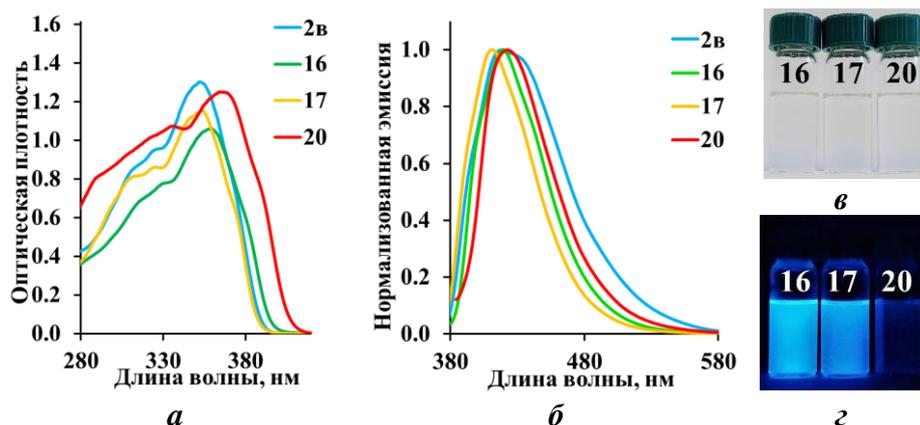


Рис. 2.32. Спектры (а) поглощения и (б) нормализованные спектры эмиссии соединений **2в**, **16**, **17** и **20** в CHCl_3 . Для абсорбции и эмиссии $c = 5 \times 10^{-5}$ М. Фотографии растворов **16**, **17**, и **20** в CHCl_3 (в) при дневном освещении и (г) при УФ-облучении (365 нм).

Таблица 2.25

Фотофизические характеристики АТП **16**, **17**, **20** и **2в** в CHCl_3 , ДМСО и смеси ДМСО-вода.

№ п/п	Соединение	Растворитель	λ_{abs} , нм	ϵ , $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$	λ_{em} , нм	QY, %	SS, нм/ cm^{-1}
1	16	ДМСО	355	20300	418	1 ^а	63/4246
2		ДМСО-вода	349	23600	442	2 ^б	93/6029
3		CHCl_3	354	22300	411	27 ^а	57/3918
4	17	ДМСО	360	24700	436	6 ^б	76/4842
5		ДМСО-вода	358	29800	468	10 ^б	110/6565
6		CHCl_3	359	21800	419	39 ^а	60/3989
7	20	ДМСО	338, 372	20400, 23500	451	1 ^б	70/4592

продолжение таблицы

8		ДМСО- вода	326	17500	462	<1 ^б	136/9030
9		СНCl ₃	337, 364	24900, 21400	423	1 ^а	59/3832
10	2в	ДМСО	357	24400	427	1 ^а	70/4592
11		ДМСО- вода	354	22000	449	<1 ^б	95/5977
12		СНCl ₃	352	25400	415	5	63/4313

^а – Относительный квантовый выход определен при использовании в качестве стандарта раствора антрацена (QY = 0,27) в EtOH. ^б – Относительный квантовый выход определен при использовании в качестве стандарта раствора хинин сульфата (QY = 0,54) в 0,1 М H₂SO₄.

Максимумы поглощения и флуоресценции соединений **16** и **17** близки к характеристикам исходного АТП **2в** (Табл. 2.25, записи 10-12). В то время как длинноволновые максимумы *S*-(3-метоксифенил)карботиоата **20** отличаются от них значительно (Табл. 2.25, строки 7-9). Например, максимумы эмиссии в ДМСО смещены bathochromно от 427 нм (АТП **2в**) до 451 нм (АТП **20**). Квантовые выходы исследуемых соединений **16** и **17** увеличились по сравнению с АТР **2в** в 2–9 раз. Примечательно, что в смеси ДМСО-вода (1:9 v/v) для этих соединений наблюдается bathochromный сдвиг максимумов испускания до 468 нм (для амида **17**) сопровождающееся увеличением квантового выхода флуоресценции. Самое большое значение квантового выхода зарегистрировано для соединения **17** в СНCl₃ (Табл. 2.25, строка 6). Эти результаты показывают, что квантовый выход продуктов фотореакции АТП **2** в присутствии *O*-, *N*- и *S*-нуклеофилов выше, чем у исходных соединений.

2.2.6 Биологические исследования 1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидинов

Для оценки биологического поведения (проникновение через клеточную мембрану, распределение в клетке, фототоксичность) АТП были выполнены исследования с помощью конфокального лазерного микроскопа (Приложение 3, Рис. 1 и 2). Клетки Vero инкубировали с соединением **26** в течение 30 минут, оставшийся краситель в межклеточном пространстве отмывали. Эмиссия регистрировалась с помощью конфокального лазерного сканирующего микроскопа [155]. Полученные результаты показывают, что АТП **26** проникает через клеточную мембрану и показывает яркую флуоресценцию, которая позволяет получить конфокальное изображение высокого качества (Рис. 2.33). Следует отметить необычное поведение флуорофора в клетке, которое выражается в изменении цвета флуоресценции при облучении лазером с различной длиной волны: при лазерном возбуждении 405 нм - это синезеленая флуоресценция (410–500 нм), при длине волны 458 нм - зеленая (450–550 нм), и далее при лазерном возбуждении 488 нм - желто-зеленая флуоресценция (500–600 нм).

Спектры флуоресценции АТП **26** в клетках, полученные с помощью конфокального микроскопа, показаны в Приложении 3 на Рис. 1.

Явление усиления интенсивности флуоресценции под воздействием света, отмеченное нами в спектральных исследованиях (Рис. 2.29, Табл. 2.23), наблюдалось и в клеточной культуре. При возбуждении лазером с длиной волны 405 нм даже при минимальной мощности, достаточной для получения изображения, интенсивность очень быстро увеличивалась и достигала максимума после получения первого кадра (примерно 30 сек). При возбуждении лазером 488 нм эффект был менее выраженным, и яркость увеличивалась медленнее (Приложение 3, Рис. 2). Такое поведение АТП **26** можно объяснить фототрансформацией.

Важным результатом исследования является обнаружение избирательного накопления АТП **26** в клеточной мембране (предположительно, в билипидном слое), а также в аппарате Гольджи и эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР) [156, 157]. Проникновение внутрь клеток и избирательное накопление в мембране может быть в значительной степени связано с физико-химическими свойствами АТП **26**. Известно, что липиды являются основным структурным компонентом биологических мембран, в которую внедрены различные белки, входящие в структуру ионных каналов, транспортеров и рецепторов [158, 159]. Комплекс Гольджи – это клеточная органелла, в которой перед секрецией происходит сбор, обработка и модификация различных белков [156, 160]. Следовательно, генерация активного интермедиата **IV** при облучении АТП в этих клеточных компартментах может привести к взаимодействию флуорофора и биомолекулы (пептид, аминокислота и т. д.) и формированию новой гибридной структуры. Такие процессы, безусловно, интересны и требуют дальнейшего исследования, так как они могут использоваться для изучения биологических систем или воздействия на патогенные клетки. Кроме того, АТП могут быть использованы в качестве флуоресцентных красителей для биологии, поскольку маркеры аппарата Гольджи и ЭПР маркеры, как правило, дороги или труднодоступны из-за их сложной структуры [157-159].

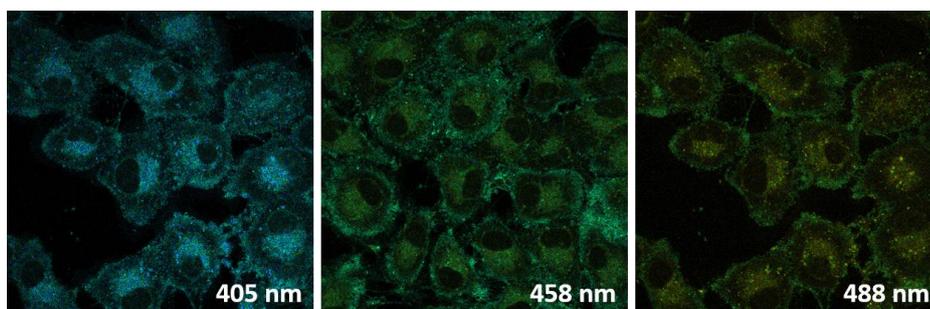


Рис. 2.33. Изображения клеток Vero, окрашенных АТП **26**, полученные при различных длинах волн возбуждения. Изображения представлены в псевдореалистичных цветах, в зависимости от спектра возбуждения.

Таким образом, получена серия 1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидинов **2а-м**, которые отличаются от дигидропроизводных ДТП **11а-г** системой сопряжения в гетероциклическом ядре. Эти соединения показали синюю, голубую и желто-зеленую флуоресценцию (407–538 нм) со значениями квантового выхода в диапазоне <1–11% и большими сдвигами Стокса (от 4014 до 8008 см⁻¹). Отличительным свойством этих соединений было их фотопревращение при облучении УФ-светом, которое привело к значительному увеличению интенсивности эмиссии до 90-99%. Кинетические исследования позволили определить константы скорости фототрансформации АТП **2б,в,д,к** в зависимости от структуры и используемого растворителя.

Масс-спектрометрические эксперименты и квантово-химические расчеты подтвердили, что эти соединения претерпевают фототрансформацию за счет гомолитического разрыва связи С–С1 и образования 2*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-карбонилхлоридов **15**, легко реагирующих с N-, S- и O-нуклеофилами, включая производные аминокислот (например, глицин и цистеин) в мягких условиях. Некоторые из этих соединений были выделены и охарактеризованы комплексом спектральных методов. Максимумы поглощения и эмиссии новых соединений **16**, **17** и **20** отличались от таковых для исходных АТП, наблюдалось значительное увеличение квантового выхода.

Показана возможность использования АТП **2б** в качестве флуоресцентного красителя для биовизуализации. Важным результатом исследования является обнаружение избирательного накопления АТП **2б** в клеточной мембране (предположительно в билипидном слое), а также в аппарате Гольджи и ЭПР.

2.3 Синтез и свойства мезоионных тиено[3,4-*d*]триазолий-олатов

Синтез и свойства мезоионных соединений в последнее десятилетие привлекают внимание из-за широкого спектра биологической активности, включая противоопухолевую, противовоспалительную, противомикробную и жаропонижающие свойства [101]. Некоторые конденсированные мезоионные 1,2,3-триазолий-5-олаты обладают иммунодепрессивной активностью [107]. Мезоионные соединения продемонстрировали удивительную химию и высокую активность в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения. Исследования, проводимые в последние годы, выявили новые особенности их реакционной способности, которые открыли путь к использованию этих соединений в биоортогональной химии [161].

Наиболее известными являются моноциклические мезоионные соединения: сидноны и мюнхноны, которые содержат 1,2,3-оксадиазольные или оксазольные звенья, далее следуют азасиднон и другие азолы: 1,2,3-триазол-3-ий-5-олаты и 4-арил-1,3,2-оксатриазолий-5-олаты [162]. Разработаны различные подходы к синтезу моноциклических мезоионных соединений.

Напротив, конденсированные мезоионные гетероциклы менее изучены, а методы их синтеза ограничены [163].

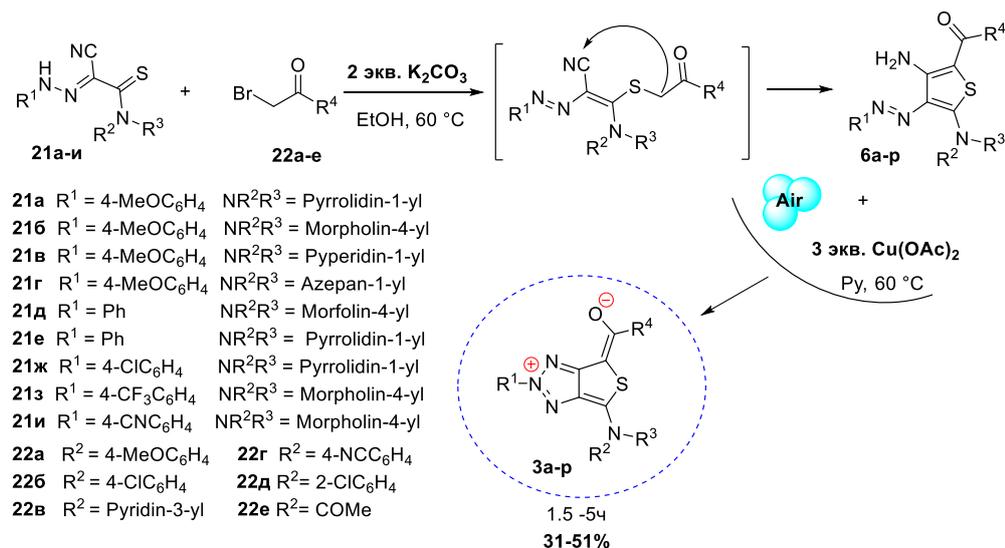
2.3.1 Синтез тиено[3,4-*d*]триазолий-олатов

Следующей задачей исследования был дизайн и синтез тиено[3,4-*d*]триазолий-олатов, которые ранее были получены в нашей лаборатории [72]. В продолжении этих исследований представляло интерес получить репрезентативный ряд представителей этого нового семейства мезоионных соединений и изучить их фотофизические свойства.

Синтез 2-арил-4*H*-тиено[3,4-*d*][1,2,3]триазол-2-ий-4-илиденметанолатов (АТТ) **3а-с** осуществляли в несколько стадий, начиная с арилгидразонотиоацетамидов **21а-и** (Схема 2.16). На первой стадии происходит *S*-алкилирование тиоамидной группы арилгидразоноциантоацетамидов **21а-и**, далее - гетероциклизация с образованием арилазоаминотиофенов **6а-с**. Завершающей стадией является окислительная циклизация арилазоаминопроизводных тиофена **6а-с**, сопровождающаяся аннелированием 2-арил-1,2,3-триазольного цикла к тиофену. Анализ протекания отдельных стадий показал, что реакция реализуется как тандем последовательных превращений, поэтому был предложен одностадийный метод получения АТТ, без выделения промежуточных тиофенов **6**.

Были определены оптимальные условия, которые включают нагревание (60 °С) реагентов с избытком карбоната калия в этиловом спирте, отгонку растворителя под вакуумом и последующую стадию окислительной циклизации в пиридине в присутствии $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (Табл. 2.26).

Схема 2.16



Основание является важным участником реакции. Избыток K_2CO_3 используется для (1) активации тиоамидов, (2) связывания образующегося бром-аниона, (3) активации CH_2 -группы и, наконец, (4) способствует высвобождению АТТ из комплексов с металлом после завершения окисления. Одностадийный подход был использован для синтеза ряда АТТ с

различными заместителями в ароматических фрагментах и боковой, анионной части мезоионных соединений.

Таблица 2.26

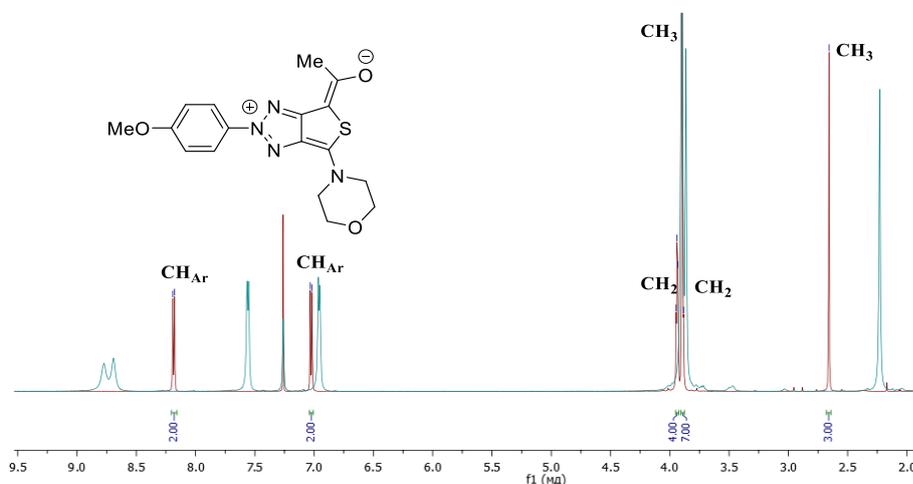
Выходы и время конверсии в синтезе АТТ **3а-р**.

№ п/п	Реакция	Соед. 3, 6	R ¹	NR ² R ³	R ⁴	Выход, ба-р^а , %	Выход, 3а-р , %	Время, б , ч
1	21б+22а	а	4-MeOC ₆ H ₄	Morpholin-4-yl	4-MeOC ₆ H ₄	-	40	2,5
2	21б+22б	б	4-MeOC ₆ H ₄	Morpholin-4-yl	4-ClC ₆ H ₄	-	35	3,0
3	21б+22г	в	4-MeOC ₆ H ₄	Morpholin-4-yl	4-CNC ₆ H ₄	53	33	3,0
4	21б+22в	г	4-MeOC ₆ H ₄	Morpholin-4-yl	Pyridin-3-yl	-	55	5,0
5	21з+22а	д	4-F ₃ CC ₆ H ₄	Morpholin-4-yl	4-MeOC ₆ H ₄	-	31	1,5
6	21з+22г	е	4-F ₃ CC ₆ H ₄	Morpholin-4-yl	4-NCC ₆ H ₄	55	30	2,5
7	21и+22г	ж	4-NCC ₆ H ₄	Morpholin-4-yl	4-NCC ₆ H ₄	-	31	3,0
8	21д+22б	з	Ph	Morpholin-4-yl	4-ClC ₆ H ₄	-	47	2,5
9	21е+22б	и	Ph	Pyrrolidin-1-yl	4-ClC ₆ H ₄	53	50	2,5
10	21ж+22б	к	4-ClC ₆ H ₄	Pyrrolidin-1-yl	4-ClC ₆ H ₄	-	40	3,0
11	21а+22б	л	4-MeOC ₆ H ₄	Pyrrolidin-1-yl	4-ClC ₆ H ₄	-	40	3,0
12	21в+22б	м	4-MeOC ₆ H ₄	Piperidin-1-yl	4-ClC ₆ H ₄	-	35	3,0
13	21г+22б	н	4-MeOC ₆ H ₄	Azepan-1-yl	4-ClC ₆ H ₄	-	36	3,5
14	21б+22д	о	4-MeOC ₆ H ₄	Morpholin-4-yl	2-ClC ₆ H ₄	-	51	2,0
15	21б+22е	п	4-MeOC ₆ H ₄	Morpholin-4-yl	Me	40	31	3,0
16	21з+22е	р	4-CF ₃ C ₆ H ₄	Morpholin-4-yl	Me	-	33	2,5

^а – Выход АТТ, полученных одnoreакторной процедурой. ^б – Время завершения одnoreакторной процедуры. Окончание реакции контролировали с помощью ТСХ.

Структуры новых соединений **3а-р**, **бв,е,и** подтверждены данными спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии высокого разрешения и ИК-спектроскопии.

В масс-спектрах всех бициклических цвиттерионных соединений **3а-р** присутствуют пики молекулярных ионов. Спектры ЯМР АТТ **3** имеют ряд особенностей. По сравнению со спектрами ЯМР ¹H тиофенов **6** они не содержат сигналов группы NH₂, а сигналы протонов в орто-положениях ароматических колец сдвинуты в слабое поле на 0,5 м.д. (Рис. 2.34).

Рис. 2.34. Спектр ЯМР ¹H соединения **3п** (CDCl₃, 600МГц)

Сигналы протонов ароматических циклов, особенно *орто*-протонов ароматического цикла триазольного фрагмента, уширены, как и сигналы пирролидиновых и азепановых фрагментов в соединениях **Зи,к,н**. Спектр ЯМР ^{13}C АТТ **Зг** не зарегистрирован из-за его слабой растворимости. В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C АТТ **Зо** наблюдается двойной набор сигналов в соотношении 6:1. Это можно объяснить ограничением вращения ароматического цикла в тиофеновом фрагменте из-за пространственных затруднений, создаваемых атомом хлора в *орто*-положении, и усилением внутримолекулярных взаимодействий. В ИК-спектрах АТТ **За-р** отсутствуют полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям N-H связей аминогрупп. Полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям связей C=O карбонильных групп, наблюдаются в диапазоне 1580–1600 см^{-1} .

Структура **Зп** подтверждена РСА монокристалла, полученного медленным испарением растворителей из смеси $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$. Соединение **Зп** кристаллизовалось в centrosymmetric пространственной группе (Рис. 2.35).

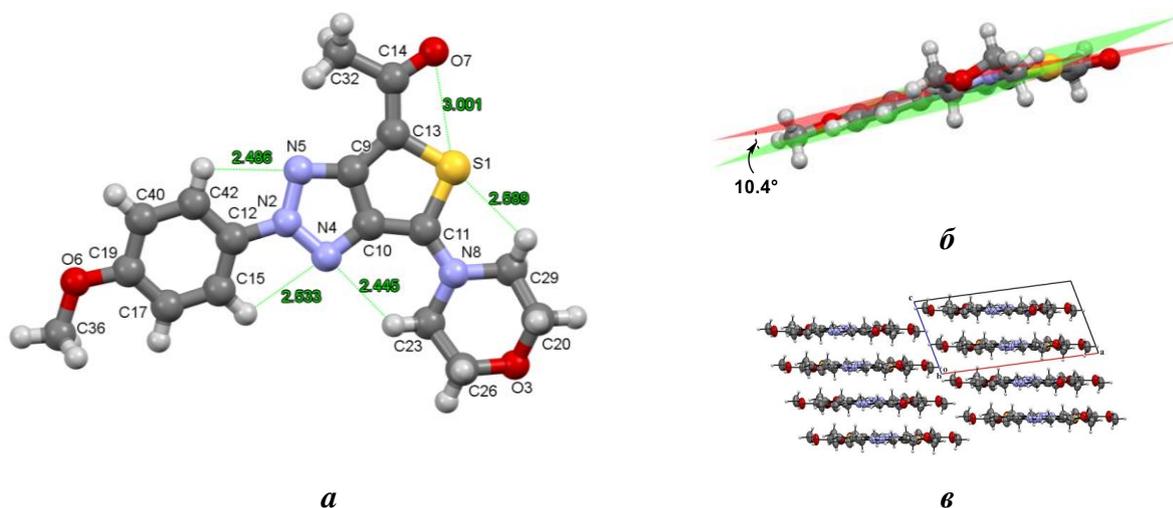


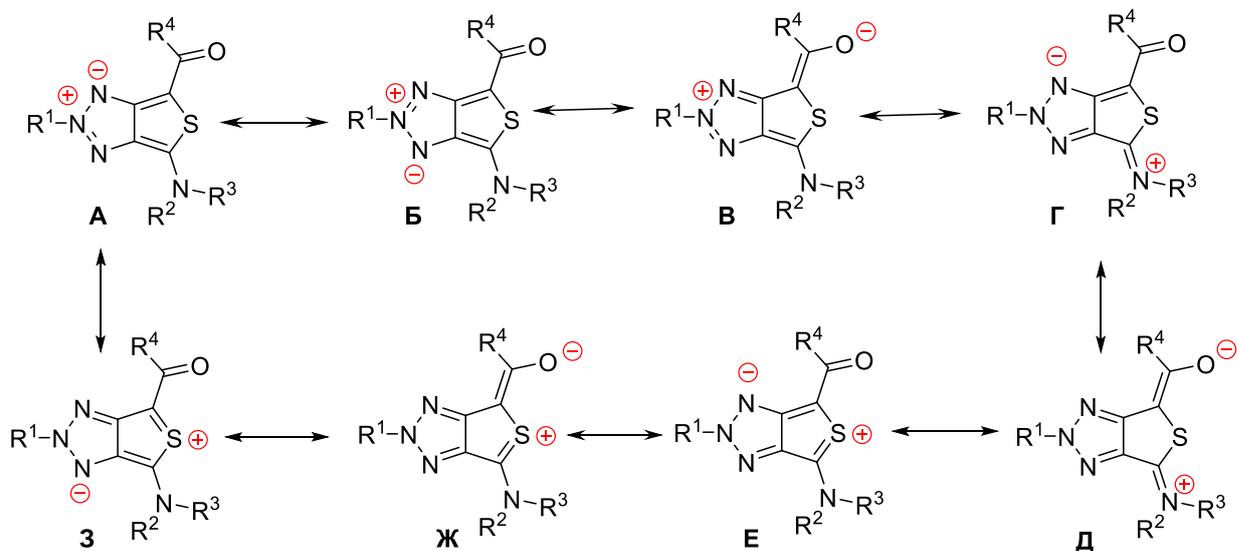
Рис. 2.35. Структура АТТ **Зп** по данным РСА (*а*) вид спереди (приведены слабые внутримолекулярные взаимодействия); (*б*) вид сбоку и (*в*) молекулярная упаковка.

Анализ кристаллической структуры показал, что гетероциклическая часть молекулы плоская; арильный заместитель расположен примерно в плоскости гетероцикла. Длина связи C(12)-N(2) между центральным гетероциклом и ароматическим кольцом составляет 1,431(3) Å. Конфигурация атома азота в морфолине указывает на сильное сопряжение с тиофеновым кольцом. В частности, длина связи N(8)-C(11) составляет 1,346(3) Å (обычно 1,472(5) Å), а атом N(8) отклонен от плоскости C(11)C(29)C(23) на расстояние 0,189 Å с образованием плоской тригональной пирамиды. Длина связи C(13)-C(14) в ацильном заместителе составляет 1,406(4) Å, что больше, чем у типичной связи C=C. Такое пространственное строение соединения **Зп** соответствует биполярной структуре с сильным сопряжением между отдельными структурными фрагментами молекулы: ароматическим циклом, морфолиновой

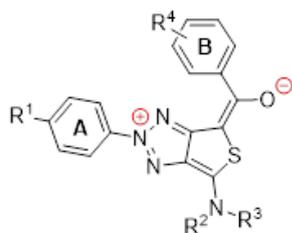
и карбонильной группами, связанными системой π -связей. В молекуле АТТ **3п** наблюдаются слабые внутримолекулярные взаимодействия, которые увеличивают стабильность этих соединений. Молекулярная упаковка (Рис. 2.35в) показывает достаточно упорядоченную структуру с расстоянием между слоями примерно 3,41 Å. Расположение молекул в кристалле обеспечивает взаимодействие положительного центра с отрицательным центром и слабые π - π взаимодействия ароматических колец между слоями.

Классический подход к представлению связей в органических молекулах для мезоионных соединений предполагает набор канонических структур с различными комбинациями разделенных зарядов. Электронное распределение в молекуле АТТ может быть представлено различными вариантами распределения заряда между гетероатомами (преимущественно атомами азота и кислорода) в бициклической мезоионной системе А-З (Схема 2.17). Довольно большой набор возможных резонансных структур, значительное расстояние между центрами заряда и локализация отрицательного заряда на более электроотрицательном атоме (кислороде) обеспечивает стабилизацию и способствует образованию молекул.

Схема 2.17



2.3.2 Фотофизические свойства тиено[3,4-*d*]триазолий-олатов



Синтезированные АТТ представляют собой твердые вещества оранжевого, красного и фиолетового цвета, а их растворы имеют красно-оранжевый или бордовый цвет при дневном свете и проявляют оранжевую или красную эмиссию при облучении. Спектры поглощения и испускания соединений **3а-р** были измерены

в CHCl_3 (Рис. 2.36 и Табл. 2.27). В спектрах поглощения АТТ **3** наблюдаются одна или две полосы в ультрафиолетовой области спектра и дополнительная длинноволновая полоса поглощения в видимой области.

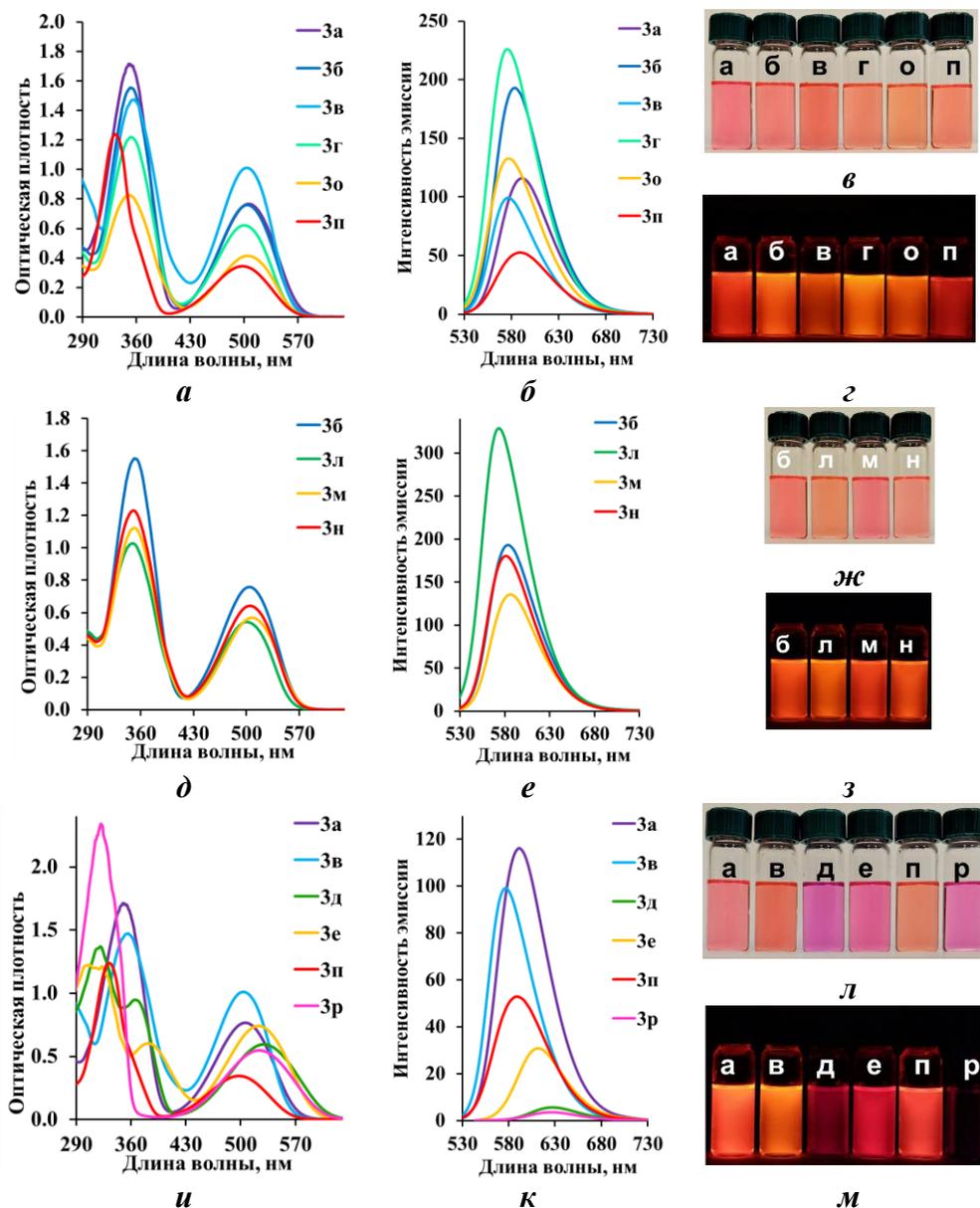


Рис. 2.36. Спектры (а, д, и) поглощения и (б, е, к) флуоресценции АТТ **3а-р** (CHCl_3 , $5 \cdot 10^{-5}$ моль/л). Фотографии растворов АТТ **3а-р** в CHCl_3 (в, ж, л) при дневном освещении и (г, з, м) при облучении ($\lambda = 365$ нм).

Длинноволновые максимумы поглощения тиено[3,4-*d*]триазолий-олатов **3а-р** расположены в интервале 498–535 нм. Молярные коэффициенты экстинкции этих соединений изменяются от 8056 до 17600 $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$. Полосы испускания локализованы в красной, оранжевой или желтой областях спектра (577–629 нм) и зеркально отражают длинноволновый максимум поглощения.

Фотофизические свойства^a АТТ **3а–р** в CHCl₃.

№ п/п	Соединение	λ_{abs} , нм	ϵ , М ⁻¹ ·см ⁻¹	λ_{em} , нм	QY, ^б %	SS, нм/см ⁻¹
1	3а	350, 506	35100, 15700	591	12	85/2842
2	3б	352, 504	32200, 15700	583	20	79/1569
3	3в	351, 505	27400, 18800	577	7	74/2550
4	3г	353, 500	23400, 11700	576	20	76/2639
5	3д	321, 366, 530	25400, 17600, 11000	628	4	98/2944
6	3е	307, 382, 523	22800, 11200, 13800	612	7	89/2781
7	3ж	322, 387, 535	29000, 13600, 11700	629	3	94/2793
8	3з	364, 501	29600, 7100	596	17	92/3182
9	3и	371, 508	8600, 8100	588	18	80/2678
10	3к	329, 371, 514	21400, 13100, 10700	595	10	83/2725
11	3л	349, 501	19500, 10300	574	26	73/2538
12	3м	352, 507	23100, 11700	587	15	80/2688
13	3н	351, 505	23900, 12500	581	23	76/2590
14	3о	350, 504	17100, 8600	577	12	73/2510
15	3п	333, 498	24600, 6900	589	12	91/3102
16	3р	322, 524	46400, 10800	626	4	102/3110

^a – Концентрация растворов для абсорбции и эмиссии $5 \cdot 10^{-5}$ М. ^б – Абсолютный квантовый выход.

Значительный сдвиг полосы поглощения АТТ **3** в видимую область по сравнению с 2-арил-1,2,3-триазолопиримидинами **1а-г** и **2а-м** является результатом эффективного π -сопряжения тиено-1,2,3-триазольного гетероцикла и разделения зарядов, которое существенно даже в основном состоянии.

Электронная природа и расположение заместителей вызывают сильные сдвиги полос поглощения и испускания на 37 и 55 нм соответственно. Очевидно, что присутствие электроноакцепторных заместителей в ароматическом цикле **A** в АТТ **3д,е,ж,р** приводит к батохромному сдвигу как максимумов поглощения, так и максимумов испускания (на 12–23 и 29–38 нм, соответственно). Напротив, положение и природа заместителей в кольце **B** оказывают незначительное влияние на расположение длинноволновой полосы поглощения этих соединений. Самый существенный сдвиг в длинноволновую область наблюдается для АТТ **3д** и **3ж** (до 626 и 629 нм). Эти результаты соответствуют предложенным резонансным структурам; электроноакцепторные группы в кольце **A** усиливают положительный заряд атома N2, тогда как заместители в кольце **B** не находятся в сопряжении с отрицательно заряженным атомом кислорода и имеют лишь небольшое влияние на электронную систему молекулы. Это наблюдение подтверждается спектральными данными АТТ **3р**, максимумы поглощения и испускания которого наблюдаются при 524 и 626 нм, соответственно. Дополнительным подтверждением являются фотофизические характеристики АТТ **3о**, который имеет заместитель R² = Cl в *орто*-положении кольца **B**, для этого соединения

максимумы поглощения и испускания, а также квантовый выход существенно не отличались от таковых для **3б** ($R^1 = 4\text{-OMe}$; $R^2 = 4\text{-Cl}$).

Структура *трет*-аминогруппы не оказывает заметного влияния на свойства АТТ. Положение полос поглощения и испускания одинаковы для АТТ **3б** и **л-н** (Рис. 2.36 д-з). Самую высокую интенсивность флуоресценции продемонстрировало соединение **3л** ($QY = 26\%$). Квантовый выход флуоресценции АТТ **3а-р** изменялся от 2% до 26%. Результаты, полученные для использованного набора заместителей и их комбинаций в АТТ, указывают на важность присутствия атома хлора в соединении **3б**, для которого значение квантового выхода 20% в сравнении с **3а** ($R^4=4\text{-OMe}$, $QY = 12\%$) и **3в** ($R^4=4\text{-CF}_3$, $QY = 7\%$). Наряду с этими примерами следует отметить АТТ **3г**, квантовый выход которого составляет 20% и структура включает гетероциклическое кольцо **В**.

Умеренные значения квантового выхода можно объяснить диссипацией энергии возбуждения при геометрической релаксации или интеркомбинационной конверсией – запрещенным переходом в триплетное состояние. Для проверки этой гипотезы была определена разность энергий между возбужденным состоянием S_1 и ближайшими триплетными (верхним или нижним) возбужденными состояниями (ΔE_{ST}) и построен график зависимости квантового выхода от минимального значения ΔE_{ST} (верхнее или нижнее состояние) для АТТ **3а-р** (Приложение 2, Табл. 10, Рис. 9). Однако прямой связи между квантовым выходом и разностью энергий не наблюдалось. Явное отсутствие корреляции говорит о том, что интеркомбинационная конверсия не может быть основной причиной таких потерь энергии возбуждения. Однако, ранее упомянутая возможность значительной потери энергии возбуждения в результате вибрации кольца **В** в ходе геометрической релаксации также не может быть приемлемым объяснением, поскольку отсутствие этого кольца в АТТ **3п** и **3р** не приводит к увеличению квантового выхода.

Для соединений **3а** и **3е** были зарегистрированы спектры поглощения и флуоресценции в растворителях различной полярности (Рис. 2.37, Табл. 2.28). Наиболее сильный гипсохромный сдвиг наблюдался в полярном протонном EtOH. Напротив, ДМСО и 1,4-диоксан оказали незначительное влияние на максимумы поглощения и излучения (сдвиги 1 – 4 нм).

Эти результаты показали, что межмолекулярные взаимодействия с растворителем не оказывают существенного влияния на распределение электронов в основном и возбужденном состояниях. Молекулы флуорофора проявляют слабую сольватохромию, что можно объяснить небольшими изменениями постоянного дипольного момента при возбуждении. Поэтому мы можем сделать вывод, что только образование водородных связей

с растворителем может повлиять на электронное распределение в АТТ и тем самым смещать положение максимумов поглощения и флуоресценции.

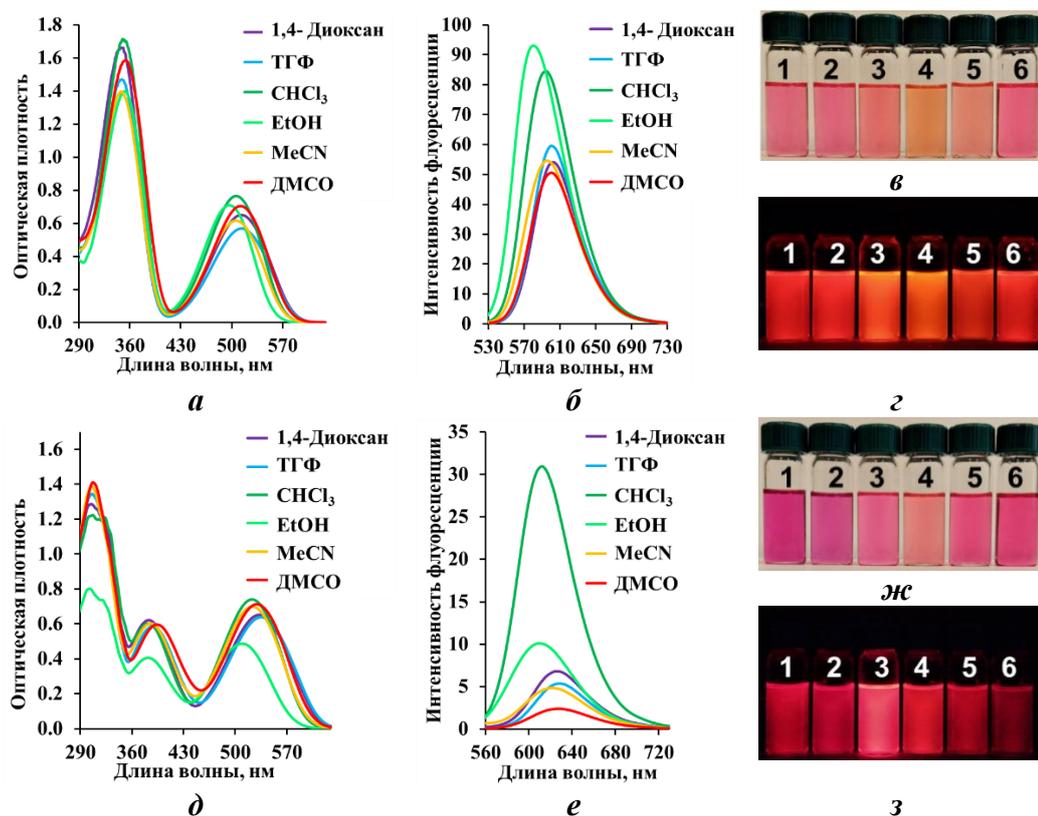


Рис. 2.37. Спектры (а, д) поглощения и (б, е) флуоресценции АТТ (а, б) **3а** и (д, е) **3е** в различных растворителях. Фотографии растворов АТТ (в, г) **3а** и (ж, з) **3е** при (в, ж) дневном свете и при (г, з) УФ-облучении ($\lambda_{\text{возб}} = 365 \text{ нм}$), соответственно в различных растворителях: 1 - 1,4-диоксан, 2-ТГФ, 3 - CHCl_3 , 4 - EtOH , 5 - MeCN , 6 – DMSO . $c = 5 \cdot 10^{-5} \text{ М}$ для поглощения и эмиссии.

Таблица 2.28

Фотофизические характеристики АТТ **3а** и **3е** в разных растворителях ($c = 5 \cdot 10^{-5} \text{ М}$)

№, п/п	АТТ	Растворитель	λ_{abs} , нм	ϵ , $\text{М}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$	λ_{em} , нм	QY, %	SS, нм/см ⁻¹
1	3а	1,4-Диоксан	349, 513	34000, 13400	603	7	90/2909
2		ТГФ	349,514	30102, 11672	601	8	87/2816
3		CHCl_3	350, 506	35119, 15686	591	12	85/2842
4		EtOH	353, 497	28627, 12655	580	9	83/2879
5		MeCN	348, 506	28607, 12655	597	5	91/3012
6		DMSO	354, 512	32477, 14416	601	6	89/2892
7	3е	1,4-Диоксан	305, 383, 533	23900, 11600, 12100	626	2	93/2787
8		CHCl_3	307, 382, 523	22800, 11200, 13800	612	7	89/2781
9		EtOH	303, 382, 509	16200, 8200, 9900	610	1	101/3253
10		MeCN	306, 385, 523	25800, 11200, 13000	622	1	99/3043
11		DMSO	307, 394, 529	26200, 11100, 13200	629	<1	99/2980

Очевидно, что квантовый выход флуоресценции зависит от полярности растворителя. Самые высокие значения квантового выхода были зарегистрированы в CHCl_3 (примерно в 2–

12 раз выше, чем в ДМСО). Это может быть следствием того, что межмолекулярные взаимодействия с молекулами CHCl_3 лучше стабилизируют возбужденное состояние АТТ, чем взаимодействия с полярным ДМСО или неполярными молекулами 1,4-диоксана.

Для расширения информации о чувствительности АТТ к различным средам мы измерили спектры поглощения и излучения АТТ **3к** и **3п** в смесях ДМСО- H_2O и 1,4-диоксан- H_2O с различным соотношением растворителей (Рис. 2.38; Табл. 2.29, Приложение 2, Рис. 8).

Таблица 2.29

Фотофизические свойства АТТ **3к** и **3п** в ДМСО и смесях ДМСО-вода ($c = 1 \times 10^{-5}$ М).

п/п	Соединение	H_2O , %	λ_{abs} , нм	ϵ , $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$	λ_{em} , нм	SS, нм/см ⁻¹
1	3к	0	326, 379, 517	23300, 15300, 12400	605	88/2813
2		20	325, 375, 503	20900, 14900, 11800,	601	98/3242
3		40	332, 375, 506	16800, 13700, 7300	597	91/3012
4		60	333, 375, 507	18200, 14500, 6300	596	89/2945
5		80	331, 505	14700, 5100	596	91/3023
6		90	332, 506	16800, 6000	598	32/3040
7	3п	0	334, 505	30500, 7600	602	97/3191
8		20	334, 497	32000, 8600	598	101/3398
9		40	333, 490	28500, 9800	590	100/3459
10		60	332, 478	31800, 9400	587	109/3885
11		80	331, 471	29700, 8900	585	114/4137
12		90	330, 470	30200, 9100	585	115/4183

Как показывают полученные спектральные данные (Приложение 2, Рис. 8) и фотографии растворов (Рис. 2.38 б, в), в исследуемых смесях не наблюдалось ни отклонений спектра от нормального распределения, ни образования агрегатов или появления осадка. Это указывает на возможность использования спектральных методов для исследования различных смесей ДМСО- H_2O .

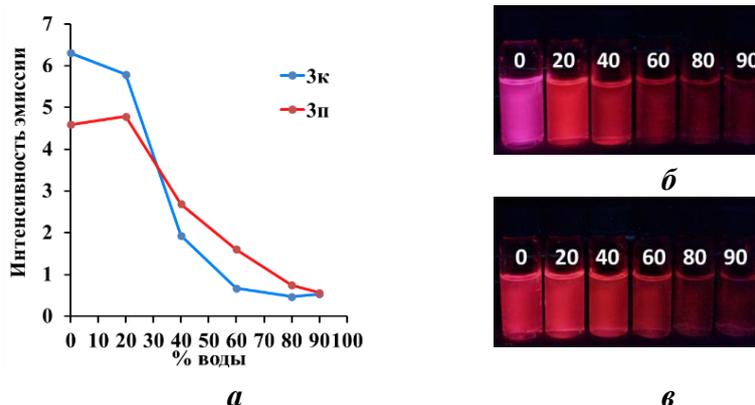


Рис. 2.38. (а) График зависимости интенсивности излучения АТТ **3к** и **3п** от содержания воды (от 0% до 90%) в смеси ДМСО- H_2O ; (б, в) Фотографии растворов АТТ (б) **3к** и (в) **3п** в смесях ДМСО- H_2O .

Анализ спектральных данных показал, что добавление воды к растворам АТТ **Зк** и **Зп** в ДМСО приводит к гипсохромному сдвигу на 3–27 и 5–13 нм для спектров поглощения и испускания, соответственно (Табл. 2.29). Интенсивность поглощения и флуоресценции уменьшается по мере увеличения содержания воды в смеси (Рис. 2.38а).

Время жизни флуоресценции АТТ **За-п** определили в хлороформе. Для изучения влияния природы растворителя на оптические свойства соединения **За** использовали более широкий спектр растворителей: 1,4-диоксан, ТГФ, EtOH, MeCN и ДМСО (Табл. 2.30, Приложение 2, Табл. 8).

Таблица 2.30

Время жизни флуоресценции ($\langle\tau\rangle_f$), излучательная (k_r) и безызлучательная (k_{nr}) константы АТТ **За-п**.

№ п/п	Соединение	Растворитель	$\langle\tau\rangle_f$, нс	$k_r \times 10^9$ (с ⁻¹)	$k_{nr} \times 10^9$ (с ⁻¹)	k_r / k_{nr}
1	За	1,4-Диоксан	7,0	0,010	0,132	0,08
2		ТГФ	7,5	0,010	0,123	0,08
3		CHCl ₃	8,6	0,014	0,102	0,13
4		EtOH	6,0	0,015	0,152	0,10
5		MeCN	6,2	0,008	0,153	0,05
6		ДМСО	6,4	0,009	0,147	0,06
7	Зб	CHCl ₃	10,6	0,019	0,075	0,25
8	Зв	CHCl ₃	3,7	0,019	0,251	0,08
9	Зг	CHCl ₃	9,9	0,020	0,080	0,25
10	Зд	CHCl ₃	2,6	0,015	0,369	0,04
11	Зе	CHCl ₃	5,7	0,012	0,163	0,07
12	Зж	CHCl ₃	3,4	0,009	0,290	0,03
13	Зз	CHCl ₃	8,8	0,019	0,094	0,20
14	Зи	CHCl ₃	8,9	0,020	0,092	0,22
15	Зк	CHCl ₃	7,8	0,013	0,115	0,11
16	Зл	CHCl ₃	9,5	0,027	0,078	0,35
17	Зм	CHCl ₃	9,2	0,016	0,092	0,17
18	Зн	CHCl ₃	10,0	0,023	0,077	0,30
19	Зо	CHCl ₃	8,6	0,014	0,102	0,14
20	Зп	CHCl ₃	8,0	0,015	0,110	0,14

Данные, представленные в Табл. 2.30, показывают, что время жизни флуоресценции АТТ **За-п** изменяется от 2,6 до 10,6 нс. Наибольшее время жизни флуоресценции наблюдалось для АТТ **Зб** и **Зн**. Значения k_r АТТ **За-п** были явно ниже, чем значения k_{nr} . Был построен график зависимости времени жизни люминесценции от ΔE_{ST} для АТТ **За-п**, чтобы понять роль интеркомбинационной конверсии в уменьшении k_r , (Приложение 1, Табл. 10 и Рис. 9). Корреляции между этими параметрами не наблюдалось. Однако геометрическую релаксацию нельзя рассматривать как главную причину значительных потерь энергии возбужденного состояния. Время жизни флуоресценции АТТ **Зп**, в котором отсутствует ароматический цикл **В**, велико, но не настолько, как у АТТ **Зб** и **Зн**, содержащих это

ароматическое цикл **В**. Таким образом, невозможно полностью объяснить обнаруженные факты с помощью имеющихся в настоящий момент экспериментальных данных.

АТТ **За-д, ж-п** показали флуоресценцию в твердом состоянии. Для этих соединений характерны широкие полосы эмиссии в области 597–642 нм (Рис. 2.39, Табл. 2.31).

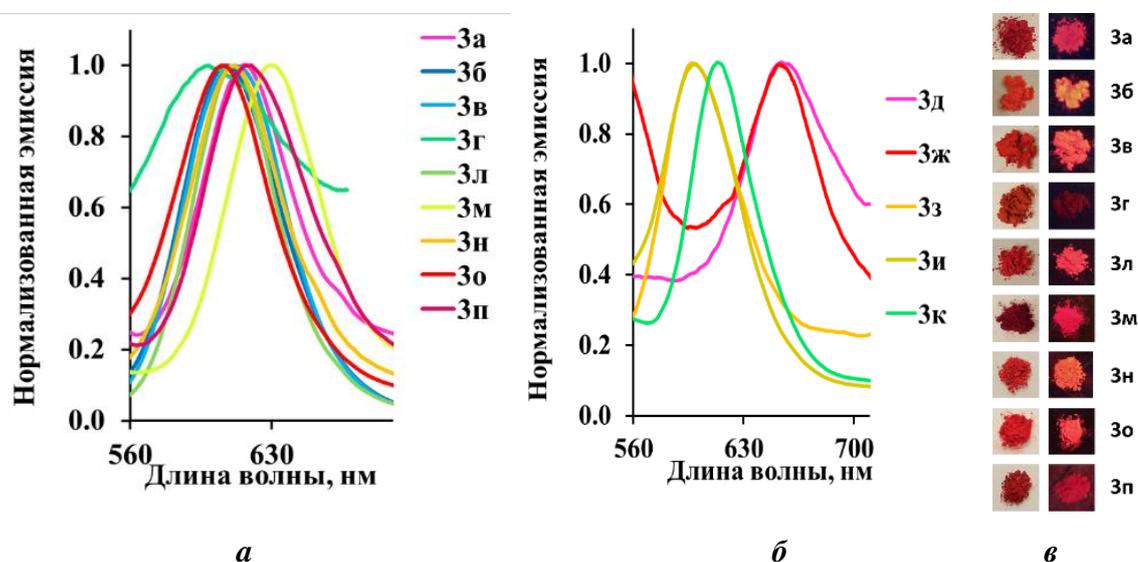


Рис. 2.39. (а,б) Нормализованные спектры эмиссии соединений **За-д, ж-о** в твердом состоянии; (с) фотографии порошков АТТ **За-г, л-п** (левая колонка) при дневном освещении и (правая колонка) облучении $\lambda_{\text{возб}} = 365$ нм.

Таблица 2.31

Спектральные характеристики АТТ **За-д, ж-п** в твердом состоянии.

№ п/п	Соединение	$\lambda_{\text{exc}},^a$ нм	$\lambda_{\text{em}},$ нм	QY, %	SS, нм/см ⁻¹
1	За	510	617	0.6	107/3400
2	Зб	510	607	1.2	97/3133
3	Зв	510	609	0.7	99/3187
4	Зг	505	599	^{-б}	94/3107
5	Зд	505	653	^{-б}	148/4488
6	Зж	505	654	-	149/4511
7	Зз	510	597	^{-б}	87/2857
8	Зи	510	599	^{-б}	89/2913
9	Зк	510	613	^{-б}	103/3295
10	Зл	505	609	0.5	104/3382
11	Зм	510	630	0.5	120/3735
12	Зн	505	611	0.5	106/3435
13	Зо	505	606	1.3	101/3300
14	Зп	510	620	0.2	110/3479

^a – Длина волны возбуждения; ^б – квантовый выход <0,1 %

Большинство изученных соединений **За-д, ж-п** продемонстрировали батохромные сдвиги максимумов эмиссии в твердом состоянии (~43 нм) по сравнению с максимумами флуоресценции в растворе CHCl_3 . Однако наблюдались невысокие квантовые выходы

флуоресценции (0,2–1,3%). Это может быть связано с осуществлением передачи энергии в результате эффективного $\pi - \pi$ -стэкинга.

Необычная электронная структура АТТ и их хорошие оптические свойства побудили нас исследовать эти соединения с помощью квантово-механических расчетов.

Была рассчитана геометрия основного состояния различных ротамеров АТТ **За-в,д,е,з,к,л,н,п** и **р** (Приложение 1, Табл. 11). Далее была рассчитана геометрия и характеристики возбужденного состояния наиболее стабильных ротамеров (Приложение 1, Табл. 12-14). Предсказанные положения полос поглощения были близки к экспериментально наблюдаемым значениям с максимальным отклонением до 8 нм для поглощения и 11 нм для испускания. В оптимизированной геометрии, в основном и возбужденном состояниях, центральное гетероциклическое ядро имеет плоскую структуру, а ароматический цикл **А** копланарно гетероциклу ($\theta_A = 1,04-7,94^\circ$ в основном и $0,02-1,54^\circ$ в возбужденном состояниях). Боковая цепь на атоме **С7** триазолотиофенового ядра имеет небольшое отклонение от плоскости гетероцикла (в пределах $0,04-13,49^\circ$). Наибольшее отклонение наблюдалось для ароматического цикла **В** и составляло $31,08-38,39^\circ$.

Длины связей отличались от стандартных длин, определенных для двойных и одинарных связей в основном состоянии [164]. Наиболее значительные изменения наблюдались для связей **N(11)-N(4)**, **C(7)-C(15)**, **S(8)C(9)**, **C(1)- (4)** и **N(4)-N(5)**. Ароматический цикл **А** оказывает существенное влияние на сопряженную систему молекулы. Напротив, π -электроны цикла **В** не могут эффективно участвовать в переносе заряда из-за большого торсионного угла. Однако, это кольцо может влиять на интенсивность излучения из-за его колебаний и вращений во время геометрической релаксации или из-за локального электрического поля, создаваемого этими электронами на соседнем хромофорном фрагменте. Наличие множественных слабых внутримолекулярных взаимодействий подтверждается результатами расчетов.

Электростатический потенциал (ЭСП) (Рис. 2.40, Приложение 1, Табл. 14-15), вычисленный для основного, вертикального возбужденного состояний и нижнего возбужденного состояния, показывает, что общая картина несколько сложнее, чем это представлено резонансными структурами (Схема 2.17). Наиболее значительный отрицательный заряд локализован на атомах **O(16)**, **N(5)** и **N(11)**; отрицательный заряд на **O16** несколько уменьшается после возбуждения и релаксации, в то время как отрицательный заряд на атомах азота **N5** и **N11** увеличивается. Положительный заряд преимущественно локализован на атоме **N(2)** триазола и увеличивается незначительно при поглощении кванта света (вертикальное возбужденное состояние Франка – Кондона) и снижается при релаксации в состояние **S_{1r}**.

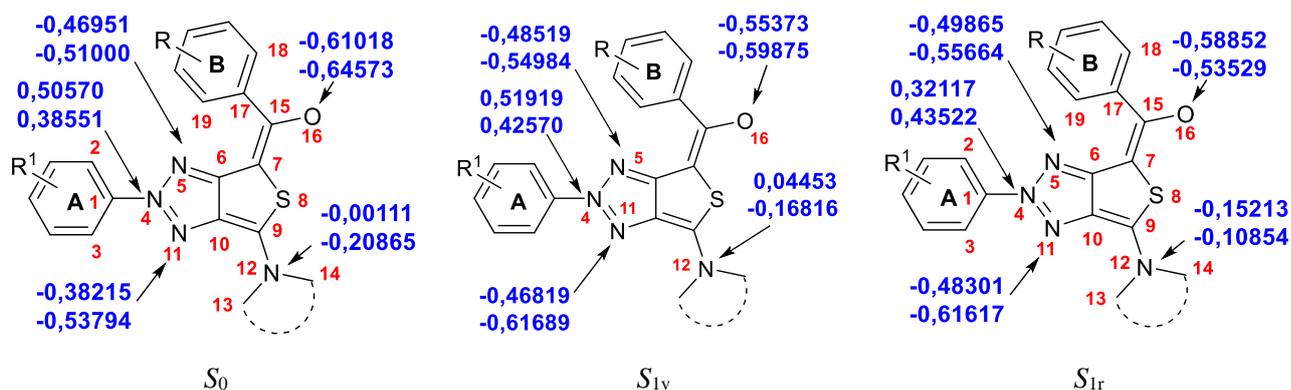


Рис. 2.40. Распределение зарядов (в единицах элементарного заряда (e)) на ключевых гетероатомах АТТ в основном и возбужденных состояниях. Уровень теории: (TD-)DFT ω B97-X[D] / 6-311++G** // IEF-PCM (UFF) (показаны диапазоны изменения зарядов).

Атом N(12) *трет*-циклоалкиламинного фрагмента имеет значительно меньший отрицательный заряд по сравнению с другими центрами; он уменьшается при возбуждении и даже становится положительным в большинстве соединений в возбужденном состоянии. Изменение электронной плотности при возбуждении и релаксации является общим для всех рассмотренных соединений и затрагивают практически все атомы гетероциклического остова. Таким образом, можно сделать вывод, что при возбуждении происходит перераспределение электронной плотности.

Высшие занятые молекулярные орбитали (ВЗМО), низшие свободные молекулярные орбитали (НСМО), энергия ВЗМО и НСМО и величина энергетической щели ВЗМО-НСМО (ΔE) показаны на Рис. 2.41.

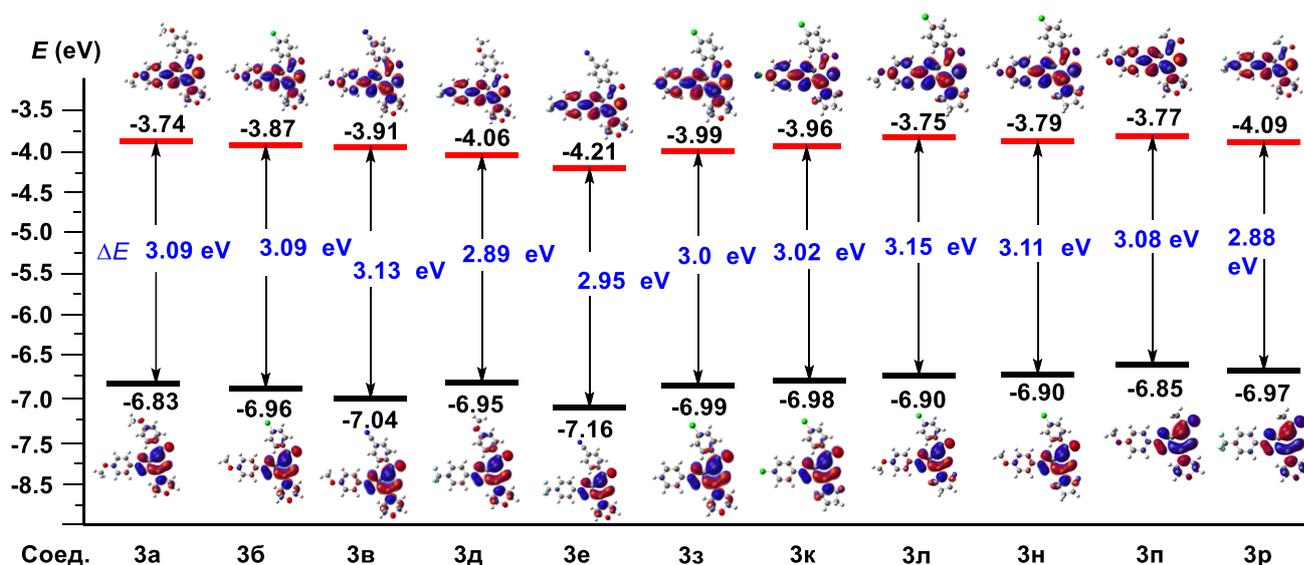


Рис 2.41. Энергии ВЗМО, НСМО и ΔE АТТ **3а-в,д,е,з,к,л,н,п,р** ($|\text{Изоповерхность (МО)}| = 0,02 \text{ а.е.}$). Уровень теории: (TD-)DFT ω B97-X[D] / 6-311 ++ G ** // IEF-PCM (UFF).

Следует отметить, что для этих соединений разница между полученными значениями ВЗМО-НСМО (от 2,88 (**3р**) до 3,15 эВ (**3л**)) не равна энергии возбуждения из-за более

сложного электронного распределения и большего числа конфигураций, участвующих в описании возбужденного состояния. Изоповерхности граничных молекулярных орбиталей АТТ **3** изображены на Рис. 2.41. ВЗМО АТТ в основном распределены на центральном гетероциклическом фрагменте. Ароматический цикл является узловой областью ВЗМО, тогда как НСМО локализована на этом цикле и триазолопиримидиновом фрагменте. Цикл **В** не участвует ни в ВЗМО, ни в НСМО. В возбужденном состоянии наблюдается аналогичное распределение ВЗМО и НСМО.

В исследуемых системах наибольший вклад в электронный переход при возбуждении и поглощении кванта света вносит $S_{1v} \leftarrow S_0$, между ВЗМО-НСМО (Табл. 2.32, $c_{HL} \sim 0.69$). Этот переход разрешен и характеризуется умеренной силой осциллятора ($f \sim 0,4-0,6$); причем наибольшее значение наблюдается для соединения **Зв**, имеющего электронодонорный заместитель (OMe) в ароматическом кольце **А** и сильную электроноакцепторную группу (CN) в кольце **В**. Модуль электрического дипольного момента в основном состоянии значителен, что является характерным для мезоионных соединений ($\mu > 5$ D), и уменьшается при переходе от S_0 к S_{1v} и S_{1r} . При релаксации наблюдаются большие изменения направления дипольного момента (до $83,4^\circ$).

Таблица 2.32

Характеристики поглощения и эмиссии^а АТТ **За-в,д,е,з,к,л,н,п,р** в растворе CHCl₃, определенные с помощью квантово-механических расчетов.^б

№ п/п	Соединение	c_{HL}	λ_{01}	f_{01}	μ_0	μ_{1v}	$\theta_{0,1v}$	c_{L-H}	λ_{10}	f_{10}	μ_{1r}	$\theta_{0,1r}$
1	За	0,6866	508	0,5706	12,1	8,4	9,3	-0,6892	580	0,4153	7,3	42,4
2	Зб	0,6877	504	0,5892	9,8	6,7	6,7	-0,6896	583	0,4371	6,1	70,1
3	Зв	0,6857	502	0,6256	9,8	6,7	15,7	0,6882	575	0,4797	9,5	55,3
4	Зд	0,6847	525	0,4802	5,8	5,4	56,2	0,6887	625	0,3253	7,0	87,8
5	Зе	0,6869	517	0,5135	13,1	12,5	22,1	0,6901	610	0,3573	13,4	58,2
6	Зз	0,6887	509	0,5444	10,9	7,9	19,0	0,6904	596	0,3658	7,6	69,8
7	Зк	0,6876	508	0,4892	13,2	10,9	23,4	0,6904	596	0,3658	11,1	66,2
8	Зл	0,6878	499	0,5519	15,5	12,2	12,5	0,6894	572	0,4263	11,5	29,4
9	Зн	0,6878	506	0,5393	11,7	8,5	15,2	-0,6892	578	0,4146	7,8	62,1
10	Зп	0,6895	497	0,4628	8,8	5,1	22,5	-0,6911	583	0,3403	4,8	80,8
11	Зр	0,6876	524	0,3878	7,6	7,5	45,4	-0,6905	624	0,2728	8,9	83,4

^а – Длина волны поглощения (λ_a , nm) и сила осциллятора (f_{01}); длина волны эмиссии (λ_e , nm) и сила осциллятора (f_{10}); модуль электрического дипольного момента в основном состоянии (μ_0 , D), в вертикальном возбужденном состоянии (μ_{1v} , D), и в нижнем возбужденном (μ_{1r} , D); и углы, сформированные векторами дипольного момента ($\theta_{0,1v}$, (град) и $\theta_{0,1r}$ (град)). ^б - Уровень теории: (TD-)DFT ω B97-X[D]/6-311++G**//IEF-PCM (UFF).

Карты МЭП (Приложение 1, Рис. 10) предоставляют информацию о возможных взаимодействиях с электрофильными и нуклеофильными реагентами и формировании слабых нековалентных взаимодействий с молекулами аналита или растворителя. Области

отрицательного потенциала в молекулах АТТ связаны с атомом кислорода и группами CN, что прогнозирует их взаимодействие с электрофильными агентами из-за высокой электронной плотности, а также возможность образования водородных связей. Области положительного электростатического потенциала в основном состоянии расположены в *трет*-циклоалкиламиногруппе и, в меньшей степени (как показано голубым цветом), вокруг атомов водорода кольца **A**. Нуклеофильные и электрофильные сайты существенно не отличаются в основном и возбужденном состоянии. Электростатический потенциал зависит от природы заместителей, присутствующих в молекуле. Наиболее активные электрофильные центры содержат молекулы АТТ **3е**, **3к** и **3п**. Эти соединения имеют электроноакцепторные заместители в кольцах **A** и **B** (**3л** и **3к**) или только в ароматическом кольце **A** (**3п**). Наиболее активны нуклеофильные сайты в АТТ **3а** и **3д**, которые содержат электронодонорную MeO-группу в кольце **B**.

2.3.3 Биологические исследования тиено[3,4-*d*]триазолий-олатов

Для исследования поведения АТТ в биологических системах мы провели серию экспериментов с помощью КЛСМ (детали эксперимента в Приложении 3). АТТ **3а**, **3б**, **3з**, **3к**, **3л** и **3п** инкубировали с эпителиальными клетками зеленой мартышки (Vero) или клетками MIA PaCa-2 (линия клеток рака поджелудочной железы человека) в течение 30 мин при 37 °С в культуральной среде. АТТ успешно окрашивали оба типа клеток.

Для соединений **3а,б,з,к,л** и **3п** были получены высококачественные изображения (Рис. 2.42-2.44, Приложение 3, Рис. 3-б, 9), демонстрирующие их поведение в клетках. Морфологический анализ изображений показал, что АТТ **3л** накапливается в клеточной мембране и в области, характерной для аппарата Гольджи (Рис. 2.42б,в), в то время как АТТ **3а** равномерно окрашивает сетчатую структуру эндоплазматического ретикулума. Заметного накопления АТТ **3к** вблизи клеточной мембраны не наблюдалось.

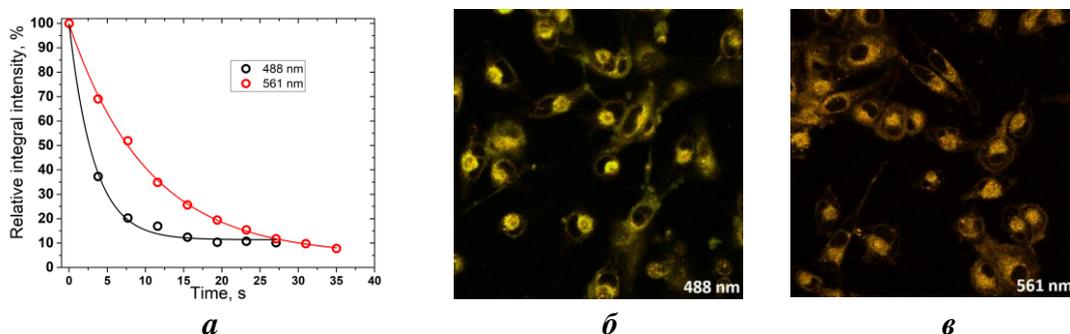


Рис. 2.42. (а) График изменения интегральной интенсивности флуоресценции вещества **3л** при наблюдении под микроскопом; (б, в) изображения клеток MIA PaCa-2, окрашенных веществом **3л**, полученные с помощью конфокального микроскопа при возбуждении лазером с длиной волны (б) 488 нм и (в) 561 нм.

Во время наблюдений было замечено, что интенсивность флуоресценция уменьшается при увеличении времени облучения. Самым нестабильным оказалось соединение **3б** (Приложение 3, Рис. 3). Остальные образцы показали большую фотоустойчивость, особенно при возбуждении в видимой области $\lambda_{\text{возб}} = 488$ и 561 нм. АТТ **3п** (Приложение 3, Рис. 6) оказался наиболее фотостабильным среди исследуемых соединений. Из серии изображений, полученных в течение 30 секунд наблюдения клеток MIA PaCa-2 и Vero для АТТ **3а,з,к,л и п** (Рис. 2.42, Приложение 3, Рис. 7, 8 и 10), был построен график уменьшения интенсивности флуоресценции во времени.

Следует отметить, что в начале наблюдения АТТ **3з** в клетках флуоресцирует в оранжево-красном диапазоне (600-650 нм); однако флуоресценция в красно-оранжевой части спектра со временем уменьшалась, в то время как флуоресценция в зеленой области, которая была слабее по интенсивности (Рис. 2.43, Приложение 3, Рис. 4), сохранялась намного дольше. Спектры, полученные в точке внутри ячейки, которая флуоресцировала в красном диапазоне в начале исследования, и на периферии ячейки, которая флуоресцировала в зеленом диапазоне через 30 сек, показаны на Рис. 2.43в.

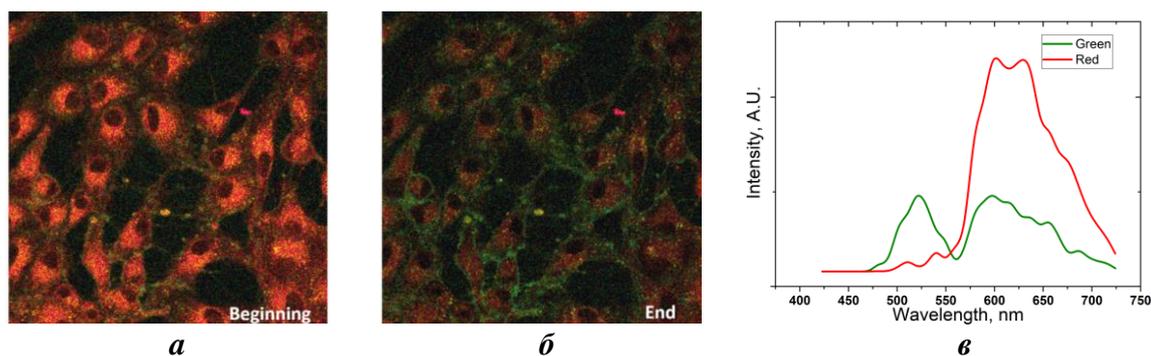


Рис. 2.43 Изображения клеток Vero, окрашенных веществом АТТ **3з**, полученные (а) в самом начале исследования и (б) после 30 с наблюдения в лямбда-режиме конфокального микроскопа при возбуждении лазером с длиной волны 488 нм; (в) Спектр флуоресценции АТТ **3з**, зарегистрированный при возбуждении лазером $\lambda_{\text{сх}} = 488$ нм в двух разных частях клетки.

Таким образом, полученные АТТ **3а-р** продемонстрировали интересные свойства: (1) поглощение в видимой области (498–535 нм); (2) желтую, оранжевую и красную флуоресценцию (576–629 нм); (3) большой сдвиг Стокса ($2590\text{--}3110\text{ см}^{-1}$); (4) настраиваемый QY (до 25,9%); (5) чувствительность к протонным средам; и (6) возможность применения в биологических средах, (7) красную флуоресценцию в твердом состоянии. Эти характеристики показывают потенциал АТТ для применения в биологических системах. Сочетание теоретических и экспериментальных методов выявило несколько новых особенностей АТТ, которые могут быть использованы для создания новых флуорофоров с

улучшенными фотофизическими свойствами и стабильностью. Например: природа заместителя в кольце **A** является наиболее важным фактором, который необходимо учитывать для управления свойствами поглощения и излучения, тогда как интенсивность и QY излучения могут регулироваться конкретным заместителем в кольце **B**.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль хода реакции и индивидуальности полученных веществ осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Sorbfil UV-254. ИК-спектры измерены на ИК-Фурье спектрометре Bruker Alpha (НПВО, ZnSe). Спектры ЯМР получены на спектрометре Bruker Avance II (400,00 МГц для ^1H , 100,00 МГц для ^{13}C) и Bruker Avance NEO (600,00 МГц для ^1H , 150,00 МГц для ^{13}C), внутренний стандарт тетраметилсилан. Масс-спектры зарегистрированы на спектрометре Shimadzu GCMS-QP 2010 “Ultra с прямым вводом образца в ионный источник” энергия ионизирующих электронов 70 эВ. Интенсивность молекулярного иона приведена относительно максимального пика. Масс-спектры высокого разрешения были зарегистрированы на спектрометре Agilent 1290 Infinity II с системой высокоэффективной жидкостной хроматографии, снабженной детектором с УФ-светодиодной матрицей и тандемным квадрупольно времяпролетным точным масс-детектором.

Элементный анализ осуществлен на приборе C,H,N,S/O Perkin-Elmer Analyzer 2400 серия II. Температуры плавления были определены на приборе Stuart SMP3. Рентгеноструктурное исследование соединений было выполнено на дифрактометре “Xcalibur 3 CCD” при 295 К (графитовый монохроматор, $\text{MoK}\alpha$). Данные зарегистрированы в Кембриджском банке структурных данных CCDC 1573310, 1573311, 2094903, 2094904, 2084371. Разделение и очистку веществ проводили с помощью жидкостной колоночной хроматографии на силикагеле КСК 40-100 мкм ГОСТ 3956-76.

УФ-спектры зарегистрированы на УФ-спектрометре Shimadzu UV-1800. Спектры флуоресценции зарегистрированы на спектрофлуориметре Hitachi F-7000. Значения относительного квантового выхода получены, с использованием в качестве стандартов: хинин сульфата (QY=54%, раствор в 1M H_2SO_4) и антрацена (QY=27%, раствор в EtOH) [165]. Абсолютный образцов и время жизни флуоресценции измерены на спектрофлуориметре Horiba FluoroMax 4 с использованием интегрирующей сферы Quanta-φ. Перегонку и сушку используемых растворителей осуществляли по стандартным условиям [166].

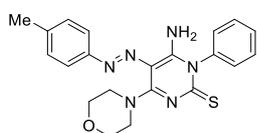
Микроскопические исследования проводилось на конфокальном лазерном сканирующем микроскопе LSM-710, Carl Zeiss, имеющем многоканальный детектор QUASAR (34 канала). Для исследований использовались культуры клеток HeLa, Vero и MIA PaCa-2. Клетки разбавляли до концентрации 10^3 клеток на мл и переносили во флаконы со стеклянным дном (Jet Biofil., Китай). Раствор красителя в ДМСО (в концентрации 10^{-3} ммоль/л) добавляли из расчета 10 мкл на 1 мл питательной среды. После окрашивания

препараты дважды промывали фосфатным буфером (Биолот, Россия) и питательной средой DMEM, в которой впоследствии проводили микроскопические исследования.

3.1 Синтез пиримидин-2(1H)-тионов.

К раствору 0.52 ммоль 2-арилгидразоно-2-цианоацетидаминов **7** в 5 мл CHCl_3 добавили 0,209 мл (1.4 ммоль) ДБУ и 0.57 ммоль изотиоцианата **8a-e** при комнатной температуре. Смесь перемешивали при кипячении в течение 15-360 минут. После окончания реакции (ТСХ) растворитель отогнали на ротационном испарителе, остаток очистили с помощью колоночной хроматографии (элюент : АсОEt :петролейный, 4 : 1).

6-Амино-4-морфолино-5-(*n*-толилазо)-1-фенилпиримидин-2(1H)-тион (4a). Оранжевый



порошок 0,175 г (78%). Т.пл.: 129-131 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3321, 3030,

2960, 2911, 2854. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , Me_4Si , δ , м.д., J , Гц):

2,42 (с, 3H, CH_3); 3,82 - 3,94 (м, 4H, CH_2); 4,14 - 4,32 (м, 4H, CH_2); 5,13

(шир, 1H, NH); 7,26 и 7,46 (AA'XX', $J = 8,0$ Гц, 4H, CH_{Ar}); 7,35 (д, $J = 7,6$

Гц, 2H, CH_{Ar}); 7,56 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H, CH_{Ar}), 7,63 (т, $J = 7,2$ Гц, 2H, CH_{Ar}); 11,84 (шир, 1H,

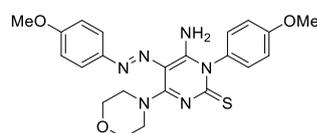
NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д., J , Гц): 20,8; 48,9 (2C); 66,6 (2C); 109,3;

120,8 (2C); 129,1 (2C); 129,2; 129,9 (2C); 130,0 (2C); 137,5; 138,5; 148,5; 149,8; 155,7; 178,1.

Масс-спектр m/z (%): 406 (M^+ , 100). Найдено, %: С 61,9; Н 5,7; N 20,5. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{OS}$.

Вычислено, %: С 62,1; Н 5,5; N 20,7.

6-Амино-1-(4-метоксифенил)-5-(4-метоксифенилазо)-4-морфолинопиримидин-2(1H)-



тион (4b). Коричневый порошок 0,150 г (64%). Т.пл.: 223-225 °С.

ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3371, 3001, 2969, 2917, 2852. Спектр ЯМР ^1H

(400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д., J , Гц): 3,77 - 3,82 (м, 4H, CH_2); 3,84 (с,

3H, CH_3); 3,88 (с, 3H, CH_3); 4,07 - 4,11 (м, 4H, CH_2); 6,74 (шир с, 1H, NH); 6,95 и 7,52

(AA'XX', $J = 9,0$ Гц, 4H, CH_{Ar}); 7,07 и 7,13 (AA'XX', $J = 9,0$ Гц, 4H, CH_{Ar}); 11,18 (шир, 1H,

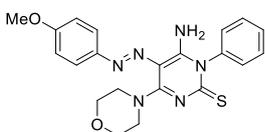
NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д., J , Гц): 48,8 (2C); 55,3; 55,5; 66,6 (2C);

109,1; 114,7 (2C); 115,2 (2C); 122,3 (2C); 130,1; 130,2 (2C); 145,9; 148,7; 155,6; 159,4; 159,8;

178,4. Масс-спектр m/z (%): 452 (M^+ , 16). Найдено, %: С 58,1; Н 5,5; N 18,3. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$.

Вычислено, %: С 58,39; Н 5,35; N 18,57.

6-Амино-5-(4-метоксифенилазо)-4-морфолино-1-фенилпиримидин-2(1H)-тион (4в).



Оранжевый порошок 0,180 г (82%). Т.пл.: 218-220 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1}

1 : 3187, 3030, 2962, 2933, 2897. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ ,

м.д., J , Гц): 3,75 - 3,81 (м, 4H, CH_2); 3,82 (с, 3H, CH_3); 3,97 - 4,04 (м, 4H,

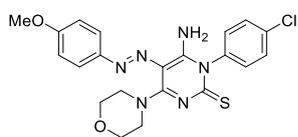
CH_2); 6,79 (с, 1H, NH); 7,06 и 7,30 (AA'XX', $J = 9,0$ Гц, 4H, CH_{Ar}); 7,47 - 7,53 (м, 1H, CH_{Ar});

7,54 - 7,60 (м, 4H, CH_{Ar}); 11,14 (шир, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д., J ,

Гц): 48,9 (2C); 55,5; 66,6 (2C); 109,1; 114,7 (2C); 122,4 (2C); 129,1 (2C); 129,2; 130,0 (2C);

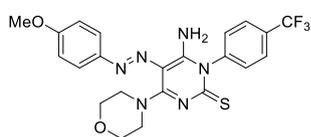
137,6; 145,9; 148,4; 155,7; 159,9; 177,9. Масс-спектр m/z (%): 422 (M^+ , 42). Найдено, %: С 59,5; Н 5,0; N 19,6. $C_{21}H_{22}N_6O_2S$. Вычислено, %: С 59,70; Н 5,25; N 19,89.

6-Амино-5-(4-метоксифенилазо)-4-морфолино-1-(4-хлорфенил)пиримидин-2(1H)-тион



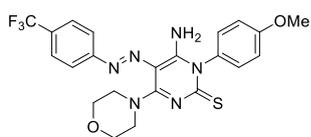
(4г). Оранжевый порошок 0,148 г, (62%). Т.пл.: 223-225 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3237, 3027, 2953, 2905, 2864. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.д., J , Гц): 3,75 - 3,80 (м, 4H, CH_2); 3,82 (с, 3H, CH_3); 3,98 - 4,04 (м, 4H, CH_2); 7,06 и 7,35 (AA'XX', $J = 8,6$ Гц, 4H, CH_{Ar}); 7,21 (шир, 1H, NH); 7,55 - 7,64 (м, 4H, CH_{Ar}); 11,15 (шир, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.д., J , Гц): 48,9 (2C); 55,5; 66,6 (2C); 109,1; 114,7 (2C); 122,4 (2C); 130,1 (2C); 131,2 (2C); 133,7; 136,6; 145,8; 148,5; 155,8; 159,9; 177,7. Масс-спектр m/z (%): 456 (M^+ , 30). Найдено, %: С 55,0; Н 4,8; N 18,1. $C_{21}H_{21}ClN_6O_2S$. Вычислено, %: С 55,20; Н 4,63; N 18,39.

6-Амино-5-(4-метоксифенил)-4-морфолино-1-(4-(трифторметил)фенилазо)пиримидин-



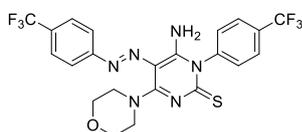
2(1H)-тион (4д). Оранжевый порошок 0,189 мг (74%). Т.пл.: 225-227 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3216, 3042, 2958, 2908, 2850. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$, Me_4Si , δ , м.д., J , Гц): 3,76 - 3,81 (м, 4H, CH_2); 3,82 (с, 3H, CH_3); 3,99 - 4,05 (м, 4H, CH_2); 7,04 - 7,09 (м, 2H, CH_{Ar}); 7,26 (шир, 1H, NH); 7,54 - 7,60 (м, 4H, CH_{Ar}); 7,92 (д, $J = 8,4$ Гц, CH_{Ar}); 11,17 (шир, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.д., J , Гц): 48,9 (2C); 55,5; 66,6 (2C); 109,0; 114,7 (2C); 122,4 (2C); 124,1 (кв, $J = 264$ Гц), 127,1 (м, 2C), 129,4 (кв, $J = 35$ Гц); 130,5 (2C); 141,4; 145,8; 148,4; 155,9; 159,9; 177,3. Масс-спектр m/z (%): 490 (M^+ , 44). Найдено, %: С 53,6; Н 4,5; N 16,9. $C_{22}H_{21}F_3N_6O_2S$. Вычислено, %: С 53,87; Н 4,32; N 17,13.

6-Амино-1-(4-метоксифенил)-4-морфолино-5-(4-(трифторметил)фенилазо)пиримидин-



2(1H)-тион (4е). Оранжевый порошок 0,183 г (81%). Т.пл.: 210-212 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3219, 3061, 2962, 2913, 2842. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$, Me_4Si , δ , м.д., J , Гц): 3,75 - 3,82 (м, 4H, CH_2); 3,87 (с, 3H, CH_3); 4,06 - 4,15 (м, 4H, CH_2); 7,04 - 7,17 (м, 5H, CH_{Ar} и NH); 7,62 - 7,72 (м, 4H, CH_{Ar}); 11,35 (шир, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.д., J , Гц): 48,9 (2C); 55,3; 66,6 (2C); 110,6; 115,2 (2C); 121,3 (2C); 124,2 (кв, $J = 270$ Гц); 126,6 (кв, $J = 4$ Гц, 2C); 127,6 (кв, $J = 32$ Гц); 129,9; 130,2 (2C); 148,9; 154,4; 155,5; 159,5; 179,1. Масс-спектр m/z (%): 490 (M^+ , 13). Найдено, %: С 53,6; Н 4,5; N 16,9. $C_{22}H_{21}F_3N_6O_2S$. Вычислено, %: С 53,87; Н 4,32; N 17,13.

6-Амино-4-морфолино-1-(4-(трифторметил)фенил)-5-(4-

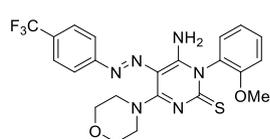


(трифторметил)фенилазо)пиримидин-2(1H)-тион (4з). Желтый порошок 0,185 г (76%). Т.пл.: 232-238 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3371, 3001, 2969, 2917, 2852. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$, Me_4Si ,

δ , м.д., J , Гц): 3,79 - 3,87 (м, 4H, CH₂); 4,11 - 4,18 (м, 4H, CH₂); 7,50 и 7,83 (AA'XX', $J = 8,2$ Гц, 4H, CH_{Ar}); 7,69 - 7,76 (м, 4H, CH_{Ar}); 11,35 (шир, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., J , Гц): 48,9 (2C); 66,6 (2C); 110,5; 121,3 (2C); 124,1 (кв, $J = 271$ Гц); 124,2 (кв, $J = 270$ Гц); 126,6 (кв, $J = 4$ Гц, 2C); 127,2 (кв, $J = 4$ Гц, 2C); 127,7 (кв, $J = 32$ Гц); 129,5 (кв, $J = 32$ Гц); 130,5 (2C); 141,2; 148,6; 154,3, 155,8, 178,0. Масс-спектр m/z (%): 528 (M⁺, 18). Найдено, %: С 49,7; Н 3,6; N 15,6. C₂₂H₂₁F₃N₆O₂S. Вычислено, %: С 50,00; Н 3,43; N 15,90.

6-Амино-1-(2-метоксифенил)-4-морфолино-5-((4-

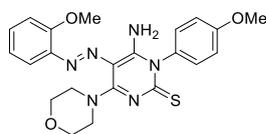
(трифторметил)фенил)диазенил)пиримидин-2(1H)-тион (4з). Оранжевый порошок 0,190 г



(74%). Т.пл.: 237-239 °С (EtOH). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3071, 3043, 2996, 2961, 2854. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J , Гц): 3,84 - 3,92 (м, 7H, CH₃ и CH₂), 4,18 - 4,28 (м, 4H, CH₃); 5,43 (шир, 1H, NH); 7,12 -

7,22 (м, 2H, CH_{Ar}); 7,52 - 7,59 (м, 1H, CH_{Ar}); 7,63 и 7,71 (AA'XX', $J = 8,4$ Гц, 4H, CH_{Ar}); 11,91 (шир, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J , Гц): 49,4 (2C); 56,2; 67,4 (2C); 110,9; 113,3; 121,1 (2C); 122,5; 124,0 (кв, $J = 270$ Гц); 124,6; 126,6 (кв, $J = 4$ Гц, 2C); 130,0 (кв, $J = 32$ Гц); 130,1; 131,9; 148,7; 154,0; 154,8; 156,1; 179,3. Масс-спектр m/z (%): 490 (M⁺, 15). Найдено, %: С 53,7; Н 4,6; N 17,3. C₂₂H₂₁F₃N₆O₂S. Вычислено, %: С 53,87; Н 4,32; N 17,13.

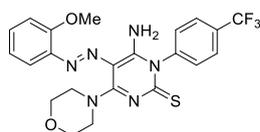
6-Амино-1-(4-метоксифенил)-5-((2-метоксифенил)диазенил)-4-морфолинопиримидин-



2(1H)-тион (4и). Красно-оранжевый порошок 0,171 г (72%). Т.пл.: 255-257 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3071, 3036, 3004, 2959, 2890. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., J , Гц): 3,75 - 3,81 (м, 4H, CH₂); 3,84 (с, 3H, CH₃); 3,86 (с, 3H, CH₃); 4,01 - 4,07 (м, 4H, CH₂); 7,00 - 7,06 (м, 1H, CH_{Ar}); 7,07 - 7,12 (м, 2H, CH_{Ar}); 7,15 - 7,22 (м, 4H, CH_{Ar} и NH); 7,32 - 7,08 (м, 1H, CH_{Ar}); 7,43 - 7,47 (м, 1H, CH_{Ar}); 11,79

(шир, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., J , Гц): 48,9 (2C); 55,3; 55,8; 66,5 (2C); 110,8; 112,8; 114,7; 115,2 (2C); 121,0; 130,0; 130,2 (2C); 130,3; 140,1; 149,0; 154,7; 155,6; 159,4; 178,6. Масс-спектр m/z (%): 452 (M⁺, 19). Найдено, %: С 58,1; Н 5,5; N 18,4. C₂₂H₂₄N₆O₃S. Вычислено, %: С 58,39; Н 5,35; N 18,57.

6-Амино-5-(2-метоксифенилазо)-4-морфолино-1-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-

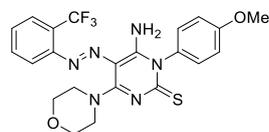


2(1H)-тион (4к). Синтезировано в соответствии с методикой, в качестве растворителя использовался ДМФА. Красно-оранжевый порошок 0,192 г (75%). Т.пл.: 234-236 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3063, 2917, 2908, 2855.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., J , Гц): 3,76 - 3,81 (м, 4H, CH₂); 3,85 (с, 3H, CH₃); 4,02 - 4,08 (м, 4H, CH₂); 7,01 - 7,07 (м, 1H, CH_{Ar}); 7,17 - 7,21 (м, 1H, CH_{Ar}); 7,33 - 7,38 (м, 1H, CH_{Ar}); 7,41 (шир, 1H, NH); 7,44 - 7,48 (м, 1H, CH_{Ar}); 7,56 и 7,92 (AA'XX', $J = 8,4$ Гц, 4H, CH_{Ar}), 11,87 (шир, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., J , Гц): 48,9 (2C); 55,9; 66,5 (2C); 110,7; 112,4; 114,7; 121,0; 124,1 (кв, $J = 271$ Гц), 127,2 (кв, $J = 4$ Гц, 2C), 129,4

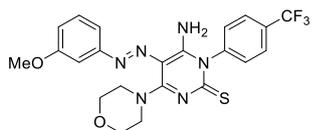
(кв, $J = 32$ Гц), 130,2, 130,5 (2С), 139,9 (2С), 141,5, 148,6, 154,7, 155,8, 177,4. Масс-спектр m/z (%): 490 (M^+ , 21). Найдено, %: С 53,6; Н 4,5; N 16,9. $C_{22}H_{21}F_3N_6O_2S$. Вычислено, %: С 53,87; Н 4,32; N 17,13.

6-Амино-1-(4-метоксифенил)-4-морфолино-5-(2-(трифторметил)фенилазо)пиримидин-



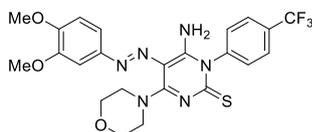
2(1H)-тион (4л). Синтезировано в соответствии с методикой, в качестве растворителя использовался ДМФА. Красно-оранжевый порошок 0,181 г, (80%). Т.пл.: 255-257 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3263, 3200, 3014, 2966, 2855. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.д., J , Гц): 3,76 - 3,82 (м, 4Н, CH_2); 3,84 (с, 3Н, CH_3); 4,04 - 4,09 (м, 4Н, CH_2); 7,06 - 7,11 (м, 2Н, CH_{Ar}); 7,18 - 7,23 (м, 2Н, CH_{Ar}); 7,47 - 7,53 (м, 1Н, CH_{Ar}); 7,68 - 7,83 (м, 5Н, CH_{Ar} и NH), 11,26 (шир, 1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.д., J , Гц): 48,9 (2С); 55,3; 66,5 (2С); 111,3; 115,2 (2С); 115,9; 123,5 (кв, $J = 29$ Гц); 124,4 (кв, $J = 272$ Гц); 126,5 (кв, $J = 5$ Гц); 127,8; 130,1; 130,2 (2С); 133,9; 148,7; 149,0; 155,6; 159,5; 179,2. Масс-спектр m/z (%): 490 (M^+ , 15). Найдено, %: С 53,5; Н 4,5; N 16,8. $C_{22}H_{21}F_3N_6O_2S$. Вычислено, %: С 53,87; Н 4,32; N 17,13.

6-Амино-5-((3-метоксифенил)дiazенил)-4-морфолино-1-(4-



(трифторметил)фенил)пиримидин-2(1H)-тион (4м). Оранжевый порошок 0,192 г (75%). Т.пл.: 223-225 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.д., J , Гц): 3,77 - 3,83 (м, 7Н, CH_3 и CH_2); 4,01 - 4,07 (м, 4Н, CH_2); 6,95 (дд, $J = 8,1$; 2,0 Гц, 1Н, CH_{Ar}); 7,10 - 7,14 (м, 1Н, CH_{Ar}); 7,21 (д, $J = 8,1$ Гц, 1Н, CH_{Ar}); 7,31 - 7,49 (м, 2Н, CH_{Ar} и NH); 7,44 - 7,48 (м, 1Н, CH_{Ar}); 7,58 и 7,92 (AA'XX', $J = 8,3$ Гц, 4Н, CH_{Ar}); 11,33 (шир, 1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.д., J , Гц): 49,0 (2С); 55,2; 66,6 (2С); 103,8; 109,5; 115,0; 124,1 (кв, $J = 271$ Гц); 127,2 (кв, $J = 4$ Гц, 2С); 129,4 (кв, $J = 32$ Гц); 130,3; 130,5 (2С); 141,3; 148,5; 153,0; 155,9; 160,0; 177,7. Масс-спектр m/z (%): 490 (M^+ , 7). Найдено, %: С 53,7; Н 4,5; N 17,3. $C_{22}H_{21}F_3N_6O_2S$. Вычислено, %: С 53,87; Н 4,32; N 17,13.

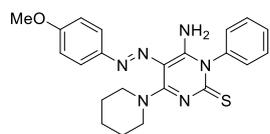
6-Амино-5-((3,4-диметоксифенил)дiazенил)-4-морфолино-1-(4-



(трифторметил)фенил)пиримидин-2(1H)-тион (4н). Оранжевый порошок 172 г (70%). Т.пл.: 255-257 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3070, 2975, 2918, 2908, 2864. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.д., J , Гц): 3,79 - 3,84 (м, 10Н, CH_3 и CH_2); 4,00 - 4,06 (м, 4Н, CH_3); 7,08 (д, 1Н, $J = 8,6$ Гц, CH_{Ar}), 7,15 - 7,18 (м, 1Н, CH_{Ar}), 7,17 - 7,21 (м, 1Н, CH_{Ar}), 7,18 - 7,30 (м, 2Н, CH_{Ar}), 7,57 и 7,92 (AA'XX', $J = 8,4$ Гц, 4Н, CH_{Ar}); 11,21 (шир, 1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.д., J , Гц): 30,7; 48,9 (2С); 55,3; 55,7; 66,5; 100,6; 109,0; 111,6; 117,5; 124,1 (кв, $J = 271$ Гц); 127,2 (кв, $J = 4$ Гц, 2С); 129,4 (кв, $J = 32$ Гц); 130,5 (2С); 141,4; 145,7; 148,4; 149,6; 149,9;

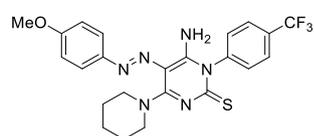
155,8; 177,2. Масс-спектр m/z (%): 520 (M^+ , 59). Найдено, %: С 53,2; Н 4,6; N 16,4. $C_{23}H_{23}F_3N_6O_3S$. Вычислено, %: С 53,07; Н 4,45; N 16,15.

6-Амино-5-(4-метоксифенилазо)-4-(пиперидин-1-ил)-1-фенилпиримидин-2(1H)-тион



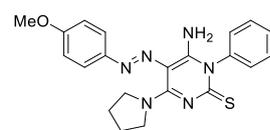
(4о). Оранжевый порошок 0,144 г (65%). Т.пл.: 130-132 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3312, 3038, 2962, 2891, 2858. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.д., J , Гц): 1,72 - 1,87 (м, 6H, CH_2); 3,84 (с, 3H, CH_3); 3,93 - 4,18 (м, 4H, CH_2); 6,51 (шир, 1H, NH); 6,95 (д, $J = 8,9$ Гц, 2H, CH_{Ar}); 7,23 (д, $J = 7,4$ Гц, 2H, CH_{Ar}); 7,47 - 7,61 (м, 5H, CH_{Ar}); 11,29 (шир, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.д., J , Гц): 24,2; 26,5 (2C); 49,3 (2C); 55,5; 108,9; 114,7 (2C); 122,3 (2C); 129,0; 129,1 (2C); 129,9 (2C); 137,6; 141,4; 145,9; 148,2; 155,5; 159,7; 177,4. Масс-спектр m/z (%): 420 (M^+ , 43). Найдено, %: С 63,5; Н 5,9; N 19,6; $C_{22}H_{24}N_6OS$. Вычислено, %: С 62,83; Н 5,75; N 19,98.

6-Амино-5-(4-метоксифенилазо)-4-(пиперидин-1-ил)-1-(4-



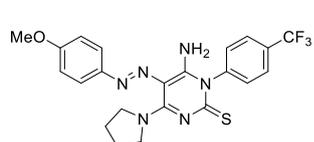
(трифторметил)фенил)пиримидин-2(1H)-тион (4п). Оранжевый порошок 0,167 г (65%). Т.пл.: 183-185 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3289, 3032, 2961, 2923, 2854. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, Me_4Si δ , м.д., J , Гц): 1,69 - 1,88 (м, 6H, CH_2); 3,88 (шир, 3H, CH_3O); 3,95 - 4,20 (м, 4H, CH_2); 4,89 (с, 1H, NH); 6,98 и 7,57 (AA'XX', $J = 9,2$ Гц, 4H, CH_{Ar}); 7,51 и 7,88 (AA'XX', $J = 8,0$ Гц, 4H, CH_{Ar}); 11,91 (шир, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.д., J , Гц): 24,2; 26,5 (2C); 49,4 (2C); 55,5; 108,9; 114,7 (2C); 122,3 (2C); 124,1 (кв, $J = 271$ Гц); 127,1 (м, 2C); 129,3 (кв, $J = 32$ Гц); 130,5 (2C); 141,5; 145,9; 148,2; 155,7; 159,8; 176,8. Масс-спектр m/z (%): 488 (M^+ , 27). Найдено, %: С 56,2; Н 4,9; N 16,9; $C_{23}H_{23}F_3N_6OS$. Вычислено, %: С 56,55; Н 4,75; N 17,20.

6-Амино-5-(4-метоксифенилазо)-4-(пирролидин-1-ил)-1-фенилпиримидин-2(1H)-тион



(4р). Синтезировано в соответствии с методикой, в качестве растворителя использовался ДМФА. Оранжевый порошок 0,098 г (44%). Т.пл.: 169-171 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3161, 3060, 2960, 2942, 2885. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$, Me_4Si δ , м.д., J , Гц): 1,82 - 2,06 (м, 4H, CH_2); 3,75 - 4,02 (м, 7H, CH_3 и CH_2); 6,73 (шир, 1H, NH); 7,05 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H, CH_{Ar}); 7,27 (д, $J = 7,4$ Гц, 2H, CH_{Ar}); 7,45 - 7,63 (м, 5H, CH_{Ar}); 11,52 (шир, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.д., J , Гц): 23,2; 26,6; 50,2; 52,4; 55,4; 109,9; 114,6 (2C); 122,3 (2C); 129,0; 129,1 (2C); 130,0 (2C); 137,7; 146,0; 148,0; 153,7; 159,4; 177,3. Масс-спектр m/z (%): 406 (M^+ , 53). Найдено, %: С 61,8; Н 5,6; N 20,3; $C_{21}H_{22}N_6OS$. Вычислено, %: С 62,05; Н 5,46; N 20,67.

6-Амино-5-(4-метоксифенилазо)-4-(пирролидин-1-ил)-1-(4-



(трифторметил)фенил)пиримидин-2(1H)-тион (4с). Синтезировано в соответствии с методикой, в качестве растворителя использовался ДМФА. Оранжевый порошок 0,105 г (40%). Т.пл.: 227-229 °С. ИК-

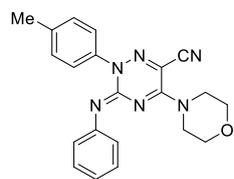
спектр, ν , cm^{-1} : 3207, 3063, 2966, 2918, 2875, 2839. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., J , Гц): 1,82 - 2,01 (м, 4H, CH_2); 3,77 - 3,98 (м, 7H, CH_2 и CH_3); 7,05 (д, $J = 8,9$ Гц, 2H, CH_{Ar}); 7,18 (шир, 1H, NH); 7,50 - 7,57 (м, 4H, CH_{Ar}); 7,91 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H, CH_{Ar}); 11,58 (шир, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., J , Гц): 23,2; 25,3; 50,4; 52,1; 55,5; 110,0; 114,5 (2C); 122,3 (2C); 124,1 (кв, $J = 271$ Гц); 127,0 (кв, $J = 4$ Гц, 2C); 129,4 (кв, $J = 32$ Гц); 130,5 (2C); 141,5; 146,1; 148,0; 153,9; 160,0; 176,8. Масс-спектр m/z (%): 474 (M^+ , 34). Найдено, %: C 55,4; H 4,6; N 17,4; $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_6\text{OS}$. Вычислено, %: C 55,69; H 4,46; N 17,71.

3.2 Синтез 2,3-дигидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрилов.

Метод А. К раствору 0.35 ммоль 2-арилгидразоно-2-ацетамидинов **7а-и** в 8 мл толуола добавили 0,105 мл (0.70 ммоль) ДБУ и 1.1 ммоль изотиоцианата **8а-е** при комнатной температуре. Смесь перемешивали при кипячении 90-360 мин. После окончания реакции (ТСХ) растворитель отогнали на ротационном испарителе, остаток перекристаллизовали из EtOH.

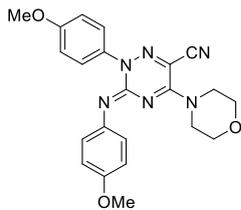
Метод Б. К раствору 0.52 ммоль 2-арилгидразоно-2-цианоацетамидинов **7** в 5 мл CHCl_3 добавили 0,209 мл (1.4 ммоль) ДБУ и 0.57 ммоль изотиоцианата **8а-е** при комнатной температуре. Смесь перемешивали при кипячении в течение 15-360 минут. После окончания реакции (ТСХ) растворитель отогнали на ротационном испарителе. Остаток растворили в 10 мл пиридина и добавили 1,10 ммоль $\text{Cu}(\text{OAc})_2$. Смесь перемешивали в течение 90-240 мин при 60 °С. После окончания реакции (контроль ТСХ) в реакционную массу добавили 15 мл CH_2Cl_2 , смесь промыли водой. Органический слой сушили безводным Na_2SO_4 , растворитель отогнали под вакуумом. Продукт был очищен с помощью колоночной хроматографии (элюент хлороформ:ацетон (6:1)).

5-Морфолино-3-(фенилимино)-2-(*p*-толил)-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил



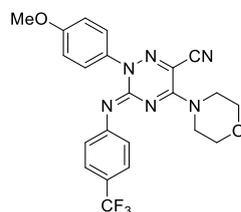
(10а). *Метод А.* Красно-оранжевый порошок 0,141 г (70%). Т.пл.: 157-159 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3064, 2979, 2954, 2877, 2844, 2225. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, Me_4Si , δ , м.д., J , Гц): 2,42 (с 3H, CH_3); 3,66 - 3,52 (м, 8H, CH_2); 6,88 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H, CH_{Ar}); 6,92 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H, CH_{Ar}); 7,16 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H, CH_{Ar}); 7,28 и 7,50 (AA'XX', $J = 8,0$ Гц, 4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., J , Гц): 20,7; 45,8 (2C); 65,5 (2C); 109,7; 115,2; 121,9; 122,8 (2C); 125,6 (2C); 128,0 (2C); 129,1 (2C); 137,9; 139,3; 144,6; 147,6; 155,0. Масс-спектр m/z (%): 372 (M^+ , 100). Найдено, %: C 67,4; H 5,6; N 22,4; $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: C 67,73; H 5,41; N 22,57.

2-(4-Метоксифенил)-3-((4-метоксифенил)имино)-5-морфолино-2,3-дигидро-1,2,4-



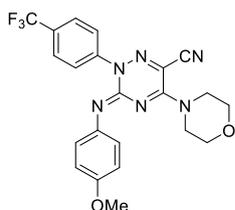
триазин-6-карбонитрил (10б). Метод А. Коричневый порошок 0,102 г (70%). Т.пл.: 172-174 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3045, 3004, 2958, 2908, 2843, 2217. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, Me_4Si , δ , м.д., J , Гц): 3,69 - 3,76 (м, 7H, CH_2 и CH_3); 3,77 - 3,83 (м, 4H, CH_2); 3,85 (с 3H, CH_3); 6,71 и 6,93 (AA'XX', $J = 8,8$ Гц, 4H, CH_{Ar}); 6,98 и 7,51 (AA'XX', $J = 8,9$ Гц, 4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., J , Гц): 45,9 (2C); 54,8; 55,4; 65,5 (2C); 109,1; 113,3 (2C); 113,7 (2C); 115,3; 123,9 (2C); 127,1 (2C); 124,8; 140,3; 144,2; 150,0; 154,5; 158,8. Масс-спектр m/z (%): 418 (M^+ , 100). Найдено, %: С 63,0; Н 5,5; N 19,8; $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3$. Вычислено, %: С 63,15; Н 5,30; N 20,08.

2-(4-Метоксифенил)-5-морфолино-3-((4-(трифторметил)фенил)имино)-2,3-дигидро-1,2,4-



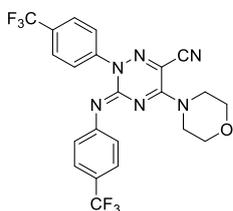
триазине-6-карбонитрил (10в). Метод А. Оранжевый порошок 0,120 г (79%). Т.пл.: 141-143 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2968, 2918, 2865, 2843, 2222. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, Me_4Si , δ , м.д., J , Гц): 3,68 - 3,74 (м, 4H, CH_2); 3,78 - 3,83 (м, 4H, CH_2); 3,85 (с 3H, CH_3); 7,01 и 7,52 (AA'XX', $J = 9,0$ Гц, 4H, CH_{Ar}); 7,10 и 7,46 (AA'XX', $J = 8,3$ Гц, 4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., J , Гц): 46,0 (2C); 55,4; 65,5 (2C); 110,2; 113,8 (2C); 115,1; 121,8 (кв, $J = 32$ Гц); 123,3 (2C); 124,8 (кв, $J = 269$ Гц); 125,2 (кв, $J = 4$ Гц, 2C); 127,2 (2C); 134,5; 145,7; 150,2; 151,9; 159,0. Масс-спектр m/z (%): 455 (M^+ , 100). Найдено, %: С 57,6; Н 4,4; N 18,2; $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$. Вычислено, %: С 57,89; Н 4,20; N 18,41.

3-((4-Метоксифенил)имино)-5-морфолино-2-(4-(трифторметил)фенил)-2,3-дигидро-1,2,4-



триазин-6-карбонитрил (10г). Метод Б. Коричневый порошок 0,056 г (40%). Т.пл.: 158-160 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2980, 2931, 2888, 2859, 2832, 2246. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., J , Гц): 3,65 - 3,72 (м, 7H, CH_3 и CH_2); 3,76 - 3,86 (м, 4H, CH_2); 6,78 и 7,00 (AA'XX', $J = 8,8$ Гц, 4H, CH_{Ar}); 7,85 - 7,93 (м, 4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., J , Гц): 46,0 (2C); 55,0; 65,5 (2C); 110,6; 113,4 (2C); 123,9 (кв, $J = 271$ Гц); 124,1 (2C); 125,8 (кв, $J = 4$ Гц, 2C); 126,5 (2C); 128,2 (кв, $J = 32$ Гц); 140,0; 143,6; 144,9; 149,7; 154,7. Масс-спектр m/z (%): 455 (M^+ , 100). Найдено, %: С 57,5; Н 4,4; N 18,1; $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$. Вычислено, %: С 57,89; Н 4,20; N 18,41.

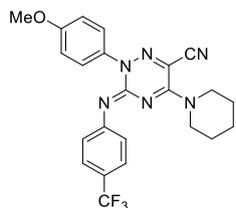
5-Морфолино-2-(4-(трифторметил)фенил)-3-((4-(трифторметил)фенил)имино)-2,3-



дигидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (10д). Метод А. Желтый порошок 0,119 г (78%). Т.пл.: 165-167 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3113, 3072, 2974, 2925, 2886, 2225. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., J , Гц): 3,69 - 3,75 (м, 4H, CH_2); 3,78 - 3,87 (м, 4H, CH_2); 7,17 и 7,54 (AA'XX', $J = 8,3$ Гц, 4H,

CH_{Ar}); 7,88 - 7,94 (м, 4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., *J*, Гц): 46,1 (2C); 55,5 (2C); 111,6; 114,8; 122,1 (кв, *J* = 31 Гц); 123,4 (2C); 123,8 (кв, *J* = 267 Гц); 124,7 (кв, *J* = 269 Гц); 125,2 (кв, *J* = 4 Гц, 2C); 125,9 (кв, *J* = 4 Гц, 2C); 126,7 (2C); 128,5 (кв, *J* = 32 Гц); 144,6; 145,2; 150,0; 151,4. Масс-спектр *m/z* (%): 493 (M⁺, 100). Найдено, %: С 53,7; Н 3,5; N 16,7; C₂₂H₁₆F₆N₆O. Вычислено, %: С 53,45; Н 3,26; N 17,00.

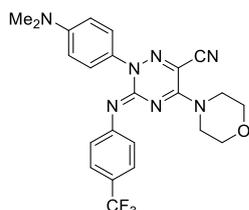
2-(4-Метоксифенил)-5-(пиперидин-1-ил)-3-((4-(трифторметил)фенил)имино)-2,3-



дигидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (10е). Метод А. Оранжевый порошок 0,125 г (79%). Т.пл.: 169-171 °С. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3020, 2954, 2928, 2862, 2220. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., *J*, Гц): 1,47 - 1,78 (С 6H, CH₂); 3,64 - 3,78 (м, 4H, CH₂); 3,82 (С 3H, CH₃); 7,05 (д, *J* = 8,2

Гц, 2H, CH_{Ar}); 7,14 (д, *J* = 7,7 Гц, 2H, CH_{Ar}); 7,44 - 7,62 (м, 4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., *J*, Гц): 23,4; 25,3 (2C); 46,9 (2C); 55,4; 110,2; 113,8 (2C); 115,1; 121,7 (кв, *J* = 31 Гц); 123,4 (2C); 124,8 (кв, *J* = 270 Гц); 125,1 (кв, *J* = 4 Гц, 2C); 127,3; 134,6; 145,9; 149,8; 152,1; 158,9. Масс-спектр *m/z* (%): 453 (M⁺, 100). Найдено, %: С 60,5; Н 4,8; N 18,2; C₂₃H₂₁F₃N₆O. Вычислено, %: С 60,79; Н 4,66; N 18,49.

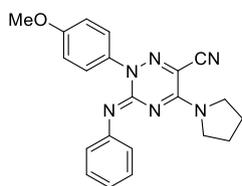
2-(4-(Диметиламино)фенил)-5-морфолино-3-((4-(трифторметил)фенил)имино)-2,3-



дигидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (10ж). Метод Б. Красный порошок 0,065 г (28%). Т.пл.: 193-195 °С. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 2983, 2916, 2896, 2861, 2214. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., *J*, Гц): 2,97 (С 6H, CH₃); 3,67 - 3,74 (м, 4H, CH₂); 3,75 - 3,82 (м, 4H, CH₃); 6,78 и

7,41 (AA'XX', *J* = 8.9 Гц, 4H, CH_{Ar}); 7,13 и 7,52 (AA'XX', *J* = 8.3 Гц, 4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., *J*, Гц): 40,4 (2C); 46,3 (2C); 66,4 (2C); 108,2; 111,5 (2C); 115,0; 123,0 (2C); 124,2 (кв, *J* = 32 Гц); 124,7 (кв, *J* = 269 Гц); 125,4 (кв, *J* = 4 Гц, 2C); 125,1 (2C); 130,3; 145,3; 150,4; 150,5; 151,4. МСВР, *m/z*: [M+H]⁺ Вычислено для C₂₃H₂₂F₃N₇O 470,1911; Найдено: 470,1921.

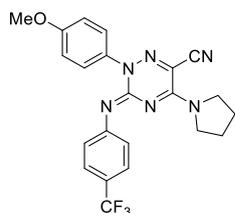
2-(4-Метоксифенил)-5-(пирролидин-1-ил)-3-(фенилимино)-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-6-



карбонитрил (10з). Метод Б. Красно-оранжевый порошок 0,062 г (30%). Т.пл.: 168-170 °С. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 2977, 2946, 2896, 2866, 2831, 2222. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., *J*, Гц): 1,81 - 1,99 (м, 2H, CH₂); 2,00 - 2,18 (м, 2H, CH₂); 3,41 - 3,64 (м, 2H, CH₂); 3,87 (С 3H, CH₃); 3,91 -

4,07 (м, 2H, CH₂); 6,89 - 7,05 (м, 3H, CH_{Ar}); 7,09 - 7,20 (м, 2H, CH_{Ar}); 7,21 - 7,29 (м, 2H, CH_{Ar}); 7,50 - 7,66 (м, 2H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д., *J*, Гц): 23,6; 26,7; 48,2; 49,2; 55,6; 108,8; 114,0 (2C); 115,2; 122,4; 123,5 (2C); 126,8 (2C); 128,1 (2C); 134,7; 145,3; 147,8; 147,9; 159,5. МСВР, *m/z*: [M+H]⁺ Вычислено для C₂₁H₂₀N₆O 373,1771; Найдено: 373,1774.

2-(4-Метоксифенил)-5-(пирролидин-1-ил)-3-((4-(трифторметил)фенил)имино)-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (10и). Метод Б. Оранжевый порошок 0,075 г (31%).



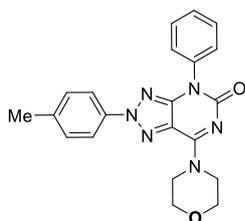
Т.пл.: 170-172 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2976, 2953, 2895, 2863, 2225. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д., J , Гц): 1,79 - 1,90 (м, 2H, CH_2); 1,95 - 2,04 (м, 2H, CH_2); 3,39 - 3,49 (м, 2H, CH_2); 3,82 (с 3H, CH_3); 3,89 - 3,99 (м, 2H, CH_2); 7,04 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H, CH_{Ar}); 7,21 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H, CH_{Ar}); 7,10 - 7,46 (м, 4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д., J , Гц): 23,1; 26,0; 47,9; 49,0; 55,4; 110,5; 113,7 (2C); 115,2; 121,5 (кв, $J = 31$ Гц); 123,6 (2C); 124,8 (кв, $J = 269$ Гц); 125,1 (кв, $J = 4$ Гц, 2C); 127,3 (2C); 134,8; 146,1; 148,0; 152,2; 158,9. Масс-спектр m/z (%): 439 (M^+ , 100). Найдено, %: С 60,1; Н 4,6; N 19,2; $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: С 60,00; Н 4,35; N 19,08.

3.3 Синтез 2,4-дигидро-5H-1,2,3-триазоло[4,5-d]пиримидин-5-онов.

Метод А. К раствору 0,37 ммоль пиримидин-2(1H)-тиона **4а-с** в 10 мл пиридина добавили 0,74 ммоль $\text{Cu}(\text{OAc})_2$. Смесь перемешивали в течение 90-240 мин при 60 °С. После окончания реакции (контроль ТСХ) реакционную массу вылили на лед, образовавшийся осадок отфильтровали. Продукт перекристаллизовали из этанола.

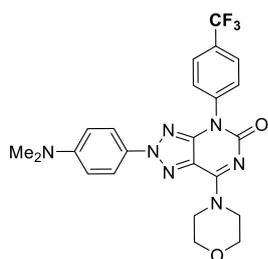
Метод Б. К раствору 0,52 ммоль 2-арилгидразоно-2-цианоацетамидинов **7** в 5 мл CHCl_3 добавили 0,209 мл (1,4 ммоль) ДБУ и 0,57 ммоль изотиоциваната **8а-е** при комнатной температуре. Смесь перемешивали при кипячении в течение 15-360 минут. После окончания реакции (ТСХ) растворитель отогнали на ротационном испарителе. Остаток растворили в 10 мл пиридина добавили 1,10 ммоль $\text{Cu}(\text{OAc})_2$. Смесь перемешивали в течение 90-240 мин при 60 °С. После окончания реакции (контроль ТСХ) в реакционную массу добавили 15 мл CH_2Cl_2 , смесь промыли водой. Органический слой сушили безводным Na_2SO_4 , растворитель отогнали под вакуумом. Продукт был очищен с помощью колоночной хроматографии (элюент хлороформ:ацетон (6:1)).

7-Морфолино-2-(p-толил)-4-фенил-2,4-дигидро-5H-1,2,3-триазоло[4,5-d]пиримидин-5-он



(11а). Метод А. Белый порошок 0,118 г (83%). Т.пл.: 289-291 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3067, 3041, 2969, 2949, 2905, 2885, 1652. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 2,42 (с, 3H, CH_3); 3,81 - 4,01 (м, 4H, CH_2); 4,15 - 4,30 (м, 2H, CH_2); 4,52 - 4,68 (м, 2H, CH_2); 7,26 и 7,88 ($\text{AA}'\text{XX}'$, $J = 8,4$ Гц, 4H, CH_{Ar}); 7,42 - 7,60 (м, 5H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 21,1; 41,6; 48,8; 66,9; 67,1; 119,3 (2C); 123,4; 127,8 (2C); 128,3; 129,3 (2C); 129,9 (2C); 136,3; 136,9; 139,2; 153,7; 153,8; 155,3. Масс-спектр m/z (%): 388 (M^+ , 100). Найдено, %: С 64,7; Н 5,4; N 21,3; $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$. Вычислено, %: С 64,94; Н 5,19; N 21,64.

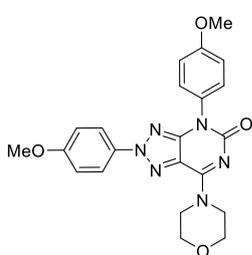
2-(4-(*N,N*-Диметиламино)фенил)-7-морфолино-4-(4-(трифторметил)фенил)-2,4-дигидро-



5H-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-он (11б). Метод Б. Желтый

порошок 0,200 г (41%). Т.пл.: 289-291 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2945, 2924, 2903, 2859, 2821, 1656. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 3,05 (с, 6H, CH_3); 3,86 – 3,90 (м, 2H, CH_2); 3,91 – 3,95 (м, 2H, CH_2); 4,19 – 4,26 (м, 2H, CH_2); 4,57 – 4,63 (м, 2H, CH_2); 6,73 и 7,85 (AA'XX', $J = 9,1$ Гц, 4H, CH_{Ar}); 7,70 – 7,80 (AA'XX', $J = 8,4$ Гц, 4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 40,3 (2C); 44,6; 48,1; 66,9; 67,1; 111,8 (2C); 120,7 (2C); 122,5; 123,9 (кв, $J = 271$ Гц); 126,3 (кв, $J = 4$ Гц, 2C); 128,2 (2C); 128,7; 129,9 (кв, $J = 32$ Гц); 139,6; 150,8; 153,1; 153,7; 154,8. МСВР, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2$ 486,1860; Найдено 486,1872.

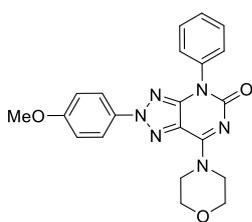
2,4-бис(4-Метоксифенил)-7-морфолино-2,4-дигидро-5H-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-



5-он (11в). Метод А. Белый порошок 0,112 г (78%). Т.пл.: 292-294 °С.

ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2941, 2910, 2852, 2840, 1655. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д., J , Гц): 3,59 – 3,90 (м, 10H, CH_3 и CH_2); 3,91 – 4,13 (м, 2H, CH_2); 4,32 – 4,56 (м, 2H, CH_2); 6,93 – 7,20 (м, 4H, CH_{Ar}); 7,36 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H, CH_{Ar}); 7,86 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д., J , Гц): 44,1; 47,7; 55,4; 55,6; 66,1 (2C); 114,3 (2C); 114,9 (2C); 120,8 (2C); 122,9; 129,1 (2C); 129,4; 132,1; 153,2; 153,8; 154,1; 158,7; 159,6. Масс-спектр m/z (%): 434 (M^+ , 100). Найдено, %: С 60,5; Н 5,3; N 19,1; $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_4$. Вычислено, %: С 60,82; Н 5,10; N 19,34.

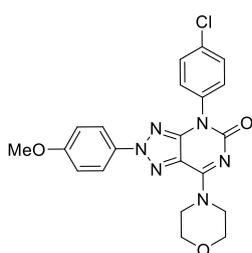
2-(4-Метоксифенил)-7-морфолино-4-фенил-2,4-дигидро-5H-1,2,3-триазоло[4,5-



***d*]пиримидин-5-он (11г).** Метод А. Белый порошок 0,169 г (80%).

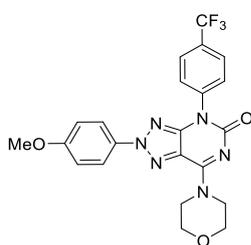
Т.пл.: 278-280 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3060, 2998, 2970, 2940, 2894, 2881, 1650. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 3,92 – 4,08 (м, 7H, CH_3 и CH_2); 4,16 – 4,32 (м, 2H, CH_2); 4,46 – 4,70 (м, 2H, CH_2); 6,96 и 7,92 (AA'XX', $J = 9,2$ Гц, 4H, CH_{Ar}); 7,34 – 7,48 (м, 1H, CH_{Ar}); 7,48 – 7,62 (м, 4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 44,5; 48,1; 55,6; 66,9; 67,0; 114,5 (2C); 120,9 (2C); 123,2; 127,7 (2C); 128,2; 129,3 (2C); 132,7; 136,4; 153,7; 153,9; 155,3; 160,0. Масс-спектр m/z (%): 404 (M^+ , 100). Найдено, %: С 62,1; Н 5,2; N 20,6; $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_3$. Вычислено, %: С 62,37; Н 4,98; N 20,78.

2-(4-Метоксифенил)-7-морфолино-4-(4-хлорфенил)-2,4-дигидро-5H-1,2,3-триазоло[4,5-



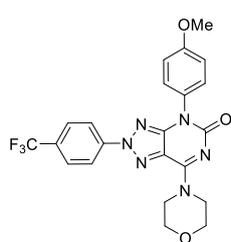
d]пириимидин-5-он (11д). Метод А. Белый порошок 0,108 г, (75%). Т.пл.: 288-290 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3030, 2985, 2914, 2864, 1658. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 3,84 – 3,97 (м, 7H, CH_3 и CH_2); 4,16 – 4,27 (м, 2H, CH_2); 4,52 – 4,55 (м, 2H, CH_2); 7,00 и 7,51 (AA'XX', $J = 8,8$ Гц, 4H, CH_{Ar}); 7,48 и 7,90 (AA'XX', $J = 9,2$ Гц, 4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 44,7; 48,2; 55,7; 66,9; 67,0; 114,5 (2C); 120,9 (2C); 123,1; 129,1 (2C); 129,5 (2C); 132,6; 134,0; 134,8; 153,6; 154,9; 160,2. Масс-спектр m/z (%): 438 (M^+ , 100). Найдено, %: С 57,2; Н 4,5; N 18,9; $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}_3$. Вычислено, %: С 57,47; Н 4,36; N 19,15.

2-(4-Метоксифенил)-7-морфолино-4-(4-(трифторметил)фенил)-2,4-дигидро-5H-1,2,3-



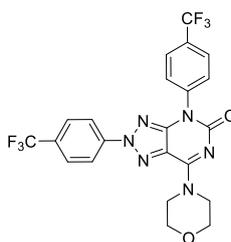
триазоло[4,5-d]пириимидин-5-он (11е). Метод А. Белый порошок 0,116 г (80%). Т.пл.: 289-290 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2968, 2954, 2943, 2919, 2889, 2852, 1659. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , Me_4Si , δ , м.д., J , Гц): 3,83 – 3,99 (м, 7H, CH_3 и CH_2); 4,19 – 4,31 (м, 4H, CH_2); 4,54 – 4,67 (м, 4H, CH_2); 6,99 и 7,94 (AA'XX', $J = 9,2$ Гц, 4H, CH_{Ar}); 7,69 и 7,80 (AA'XX', $J = 8,4$ Гц, 4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 44,7; 48,2; 55,6; 66,9; 114,6 (2C); 121,0 (2C); 123,3; 123,9 (кв, $J = 271$ Гц); 126,2 (кв, $J = 3$ Гц, 2C); 128,1 (кв, $J = 33$ Гц); 132,6; 139,6; 153,3; 153,7; 154,6; 160,3. Масс-спектр m/z (%): 472 (M^+ , 100). Найдено, %: С 55,6; Н 4,3; N 17,5; $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$. Вычислено, %: С 55,93; Н 4,05; N 17,79.

4-(4-Метоксифенил)-7-морфолино-2-(4-(трифторметил)фенил)-2,4-дигидро-5H-1,2,3-



триазоло[4,5-d]пириимидин-5-он (11ж). Метод А. Белый порошок (122 мг, 85%). Т.пл.: 167-169 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3077, 2959, 2919, 2859, 1651. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д., J , Гц): 3,76 – 3,88 (м, 7H, CH_3 и CH_2); 3,97 – 4,05 (м, 2H, CH_2); 4,46 – 4,58 (м, 2H, CH_2); 7,08 и 7,37 (AA'XX', $J = 8,9$ Гц, 4H, CH_{Ar}); 7,92 и 8,19 (AA'XX', $J = 8,6$ Гц, 4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д., J , Гц): 44,2; 47,7; 55,4; 66,0; 66,2; 114,3 (2C); 119,6 (2C); 123,8 (кв, $J = 271$ Гц); 124,5; 127,1 (кв, $J = 4$ Гц, 2C); 128,7 (кв, $J = 32$ Гц); 129,1 (2C); 129,2; 141,2; 153,1; 154,0; 154,1; 158,8. Масс-спектр m/z (%): 472 (M^+ , 100). Найдено, %: С 55,6; Н 4,3; N 19,5; $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$. Вычислено, %: С 55,93; Н 4,05; N 19,79.

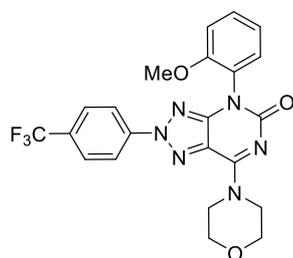
2,4-бис(4-(Трифторметил)фенил)-7-морфолино-2,4-дигидро-5H-1,2,3-триазоло[4,5-



d]пириимидин-5-он (11з). Метод А. Белый порошок 0,116 г (80%). Т.пл.: 292-294 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3020, 2930, 2890, 2855, 1665. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 3,81 – 3,99 (м, 4H, CH_2); 4,16 – 4,29 (м, 2H, CH_2); 4,52 – 4,66 (м, 2H, CH_2); 7,66 и 7,80 (AA'XX', $J = 8,3$ Гц, 4H, CH_{Ar}); 7,75 и 8,13 (AA'XX', $J = 8,6$ Гц, 4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100

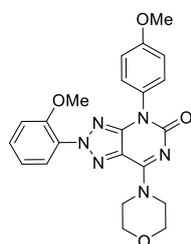
МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J , Гц): 44,8; 48,2; 66,9; 67,0; 119,5 (2С); 123,5 (кв, $J = 271$ Гц); 123,8 (кв, $J = 271$ Гц); 124,6; 126,5 (кв, $J = 4$ Гц, 2С); 126,8 (кв, $J = 4$ Гц, 2С); 128,1 (2С); 130,4 (кв, $J = 33$ Гц); 130,9 (кв, $J = 33$ Гц) 139,1; 141,2; 153,4; 153,6; 154,5. Масс-спектр m/z (%): 510 (M^+ , 100).
Найдено, %: С 51,4; Н 3,4; N 16,2; $C_{22}H_{16}N_6F_6O_2$. Вычислено, %: С 51,77; Н 3,16; N 16,47.

4-(2-Метоксифенил)-7-морфолино-2-(4-(трифторметил)фенил)-2,4-дигидро-5H-1,2,3-



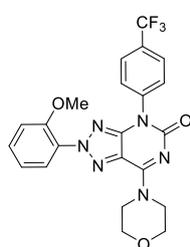
триазоло-[4,5-*d*]пиримидин-5-он (11и). Метод А. Белый порошок 0,107 г (74%). Т.пл.: 187-189 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3004, 2973, 2958, 2930, 2869, 1655. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J , Гц): 3,81 (с, 3H, CH_3); 3,88 - 3,93 (м, 2H, CH_2); 3,94 - 3,99 (м, 2H, CH_2); 4,21 - 4,29 (м, 2H, CH_2); 4,57 - 4,65 (м, 2H, CH_2); 7,10 - 7,17 (м, 1H, CH_{Ar}); 7,40 (д, 1H, $J = 7,5$ Гц, CH_{Ar}); 7,49 (т, 1H, $J = 8,0$ Гц, CH_{Ar}); 7,73 и 8,14 (AA'XX', $J = 8,5$ Гц, 4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J , Гц): 44,6; 48,1; 55,9; 66,9; 67,0; 112,7; 119,5 (2С); 121,2; 123,6 (кв, $J = 271$ Гц); 124,6; 124,7; 126,6 (кв, $J = 4$ Гц, 2С); 129,7; 130,0; 130,5 (кв, $J = 33$ Гц); 141,4; 153,7; 154,3; 155,1; 155,3. МСВР, m/z : $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{22}H_{19}F_3N_6O_3$ 473,1543; Найдено 473,1554.

2-(2-Метоксифенил)-4-(4-метоксифенил)-7-морфолино-2,4-дигидро-5H-1,2,3-



триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-он (11к). Метод А. Белый порошок 0,112 г (78%). Т.пл.: 272-274 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2950, 2915, 2855, 2840, 1668. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.д., J , Гц): 3,76 - 3,84 (м, 10H, CH_3 и CH_2); 3,92 - 4,09 (м, 2H, CH_2); 4,29 - 4,50 (м, 2H, CH_2); 7,04 (д, $J = 8,9$ Гц, 2H, CH_{Ar}); 7,09 - 7,15 (м, 1H, CH_{Ar}); 7,28 - 7,37 (м, 3H, CH_{Ar}); 7,51 - 7,60 (м, 2H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.д., J , Гц): 43,9, 47,6; 55,3; 56,3; 65,9; 66,1; 113,4; 114,2 (2С); 120,6; 123,0; 127,4; 128,4; 129,1 (2С); 129,3; 131,9; 153,1; 153,4 (2С); 154,2; 158,6. Масс-спектр m/z (%): 434 (M^+ , 100). Найдено, %: С 60,5; Н 5,3; N 19,1; $C_{22}H_{22}N_6O_4$. Вычислено, %: С 60,82; Н 5,10; N 19,34.

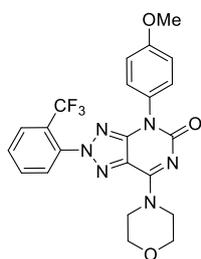
2-(2-Метоксифенил)-7-морфолино-4-(4-(трифторметил)фенил)-2,4-дигидро-5H-1,2,3-



триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-он (11л). Метод А. Белый порошок 0,116 г (80%). Т.пл.: 228-230 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3060, 2990, 2967, 2904, 2884, 1672. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.д., J , Гц): 3,73 - 3,87 (м, 7H, CH_3 и CH_2); 3,95 - 4,07 (м, 2H, CH_2); 3,37 - 4,48 (м, 2H, CH_2); 7,06 - 7,17 (м, 1H, CH_{Ar}); 7,30 (д, 1H, $J = 8,3$ Гц, CH_{Ar}); 7,51 - 7,62 (м, 2H, CH_{Ar}); 7,74 и 7,89 (AA'XX', $J = 8,3$ Гц, 4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.д., J , Гц): 44,0, 47,7; 56,3; 65,9; 66,1; 113,5; 120,6; 123,1; 124,0 (кв, $J = 271$ Гц); 126,1 (кв, $J = 4$ Гц, 2С); 128,2 (кв, $J = 32$ Гц); 128,3; 128,9 (2С); 132,0; 140,2; 152,6; 153,1; 153,4; 153,5. Масс-спектр m/z (%): 472

(M⁺, 100). Найдено, %: С 55,6; Н 4,3; N 18,0; C₂₂H₁₉F₃N₆O₃. Вычислено, %: С 55,93; Н 4,05; N 17,79.

4-(4-Метоксифенил)-7-морфолино-2-(2-(трифторметил)фенил)-2,4-дигидро-5H-1,2,3-

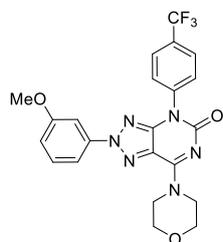


триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-он (11м). Метод А. Белый порошок 0,105 г (73%). Т.пл.: 213-215 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3070, 2972, 2925, 2870, 1.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*, Гц): 3,74 – 3,84 (м, 7H, CH₃ и CH₂); 3,96 - 4,06 (м, 2H, CH₂); 4,34 - 4,45 (м, 2H, CH₂); 7,04 и 7,34 (AA'XX', *J* = 8,8 Гц, 4H, CH_{Ar}); 7,79 - 7,95 (м, 3H, CH_{Ar}); 8,02 (д, 1H, *J* = 7,7 Гц, CH_{Ar}).

Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ , м.д., *J*, Гц): 44,1; 47,5; 55,4; 65,9; 66,1; 114,2 (2C); 122,6 (кв, *J* = 271 Гц); 123,6 (кв, *J* = 32 Гц); 124,0; 127,9 (кв, *J* = 5 Гц); 128,1; 129,0 (2C); 129,1; 131,1; 134,1; 136,4; 152,9; 153,8; 154,1; 158,7. Масс-спектр *m/z* (%): 472 (M⁺, 100). Найдено, %: С 55,7; Н 4,3; N 19,5; C₂₂H₁₉F₃N₆O₃. Вычислено, %: С 55,93; Н 4,05; N 19,79.

2-(3-Метоксифенил)-7-морфолино-4-(4-(трифторметил)фенил)-2,4-дигидро-5H-1,2,3-

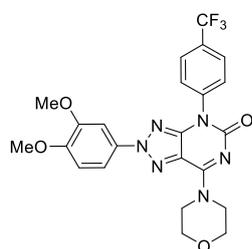


триазоло-[4,5-*d*]пиримидин-5-он (11н). Метод А. Белый порошок 0,113 г (78%). Т.пл.: 320-322 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 2968, 2907, 2891, 2861, 1666.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., *J*, Гц): 3,87 - 3,92 (м, 5H, CH₃ и CH₂); 3,93 - 3,98 (м, 2H, CH₂); 4,21 - 4,28 (м, 2H, CH₂); 4,58 - 4,64 (м, 2H, CH₂); 6,98 (д, 1H, *J* = 8,3 Гц, CH_{Ar}); 7,30 (д, 1H, *J* = 8,1 Гц, CH_{Ar}); 7,41 (т,

1H, *J* = 8,3 Гц, CH_{Ar}); 7,55 (шир, 1H, CH_{Ar}); 7,62 (д, 1H, *J* = 8,1 Гц, CH_{Ar}); 7,69 - 7,82 (AA'XX', *J* = 8,2 Гц, 4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ , м.д., *J*, Гц): 44,7; 48,2; 55,7; 66,9; 67,0; 105,9; 111,8; 114,2; 123,8; 123,9 (кв, *J* = 271 Гц); 126,4 (кв, *J* = 4 Гц, 2C); 128,1 (2C); 130,2 (кв, *J* = 33 Гц); 130,4; 139,3; 140,0; 153,2; 153,6; 154,7; 160,4. МСВР, *m/z*: [M+H]⁺ Рассчитано для C₂₂H₁₉F₃N₆O₃ 473,1543; Найдено 473,1557.

2-(3,4-Диметоксифенил)-7-морфолино-4-(4-(трифторметил)фенил)-2,4-дигидро-5H-1,2,3-

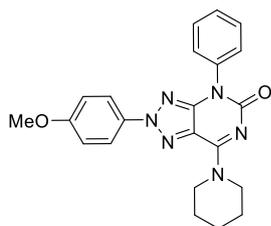


триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-он (11о). Метод А. Белый порошок 0,116 г (80%). Т.пл.: 275-277 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3012, 2992, 2936, 2913,

2859, 1656. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., *J*, Гц): 3,85 - 3,91 (м, 2H, CH₂); 3,92 - 3,99 (м, 8H, CH₃ и CH₂); 4,19 - 4,27 (м, 2H, CH₂); 4,55 - 4,63 (м, 2H, CH₂); 6,94 (д, 1H, *J* = 8,8 Гц, CH_{Ar}); 7,48 (шир, 1H, CH_{Ar});

7,58 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H, CH_{Ar}); 7,67 и 7,80 (AA'XX', *J* = 8,2 Гц, 4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ , м.д., *J*, Гц): 44,7; 48,2; 56,2; 56,4; 66,9; 67,0; 103,6; 111,1; 112,2; 123,3; 123,9 (кв, *J* = 271 Гц); 126,4 (кв, *J* = 4 Гц, 2C); 128,2 (2C); 130,1 (кв, *J* = 32 Гц); 132,6; 139,4; 149,6; 150,0; 153,3; 153,6; 154,7; 153,5. МСВР, *m/z*: [M+H]⁺ Рассчитано для C₂₃H₂₁F₃N₆O₄ 503,1649; Найдено 503,1663.

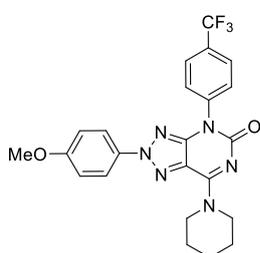
2-(4-Метоксифенил)-7-(пиперидин-1-ил)-4-фенил-2,4-дигидро-5H-1,2,3-триазоло[4,5-



d]пиримидин-5-он (11п). Метод А. Белый порошок 0,108 г (75%).

Т.пл.: 263-265 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3032, 3013, 3005, 2970, 2933, 2853, 1656. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , Me_4Si , δ , м.д., J , Гц): 1,71 – 1,93 (м, 6H, CH_2); 3,87 (с, 3H, CH_3O); 4,11 - 4,23 (м, 2H, CH_2); 4,40 - 4,58 (м, 2H, CH_2); 6,98 и 7,95 (AA'XX', $J = 9,2$ Гц, 4H, CH_{Ar}); 7,36 - 7,48 (м, 1H, CH_{Ar}); 7,48 - 7,61 (м, 4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 24,5; 25,9; 26,9; 45,8; 48,7; 55,6; 114,4 (2C); 120,9 (2C); 123,5; 127,8 (2C); 128,1; 129,2 (2C); 132,8; 136,6; 153,2; 153,8; 155,5; 159,9. Масс-спектр m/z (%): 402 (M^+ , 100). Найдено, %: С 65,5; Н 5,3; N 20,6%; $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2$. Вычислено, %: С 65,66; Н 5,51; N 20,88.

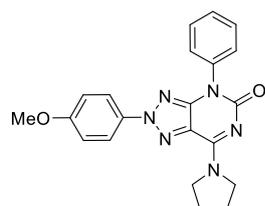
2-(4-Метоксифенил)-7-(пиперидин-1-ил)-4-(4-(трифторметил)фенил)-2,4-дигидро-5H-



1,2,3-триазоло[4,5-d]пиримидин-5-он (11р). Метод А. Белый порошок

0,117 г (81%). Т.пл.: 268-270 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2982, 2964, 2943, 2920, 2880, 2852, 1659. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , Me_4Si , δ , м.д., J , Гц): 1,74 – 1,94 (м, 6H, CH_2); 3,87 (с, 3H, CH_3O); 4,09 - 4,24 (м, 2H, CH_2); 4,45 - 4,59 (м, 2H, CH_2); 6,98 и 7,94 (AA'XX', $J = 9,2$ Гц, 4H, CH_{Ar}); 7,69 и 7,79 (AA'XX', $J = 8,4$ Гц, 4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 24,4; 25,8; 26,9; 45,8; 48,8; 114,6 (2C); 120,9 (2C); 123,5; 123,9 (кв, $^1J = 271$ Гц); 126,2 (кв, $^3J = 4$ Гц, 2C); 128,2; 129,9 (кв, $^2J = 33$ Гц); 132,7; 139,8; 153,2; 154,8; 160,2. Масс-спектр m/z (%): 470 (M^+ , 100). Найдено, %: С 58,5; Н 4,7; N 17,5; $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$. Вычислено, %: С 58,72; Н 4,50; N 17,86.

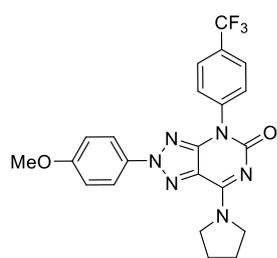
2-(4-Метоксифенил)-4-фенил-7-(пирролидин-1-ил)-2,4-дигидро-5H-1,2,3-триазоло[4,5-



d]пиримидин-5-он (11с). Метод А. Белый порошок 0,103 г (72%).

Т.пл.: 246-248 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3082, 3050, 2963, 2936, 2922, 2878, 1661. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , Me_4Si , δ , м.д., J , Гц): 2,00 – 2,09 (м, 2H, CH_2), 2,09 – 2,26 (м, 2H, CH_2); 3,86 (с, 3H, CH_3); 3,95 (т, $J = 1,2$ Гц, 2H, CH_2); 4,20 (т, $J = 1,2$ Гц, 2H, CH_2); 6,95 и 7,93 (AA'XX', $J = 9,2$ Гц, 4H, CH_{Ar}); 7,37 - 7,45 (м, 1H, CH_{Ar}); 7,47 - 7,61 (м, 4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 24,1; 26,1; 42,4; 49,6; 55,6; 114,4 (2C); 120,7 (2C); 123,8; 127,8 (2C); 128,0; 129,2 (2C); 133,0; 136,7; 152,9; 153,3; 155,5; 159,8. Масс-спектр m/z (%): 388 (M^+ , 100). Найдено, %: С 69,6; Н 5,3; N 21,3; $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$. Вычислено, %: С 69,94; Н 5,19; N 21,64.

2-(4-Метоксифенил)-7-(пирролидин-1-ил)-4-(4-(трифторметил)фенил)-2,4-дигидро-5H-

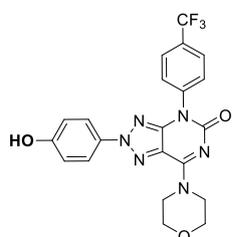


1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-он (11т). Метод А. Белый порошок 0,121 г (84%). Т.пл.: 266-268 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2998, 2982, 2951, 2921, 2889, 2854, 1654. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 2,02 – 2,14 (м, 2H, CH_2); 2,14 – 2,26 (м, 2H, CH_2); 3,87 (с, 3H, CH_3O); 3,92 – 4,03 (м, 2H, CH_2); 4,17 – 4,29 (м, 2H, CH_2); 6,98 и 7,95 (AA'XX', $J = 9,2$ Гц, 4H, CH_{Ar}); 7,70 и 7,80 (AA'XX', $J = 8,4$ Гц, 4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 24,0, 26,1; 48,5; 49,6; 55,6; 114,6 (2C); 120,8 (2C); 124,0; 124,1 (кв, $J = 271$ Гц); 126,1 (кв, $J = 4$ Гц, 2C); 128,1 (2C); 129,9 (кв, $J = 51$ Гц); 132,9; 139,9; 152,8; 152,9; 154,8; 160,1. Масс-спектр m/z (%): 456 (M^+ , 100). Найдено, %: С 57,6; Н 4,4; N 18,1; $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$. Вычислено, %: С 57,89; Н 4,20; N 18,41.

3.4 Синтез гидрокси производных 1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидинов

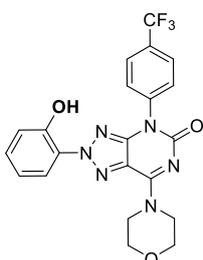
Раствор 0.10 мл (1.6 ммоль) VBr_3 в 1,0 мл сухого CH_2Cl_2 был добавлен при -20 °С к раствору 0.32 ммоль **11д,ж,и,л,н,о** в 2.0 мл сухого CH_2Cl_2 . Реакционную массу перемешивали 2-5 ч при комнатной температуре, затем разбавили 15,0 мл CH_2Cl_2 . Смесь промыли насыщенным раствором NaHCO_3 , а затем насыщенным раствором NaCl . Органический слой сушили безводным Na_2SO_4 , растворитель отогнали под вакуумом. Сухой остаток перекристаллизовали из EtOH .

2-(4-Гидроксифенил)-7-морфолино-4-(4-(трифторметил)фенил)-2,4-дигидро-5H-1,2,3-



триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-он (12а). Белый порошок 0,116 г (80%). Т.пл.: 350-352 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3343, 2916, 2854, 1645. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., J , Гц): 3,75 – 3,80 (м, 2H, CH_2); 3,81 - 3,85 (м, 2H, CH_2); 3,97 – 4,02 (м, 2H, CH_2); 4,46 – 4,53 (м, 2H, CH_2); 6,90 и 7,79 (AA'XX', $J = 9,0$ Гц, 4H, CH_{Ar}); 7,74 и 7,92 (AA'XX', $J = 8,3$ Гц, 4H, CH_{Ar}); 10,07 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., J , Гц): 44,5; 48,2; 66,4; 66,7; 116,6 (2C); 121,4 (2C); 123,1; 124,5 (кв, $J = 271$ Гц); 126,6 (кв, $J = 3$ Гц, 2C); 128,7 (кв, $J = 33$ Гц); 129,5 (2C); 131,2; 140,7; 153,4; 153,6; 154,0; 158,7. МСВР, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$ 459,1387; Найдено 486,1401.

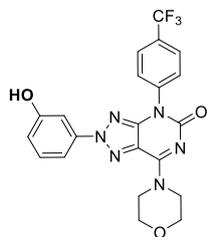
2-(2-Гидроксифенил)-7-морфолино-4-(4-(трифторметил)фенил)-2,4-дигидро-5H-1,2,3-



триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-он (12б). Белый порошок 0,113 г (78%). Т.пл.: 293-295 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3277, 3085, 2971, 2925, 2906, 2864, 1669. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., J , Гц): 3,71 - 3,88 (м, 4H, CH_2); 3,95 - 4,09 (м, 2H, CH_2); 4,35 - 4,53 (м, 2H, CH_2); 6,89 - 7,01 (м, 1H, CH_{Ar}); 7,02 - 7,13 (м, 1H, CH_{Ar}); 7,34 - 7,44 (м, 1H, CH_{Ar}); 7,45 - 7,55 (м, 1H, CH_{Ar});

7,66 - 7,81 (м, 2H, CH_{Ar}); 7,83 - 7,96 (м, 2H, CH_{Ar}); 10,28 (шир, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., *J*, Гц): 44,5; 48,1; 66,4; 66,6; 117,9; 119,7; 121,8; 124,5 (кв, *J* = 270 Гц); 126,7 (2C); 127,3; 127,5; 128,7 (кв, *J* = 33 Гц); 129,4 (2C); 132,0; 140,7; 152,1; 153,0; 153,7; 154,0. МСВР, *m/z*: [M+H]⁺ Рассчитано для C₂₁H₁₇F₃N₆O₃ 459,1387; Найдено 459,1395.

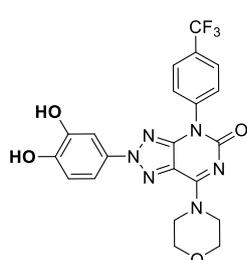
2-(3-Гидроксифенил)-7-морфолино-4-(4-(трифторметил)фенил)-2,4-дигидро-5H-1,2,3-



триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-он (12в). Белый порошок 0,116 г (80%). Т.пл.: 356-358 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3368, 3008, 2968, 2910, 2854, 1652. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., *J*, Гц): 3,76 - 3,82 (м, 2H, CH₂); 3,83 - 3,89 (м, 2H, CH₂); 3,98 - 4,06 (м, 2H, CH₂); 4,47 - 4,56 (м, 2H, CH₂); 6,85 (д, 1H, *J* = 7,6 Гц, CH_{Ar}); 7,31 - 7,45 (м, 3H, CH_{Ar}); 7,76 и 7,94 (AA'XX', *J* = 8,2

Гц, 4H, CH_{Ar}); 10,01 (шир, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., *J*, Гц): 44,7; 48,2; 55,7; 66,9; 67,0; 105,9; 111,8; 114,2; 123,8; 123,9 (кв, *J* = 271 Гц); 126,4 (кв, *J* = 4 Гц, 2C); 128,1 (2C); 130,2 (кв, *J* = 33 Гц); 130,4; 139,3; 140,0; 153,2; 153,6; 154,7; 160,4. МСВР, *m/z*: [M+H]⁺ Рассчитано для C₂₁H₁₇F₃N₆O₃ 459,1387; Найдено 459,1395.

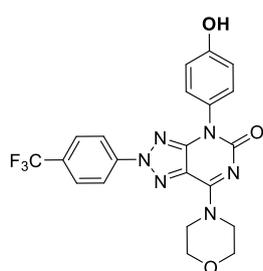
2-(3,4-Дигидроксифенил)-7-морфолино-4-(4-(трифторметил)фенил)-2,4-дигидро-5H-



1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-он (12г). Белый порошок 0,108 г (76%). Т.пл.: 332-334 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3352, 3387, 3073, 3030, 2873, 1684. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., *J*, Гц): 3,76 - 3,82 (м, 2H, CH₂); 3,82 - 3,88 (м, 2H, CH₂); 3,97 - 4,05 (м, 2H, CH₂); 4,45 - 4,54 (м, 2H, CH₂); 6,86 (д, 1H, *J* = 8,7 Гц, CH_{Ar}); 7,29 (дд, 1H, *J* = 8,6, 2,4 Гц, CH_{Ar});

7,39 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H, CH_{Ar}); 7,76 и 7,93 (AA'XX', *J* = 8,3 Гц, 4H, CH_{Ar}); 9,50 (с, 1H, OH); 9,59 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., *J*, Гц): 44,0; 47,7; 65,6; 66,2; 106,7; 110,4; 115,8; 122,5; 124,0 (кв, *J* = 271 Гц); 126,1 (кв, *J* = 4 Гц, 2C); (кв, *J* = 32 Гц); 129,0 (2C); 130,7; 140,3; 145,9; 146,6; 152,8; 153,1; 153,5. МСВР, *m/z*: [M+H]⁺ Рассчитано для C₂₁H₁₇F₃N₆O₄ 475,1336; Найдено 475,1348.

4-(4-Гидроксифенил)-7-морфолино-2-(4-(трифторметил)фенил)-2,4-дигидро-5H-1,2,3-



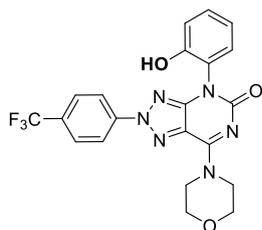
триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-он (13а). Белый порошок 0,115 г (79%).

Т.пл.: 336-338 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3422, 3147, 3062, 2969, 2917, 2855.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д., *J*, Гц): 3,72 - 3,90 (м, 4H, CH₂); 3,93 - 4,06 (м, 2H, CH₂); 4,42 - 4,61 (м, 2H, CH₂); 6,81 - 7,01 (м, 2H, CH_{Ar}); 7,11 - 7,31 (м, 2H, CH_{Ar}); 7,83 - 8,01 (м, 2H, CH_{Ar}); 8,08 - 8,27 (м, 2H, CH_{Ar}); 9,81 (шир, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO-*d*₆, δ,

м.д., *J*, Гц): 44,2; 47,8; 66,1 (2C); 115,6 (2C); 119,6 (2C); 123,8 (кв, *J* = 271 Гц); 124,5; 127,1 (кв, *J* = 4 Гц, 2C); 127,8; 128,6 (кв, *J* = 32 Гц); 128,9 (2C); 141,2; 153,1; 154,2; 154,3; 157,2. МСВР, *m/z*: [M+H]⁺ Рассчитано для C₂₁H₁₇F₃N₆O₃ 459,1387; Найдено 459,1407.

4-(2-Гидроксифенил)-7-морфолино-2-(4-(трифторметил)фенил)-2,4-дигидро-5H-1,2,3-



триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-он (136). Белый порошок 0,109 г (75%).

Т.пл.: 334-336 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3424, 3069, 2960, 2930, 2851, 1639.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., J , Гц): 3,77 - 3,90 (м, 4Н,

CH_2); 3,97 - 4,07 (м, 2Н, CH_2); 4,46 - 4,59 (м, 2Н, CH_2); 6,94 (т, 1Н, $J = 7,5$

Гц, CH_{Ar}); 7,02 (д, 1Н, $J = 8,1$ Гц, CH_2); 7,24 - 7,35 (м, 2Н, CH_{Ar}); 7,92 и

8,17 (AA'XX', $J = 8,5$ Гц, 4Н, CH_{Ar}); 9,69 (с, 1Н, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ ,

м.д., J , Гц): 44,0; 47,7; 65,9; 66,3; 116,9; 119,3; 119,5 (2С); 123,4; 123,8 (кв, $J = 271$ Гц); 124,4;

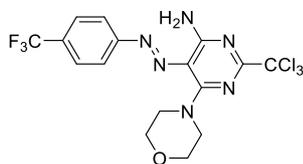
127,2 (кв, $J = 4$ Гц, 2С); 128,5 (кв, $J = 32$ Гц); 129,8; 129,9; 141,1; 153,1; 153,5; 153,9; 154,0.

МСВР, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$ 459,1387; Найдено 459,1406.

3.5 Синтез 2-трихлорметилпиримидинов

К раствору 0,67 ммоль 2-арилазо-2-цианоацетамидинов **7а-м** в 10 мл CHCl_3 добавили 0,198 мл (1,33 ммоль) ДБУ и 0,133 мл (1,33 ммоль) трихлорацетонитрила. Смесь перемешивали в течение 0,5-3,0 ч при 60 °С до окончания реакции (контроль ТСХ). Растворитель отогнали под вакуумом, остаток кристаллизовали из EtOH , отфильтровали и промыли небольшим количеством EtOH .

4-Амино-6-морфолино-5-(4-трифторметилфенилазо)-2-трихлорметилпиримидин



(5а). Оранжевый порошок 0,230 г (73%). Т.пл.: 200-202 °С. ИК-

спектр, ν , cm^{-1} : 3344, 3175, 3066, 3026, 2962, 2923, 2868. Спектр ЯМР

^1H (400 МГц, CDCl_3 , Me_4Si , δ , м.д., J , Гц): 3,83 - 3,92 (м, 4Н, CH_2);

4,12 - 4,21 (м, 4Н, CH_2); 6,36 (шир, 1Н, NH); 7,70 - 7,78 (м, 4Н, CH_{Ar});

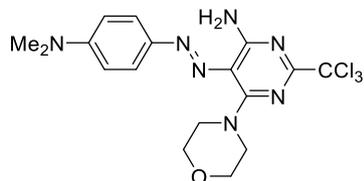
10,07 (шир, 1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 49,6 (2С); 67,3 (2С);

97,0; 115,0; 121,7 (2С); 123,9 (кв, $J = 270$ Гц); 126,6 (кв, $J = 4$ Гц, 2С); 131,0 (кв, $J = 32$ Гц);

154,5; 155,3; 161,0; 163,9. МСВР, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$ 469,0320;

Найдено 469,0331.

4-Амино-5-((4-(диметиламино)фенил)азо)-6-морфолино-2-трихлорметилпиримидин (5б).



Тёмно-красный порошок (223 мг, 75%). Т.пл.: 218-220 °С. ИК-

спектр, ν , cm^{-1} : 3277, 3130, 3033, 2950, 2902, 2856. Спектр ЯМР

^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., J , Гц): 3,04 (с, 6Н, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 3,74

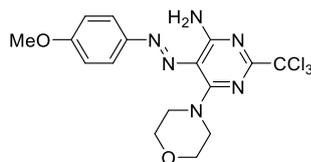
- 3,80 (м, 4Н, CH_2); 3,93 - 3,99 (м, 4Н, CH_2); 6,83 и 7,67 (AA'XX', J

= 8,9 Гц, 4Н, CH_{Ar}); 8,20 (шир, 1Н, NH); 9,64 (шир, 1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц,

$\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., J , Гц): 40,4 (2С); 49,2 (2С); 66,4 (2С); 97,5; 112,1; 113,0 (2С); 123,3 (2С);

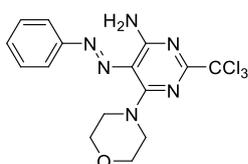
143,0; 151,5; 154,7; 159,5; 160,8. МСВР, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{N}_7\text{O}$ 444,0868;

Найдено 444,0868.

4-Амино-5-((4-метоксифенил)азо)-6-морфолино-2-

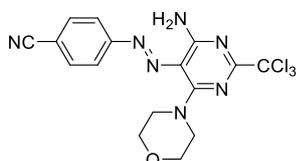
трихлорметилпиримидин (5в). Оранжевый порошок 0,191 г (66%).

Т.пл.: 210-212 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3419, 3039, 3016, 2957, 2926, 2856. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 3,84 - 3,96 (м, 7H, CH_2 и CH_3O); 4,09 - 4,19 (м, 4H, CH_2); 6,15 (шир, 1H, NH); 7,02 и 7,68 (AA'XX', $J = 8,5$ Гц, 4H, CH_{Ar}); 9,98 (шир, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 49,6 (2C); 55,6; 67,3 (2C); 97,2; 114,2; 114,6 (2C); 123,3 (2C); 146,8; 155,2; 160,6; 161,3; 162,6. МСВР, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{Cl}_3\text{N}_6\text{O}_2$ 431,0551; Найдено 431,0564.

4-Амино-6-морфолино-2-трихлорметил-5-фенилазопиримидин (5г). Оранжевый порошок

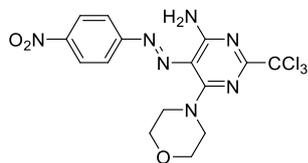
0,202 г (75%). Т.пл.: 180-182 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3276, 3131, 3042,

3021, 2957, 2922, 2853. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 3,86 - 3,93 (м, 4H, CH_2); 4,14 - 4,21 (м, 4H, CH_2); 6,15 (шир, 1H, NH), 7,40 - 7,47 (м, 1H, CH_{Ar}); 7,49 - 7,55 (м, 2H, CH_{Ar}); 7,66 - 7,74 (м, 2H, CH_{Ar}); 10,10 (шир, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 49,6 (2C); 67,3 (2C); 97,1; 114,5; 121,7 (2C); 129,4 (2C); 129,9; 152,5; 155,5; 160,8; 163,2. МСВР, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{N}_6\text{O}$ 401,0446; Найдено 401,0450.

4-((4-Амино-6-морфолино-2-(трихлорметил)пиримидин-5-ил)азобензонитрил (5д).

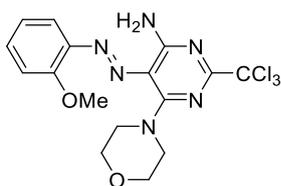
Красно-оранжевый порошок 0,220 г (77%). Т.пл.: 227-229 °С. ИК-

спектр, ν , cm^{-1} : 3418, 3286, 3164, 3061, 2964, 2922, 2855, 2221. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 3,83 - 3,89 (м, 4H, CH_2); 4,14 - 4,20 (м, 4H, CH_2); 6,34 (шир, 1H, NH); 7,72 и 7,77 (AA'XX', $J = 8,5$ Гц, 4H, CH_{Ar}); 10,07 (шир, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 49,6 (2C); 67,2 (2C); 96,9; 112,5; 115,3; 118,5; 122,1 (2C); 133,5 (2C); 154,7; 155,3; 161,1; 164,2. МСВР, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}_3\text{N}_7\text{O}$ 426,0398; Найдено 426,0407

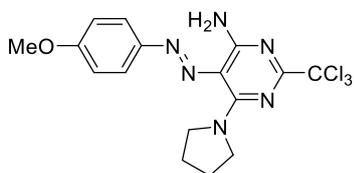
4-Амино-6-морфолино-5-((4-нитрофенилазо)-2-трихлорметилпиримидин (5е). Тёмно-

красный порошок 0,236 г (79%). Т.пл.: 230-232 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} :

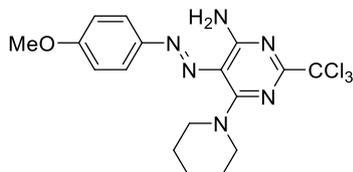
3421, 3103, 3095, 3033, 2959, 2919, 2860. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д., J , Гц): 3,74 - 3,83 (м, 4H, CH_2); 4,02 - 4,13 (м, 4H, CH_2); 7,99 и 8,36 (AA'XX', $J = 8,6$ Гц, 4H, CH_{Ar}); 8,91 (шир, 1H, NH); 9,92 (шир, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д., J , Гц): 49,2 (2C); 66,4 (2C); 97,2; 114,7; 122,3 (2C); 125,0 (2C); 146,8; 154,8; 155,9; 160,6; 163,3. МСВР, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{Cl}_3\text{N}_7\text{O}_3$ 446,0296; Найдено 446,0305.

4-Амино-5-((2-метоксифенил)азо)-6-морфолино-2-трихлорметилпиримидин (5ж).

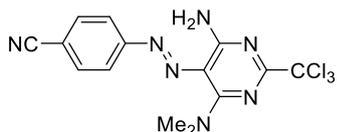
Оранжевый порошок 0,202 г (70%). Т.пл.: 208-210 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3284, 3140, 3078, 3013, 2951, 2922, 2852. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 3,83 - 3,93 (м, 4Н, CH_2); 4,04 (с, 3Н, CH_3O), 4,13 - 4,22 (м, 4Н, CH_2); 6,16 (шир, 1Н, NH); 7,00 - 7,07 (м, 1Н, CH_{Ar}); 7,08 - 7,15 (м, 1Н, CH_{Ar}); 7,38 - 7,45 (м, 1Н, CH_{Ar}); 7,47 - 7,54 (м, 1Н, CH_{Ar}); 10,37 (шир, 1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 49,6 (2С); 56,0; 67,3 (2С); 97,2; 112,4; 115,2; 115,5; 120,9; 131,5; 141,2; 155,2; 156,1; 160,6; 162,7. МСВР, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{Cl}_3\text{N}_6\text{O}_2$ 431,0556; Найдено 431,0566

4-Амино-5-((4-метоксифенил)азо)-6-(пирролидин-1-ил)-2-трихлорметилпиримидин (5з).

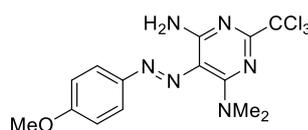
Оранжевый порошок 0,178 г (64%). Т.пл.: 220-222 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3414, 3251, 3072, 3039, 2968, 2941, 2875. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д., J , Гц): 1,85 - 2,05 (м, 4Н, CH_2); 3,77 - 3,98 (м, 7Н, CH_2 и CH_3O); 7,08 и 7,73 (AA'XX', $J = 8,8$ Гц, 4Н, CH_{Ar}); 7,90 (шир, 1Н, NH); 8,35 (шир, 1Н, NH); 9,96 (шир, 1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д., J , Гц): 23,8; 27,1; 50,6; 52,9; 56,0; 98,1; 113,9; 115,1 (2С); 123,6 (2С); 147,2; 155,1; 158,4; 160,7; 162,4. МСВР, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{Cl}_3\text{N}_6\text{O}$ 415,0602; Найдено 415,0607.

4-Амино-5-((4-метоксифенил)азо)-6-(пиперидин-1-ил)-2-трихлорметилпиримидин (5и).

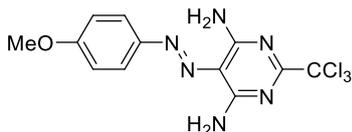
Белый порошок 0,184 г (64%). Т.пл.: 198-200 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3273, 3132, 3012, 2994, 2933, 2854. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 1,70 - 1,85 (м, 6Н, CH_2), 3,87 (с, 3Н, CH_3O), 3,94 - 4,05 (м, 4Н, CH_2), 6,02 (шир, 1Н, NH), 6,98 и 7,69 (AA'XX', $J = 8,7$ Гц, 4Н, CH_{Ar}), 10,01 (шир, 1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 24,9, 26,8 (2С), 50,5 (2С), 55,6, 97,4, 113,4, 114,5 (2С), 123,3 (2С), 147,0, 155,1, 160,4, 160,9, 162,5. МСВР, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{N}_6\text{O}$ 429,0759; Найдено 429,0771.

4-((4-Амино-6-(*N,N*-диметиламино)-2-(трихлорметил)пиримидин-5-ил)азобензонитрил (5к).

Красно-оранжевый порошок 0,200 г (78%). Т.пл.: 198-200 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3439, 3274, 3124, 3085, 2966, 2927, 2223. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д., J , Гц): 3,44 (с, 6Н, CH_3); 7,86 - 7,99 (м, 4Н, CH_{Ar}); 8,78 (шир, 1Н, NH); 10,05 (шир, 1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д., J , Гц): 42,1 (2С); 97,4; 110,5; 114,8; 118,8; 122,1 (2С); 133,6 (2С); 154,8; 154,9; 160,5; 162,9. МСВР, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{N}_7$ 384,0293; Найдено 384,0299.

4-Амино-6-*N,N*-Диметиламино-5-((4-метоксифенилазо)-2-трихлорметилпиримидин (5л).

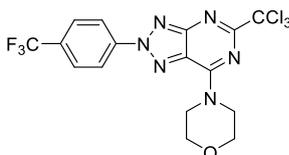
Белый порошок 0,159 г (61%). Т.пл.: 210-212 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3266, 3115, 3009, 2968, 2943, 2839. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 3,50 (с, 6H, CH_3); 3,90 (с, 3H, CH_3O); 6,00 (шир, 1H, NH); 7,01 и 7,70 (AA'XX', $J = 8,8$ Гц, 4H, CH_{Ar}); 10,17 (шир, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 42,4 (2C); 55,5; 97,4; 114,4 (2C); 123,2 (2C); 147,0; 155,2; 160,8; 162,4. МСВР, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{N}_6\text{O}$ 389,0446; Найдено 389,0457.

4,6-Диамино-5-((4-метоксифенил)азо)-2-трихлорметилпиримидин (5м). Желтый порошок

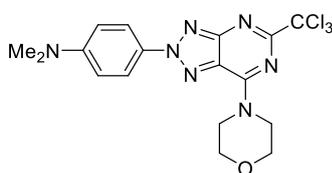
0,184 г (76%). Т.пл.: 258-260 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3453, 3410, 3313, 3216, 3096, 3073, 2963, 2928, 2836. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 3,92 (с, 3H, CH_3O); 5,72 (шир, 2H, NH); 7,02 и 7,76 (AA'XX', $J = 8,9$ Гц, 4H, CH_{Ar}); 8,04 (шир, 2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 55,6; 96,7; 112,0; 114,5 (2C); 123,6 (2C); 146,7; 157,9; 161,7; 164,7. МСВР, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{N}_6\text{O}$ 361,0133; Найдено 361,0139.

3.6 Синтез 2-арил-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидинов.

К раствору 0,34 ммоль пиримидина **2а-м** в 10 мл MeCN добавили 0,067 г (0,34 ммоль) $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ и 0,091 г (0,34 ммоль) $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$. Реакционную массу перемешивали при 60 °С в течение 2,0 - 4,5 ч. Смесь разбавили 30 мл воды и трижды промыли CH_2Cl_2 (15/20/25 мл). Объединенный органический слой дополнительно промыли раствором аммиака и сушили безводным Na_2SO_4 . Затем растворитель отогнали под вакуумом, сухой остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент CH_2Cl_2).

7-(Морфолин-4-ил)-2-(4-(трифторметил)фенил)-5-трихлорметил-2*H*-1,2,3-триазоло[4,5-

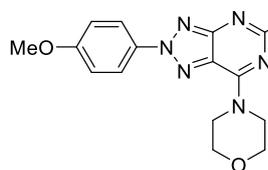
d]пиримидин (2а). Белый порошок 0,124 г (78%). Т.пл.: 217-219 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3096, 3073, 2964, 2915, 2879. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , Me_4Si , δ , м.д., J , Гц): 3,88 - 4,01 (м, 4H, CH_2); 4,18 - 4,30 (м, 2H, CH_2); 4,55 - 4,68 (м, 2H, CH_2); 7,85 и 8,45 (AA'XX', $J = 8,2$ Гц, 4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 44,5; 48,1; 66,8 (2C); 97,3; 120,6 (2C); 123,2 (кв, $J = 271$ Гц); 127,0 (кв, $J = 4$ Гц, 2C); 127,2; 131,8 (кв, $J = 33$ Гц); 141,7, 154,5; 159,8; 163,7. МСВР, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{Cl}_3\text{N}_6\text{O}_4$ 467,0163; Найдено 467,0175.

2-(4-*N,N*-Диметиламино(фенил))-7-морфолино-5-(трихлорметил)-2*H*-1,2,3-триазоло[4,5-

d]пиримидин (2б). Желтый порошок 0,111 г (74%). Т.пл.: 222-224 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3073, 3006, 2949, 2921, 2855. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 3,04 (с, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 3,78 - 3,92 (м, 4H, CH_2); 3,93 - 3,99 (м, 2H, CH_2); 4,02 - 4,15 (м, 2H, CH_2); 6,91 и 8,09 (AA'XX', $J = 8,5$ Гц, 4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 39,9

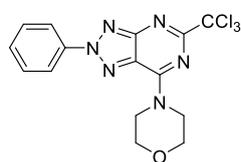
(2C); 44,0; 47,6; 66,8 (2C); 97,6; 112,0 (2C); 121,2 (2C); 125,2; 128,1; 151,2; 153,4; 158,8; 161,3. МСВР, m/z: [M+H]⁺ Рассчитано для C₁₇H₁₈Cl₃N₇O 442,0711; Найдено 442,0716.

(2-(4-Метоксифенил)-7-(морфолин-4-ил)-5-(трихлорметил)-2H-1,2,3-триазоло[4,5-



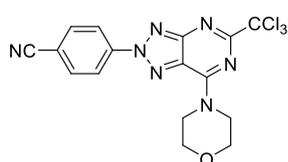
d]пиримидин (2в). Белый порошок 0,113 г (78%). Т.пл.: 209-211 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3069, 3015, 2955, 2935, 2861. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., *J*, Гц): 3,90 – 4,00 (м, 7H, CH₃O); 4,17 – 4,30 (м, 2H, CH₂); 4,54 – 4,68 (м, 2H, CH₂); 7,08 и 8,26 (AA'XX', *J* = 8,9 Гц, 4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ , м.д., *J*, Гц): 44,3; 47,9; 55,7; 66,8 (2C); 97,4; 114,7 (2C); 121,9 (2C); 126,1; 133,1; 154,2; 160,0; 160,9; 162,8. МСВР, m/z: [M+H]⁺ Рассчитано для C₁₆H₁₅Cl₃N₆O₂ 429,0395; Найдено 429,0397

7-(Морфолин-4-ил)-2-фенил-(5-трихлорметил)-2H-1,2,3-триазоло[4,5-d]пиримидин (2г).



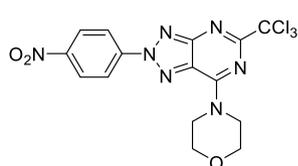
Белый порошок 0,104 г (77%). Т.пл.: 239-241 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3076, 3048, 2993, 2970, 2868. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, Me₄Si, δ , м.д., *J*, Гц): 3,88 – 3,99 (м, 4H, CH₂); 4,18 – 4,28 (м, 2H, CH₂); 4,56 – 4,66 (м, 2H, CH₂); 7,49 – 7,61 (м, 3H, CH_{Ar}); 8,31 (д, *J* = 7,6 Гц, 4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ , м.д., *J*, Гц): 43,4; 47,0; 66,8 (2C); 96,3; 119,4 (2C); 125,5; 128,6 (2C); 128,9; 138,5; 153,4; 158,6; 162,1. МСВР, m/z: [M+H]⁺ Рассчитано для C₁₅H₁₃Cl₃N₆O 399,0305; Найдено 399,0305

(7-(Морфолин-4-ил)-5-(трихлорметил)-2H-1,2,3-триазоло[4,5-d]пиримидин-2-

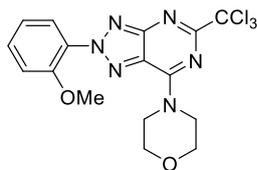


ил)бензонитрил (2д). Белый порошок 0,117 г (81%). Т.пл.: 296-298 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3102, 3077, 3044, 2997, 2963, 2922, 2863, 2225. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃, δ , м.д., *J*, Гц): 3,93 – 3,97 (м, 2H, CH₂); 3,97 – 4,01 (м, 2H, CH₂); 4,24 – 4,29 (м, 2H, CH₂); 4,60 – 4,64 (м, 2H, CH₂); 7,91 и 8,48 (AA'XX', *J* = 8,8 Гц, 4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CDCl₃, δ , м.д., *J*, Гц): 44,6; 48,1; 66,7; 66,8; 97,1; 113,6; 117,7; 120,9 (2C); 127,5; 133,8 (2C); 142,0; 154,5; 159,8; 163,9. МСВР, m/z: [M+H]⁺ Рассчитано для C₁₆H₁₂Cl₃N₆O 424,0242; Найдено 424,0251

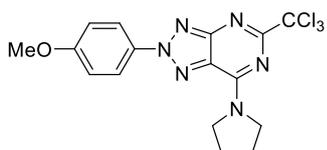
7-(Морфолин-4-ил)-2-(4-нитрофенил)-5-трихлорметил-2H-1,2,3-триазоло[4,5-



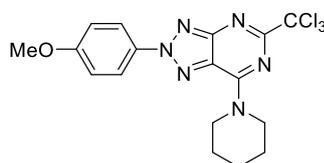
d]пиримидин (2е). Коричневый порошок 0,121 г (80%). Т.пл.: 300-302 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3113, 3090, 3009, 2920, 2865. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃, δ , м.д., *J*, Гц): 3,93 – 3,98 (м, 2H, CH₂); 3,98 – 4,02 (м, 2H, CH₂); 4,24 – 4,31 (м, 2H, CH₂); 4,60 – 4,66 (м, 2H, CH₂); 8,48 и 8,54 (AA'XX', *J* = 8,8 Гц, 4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CDCl₃, δ , м.д., *J*, Гц): 44,6; 48,1; 66,7; 66,8; 97,1; 121,0 (2C); 125,4 (2C); 127,8; 143,3; 148,1; 154,5; 159,9; 164,0. МСВР, m/z: [M+H]⁺ Рассчитано для C₁₅H₁₂Cl₃N₇O₃ 444,0140; Найдено 444,0144

2-(2-Метоксифенил)-7-морфолино-5-(трихлорметил)-2H-1,2,3-триазоло[4,5-d]пиримидин

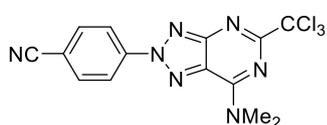
(2ж). Белый порошок 0,115 г (79%). Т.пл.: 182-184 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3075, 3031, 2985, 2958, 2915, 2870. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 3,82 – 3,97 (м, 7H, CH_2 и CH_3O); 4,15 - 4,29 (м, 2H, CH_2); 4,49 - 4,64 (м, 2H, CH_2); 7,07 - 7,19 (м, 2H, CH_{Ar}); 7,53 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H, CH_{Ar}); 7,63 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 44,3; 47,9; 55,3; 66,8 (2C); 97,5; 113,0; 120,8; 126,4; 127,2; 129,8; 131,8; 153,7; 154,6; 159,5; 162,8. МСВР, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{N}_6\text{O}_2$ 429,0395; Найдено 429,0416.

2-(4-Метоксифенил)-7-(пирролидин-1-ил)-5-(трихлорметил)-2H-1,2,3-триазоло[4,5-

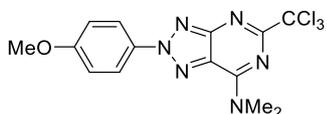
d]пиримидин (2з). Белый порошок 0,112 г (80%). Т.пл.: 262-264 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3054, 3005, 2968, 2924, 2844. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 1,99 – 2,07 (м, 2H, CH_2); 2,10 - 2,20 (м, 2H, CH_2); 3,76 - 3,83 (м, 2H, CH_2); 3,88 (с, 3H, CH_3O); 4,12 - 4,22 (м, 2H, CH_2); 7,23 и 8,21 (AA'XX', $J = 8,0$ Гц, 4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 24,2; 26,0; 48,5; 49,8; 56,2; 98,4; 115,5 (2C); 121,1 (2C); 126,8; 133,0; 153,0; 168,7; 160,9; 162,6. МСВР, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{N}_6\text{O}$ 413,0446; Найдено 413,0461.

2-(4-Метоксифенил)-7-(пиперидин-1-ил)-5-(трихлорметил)-2H-1,2,3-триазоло[4,5-

d]пиримидин (2и). Белый порошок 0,121 г (83%). Т.пл.: 218-220 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3115, 3084, 3028, 2976, 2944, 2921, 2858. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 1,72 – 1,90 (м, 6H, CH_2); 3,92 (с, 3H, CH_3O); 4,10 - 4,24 (м, 2H, CH_2); 4,44 - 4,58 (м, 2H, CH_2); 7,07 и 8,26 (AA'XX', $J = 8,5$ Гц, 4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 24,5; 25,7; 26,6; 45,6; 48,7; 55,7; 97,7; 114,6 (2C); 121,8 (2C); 126,3; 133,2; 153,9; 159,7; 160,7; 162,9. МСВР, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{Cl}_3\text{N}_6\text{O}$ 427,0602; Найдено 427,0617

4-(7-(Диметиламино)-5-(трихлорметил)-2H-1,2,3-триазоло[4,5-d]пиримидин-2-

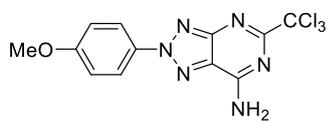
ил)бензонитрил (2к). Белый порошок 0,101 г (78%). Т.пл.: 262-264 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3106, 3084, 3041, 2997, 2934, 2818, 2228. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 3,54 (с, 3H, CH_3); 3,89 (с, 3H, CH_3); 7,90 и 8,48 (AA'XX', $J = 8,7$ Гц, 4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 38,3; 40,0; 97,3; 113,2; 117,8; 120,7 (2C); 128,0; 133,7 (2C); 142,2; 155,5; 159,6; 163,9. МСВР, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{N}_7$ 382,0136; Найдено 382,0139.

7-Диметиламино-2-(4-метоксифенил)-5-(трихлорметил)-2H-1,2,3-триазоло[4,5-

d]пиримидин-7-амин (2л). Белый порошок 0,109 г (83%). Т.пл.: 212-214 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3076, 3010, 2960, 2937, 2842. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 3,50 (с, 3H, CH_3); 3,79 -

4,00 (м, 6H, CH₂); 7,07 и 8,27 (AA'XX', $J = 8,8$ Гц, 4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J , Гц): 37,9; 39,6; 55,7; 97,6; 114,6 (2C); 121,7 (2C); 126,6; 133,3; 155,3; 159,4; 160,7; 162,8. МСВР, m/z : [M+H]⁺ Рассчитано для C₁₄H₁₃Cl₃N₆O 387,0289; Найдено 387,0302.

7-Амино-2-(4-метоксифенил)-5-(трихлорметил)-2H-1,2,3-триазоло[4,5-d]пиримидин (2м).



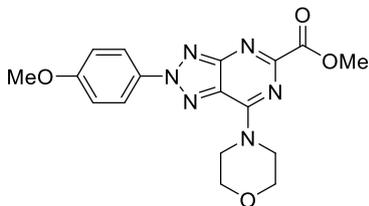
Белый порошок 0,095 г (78%). Т.пл.: 272-274 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3433, 3299, 3204, 3105, 3029, 2967, 2928, 2844. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J , Гц): 3,87 (с, 3H, CH₃O); 7,16 – 7,36 (м, 2H, CH_{Ar}); 8,06 – 8,32 (м, 2H, CH_{Ar}); 8,72 – 9,03 (м, 2H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J , Гц): 55,7; 97,6; 115,1 (2C); 121,8 (2C); 125,6; 132,7; 157,1; 157,6; 160,4; 162,5. МСВР, m/z : [M+H]⁺ Рассчитано для C₁₂H₉Cl₃N₆O 358,9976; Найдено 358,9988.

3.7 Фототрансформация 1,2,3-триазоло[4,5-d]пиримидинов

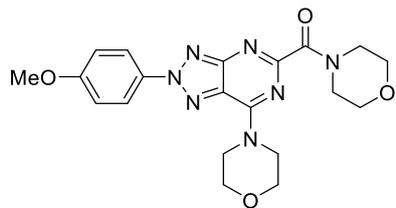
Метод А. К раствору 0,100 г (0,23 ммоль) триазолопиримидина **2в** в 15 мл MeCN добавили раствор метилата натрия в метаноле, приготовленный из 5 мл метанола и 0,054 г (2,3 ммоль) натрия. Реакционный сосуд поместили в фотореактор и перемешивали при облучении $\lambda=365$ нм до окончания реакции (контроль ТСХ). Смесь разбавили 10 мл дихлорметана и промыли водой. Органический слой сушили безводным Na₂SO₄, растворитель отогнали под вакуумом. Сухой остаток был очищен с помощью колоночной хроматографии (элюент CH₂Cl₂: ацетон : петролейный эфир – 10 : 1 : 1).

Метод Б. К раствору 0,100 г (0,23 ммоль) триазолопиримидина **2в** в 15 мл MeCN добавили 0,020 мл (2,3 ммоль) морфолина или 0,285 мл (2,3 ммоль) 3-меркаптоанизола. Реакционный сосуд поместили в фотореактор и перемешивали при облучении $\lambda=365$ нм до окончания реакции (контроль ТСХ). Смесь разбавили 10 мл CHCl₃ до полного растворения и добавили силикагель. Растворитель отгнали под вакуумом, продукт был очищен с помощью колоночной хроматографии (элюент CH₂Cl₂: ацетон – 5 : 1 в случае реакции с морфолином и CH₂Cl₂: ацетон : петролейный эфир 3:1:1 - в случае реакции с тиолом).

Метил 2-(4-метоксифенил)-7-морфолино-2H-1,2,3-триазоло[4,5-d]пиримидин-5-

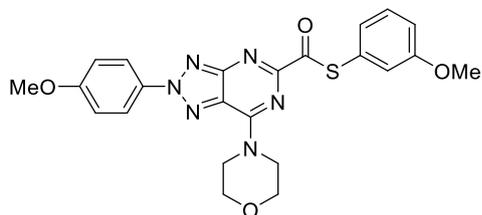


карбоксилат (16) Метод А. Белый порошок 0,45 г (55%). Т.пл.: 240-242 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3114, 3084, 2956, 2933, 2866, 1735. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J , Гц): 3,84 – 3,96 (м, 7H, CH₃ и CH₂); 4,02 (с, 3H, CH₃); 4,23 (шир, 2H, CH₂); 4,58 (шир, 2H, CH₂); 7,05 и 8,22 (AA'XX', $J = 9,0$ Гц, 4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J , Гц): 44,3; 47,9; 53,2; 55,7; 66,9 (2C); 114,7 (2C); 122,0 (2C); 127,2; 133,1; 154,2; 154,5; 159,7; 160,9; 164,7. МСВР, m/z : [M+H]⁺ Рассчитано для C₁₇H₁₈N₆O₄ 371,1462; Найдено 371,1473

(2-(4-Метоксифенил)-7-морфолино-2H-1,2,3-триазоло[4,5-d]пиримидин-5-

ил)(морфолино)метанон (17). Метод Б. Белый порошок

0,113 мг (78%). Т.пл.: 264-266 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3082, 3064, 3042, 2996, 2970, 2919, 2852, 1651. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 3,48 (шир, 7H, CH_3O); 3,71 (шир, 7H, CH_3O); 3,76 - 4,03 (м, 11H, CH_3 и CH_2); 4,16 (шир, 2H, CH_2); 4,58 (шир, 2H, CH_2); 7,04 и 8,21 (AA'XX', $J = 7,9$ Hz, 4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 42,1; 44,4; 47,3; 48,0; 55,7; 66,7 (2C); 66,9 (2C); 114,7 (2C); 121,9 (2C); 126,5; 133,0; 154,7; 158,9; 159,0; 160,9; 165,7. МСВР, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_4$ 426.1884; Найдено 426.1892

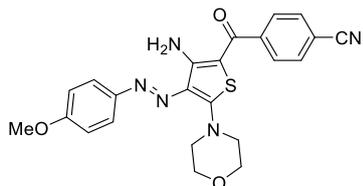
S-(3-Метоксифенил)-2-(4-метоксифенил)-7-морфолино-2H-1,2,3-триазоло[4,5-

d]пиримидин-5-карботиоат (20). Метод Б. Бледно-

желтый порошок 0,113 г (78%). Т.пл.: 230-232 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3066, 3001, 2958, 2929, 2860, 1697. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 3,86 (с, 3H, CH_3); 3,93 (с, 3H, CH_3); 3,95 - 3,99 (м, 4H, CH_2); 4,23 - 4,32 (м, 2H, CH_2); 4,59 - 4,67 (м, 2H, CH_2); 6,98 - 7,02 (м, 1H, CH_{Ar}); 7,08 и 8,27 (AA'XX', $J = 9,1$ Hz, 4H, CH_{Ar}); 7,11 - 7,14 (м, 1H, CH_{Ar}); 7,14 - 7,17 (м, 1H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 44,5; 48,0; 55,4; 55,7; 66,9 (2C); 114,7 (2C); 115,7; 119,5; 122,0 (2C); 126,8; 127,5; 129,7; 129,9; 133,0; 154,2; 156,5; 159,7; 159,9; 161,0; 189,9. МСВР, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ 479,1496; Найдено 479,1510.

3.8 Синтез 3-амино-4-арилазотиофенов

К раствору (0,49 ммоль) тиоамида **21a-и** в 5 мл этанола добавили раствор 0,137 г (0,99 ммоль) карбоната калия, смесь нагрели до 60 °С и перемешивали 10 мин. Затем добавили 0,54 ммоль α -бромкетона **22a-е** и реакционную смесь перемешивали при 60 °С до окончания реакции (контроль ТСХ). Реакционную массу охладили на ледяной бане, сформировавшийся осадок отфильтровали.

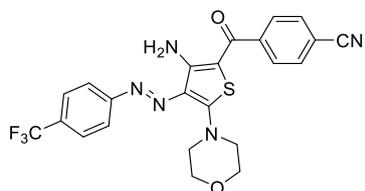
4-(3-Амино-4-((4-метоксифенил)азо)-5-морфолинотиофен-2-карбонил)бензонитрил (бв).

Бледно-оранжевый порошок 0,116 г (53%). Т.пл.: 250-252 °С.

ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3355, 3245, 3050, 2990, 2957, 2224, 1572. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 3,85 - 3,90 (7H, м, CH_2 и CH_3O); 3,91 - 3,95 (4H, м, CH_2); 6,98 и 7,58 (4H, AA'XX', $J = 8,9$ Гц, CH_{Ar}); 7,73 и 7,79 (4H, AA'XX', $J = 8,3$ Гц, CH_{Ar}); 9,21 (2H, шир, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 52,1; (2C); 55,6; 66,3 (2C); 93,0; 113,6; 114,5 (2C); 118,5;

123,0 (2C); 124,5; 128,0 (2C); 132,2 (2C); 145,2; 146,9; 153,1; 160,9; 164,9; 183,2. МСВР, m/z : $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{23}H_{21}N_5O_3S$ 448,1438; Найдено 446,1450.

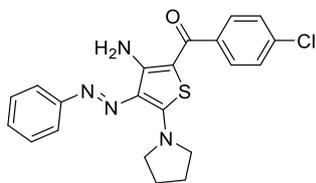
4-(3-Амино-5-морфолино-4-((4-(трифторметил)фенил)азо)тиофен-2-



карбонил)бензонитрил (6е). Оранжевый порошок 0,131 г (55%). Т.пл.: 287-289 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3337, 3206, 3036, 3008, 2955, 2230, 1554. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J , Гц): 3,87 - 3,92 (4H, м, CH_2); 3,97 - 4,02 (4H, м, CH_2); 7,66 и

7,72 (4H, AA'XX', $J = 8,5$ Гц, CH_{Ar}); 7,74 и 7,78 (4H, AA'XX', $J = 8,3$ Гц, CH_{Ar}); 9,16 - 9,42 (2H, м, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J , Гц): 52,2 (2C); 66,3 (2C); 92,3; 113,8; 118,4; 121,5 (2C); 124,0 (кв, $J = 271$ Гц); 125,5; 126,5 (кв, $J = 4$ Гц, 2C); 128,0 (2C); 130,4 (кв, $J = 33$ Гц); 132,3 (2C); 145,0; 152,5; 154,8; 166,4; 183,5. МСВР, m/z : $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{23}H_{18}F_3N_5O_2S$ 486,1206; Найдено 486,1216.

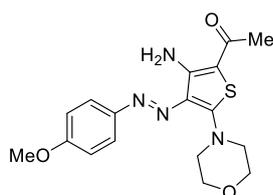
(3-Амино-4-(фенилазо)-5-(пирролидин-1-ил)тиофен-2-ил)(4-хлорфенил)метанон (6и).



Бледно-оранжевый порошок 0,107 г (53%). Т.пл.: 258-260 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3345, 3236, 3056, 2976, 2916, 1565. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J , Гц): 2,11 (4H, с, CH_2); 3,79 (4H, шир, CH_2); 7,28 - 7,35 (1H, м, CH_{Ar}); 7,37 - 7,48 (1H, м, CH_{Ar}); 7,61 (д, $J =$

7,3 Гц, 2H, CH_{Ar}); 7,68 (2H, д, $J = 6,6$ Гц, CH_{Ar}); 9,29 (1H, шир, NH); 9,41 (1H, шир, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J , Гц): 25,7 (2C); 53,7 (2C); 92,3; 121,3 (2C); 124,3; 128,2; 128,5 (2C); 128,8 (2C); 129,1 (2C); 136,0; 140,0; 152,3; 153,2; 162,6; 183,9. МСВР, m/z : $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{21}H_{19}ClN_4OS$ 411,1041; Найдено 411,1054.

1-(3-Амино-4-((4-метоксифенил)азо)-5-морфолинотиофен-2-ил)этан-1-он (6п).



оранжевый порошок 0,071 г (40%). Т.пл.: 255-257 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3398, 3284, 3047, 3015, 2964, 1591. Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J , Гц): 2,30 (3H, с, CH_3); 3,82 - 3,97 (11H, м, CH_2 и CH_3O); 6,96 и 7,56 (4H, AA'XX', $J = 8,1$ Гц, CH_{Ar}); 8,53 - 8,89 (2H, м, NH). Спектр ЯМР

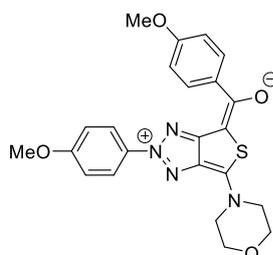
^{13}C (150 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J , Гц): 27,7; 52,1 (2C); 55,6; 66,4 (2C); 94,1; 114,4; 114,4 (2C); 122,9 (2C); 125,2; 147,0; 150,3; 160,7; 163,0; 187,9. МСВР, m/z : $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{17}H_{20}N_4O_3S$ 361,1329; Найдено 361,1341.

3.9 Синтез тиено[3,4-d]триазолий-олатов

К раствору (0,49 ммоль) тиоамида **21a-и** в 5 мл этанола добавили раствор 0,137 г (0,99 ммоль) карбоната калия, смесь нагрели до 60 °С и перемешивали 10 мин. Затем добавили 0,54 ммоль α -бромкетона **22a-e** и реакционную смесь перемешивали при 60 °С (контроль ТСХ). После окончания реакции растворитель отогнали под вакуумом, остаток растворили в пиридине и добавили 0,296 г (1,48 ммоль) $Cu(OAc)_2$. Реакционную массу перемешивали при

60 °С в течение 2,0 – 4,5 ч, а затем добавили 10 мл дихлорметана, смесь промыли водой. Органический слой был дополнительно обработан двумя порциями дихлорметана (15 и 20 мл), объединенную органическую фазу сушили безводным сульфатом натрия. Растворитель отогнали под вакуумом, продукт был очищен с помощью колоночной хроматографии (элюент хлороформ: ацетон: этанол (50:10:1)).

(4-Метоксифенил)(2-(4-метоксифенил)-6-морфолино-4H-тиено[3,4-d][1,2,3]триазол-2-ий-



4-илиден)метанолат (3a). Красный порошок 0,088 г (40%). Т.пл.: 245-

247 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3067, 3006, 2962, 2948, 2860, 1605. Спектр

ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3 , Me_4Si , δ , м.д., J , Гц): 3,78 – 3,91 (14H, м,

CH_2 и CH_3O); 6,88 – 6,99 (4H, м, CH_{Ar}); 8,00 – 8,09 (2H, м, CH_{Ar}); 8,10 –

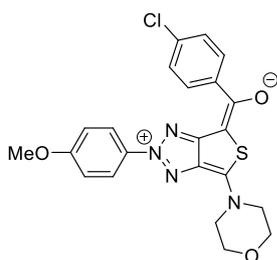
8,21 (2H, м, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц):

50,4 (2C); 55,4; 55,7; 66,0 (2C); 97,1; 113,0 (2C); 114,4 (2C); 122,0 (2C); 130,9 (2C); 131,8;

133,5; 139,8; 152,0; 156,1; 160,6; 161,7; 180,0. МСВР, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассчитано для

$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ 451,1435; Найдено 451,1448.

(2-(4-Метоксифенил)-6-морфолино-4H-тиено[3,4-d][1,2,3]триазол-2-ий-4-илиден)(4-



хлорфенил)метанолат (3б). Красный порошок 0,078 г (35%). Т.пл.:

280-282 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3081, 3064, 2998, 2954, 2883, 1592.

Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 3,89 (3H, с, CH_3O);

3,94 - 4,00 (8H, м, CH_{Ar}); 7,01 (2H, д, $J = 9,1$ Гц, CH_{Ar}); 7,46 (2H, д, $J =$

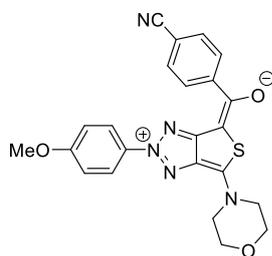
8,4 Гц, CH_{Ar}); 8,03 – 8,20 (4H, м, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц,

CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 50,6 (2C); 55,7; 66,0 (2C); 96,6; 114,5 (2C); 121,9 (2C); 128,0 (2C); 130,4

(2C); 133,4; 136,5; 137,4; 139,8; 152,4; 157,2; 160,7; 179,1. МСВР, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассчитано для

$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$ 455,0939; Найдено 455,0951.

(2-(4-Метоксифенил)-6-морфолино-4H-тиено[3,4-d][1,2,3]триазол-2-ий-4-илиден)(4-



цианофенил)метанолат (3в). Оранжевый порошок 0,072 г (33%).

Т.пл.: 278-280 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3078, 3005, 2996, 2954, 2916,

2847, 2226, 1579. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3 , Me_4Si , δ , м.д., J ,

Гц): 3,77 - 4,01 (11H, м, CH_2 и CH_3O); 6,95 и 7,97 (4H, AA'XX', $J = 7,7$

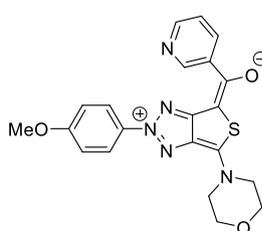
Гц, CH_{Ar}); 7,71 и 8,15 (4H, AA'XX', $J = 7,0$ Гц, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C

(100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д., J , Гц): 50,8 (2C); 55,7; 66,0 (2C); 96,3; 113,7; 114,6 (2C); 118,9;

121,9 (2C); 129,3 (2C); 131,6 (2C); 133,3; 143,2; 152,6; 158,0; 160,9; 177,9. МСВР, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$

Рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ 446,1281; Найдено 446,1294.

(2-(4-Метоксифенил)-6-морфолино-4H-тиено[3,4-d][1,2,3]триазол-2-ий-4-

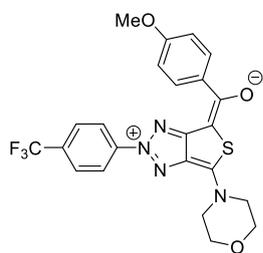


илиден)(пиридин-3-ил)метанолат (3г). Оранжевый порошок 0,114 г

(55%). Т.пл.: 288-290 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3075, 3003, 2972, 2934,

2841, 1592. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., J , Гц): 3,85 (3H, с, CH_3O); 3,88 - 3,92 (4H, м, CH_2); 4,01 (4H, шир, CH_2); 7,17 (2H, д, $J = 7,8$ Гц, CH_{Ar}); 7,53 - 7,59 (1H, м, CH_{Ar}); 8,03 (2H, д, $J = 8,8$ Гц, CH_{Ar}); 8,28 - 8,36 (1H, м, CH_{Ar}); 8,72 (1H, шир, CH_{Ar}); 9,13 (1H, шир, CH_{Ar}). МСВР, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ 422,1281; Найдено 422,1287.

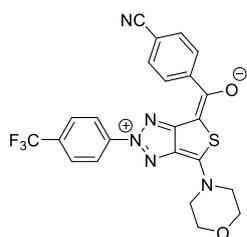
(4-Метоксифенил)(6-морфолино-2-(4-(трифторметил)фенил)-4H-тиено[3,4-



***d*][1,2,3]триазол-2-ий-4-илиден)метанолат (3д).** Тёмно-фиолетовый

порошок 0,074 г (31%). Т.пл.: 244-246 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3080, 3018, 2965, 2924, 2854, 1578. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3 , Me_4Si , δ , м.д., J , Гц): 3,85 (3H, с, CH_3O); 3,89 - 3,93 (8H, м, CH_2); 6,95 (2H, д, $J = 8,7$ Гц, CH_{Ar}); 7,71 (2H, д, $J = 8,6$ Гц, CH_{Ar}); 8,04 - 8,19 (2H, м, CH_{Ar}); 8,22 - 8,31 (2H, м, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 50,5; (2C); 55,4; 66,0 (2C); 96,9; 113,1 (2C); 120,7 (2C); 123,6 (кв, $J = 271$ Гц); 126,7 (кв, $J = 3$ Гц, 2C); 130,8 (2C); 131,3 (кв, $J = 33$ Гц); 131,6; 140,6; 142,3; 151,8; 156,8; 161,9; 180,1. МСВР, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ 489,1203; Найдено 489,1221.

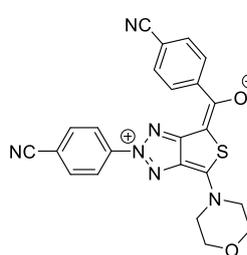
(6-Морфолино-2-(4-(трифторметил)фенил)-4H-тиено[3,4-*d*][1,2,3]триазол-2-ий-4-



илиден)(4-цианофенил)метанолат (3е). Тёмно-фиолетовый порошок

0,071 г (30%). Т.пл.: 290-292 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3094, 3050, 2972, 2924, 2863, 2227, 1591. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3 , Me_4Si , δ , м.д., J , Гц): 3,83 - 4,07 (8H, м, CH_2); 7,63 - 7,82 (4H, м, CH_{Ar}); 8,03 - 8,30 (4H, м, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 50,9 (2C); 65,9 (2C); 113,9; 95,8; 113,9; 118,9; 120,6 (2C); 123,6 (кв, $J = 271$ Гц); 126,8 (кв, $J = 4$ Гц, 2C); 129,3 (2C); 131,6 (кв, $J = 33$ Гц); 131,8 (2C); 140,7; 142,0; 143,0; 152,5; 158,8; 178,0. МСВР, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 484,1050; Найдено 484,1067.

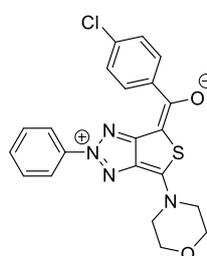
(6-Морфолино-2-(4-цианофенил)-4H-тиено[3,4-*d*][1,2,3]триазол-2-ий-4-илиден)(4-



цианофенил)метанолат (3ж). Тёмно-фиолетовый порошок 0,067 г

(31%). Т.пл.: 310-312 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3104, 3049, 2968, 2918, 2226, 1580. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 3,92 - 4,11 (8H, м, CH_2); 7,79 (4H, д, $J = 7,0$ Гц, CH_{Ar}); 7,84 (4H, д, $J = 7,8$ Гц, CH_{Ar}); 8,29 (4H, д, $J = 5,9$ Гц, CH_{Ar}); 8,26 (4H, д, $J = 6,6$ Гц, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 40,4 (2C); 49,2 (2C); 66,4 (2C); 97,5; 112,1; 113,0 (2C); 123,3 (2C); 143,0; 151,5; 154,7; 159,5; 160,8. МСВР, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ 441,1128; Найдено 441,1134.

(6-Морфолино-2-фенил-4H-тиено[3,4-*d*][1,2,3]триазол-2-ий-4-илиден)(4-

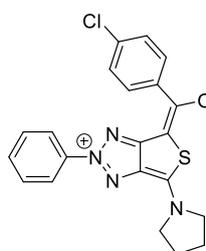


хлорфенил)метанолат (3з). Тёмно-красный порошок 0,098 г (47%). Т.пл.:

260-262 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3066, 2979, 2951, 2889, 1589. Спектр ЯМР ^1H

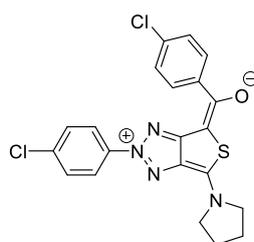
(600 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J , Гц): 3,98 – 4,01 (4H, м, CH_2); 4,01 - 4,05 (4H, м, CH_2); 7,48 - 7,52 (3H, м, CH_{Ar}); 7,53 - 7,57 (2H, м, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J , Гц): 50,7 (2C); 66,0 (2C); 96,5; 120,4 (2C); 128,0 (2C); 129,5 (2C); 129,8 (2C); 130,4; 136,6; 137,3; 139,9; 140,2; 152,3; 157,8; 178,9. МСВР, m/z : $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{21}H_{17}ClN_4O_2S$ 425,0834; Найдено 425,0848.

(2-Фенил-6-(пирролидин-1-ил)-4H-тиено[3,4-d][1,2,3]триазол-2-ий-4-илиден)(4-



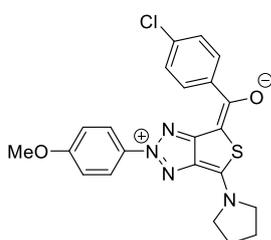
хлорфенил)метанолат (3и). Тёмно-красный порошок 0,100 г (50%). Т.пл.: 254-256 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3056, 2974, 2953, 2875, 1602. Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J , Гц): 2,26 (4H, шир, CH_2); 3,62 (4H, шир, CH_2); 4,14 (4H, шир, CH_2); 7,37 – 7,61 (5H, м, CH_{Ar}); 7,95 – 8,30 (4H, м, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J , Гц): 25,9 (2C); 52,8 (2C); 95,5; 120,1 (2C); 127,9 (2C); 129,2; 129,3 (2C); 130,2 (2C); 136,1; 137,6; 140,0; 140,7; 151,9; 156,0; 177,4. МСВР, m/z : $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{21}H_{17}ClN_4OS$ 409,0884; Найдено 409,0895.

(6-(Пирролидин-1-ил)-2-(4-хлорфенил)-4H-тиено[3,4-d][1,2,3]триазол-2-ий-4-илиден)(4-



хлорфенил)метанолат (3к). Тёмно-красный порошок 0,086 г (40%). Т.пл.: 276-278 °С (from EtOH). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3034, 2972, 2958, 2858, 1601. Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J , Гц): 2,26 (4H, шир, CH_2); 3,50 – 4,20 (4H, м, CH_2); 7,43 - 7,53 (4H, м, CH_{Ar}); 8,08 (2H, д, $J = 8,0$ Гц, CH_{Ar}); 8,13 (2H, д, $J = 8,3$ Гц, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J , Гц): 25,9 (2C); 53,0 (2C); 95,4; 121,3 (2C); 128,0 (2C); 129,5 (2C); 130,3 (2C); 135,2; 136,4; 137,0; 138,3; 141,0; 152,1; 156,4, 176,6. МСВР, m/z : $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{21}H_{16}Cl_2N_4OS$ 443,0495; Найдено 443,0503.

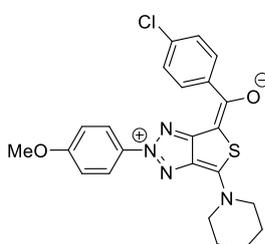
(2-(4-Метоксифенил)-6-(пирролидин-1-ил)-4H-тиено[3,4-d][1,2,3]триазол-2-ий-4-



илиден)(4-хлорфенил)метанолат (3л). Красный порошок 0,086 г (75%). Т.пл.: 257-259 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3082, 3016, 2957, 2932, 2847, 1596. Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J , Гц): 2,23 – 2,28 (4H, м, CH_2); 3,62 – 4,20 (7H, м, CH_2 и CH_3O); 7,00 и 8,01 (4H, АА'ХХ', $J = 9,0$ Гц, CH_{Ar}); 7,46 и 8,16 (4H, АА'ХХ', $J = 8,4$ Гц, CH_{Ar}).

Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J , Гц): 25,9 (2C); 52,9 (2C); 55,7; 95,7; 114,4 (2C); 121,6 (2C); 127,9 (2C); 130,3 (2C); 133,5; 136,1; 137,2; 140,4; 152,2; 156,0; 160,4; 176,6. МСВР, m/z : $[M+H]^+$ Рассчитано для $C_{22}H_{19}ClN_4OS$ 439,0990; Найдено 439,1003.

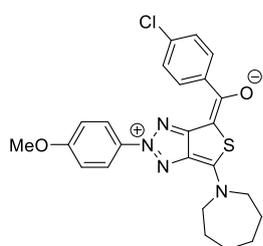
(2-(4-Метоксифенил)-6-(пиперидин-1-ил)-4H-тиено[3,4-d][1,2,3]триазол-2-ий-4-



илиден)(4-хлорфенил)метанолат (3м). Красный порошок 0,078 г (35%). Т.пл.: 244-246 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3080, 3038, 3006, 2962, 2832, 1588. Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J , Гц): 1,79 - 1,84

(2H, м, CH₂); 1,85 - 1,90 (4H, м, CH₂); 3,90 (3H, с, CH₃O); 3,99 (4H, шир, CH₂); 7,01 и 8,06 (2H, AA'XX', *J* = 8,9 Гц, CH_{Ar}); 7,47 и 8,15 (2H, AA'XX', *J* = 8,3 Гц, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CDCl₃, δ, м.д., *J*, Гц): 23,4; 25,5 (2C); 52,4 (2C); 55,7; 94,7; 114,4 (2C); 121,7 (2C); 127,9 (2C); 130,9 (2C); 133,4; 136,1; 137,8; 139,7; 152,6; 158,2; 160,5; 178,0. МСВР, *m/z*: [M+H]⁺ Рассчитано для C₂₃H₂₁N₄O₂S 453,1147; Найдено 453,1152.

(6-(Азепан-1-ил)-2-(4-метоксифенил)-4H-тиено[3,4-d][1,2,3]триазол-2-ий-4-илиден)(4-



хлорфенил)метанолат (3н). Красный порошок 0,082 г (36%). Т.пл.: 210-

212 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3080, 3029, 3006, 2927, 2850, 1582. Спектр

ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃, δ, м.д., *J*, Гц): 1,65 - 1,72 (4H, м, CH₂); 1,99

(4H, шир, CH₂); 3,70 (2H, шир, CH₂); 3,88 (3H, с, CH₃O); 4,28 (2H, шир,

CH₂); 6,98 и 8,02 (2H, AA'XX', *J* = 9,0 Гц, CH_{Ar}); 7,44 и 8,14 (2H, AA'XX',

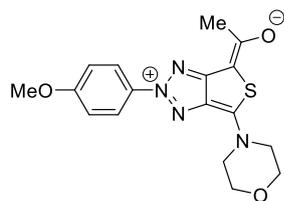
J = 8,4 Гц, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CDCl₃, δ, м.д., *J*, Гц): 26,1; 27,3; 28,1; 29,7; 53,5;

55,2; 55,7; 94,7; 114,4 (2C); 121,6 (2C); 127,9 (2C); 130,3 (2C); 133,5; 136,0; 137,8; 139,6; 152,4;

158,6; 160,4; 177,7. МСВР, *m/z*: [M+H]⁺ Рассчитано для C₂₄H₂₃ClN₄O₂S 467,1303; Найдено

467,1318.

1-(2-(4-Метоксифенил)-6-морфолино-4H-тиено[3,4-d][1,2,3]триазол-2-ий-4-илиден)этан-



1-олат (3п). Оранжевый порошок 0,055 г (31%). Т.пл.: 258-260 °С. ИК-

спектр, ν , см⁻¹: 3079, 2998, 2911, 2881, 2838, 1596. Спектр ЯМР ¹H (600

МГц, CDCl₃, δ, м.д., *J*, Гц): 2,68 (3H, с, CH₃); 3,90 - 3,94 (7H, м, CH₂ и

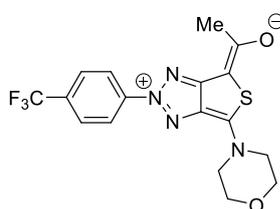
CH₃O); 3,95 - 3,98 (4H, м, CH₂); 7,05 и 8,21 (4H, AA'XX', *J* = 9,1 Гц,

CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CDCl₃, δ, м.д., *J*, Гц): 26,7; 50,4 (2C); 55,7; 65,9 (2C); 95,6;

114,5 (2C); 122,1 (2C); 133,6; 139,2; 153,7; 155,3; 160,7; 184,3. МСВР, *m/z*: [M+H]⁺ Рассчитано

для C₁₇H₁₈N₄O₃S 359,1172; Найдено 359,1181.

1-(6-Морфолино-2-(4-(трифторметил)фенил)-4H-тиено[3,4-d][1,2,3]триазол-2-ий-4-



илиден)этан-1-олат (3р). Тёмно-фиолетовый порошок 0,064 г (33%).

Т.пл.: 272-274 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3119, 3084, 2968, 2913, 2871,

1596. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃, δ, м.д., *J*, Гц): 2,69 (3H, с,

CH₃); 3,93 - 4,01 (8H, м, CH₂); 7,83 и 8,43 (4H, AA'XX', *J* = 8,4 Гц,

CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CDCl₃, δ, м.д., *J*, Гц): 26,8; 50,5 (2C); 65,9 (2C); 95,3; 120,8

(2C); 123,6 (кв, *J* = 271 Гц); 126,7 (кв, *J* = 4 Гц, 2C); 131,4 (кв, *J* = 33 Гц); 140,0; 142,4; 153,5;

156,0; 184,4. МСВР, *m/z*: [M+H]⁺ Рассчитано для C₁₇H₁₅F₃N₄O₂S 397,0941; Найдено 397,0951.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Показаны перспективы использования метода окислительной циклизации для синтеза трех серий флуорофоров, содержащих различных гетероциклический остов и требуемый для проведения фотофизических исследований набор заместителей с определенной электронной природой и пространственным расположением.

2. Детально изучены реакции получения *орто*-аминоазопроизводных 1,4-дигидропиримидинов, 2-трихлорметилпиримидинов и 2-аминотиофенов. Установлены оптимальные условия их проведения, рассмотрены особенности механизма, показаны перспективы их использования для синтеза новых производных.

3. Изучены реакции окисления арилазоаминопиримидинов. Определены оптимальные условия получения дигидро-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-онов и 1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидинов.

4. Предложена однореакторная процедура синтеза бициклических мезоионных производных 1,2,3-триазола, изучены особенности их структуры с помощью теоретических и экспериментальных методов.

5. Проведены исследования фотофизических свойств новых соединений в разных условиях (водно-органические смеси, растворители с различной полярностью и рН среды), выявлены особенности процессов поглощения и эмиссии. Обнаружено, что дигидро-1,2,3-триазолопиримидиноны чувствительны к микроокружению, изменению рН среды и полярности растворителя.

6. Изучены особенности их фотофизических свойств в смесях ДМСО-Н₂О и ДМСО-EtOH и установлено, что дигидро-1,2,3-триазолопиримидиноны проявляют АИЕЕ эффект.

7. В результате фотофизических исследований обнаружено, что 1,2,3-триазолопиримидины с трихлорметильным фрагментом подвергаются фототрансформации, изучена кинетика реакции и её перспективы для реакций N-, O- и S-ацилирования.

8. В результате первичных исследований обнаружено, что в зависимости от структуры, синтезированные конденсированные производные 1,2,3-триазола способны проникать через клеточную мембрану и селективно накапливаться в клеточной мембране, аппарате Гольджи и эндоплазматическом ретикулуме. Показаны перспективы использования полученных соединений для биовизуализации.

Перспективы дальнейшей разработки темы. В работе представлены гетероциклические флуоресцентные соединения, которые были получены простыми и удобными методами. Полученные закономерности позволят в дальнейшем осуществить дизайн и направленный синтез новых флуорофоров, с необходимым набором физико-химических характеристик и оптических свойств для применения в биологии и медицине.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

AIЕ	Появление эмиссии, вызванное агрегацией
AIЕЕ	Увеличение эмиссии, вызванное агрегацией
QY	Квантовый выход
Эквивалент	экв.
ДМЕ	Диметоксиэтан
ДМФА	Диметилформамид
ТЭА	Триэтиламин
MW	Микроволновое излучение
NMP	<i>N</i> -метил-2-пирролидон
ДМФДМА	Диметилформаида диметилацеталь
ДИЭА	Диизопропилэтиламин
EDC	3-(3-Диметиламинопропил)-1-этилкарбодииимид
TMSOTf	Триметилсилил трифторметансульфонат
DMCO	Диметилсульфоксид
EDG	Электрондонорная группа
EWG	Электронакцепторная группа
ДТП	2,4-дигидро-5 <i>H</i> -1,2,3-триазоло[4,5- <i>d</i>]пиримидин
ТГФ	Тетрагидрофуран
ТСХ	Тонкослойная хроматография
MEP	Карта электростатического потенциала
RDG	Приведенный градиент электронной плотности
SS	Сдвиг Стокса
ТХА	Трихлорацетонитрил
АТП	2-арил-1,2,3-триазоло[4,5- <i>d</i>]пиримидин
ЭПР	Эндоплазматический ретикулум
АТТ	2-арил-4 <i>H</i> -тиено[3,4- <i>d</i>][1,2,3]триазолий-олат

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Saigusa H. Excited-state dynamics of isolated nucleic acid bases and their clusters / H. Saigusa // J. Photochem. Photobiol. C: Photochem. Rev. – 2006. – Vol. 7. – Iss. 4. – P. 197-210.
2. Fluorescence Properties of DNA Nucleosides and Nucleotides: A Refined Steady-State and Femtosecond Investigation / D. Onidas, D. Markovitsi, S. Marguet [et al.] // J. Phys. Chem. B. – 2002. – Vol. 106. – Iss. 43. – P. 11367-11374.
3. Synthesis, Fastness and Spectral Properties of Some New Azo Pyrazole and Pyrazolotriazole Derivatives / H. F. Rizk, M. A. El-Badawi, S. A. Ibrahim, M. A. El-Borai // J. Korean Chem. Soc. – 2010. – Vol. 54. – Iss. 6. – P. 737-743.
4. Rangnekar D. W. Synthesis of 2,4-dihydro-6-methyl-4-phenyl-2-(4-substituted phenyl)pyrazolo[3,4-*d*]-1,2,3-triazole derivatives and their use as fluorescent whitener / D. W. Rangnekar, P. V. Tagdiwala // Dyes Pigm. – 1986. – Vol. 7. – Iss. 4. – P. 289-298.
5. Triazole-fused indolo[2,3-*a*]carbazoles: synthesis, structures, and properties / S. Ghosh, S. Das, C. Kumar [et al.] // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2020. – Vol. 57. – Iss. 6. – P. 2561-2569.
6. Highly fluorescent triazolopyridine–thiophene D–A–D oligomers for efficient pH sensing both in solution and in the solid state / N. Jian, K. Qu, H. Gu [et al.] // Phys. Chem. Chem. Phys. – 2019. – Vol. 21. – Iss. 13. – P. 7174-7182.
7. 2*H*-[1,2,3]Triazolo[4,5-*c*]pyridine cored organic dyes achieving a high efficiency: a systematic study of the effect of different donors and π -spacers / S. Chaurasia, J.-S. Ni, W.-I. Hung, J. T. Lin // ACS Appl. Mater. Interfaces. – 2015. – Vol. 7. – Iss. 39. – P. 22046-22057.
8. Synthesis and photovoltaic performance of the porphyrin based sensitizers with 2*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*c*]pyridine and benzotriazole as auxiliary acceptors / H.-L. Cheng, Z.-S. Huang, L. Wang [et al.] // Dyes Pigm. – 2017. – Vol. 137. – P. 143-151.
9. A General Approach toward Electron Deficient Triazole Units to Construct Conjugated Polymers for Solar Cells / W. Li, L. Yan, H. Zhou, W. You // Chemistry of Materials. – 2015. – Vol. 27. – Iss. 18. – P. 6470-6476.
10. Tsyrenova B. 2*H*-Bis-1,2,3-triazolo-isoquinoline: Design, Synthesis, and Photophysical Study / B. Tsyrenova, V. Khrustalev, V. Nenajdenko // The Journal of Organic Chemistry. – 2020. – Vol. 85. – Iss. 11. – P. 7024-7035.

11. Photophysical properties of novel [1,2,3]triazolo[4,5-*d*] pyridazine derivatives / K. Nagy, L. Biczók, A. Demeter [et al.] // *J. Photochem. Photobiol. A.* – 2002. – Vol. 153. – Iss. 1. – P. 83-88.
12. Benzimidazoazapurines: Design, Synthesis, and Photophysical Study / V. V. Fedotov, E. N. Ulomsky, N. P. Belskaya [et al.] // *The Journal of Organic Chemistry.* – 2021. – Vol. 86. – Iss. 12. – P. 8319-8332.
13. 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. – Iss. 32. – P. 4954-4961.
14. Study of an efficient conversion of 1,3-dimethyl-5-(Arylazo)-6-Amino-Uracils to 1,3-dimethyl-8-(Aryl)-Azapurin-2,6-Diones / D. Debnath, A. Purkayastha, A. Kirillov [et al.] // *J. Mol. Structure.* – 2017. – Vol. 1150. – P. 118-126.
15. Narita S. Application of Fluorescent Triazoles to Analytical Chemistry. I. Determination of Aromatic Primary Amine with 2, 4, 6-Triaminopyrimidine as a Reagent / S. Narita, T. Kitagawa, E. Hirai // *Chemical & Pharmaceutical Bulletin.* – 1985. – Vol. 33. – Iss. 11. – P. 4928-4934.
16. Saito Y. Base-modified fluorescent purine nucleosides and nucleotides for use in oligonucleotide probes / Y. Saito, R. H. E. Hudson // *J. Photochem. Photobiol. C: Photochem. Rev.* – 2018. – Vol. 36. – P. 48-73.
17. Wierzchowski J. Fluorescence emission properties of 8-azapurines and their nucleosides, and application to the kinetics of the reverse synthetic reaction of purine nucleoside phosphorylase / J. Wierzchowski, B. Wielgus-Kutrowska, D. Shugar // *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* – 1996. – Vol. 1290. – Iss. 1. – P. 9-17.
18. Properties of 2,6-diamino-8-azapurine, a highly fluorescent purine analog and its N-alkyl derivatives: Tautomerism and excited-state proton transfer reactions / J. Wierzchowski, G. Mędza, M. Szabelski, A. Stachelska-Wierzchowska // *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* – 2013. – Vol. 265. – P. 49-57.
19. Wierzchowski J. Excited-State Proton Transfer in 8-Azapurines I: A Kinetic Analysis of 8-Azaxanthine Fluorescence / J. Wierzchowski, B. Smyk // *Molecules.* – 2020. – Vol. 25. – Iss. 12. – P. 2740.
20. Wierzchowski J. 8-Azapurines as isosteric purine fluorescent probes for nucleic acid and enzymatic research / J. Wierzchowski, J. M. Antosiewicz, D. Shugar // *Mol. BioSyst.* – 2014. – Vol. 10. – Iss. 11. – P. 2756-2774.
21. Formycin A and its N-methyl analogues, specific inhibitors of *E. coli* purine nucleoside phosphorylase (PNP): induced tautomeric shifts on binding to enzyme, and enzyme→ligand

- fluorescence resonance energy transfer / B. Kierdaszuk, A. Modrak-Wójcik, J. Wierzchowski, D. Shugar // *Biochim. Biophys. Acta, Protein Struct. Mol. Enzymol.* – 2000. – Vol. 1476. – Iss. 1. – P. 109-128.
22. Kinetic Mechanism of Adenine Phosphoribosyltransferase from *Leishmania donovani* / C. Bashor, J. M. Denu, R. G. Brennan, B. Ullman // *Biochemistry.* – 2002. – Vol. 41. – Iss. 12. – P. 4020-4031.
23. Kulikowska E. Xanthine, xanthosine and its nucleotides: solution structures of neutral and ionic forms, and relevance to substrate properties in various enzyme systems and metabolic pathways. / E. Kulikowska, B. Kierdaszuk, D. Shugar // *Acta Biochim. Pol.* – 2004. – Vol. 51. – Iss. 2. – P.493-531.
24. Fluorescence-monitored Conformational Change on the 3'-end of tRNA Upon Aminoacylation / A. Schlosser, B. Nawrot, N. Grillenbeck, M. Sprinzl // *J. Biomol. Struct. Dyn.* – 2001. – Vol. 19. – Iss. 2. – P. 285-291.
25. Enzymatic Synthesis of Highly Fluorescent 8-Azapurine Ribosides Using a Purine Nucleoside Phosphorylase Reverse Reaction: Variable Ribosylation Sites / A. Stachelska-Wierzchowska, J. Wierzchowski, B. Wielgus-Kutrowska, G. Mikleušević // *Molecules.* – 2013. – Vol. 18. – Enzymatic Synthesis of Highly Fluorescent 8-Azapurine Ribosides Using a Purine Nucleoside Phosphorylase Reverse Reaction. – Iss. 10. – P. 12587-12598.
26. I. Giorgi. 8-Azapurine Nucleus: A Versatile Scaffold for Different Targets / Giorgi. I., Scartoni V. // *Mini-Rev. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 9. – Iss. 12. – P. 1367-1378.
27. An exhaustive compilation on chemistry of triazolopyrimidine: A journey through decades / P. K. Singh, S. Choudhary, A. Kashyap [et al.] // *Bioorganic Chemistry.* – 2019. – Vol. 88. – P. 102919.
28. Antiallergenic 8-azapurines. 3. Structural characterization of 2-(2-propoxyphenyl)-8-azahypoxanthine, 2-[2-propoxy-5-(propylsulfonyl)phenyl]-8-azahypoxanthine, and 2-[2-propoxy-5-(N-methyl-N-isopropylsulfamoyl)phenyl]-8-azahypoxanthine. – URL: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ja00365a047> (дата обращения: 03.11.2021). – Текст : электронный.
29. The cyclic GMP modulators YC-1 and zaprinast reduce vessel remodeling through antiproliferative and proapoptotic effects / A. N. Keswani, K. J. Peyton, W. Durante [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 14. – Iss. 2. – P. 116-124.
30. 8-Substituted O6-Benzylguanine, Substituted 6(4)-(Benzyloxy)pyrimidine, and Related Derivatives as Inactivators of Human O6-Alkylguanine-DNA Alkyltransferase / M.-Y. Chae, K. Swenn, S. Kanugula [et al.] // *J. Med. Chem.* – 1995. – Vol. 38. – Iss. 2. – P. 359-365.

31. Acyclic nucleotide analogues: Synthesis, antiviral activity and inhibitory effects on some cellular and virus-encoded enzymes in vitro / A. Holý, I. Votruba, A. Merta [et al.] // *Antivir. Res.* – 1990. – Vol. 13. – Iss. 6. – P. 295-311.
32. De Clercq E. Broad-spectrum anti-DNA virus and anti-retrovirus activity of phosphonylmethoxyalkylpurines and -pyrimidines / E. De Clercq // *Biochem. Pharmac.* – 1991. – Vol. 42. – Iss. 5. – P. 963-972.
33. Synthesis, Antiviral and Cytostatic Activities, of Carbocyclic Nucleosides Incorporating a Modified Cyclopentane Ring. Iv. Adenosine and Uridine Analogues / M. I. Nieto, O. Caamaño, F. Fernández [et al.] // *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* – 2002. – Vol. 21. – Iss. 3. – P. 243-255.
34. Acyclic Nucleotide Analogs Derived from 8-Azapurines: Synthesis and Antiviral Activity / A. Holý, H. Dvořáková, Jindřich [et al.] // *J. Med. Chem.* – 1996. – Vol. 39. – Iss. 20. – P. 4073-4088.
35. Biological action of inosine analogs in *Leishmania* and *Trypanosoma* spp / J. J. Marr, R. L. Berens, N. K. Cohn [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1984. – Vol. 25. – Iss. 2. – P. 292-295.
36. Dihydropyrrolopyrazol-6-one MCHR1 antagonists for the treatment of obesity: Insights on in vivo efficacy from a novel FLIPR assay setup / P. Devasthale, W. Wang, A. S. Hernandez [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2015. – Vol. 25. – Iss. 14. – P. 2793-2799.
37. Synthesis and Biological Evaluation of a Series of Substituted Pyrazolo[3,4-d]-1,2,3-triazoles and Pyrazolo[3,4-d]oxazoles / C. B. Vicentini, S. Manfredini, M. Manfrini [et al.] // *Arch. Pharm.* – 1998. – Vol. 331. – Iss. 9. – P. 269-272.
38. Synthesis and biological activity of 1-, 2- or 3-sbstituted benzothieno-[2,3-d]triazole derivatives structurally related to trazodone / F. Guerrero, L. Salerno, M. C. Sarvà [et al.] // *J. Heterocycl. Chem.* – 1999. – Vol. 36. – Iss. 2. – P. 549-554.
39. Triazolopyridinyl-acrylonitrile derivatives as antimicrotubule agents: Synthesis, in vitro and in silico characterization of antiproliferative activity, inhibition of tubulin polymerization and binding thermodynamics / I. Briguglio, E. Laurini, M. A. Pirisi [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 141. – P. 460-472.
40. Fadda A. A. Synthesis and antimicrobial activity of some new benzo and naphthonitrile derivatives / A. A. Fadda, E.-S. M. Afsah, R. S. Awad // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 60. – P. 421-430.
41. Applications of 2-arylhydrazonitriles in synthesis: Preparation of new indole containing 1,2,3-triazole, pyrazole and pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives and evaluation of their

- antimicrobial activities / H. Behbehani, H. M. Ibrahim, S. Makhseed, H. Mahmoud // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 46. – Iss. 5. – P. 1813-1820.
42. Prophylactic or therapeutic agent for allergic ophthalmic disease or allergic nasal disease comprising tricyclic triazolobenzoazepine derivative: Pat. appl. US 7,910,575 B2, US: Int. Cl. A01N 43/00, A01N 43/04 / Inventors Takashi Shishikura [JP], Tsuneyoshi Inaba[JP], Yukari Hoshina [JP], Hiroto Akabane[JP], Mitsuhiro Uchida [JP]. – Iss. 12/224,594; filed 02.03.2007; publ. 22.03.2011. – Mode of access: <https://patents.google.com/patent/US7910575B2/en?q=US7910575> (date of access: 21.10.2021).
43. Heteroareno benzodiazepines. 6. Synthesis and pharmacological evaluation of CNS activities of [1,2,3]triazolo[4,5-*b*][1,5]-, imidazolo[4,5-*b*][1,5]-, and pyrido[2,3-*b*][1,5]benzodiazepines. 10-Piperazinyl-4H-1,2,3-triazolo[4,5-*b*][1,5]benzodiazepines with neuroleptic activity / J. K. Chakrabarti, T. M. Hotten, I. A. Pullar, D. J. Steggles // *J. Med. Chem.* – 1989. – Vol. 32. – Iss. 10. – P. 2375-2381.
44. Synthesis and evaluation of (2-phenethyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)(phenyl)methanones as Kv1.5 channel blockers for the treatment of atrial fibrillation / B. E. Blass, K. Coburn, W. Lee [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – Vol. 16. – Iss. 17. – P. 4629-4632.
45. Dheer D. Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: Current developments / D. Dheer, V. Singh, R. Shankar // *Bioorg. Chem.* – 2017. – Vol. 71. – Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles. – P. 30-54.
46. Rational design and synthesis of yellow-light emitting triazole fluorophores with AIE and mechanochromic properties / Q. Lai, Q. Liu, K. Zhao [et al.] // *Chem. Commun.* – 2019. – Vol. 55. – Iss.32. – P. 4603-4606.
47. Hu R. AIE macromolecules: syntheses, structures and functionalities / R. Hu, N. L. C. Leung, B. Zhong Tang // *Chem. Soc. Rev.* – 2014. – Vol. 43. – AIE macromolecules. – Iss. 13. – P. 4494-4562.
48. Sanna P. Synthesis and antitubercular activity of 3-aryl substituted-2-(1*H*(2*H*)benzotriazol-1(2)-yl)acrylonitriles / P. Sanna, A. Carta, M. E. R. Nikookar // *Eur. J. Med. Chem.* – 2000. – Vol. 35. – Iss. 5. – P. 535-543.
49. Developments in the Application of 1,2,3-Triazoles in Cancer Treatment / K. I. Slavova, L. T. Todorov, N. P. Belskaya [et al.] // *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery.* – Vol. 15. – Iss. 2. – P. 92-112.
50. Click Triazoles for Bioconjugation / T. Zheng, S. H. Rouhanifard, A. S. Jalloh, P. Wu. – Text: electronic // *Click Triazoles: Topics in Heterocyclic Chemistry* / J. Košmrlj ed. . –

- Berlin, Heidelberg: Springer, 2012. – P. 163-183. – URL: https://doi.org/10.1007/7081_2011_72 (date accessed: 20.10.2021).
51. 2-Aryl-5-amino-1,2,3-triazoles: New effective blue-emitting fluorophores / K. D. Gavlik, E. S. Sukhorukova, Y. M. Shafran [et al.] // *Dyes Pigm.* – 2017. – Vol. 136. – 2-Aryl-5-amino-1,2,3-triazoles. – P. 229-242.
52. -Amino-2-aryl-1,2,3-triazol-4-carboxylic acids: Synthesis, photophysical properties, and application prospects / N. E. Safronov, T. O. Fomin, A. S. Minin [et al.] // *Dyes Pigm.* – 2020. – Vol. 178. – 5-Amino-2-aryl-1,2,3-triazol-4-carboxylic acids. – P. 108343.
53. Wamhoff H. 4.11 - 1,2,3-Triazoles and their Benzo Derivatives / H. Wamhoff. – Text: electronic // *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* / A. R. Katritzky, C. W. Rees eds. – Oxford: Pergamon, 1984. – P. 669-732. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780080965192000795> (date accessed: 21.10.2021).
54. Biological Properties of 1*H*-1,2,3- and 2*H*-1,2,3-Triazoles / F. de Carvalho da Silva, M. F. do C. Cardoso, P. G. Ferreira, V. F. Ferreira. – Text: electronic // *Chemistry of 1,2,3-triazoles: Topics in Heterocyclic Chemistry* / W. Dehaen, V. A. Bakulev eds. – Cham: Springer International Publishing, 2015. – P. 117-165. – URL: https://doi.org/10.1007/7081_2014_124 (date accessed: 20.10.2021).
55. Watkinson M. Click Triazoles as Chemosensors / M. Watkinson. – Text: electronic // *Click Triazoles: Topics in Heterocyclic Chemistry* / J. Košmrlj ed. – Berlin, Heidelberg: Springer, 2012. – P. 109-136. – URL: https://doi.org/10.1007/7081_2011_69 (date accessed: 20.10.2021).
56. Chow H.-F. Triazole-Based Polymer Gels / H.-F. Chow, C.-M. Lo, Y. Chen. – Text: electronic // *Click Triazoles: Topics in Heterocyclic Chemistry* / J. Košmrlj ed. – Berlin, Heidelberg: Springer, 2012. – P. 137-162. – URL: https://doi.org/10.1007/7081_2011_66 (date accessed: 20.10.2021).
57. Click Triazoles for Bioconjugation / T. Zheng, S. H. Rouhanifard, A. S. Jalloh, P. Wu. – Text: electronic // *Click Triazoles: Topics in Heterocyclic Chemistry* / J. Košmrlj ed. – Berlin, Heidelberg: Springer, 2012. – P. 163-183. – URL: https://doi.org/10.1007/7081_2011_72 (date accessed: 20.10.2021).
58. Integration of the 1,2,3-Triazole “Click” Motif as a Potent Signalling Element in Metal Ion Responsive Fluorescent Probes / S. Ast, T. Fischer, H. Müller [et al.] // *Chem. Eur. J.* – 2013. – Vol. 19. – Iss. 9. – P. 2990-3005.
59. A new fused tricyclic tetra-aza[4.3.3.0^{1,6}]dodecene system: substituted 3,3a,4,5,6,6a-hexahydropyrrolo[2,3-*d*]-1,2,3-triazoles from the reaction of acrylonitrile with cis -1,2-

- bis(areneazo)ethylenes and a re-assessment of 1,3-cycloaddition products / R. N. Butler, D. Cunningham, J. P. James, P. McArdle // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1983. – Iss. 14. – P. 762-763.
60. Azapropellanes: new fused tetra-azatriazolo[n.3.3.0^{1,x}]-dodecenes and tridecenes. Substituted 3,3a,4,5,6,6a-hexahydropyrrolo[2,3-*d*]-1,2,3-triazoles from a general tandem cycloaddition–rearrangement reaction of 1,2,3-triazolium imides with substituted alkenes: kinetics and mechanism: azolium 1,3-dipoles. Part 3 / R. N. Butler, A. M. Evans, A. M. Gillan [et al.] // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* – 1990. – Iss. 9. – P. 2537-2544.
61. . Butler R. N. The reactions of 1,2,3-triazolium-1-imides with dipolarophiles: kinetics and mechanism. Azolium 1,3-dipoles / R. N. Butler, F. A. Lysaght, L. A. Burke // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* – 1992. – Iss. 7. – P. 1103-1106.
62. New reactive fluorophores in the 1,2,3-triazine series / R. N. Butler, A. M. Fahy, A. Fox [et al.] // *Tetrahedron Letters.* – 2006. – Vol. 47. – Iss. 11. – P. 1721-1724.
63. One-Pot Synthesis of Fluorescent 2,5-Dihydro-1,2,3-triazine Derivatives from a Cascade Rearrangement Sequence in the Reactions of 1,2,3-Triazolium-1-aminide 1,3-Dipoles with Propiolate Esters / R. N. Butler, A. M. Fahy, A. Fox [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 71. – Iss. 15. – P. 5679-5687.
64. 1. New entry to the imidazo[4,5-*c*]pyrazole system through photochemically induced sequential transformations of substituted pyrrolo[2,3-*d*]-1,2,3-triazoles: X-ray crystal structure of a substituted 1,3a,6,6a-tetrahydroimidazo[4, 5-*c*] pyrazole / R. N. Butler, D. M. Colleran, D. F. O'Shea [et al.] // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* – 1993. – Iss. 22. – P. 2757-2759.
65. Competitive reactivity of the aryl isothiocyanate dipolarophile at NC versus CS with nucleophilic 1,3-dipoles: a combined experimental and theoretical study. The reactions of substituted 1,2,3-triazolium-1-aminide 1,3-dipoles with aryl isothiocyanates: new tricyclic thiazolo[4,5-*d*][1,2,3]triazoles / R. N. Butler, D. C. Grogan, P. D. McDonald, L. A. Burke // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* – 1997. – Iss. 24. – P. 3587-3590.
66. Butler R. N. Substituted bicyclic and tricyclic oxazolo[4,5-*d*]-1,2,3-triazole systems: ring expansions to 1,3,4,5-oxatriazines and ring contractions to 1,2,3-triazaspiroalkane derivatives / R. N. Butler, D. F. O'Shea // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* – 1994. – Iss. 19. – P. 2797-2800.
67. Synthesis of new pyrrolo-[3,4-*c*]isoxazole, pyrrolo[2,3-*d*]-[1,2,3]triazole, triazolo[4,5-*c*]-pyridazine, and dipyrrolo-[3,2-*b*:3',4'-*d*]pyran derivatives / F. A. Amer, M. Hammouda, A.-A. S. El-Ahl, B. F. Abdel-Wahab // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2007. – Vol. 43. – Iss. 12. – P. 1559-1566.

68. Reactions with pyrrolidine-2,4-diones, II: New approaches to the synthesis of substituted 5,6-dihydropyrrolo[3,4-*d*][1,2,3]triazol-4(2H,4H)ones / M. G. Kassem, S. A. Shams El-Dine, F. S. G. Soliman, M. N. S. Saudi // *Monatsh. Chem.* – 1990. – Vol. 121. – Iss. 8. – P. 671-675.
69. Mao Y. Syntheses and structures of N-phenylmaleimidetriazoles and by-products / Y. Mao, I. Maley, W. H. Watson // *J. Chem. Crystallogr.* – 2005. – Vol. 35. – Iss. 5. – P. 385-403.
70. Taher A. Synthesis of 2-aryl-imidazo[4,5-*d*][1,2,3]triazoles from a 4-nitro-imidazol-5-yl phosphoramidate and aryl isocyanates / A. Taher, S. Eichenseher, G. W. Weaver // *Tetrahedron Lett.* – 2000. – Vol. 41. – Iss. 50. – P. 9889-9891.
71. Synthesis of 2-aryl-2*H*,4*H*-imidazo[4,5-*d*][1,2,3]triazoles from triethyl N-(1-ethyl-2-methyl-4-nitro-1*H*-imidazol-5-yl)phosphorimidate by reaction with aryl isocyanates / A. Taher, S. Eichenseher, A. M. Z. Slawin [et al.] // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* – 2002. – Iss. 17. – P. 1968-1972.
72. Synthesis and oxidative cyclization of 3-amino-2-arylo-5-tert-cycloalkylaminothiophenes / N. P. Belskaya, A. V. Koksharov, A. I. Eliseeva [et al.] // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2011. – Vol. 47. – Iss. 5. – P. 564.
73. El-Saraf G. A. One-pot PTC synthesis of polyfused pyrazoles / G. A. El-Saraf, A. M. El-Sayed, A. M. M. El-Saghier // *Heteroatom Chemistry.* – 2003. – Vol. 14. – Iss. 3. – P. 211-217.
74. Novel heterocyclic hybrids of pyrazole targeting dihydrofolate reductase: design, biological evaluation and in silico studies / I. M. M. Othman, M. A. M. Gad-Elkareem, A. E.-G. E. Amr [et al.] // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* – 2020. – Vol. 35. – Iss. 1. – P. 1491-1502.
75. Sekily M. A. E. Studies on Dehydro-D-erythro-ascorbic acid 2-arylhyazone 3-oximes: Conversion into Substituted Triazoles and Isoxazolones / M. A. E. Sekily // *J. Chem. Res.* – 2006. – Vol. 2006. – Iss. 12. – P. 771-773.
76. Ali El Sekily M. Heterocycles from Carbohydrate Precursors. Studies on Dehydro-D-erythro-ascorbic Acid 2-Arylhyazone 3-Oximes: Conversion into Substituted Triazoles and Isoxazolines / M. Ali El Sekily, S. Mancy // *HETEROCYCLES.* – 1984. – Vol. 21. – Iss. 2. – P. 786.
77. [1,2,3]Triazolo[4,5-*b*]porphyrins: New Building Blocks for Porphyrinic Materials / P. S. S. Lacerda, A. M. G. Silva, A. C. Tomé [et al.] // *Angewandte Chemie International Edition.* – 2006. – Vol. 45. – Iss. 33. – P. 5487-5491.
78. Schrader S. ISOMER DISTRIBUTION IN THE METHYLATION OF [1]-BENZOTHIENO[2,3-*d*]TRIAZOLE UNDER PHASE-TRANSFER CATALYTIC

CONDITIONS / S. Schrader, E. V. Dehmlow // Org. Prep. Proced. Int. – 1996. – Vol. 28. – Iss. 5. – P. 634-637.

79. Novel inhibitors of cysteine proteases, the pharmaceutical compositions thereof and their therapeutic applications radar clutter suppression system : Pat. appl. US 20070135439A1, US : Int. Cl. A 61 K 31/53; C 07 D 487/04 / Inventors Philippe Guedat [FR], Guillaume Boissy [FR], Catherine Borg-Capra [FR], Frederic Colland [FR], Laurent Daviet [FR], Etienne Formstecher [FR], Xavier Jacq [FR], Jean-Christophe Rain [FR], Remi Delansorne [FR], Ilaria Peretto [IT], Stefano Vignando [IT]. – Iss. 11/296,564; filed 02.12.2006 ; publ. 14.06.2007.
80. New 1,2,3-Triazolo[4,5-*d*]1,2,4-triazolo[3,4-*b*]pyridazine Derivatives. Part 2. / G. Biagi, F. Ciambone, I. Giorgi [et al.]. – Text: electronic // ChemInform. – 2003. – Vol. 34. – Iss. 5. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/chin.200305167> (date accessed: 20.10.2021).
81. An Efficient Synthesis of 1-(4*H*-1,2,4-Triazol-3-yl)-Hexahydroquinoline-3-carbonitrile and their Spiro Derivatives from β -Enaminones / I. Abdelhamid, S. Ghazlan, D. Abdelmoniem [et al.] // HETEROCYCLES. – 2016. – Vol. 92. – P. 637.
82. Synthesis, pharmacological activity evaluation and molecular modeling of new polynuclear heterocyclic compounds containing benzimidazole derivatives / F. A. Bassyouni, T. S. Saleh, M. M. ElHefnawi [et al.] // Arch. Pharm. Res. – 2012. – Vol. 35. – Iss. 12. – P. 2063-2075.
83. Utility of Cyanoacetamides as Precursors to Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-ones, 2-Aryl-6-substituted 1,2,3-Triazolo[4,5-*d*]pyrimidines and Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine-3-carboxamides / S. Makhseed, H. Mohamed Ibrahim, R. Maawad Abdel-Motaleb [et al.] // HETEROCYCLES. – 2007. – Vol. 71. – Iss. 9. – P. 1951.
84. Synthesis of 1,2,3,4-tetrazine 1,3-dioxides annulated with 1,2,3-triazoles and 1,2,3-triazole 1-oxides / A. A. Voronin, V. P. Zelenov, A. M. Churakov [et al.] // Tetrahedron. – 2014. – Vol. 70. – Iss. 18. – P. 3018-3022.
85. Synthesis of 1,2,3,4-Tetrazine 1,3-Dioxides Annulated with 1(2)-Aryl-1,2,3-triazoles / A. A. Voronin, A. M. Churakov, M. S. Klenov [et al.] // Eur. J. Org. Chem. – 2017. – Vol. 2017. – Iss. 33. – P. 4963-4971.
86. Synthesis of 1,2,3,4-Tetrazine 1,3-Dioxides Annulated with 1,3a,4,6a-Tetraazapentalene Systems / A. A. Konnov, M. S. Klenov, A. M. Churakov [et al.] // Asian J. Org. Chem. – 2018. – Vol. 7. – Iss. 12. – P. 2534-2543.

87. Synthesis and crystal structure of the first amino-1,3a,4,6a-tetraazapentalenes / A. A. Konnov, M. S. Klenov, A. M. Churakov [et al.] // *Mendeleev Commun.* – 2020. – Vol. 30. – Iss. 2. – P. 139-141.
88. Synthesis of 2-(6-nitrobenzofuroxan-4-yl)-2*H*-[1,2,3]triazolo-[4,5-*e*][1,2,3,4]tetrazine 4,6-dioxide / A. O. Shvets, A. A. Konnov, M. S. Klenov [et al.] // *Russ. Chem. Bull.* – 2020. – Vol. 69. – Iss. 4. – P. 739-741.
89. An unexpected valence bond isomerization to the heteroaromatic ring system: [1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyridazine / P. Kövér, G. Hajós, Z. Riedl [et al.] // *Chem. Commun.* – 2000. – Iss. 18. – P. 1785-1786.
90. Selectivity of methylation of some new [1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyridazines and structure elucidation by 1*H*–15*N* NMR spectroscopy / A. Csámpai, P. Kövér, G. Hajós, Z. Riedl // *J. Mol. Struct.* – 2002. – Vol. 616. – Iss. 1. – P. 73-78.
91. Nagamatsu T. Synthesis and Antiviral and Antitumor Activities of 2*H*-[1,2,3]Triazolo[4,5-*d*]pyrimidines and 1*H*-, 2*H*-, and 3*H*-[1,2,3]Triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-5(4*H*)-one-7(6*H*)-thiones / T. Nagamatsu, R. Islam // *HETEROCYCLES.* – 2006. – Vol. 68. – Iss. 11. – P. 2387.
92. Discovery of Potent Inhibitors of Dihydroneopterin Aldolase Using CrystaLEAD High-Throughput X-ray Crystallographic Screening and Structure-Directed Lead Optimization / W. J. Sanders, V. L. Nienaber, C. G. Lerner [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry.* – 2004. – Vol. 47. – Iss. 7. – P. 1709-1718.
93. Takahashi M. Synthesis of 2*H*-1,2,3-Triazolo[4,5-*d*]pyrimidine-5,7-diones from Uracils Using Cyclization Reaction of β -Azo- α,β -unsaturated Sulfilimines / M. Takahashi, N. Matsumoto // *HETEROCYCLES.* – 2003. – Vol. 60. – Iss. 12. – P. 2677-2684
94. N8-Glycosylated 8-Azapurine and Methylated Purine Nucleobases: Synthesis and Study of Base Pairing Properties / P. Leonczak, P. Srivastava, O. Bande [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2019. – Vol. 84. – Iss. 21. – P. 13394-13409.
95. Incorporating a New 2*H*-[1,2,3]Triazolo[4,5-*c*]pyridine Moiety To Construct D–A– π –A Organic Sensitizers for High Performance Solar Cells / S. Chaurasia, W.-I. Hung, H.-H. Chou, J. T. Lin // *Org. Lett.* – 2014. – Vol. 16. – Iss. 11. – P. 3052-3055.
96. Base pairing involving artificial bases in vitro and in vivo / O. Bande, D. Braddick, S. Agnello [et al.] // *Chemical Science.* – 2016. – Vol. 7. – Iss. 2. – P. 995-1010.
97. Llewellyn D. B. An efficient synthesis of base-substituted analogues of S-adenosyl-dl-homocysteine / D. B. Llewellyn, A. Wahhab // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Vol. 50. – Iss. 27. – P. 3939-3941.

98. Chemo-, regio- and stereospecific addition of adenine and 8-azaadenine to α,β -acetylenic γ -hydroxy nitriles: a short-cut to novel acyclic adenosine analogues / B. A. Trofimov, A. G. Mal'kina, V. V. Nosyreva [et al.] // *Tetrahedron*. – 2010. – Vol. 66. – Iss. 9. – P. 1699-1705.
99. Synthesis of 2H-azolo[1,5-*a*][1,2,3]triazolo[4,5-*e*]pyrimidines / E. B. Gorbunov, G. L. Rusinov, E. N. Ulomskii [et al.] // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2015. – Vol. 51. – Iss. 5. – P. 491-495.
100. Triazole-diazepine-5-ketone compound: Pat. appl. CN108640922, CN : Int. Cl. A 61 K 31/55; A61P 35/00 / Inventors Zhang Weige [CN], Feng Dongjie [CN], Wu Yingliang [CN],; Wang Hao [CN], Bao Kai [CN], Guan Qi [CN], Zuo Daiying [CN]. – Iss. 11/296,564; filed 14.06.2018; publ. 12.10.2018. – Mode of access: <https://patents.google.com/patent/CN108640922B/en?q=76.CN+108640922+B> (date of access: 21.10.2021)
101. Dunkley C. S. Synthesis and biological evaluation of a novel phenyl substituted sydnone series as potential antitumor agents / C. S. Dunkley, C. J. Thoman // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2003. – Vol. 13. – Iss. 17. – P. 2899-2901.
102. Synthesis of bis-pyrrole tetra esters and alcohols as novel mimetics of the anticancer mitomycin / Z. M. Abdulla, R. P. Iyer, K. G. Akamanchi [et al.] // *J. Heterocycl. Chem.* – 2011. – Vol. 48. – Iss. 1. – P. 38-49.
103. Nitrates and no release: contemporary aspects in biological and medicinal chemistry / G. R. J. Thatcher, A. C. Nicolescu, B. M. Bennett, V. Toader // *Free Radic. Biol. Med.* – 2004. – Vol. 37. – Iss. 8. – P. 1122-1143.
104. Huerta S. Nitric oxide donors: Novel cancer therapeutics (Review) / S. Huerta, S. Chilka, B. Bonavida // *Int. J. Oncol.* – 2008. – Vol. 33. – Iss. 5. – P. 909-927.
105. Asundaria S. T. Novel 3-[4-(diethylamino)phenyl]-4-substituted-1-ylsulfonyl) sydnones: Synthesis, characterization and antimicrobial studies / S. T. Asundaria, N. S. Patel, K. C. Patel // *Org. Commun.* – 2010. – Vol. 3. – Iss. 2. – P. 30-38.
106. Asundaria S. T. Synthesis, characterization, and antimicrobial studies of novel 1,3,4-thiadiazolium-5-thiolates / S. T. Asundaria, N. S. Patel, K. C. Patel // *Med. Chem. Res.* – 2012. – Vol. 21. – Iss. 7. – P. 1199-1206.
107. Schulze B. Beyond click chemistry – supramolecular interactions of 1,2,3-triazoles / B. Schulze, U. S. Schubert // *Chem. Soc. Rev.* – 2014. – Vol. 43. – Iss. 8. – P. 2522-2571.
108. Synthesis of 2-Aryl-1,2,3-triazoles by Oxidative Cyclization of 2-(Arylazo)ethene-1,1-diamines: A One-Pot Approach / K. D. Gavlik, S. G. Lesogorova, E. S. Sukhorukova [et al.] // *Eur. J. Org. Chem.* – 2016. – Vol. 2016. – Iss. 15. – P. 2700-2710.

109. Synthese und Reaktionen von 2-Arylhrazono-2-cyan-*N,N*-dialkyl-acetamidinen / H. Schäfer, K. Gewalt, P. Bellmann, M. Gruner // *Monatsh. Chem.* – 1991. – Vol. 122. – Iss. 3. – P. 195-207.
110. Synthesis of Polyurethanes Using Organocatalysis: A Perspective / H. Sardon, A. Pascual, D. Mecerreyes [et al.] // *Macromolecules.* – 2015. – Vol. 48. – Iss. 10. – P. 3153-3165.
111. An effective and facile synthesis of new blue fluorophores on the basis of an 8-azapurine core / A. K. Eltyshev, P. O. Suntsova, K. D. Karmatskaia [et al.] // *Org. Biomol. Chem.* – 2018. – Vol. 16. – Iss. 48. – P. 9420-9429.
112. Synthesis and oxidative cyclization of 2-arylhrazono-2-cyanoacetamidines to 2-aryl-2H-1,2,3-triazol-5-amines / N. P. Bel'skaya, M. A. Demina, S. G. Sapognikova [et al.] // *Arkivoc.* – 2008. – Vol. 2008. – Iss. 16. – P. 9-21.
113. Bohórquez H. J. The localized electrons detector as an ab initio representation of molecular structures / H. J. Bohórquez, C. F. Matta, R. J. Boyd // *Int. J. Quant. Chem.* – 2010. – Vol. 110. – Iss. 13. – P. 2418-2425.
114. Revealing Noncovalent Interactions / E. R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sánchez [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 2010. – Vol. 132. – Iss. 18. – P. 6498-6506.
115. Interpretation of the reduced density gradient / R. A. Boto, J. Contreras-García, J. Tierny, J.-P. Piquemal // *Molecular Physics.* – 2016. – Vol. 114. – Iss. 7-8. – P. 1406-1414.
116. Following the Molecular Mechanism for the $\text{NH}_3 + \text{LiH} \rightarrow \text{LiNH}_2 + \text{H}_2$ Chemical Reaction: A Study Based on the Joint Use of the Quantum Theory of Atoms in Molecules (QTAIM) and Noncovalent Interaction (NCI) Index / J. Andrés, S. Berski, J. Contreras-García, P. González-Navarrete // *J. Phys. Chem. A.* – 2014. – Vol. 118. – Iss. 9. – P. 1663-1672.
117. Synthesis of 5-Acyl-2-Amino-3-Cyanothiophenes: Chemistry and Fluorescent Properties / K. I. Lugovik, A. K. Eltyshev, E. Benassi, N. P. Belskaya // *Chem. Asian J.* – 2017. – Vol. 12. – Iss. 18. – P. 2410-2425.
118. Synthesis of Thiazoles Bearing Aryl Enamine/Aza-enamine Side Chains: Effect of the π -Conjugated Spacer Structure and Hydrogen Bonding on Photophysical Properties / K. I. Lugovik, A. V. Popova, A. K. Eltyshev [et al.] // *Eur. J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 2017. – Iss. 28. – P. 4175-4187.
119. Highlights on the Road towards Highly Emitting Solid-State Luminophores: Two Classes of Thiazole-Based Organoboron Fluorophores with the AIEE/AIE Effect / K. I. Lugovik, A. K. Eltyshev, P. O. Suntsova [et al.] // *Chem. Asian J.* – 2018. – Vol. 13. – Iss. 3. – P. 311-324.

120. Firefly luciferin precursor 2-cyano-6-hydroxybenzothiazole: Fluorescence à la carte controlled by solvent and acidity / A. S. Jadhav, C. Carreira-Blanco, B. Fernández [et al.] // *Dyes Pigm.* – 2020. – Vol. 177. – P. 108285.
121. Dual functional colorimetric and turn-off fluorescence probe based on pyrrolinone ester hydrazone dye derivative for Cu²⁺ monitoring and pH change / T. S. Aysha, M. S. El-Sedik, M. B. I. Mohamed [et al.] // *Dyes Pigm.* – 2019. – Vol. 170. – P. 107549.
122. Synthesis and testing of a p-H₂ hyperpolarized ¹³C probe based on the pyrazolo[1,5-a]pyrimidineacetamide DPA-713, an MRI vector to target the peripheral benzodiazepine receptors / E. Cerutti, A. Viale, A. Damont [et al.] // *Magnetic Resonance in Chemistry.* – 2011. – Vol. 49. – Iss. 12. – P. 795-800.
123. Valeur B. *Molecular Fluorescence: Principles and Applications.* Molecular Fluorescence / B. Valeur, M. N. Berberan-Santos. – John Wiley & Sons, 2012. – 593 p.
124. Aggregation-Induced Emission: The Whole Is More Brilliant than the Parts / J. Mei, Y. Hong, J. W. Y. Lam [et al.] // *Adv. Mater.* – 2014. – Vol. 26. – Iss. 31. – P. 5429-5479.
125. Hong Y. Aggregation-induced emission / Y. Hong, J. W. Y. Lam, B. Z. Tang // *Chemical Society Reviews.* – 2011. – Vol. 40. – Iss. 11. – P. 5361-5388.
126. Recent advances and progress of fluorescent bio-/chemosensors based on aggregation-induced emission molecules / L. Mao, Y. Liu, S. Yang [et al.] // *Dyes Pigm.* – 2019. – Vol. 162. – P. 611-623.
127. Wencel D. *Optical Chemical pH Sensors* / D. Wencel, T. Abel, C. McDonagh // *Anal. Chem.* – 2014. – Vol. 86. – Iss. 1. – P. 15-29.
128. A small molecular pH-dependent fluorescent probe for cancer cell imaging in living cell / J. Ma, W. Li, J. Li [et al.] // *Talanta.* – 2018. – Vol. 182. – P. 464-469.
129. A two-photon fluorescent probe records the intracellular pH through 'OR' logic operation via internal calibration / A. Podder, M. Won, S. Kim [et al.] // *Sensor. Actuat. B-Chem.* – 2018. – Vol. 268. – P. 195-204.
130. Belskaya N. *Synthesis of 2H-1,2,3-Triazoles* / N. Belskaya, J. Subbotina, S. Lesogorova. – Text: electronic // *Chemistry of 1,2,3-triazoles: Topics in Heterocyclic Chemistry* / W. Dehaen, V. A. Bakulev eds. – Cham: Springer International Publishing, 2015. – P. 51-116. – URL: https://doi.org/10.1007/7081_2014_125 (date accessed: 21.10.2021).
131. Eltyshev A. K. Sensitivity of the phenoxy derivatives of 2,4-dihydro-5H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-5-ones to acidic and basic stimuli / A. K. Eltyshev, N. P. Belskaya // *Chimica Techno Acta.* – 2021. – Vol. 8. – Iss. 3. – P. 20210303.

132. 2-Aryl-2,4-dihydro-5*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-5-ones as a New Platform for the Design and Synthesis of Biosensors and Chemosensors / A. K. Eltyshev, A. S. Minin, L. T. Smoliuk [et al.] // *Eur. J. Org. Chem.* – 2020. – Vol. 2020. – Iss. 3. – P. 316-329.
133. Use of trichloroacetonitrile as a hydrogen chloride generator for ring-opening reactions of aziridines / Y. Toda, R. Matsuda, S. Gomyou, H. Suga // *Org. Biomol. Chem.* – 2019. – Vol. 17. – Iss. 15. – P. 3825-3829.
134. Jakopin Ž. Ethyl 5-trichloromethyl-1,2,4-oxadiazole-3-carboxylate as a versatile building block in medicinal chemistry / Ž. Jakopin // *Tetrahedron Lett.* – 2018. – Vol. 59. – Iss. 49. – P. 4320-4322.
135. Huang G. Recent Advances in Polychloromethylation Reactions / G. Huang, J.-T. Yu, C. Pan // *Adv. Synth. Catal.* – 2021. – Vol. 363. – Iss. 2. – P. 305-327.
136. A Synthesis of 4-Chloro-2-(trichloromethyl)pyrimidines and Their Study in Nucleophilic Substitution / M. L. Trujillo-Lagunas, I. Medina-Mercado, I. Zaragoza-Galicia [et al.] // *Synthesis.* – 2019. – Vol. 51. – Iss. 2. – P. 530-537.
137. Biosynthesis of the Marine Cyanobacterial Metabolite Barbamide. 1. Origin of the Trichloromethyl Group / N. Sitachitta, J. Rossi, M. A. Roberts [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 1998. – Vol. 120. – Iss. 28. – P. 7131-7132.
138. Synthesis of dysideaproline E using organocatalysis / E. Owusu-Ansah, A. C. Durow, J. R. Harding [et al.] // *Org. Biomol. Chem.* – 2010. – Vol. 9. – Iss. 1. – P. 265-272.
139. Field Validation of Anaerobic Degradation Pathways for Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and 13 Metabolites in Marine Sediment Cores from China / H.-Y. Yu, L.-J. Bao, Y. Liang, E. Y. Zeng // *Environ. Sci. Technol.* – 2011. – Vol. 45. – Iss. 12. – P. 5245-5252.
140. Wagner C. Biohalogenation: Nature's Way to Synthesize Halogenated Metabolites / C. Wagner, M. El Omari, G. M. König // *J. Nat. Prod.* – 2009. – Vol. 72. – Iss. 3. – P. 540-553.
141. Total Synthesis of (-)-Dysithiazolamide / A. Ardá, R. G. Soengas, M. I. Nieto [et al.] // *Org. Lett.* – 2008. – P. 10. – Iss. 11. – P. 2175-2178.
142. Orjala J. Barbamide, a Chlorinated Metabolite with Molluscicidal Activity from the Caribbean Cyanobacterium *Lyngbya majuscula* / J. Orjala, W. H. Gerwick // *J. Nat. Prod.* – 1996. – Vol. 59. – Iss. 4. – P. 427-430.
143. Nguyen V.-A. Synthesis of the marine natural product barbamide / V.-A. Nguyen, C. L. Willis, W. H. Gerwick // *Chemical Communications.* – 2001. – Iss. 19. – P. 1934-1935.
144. Total Synthesis of the Chlorinated Marine Natural Product Dysamide B / A. C. Durow, G. C. Long, S. J. O'Connell, C. L. Willis // *Org. Lett.* – 2006. – Vol. 8. – Iss. 23. – P. 5401-5404.

145. Visible Light-Driven, One-pot Amide Synthesis Catalyzed by the B12 Model Complex under Aerobic Conditions / H. Tian, H. Shimakoshi, T. Ono, Y. Hisaeda // *ChemPlusChem*. – 2019. – Vol. 84. – Iss. 3. – P. 237-240.
146. Murine Pharmacokinetics and Metabolism of Penclomedine [3,5-Dichloro-2,4-dimethoxy-6-(trichloromethyl)pyridine, NSC 338720] / J. M. Reid, D. A. Mathiesen, L. M. Benson [et al.] // *Cancer Res.* – 1992. – Vol. 52. – Iss. 10. – P. 2830-2834.
147. Crank G. Photochemistry of heterocyclics. III. Photolysis of various 2-substituted benzimidazoles / G. Crank, A. Mursyidi // *Aust. J. Chem.* – 1982. – Vol. 35. – Iss. 4. – P. 775-784.
148. Convenient Preparation of Original Vinylic Chlorides with Antiparasitic Potential in Quinoline Series / V. Pierre, R. Pascal, R. Sylvain, V. Patrice // *Lett. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 3. – Iss. 12. – P. 891-897.
149. Discovery of a new antileishmanial hit in 8-nitroquinoline series / L. Paloque, P. Verhaeghe, M. Casanova [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 54. – P. 75-86.
150. Synthesis of new trichloromethyl- and alkoxy-substituted pyrido[2,3-d]pyrimidine derivatives / A. V. Komkov, T. V. Potapova, M. I. Zuev [et al.] // *Russ. Chem. Bull.* – 2019. – Vol. 68. – Iss. 2. – P. 365-373.
151. Visible light-driven photocatalytic duet reaction catalyzed by the B12-rhodium-titanium oxide hybrid catalyst / K. Shichijo, M. Fujitsuka, Y. Hisaeda, H. Shimakoshi // *J. Organomet. Chem.* – 2020. – Vol. 907. – P. 121058.
152. Shimakoshi H. Oxygen-Controlled Catalysis by Vitamin B12-TiO₂: Formation of Esters and Amides from Trichlorinated Organic Compounds by Photoirradiation / H. Shimakoshi, Y. Hisaeda // *Angew. Chem.* – 2015. – Vol.127. – Iss. 51. – P. 15659-15663.
153. Preclinical Antitumor Activity of an α -Picoline Derivative, Penclomedine (NSC 338720), on Human and Murine Tumors / J. Plowman, S. D. Harrison, D. J. Dykes [et al.] // *Cancer Res.* – 1989. – Vol. 49. – Iss. 8. – P. 1909-1915.
154. Tiwari A. Determination of the pharmacophore of penclomedine, a clinically-evaluated antitumor pyridine derivative / A. Tiwari, W. R. Waud, R. F. Struck // *Bioorg. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 10. – Iss. 11. – P. 3593-3598.
155. Photophysics, photochemistry and bioimaging application of 8-azapurine derivatives / A. Eltyshv, I. A. Agafonova, A. Minin [et al.]. – Text: electronic // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2021. – URL: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2021/ob/d1ob01801a> (date accessed: 21.10.2021).

156. A potential water-soluble ytterbium-based porphyrin–cyclen dual bio-probe for Golgi apparatus imaging and photodynamic therapy / J.-X. Zhang, H. Li, C.-F. Chan [et al.] // *Chemical Communications*. – 2012. – Vol. 48. – Iss. 77. – P. 9646-9648.
157. An Off–On COX-2-Specific Fluorescent Probe: Targeting the Golgi Apparatus of Cancer Cells / H. Zhang, J. Fan, J. Wang [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 2013. – Vol. 135. – Iss. 31. – P. 11663-11669.
158. Multiscale Simulations of Biological Membranes: The Challenge To Understand Biological Phenomena in a Living Substance / G. Enkavi, M. Javanainen, W. Kulig [et al.] // *Chem. Rev.* – 2019. – Vol. 119. – Iss. 9. – P. 5607-5774.
159. *Molecular Cell Biology* / H. Lodish, A. Berk, S. L. Zipursky, [et al.]. – 4th. – W. H. Freeman, 2000.
160. A Golgi-localized two-photon probe for imaging zinc ions / H. Singh, H. W. Lee, C. H. Heo [et al.] // *Chemical Communications*. – 2015. – Vol. 51. – Iss. 60. – P. 12099-12102.
161. Click and Bio-Orthogonal Reactions with Mesoionic Compounds / K. Porte, M. Riomet, C. Figliola [et al.] // *Chem. Rev.* – 2021. – Vol. 121. – Iss. 12. – P. 6718-6743.
162. Nein Yu. I. Synthesis of [1,2,3]Triazolo[1,5-*a*]Pyrazinium-3-Olates / Yu. I. Nein, Yu. Yu. Morzherin // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2014. – Vol. 50. – Iss. 7. – P. 1021-1026.
163. Fused mesoionic heterocycles: synthesis of [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinoline, [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinazoline, [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinoxaline and [1,2,3]triazolo[5,1-*c*]benzotriazine derivatives / P. A. Abbott, R. V. Bonnert, M. V. Caffrey [et al.] // *Tetrahedron*. – 2002. – Vol. 58. – Iss.16. – P. 3185-3198.
164. Covalent radii revisited / B. Cordero, V. Gómez, A. E. Platero-Prats [et al.] // *Dalton Trans.* – 2008. – Iss. 21. – P. 2832-2838.
165. Melhuish W.H. Quantum efficiencies of fluorescence of organic substances: effect of solvent and concentration of the fluorescent solute // *J. Phys. Chem.* - 1961. - Vol. 65. - P. 229-235.
166. *Органикум. В 2-х томах* / Х. Беккер [и др.]; пер. с нем. 4-е изд. под ред. С.В. Грюнера, П.Б. Терентьева. – М.: Мир, 2008. – Т.2 – 488с.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЕ РАСЧЕТЫ

Оптимизация геометрии молекул исследуемых соединений в основном и возбужденном состоянии была полностью оптимизирована на уровне теории функционала плотности (DFT) как в вакууме, так и в разных растворителях. Был выбран гибридный (а именно B3LYP и M06-2X) метод, в сочетании с базисными наборами 6-311 ++ G ** и aug-cc-pVTZ. Эффекты растворителя были учтены с помощью модели поляризуемого континуума в (IEF-PCM).

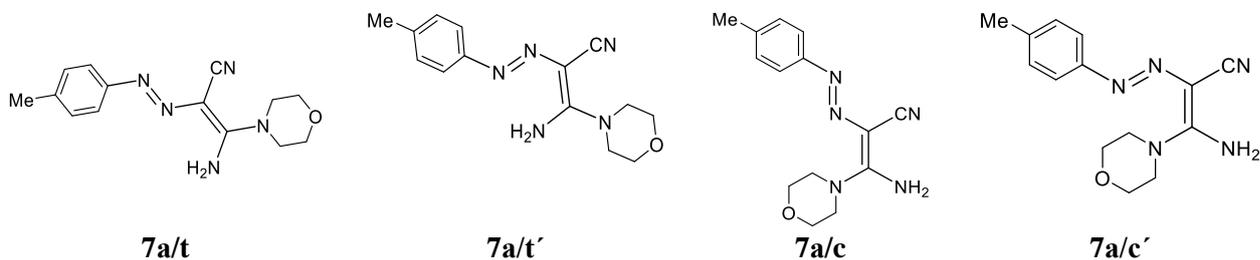
Анализ населенности атомного заряда, кратные электрические моменты, электронная плотность и электростатический потенциал также были рассчитаны с использованием процедуры Малликена и CHelpG как для основного, так и для возбужденного (вертикального и низшего синглетного) состояний S_1 .

Чтобы исследовать наличие и природу возможных внутримолекулярных взаимодействий водородных связей, использовали нековалентные взаимодействия (NCI) в сочетании со второй производной от градиента приведенной плотности.

Все расчеты проводились с использованием программного пакета GAUSSIAN G09.D01.

Таблица 1

Стабильность различных изомеров амидинов **7a** в разных растворителях



Соединение	Δ / (кДж/моль)								
	Толуол			ДМФА			MeCN		
	<i>E</i> +ZPE	<i>H</i>	<i>G</i>	<i>E</i> +ZPE	<i>H</i>	<i>G</i>	<i>E</i> +ZPE	<i>H</i>	<i>G</i>
7a/c'	17,6	17,4	18,1	16,6	16,6	17,2	16,3	16,5	16,4
7a/c	4,5	4,8	3,4	3,0	3,6	0,8	3,3	3,7	2,7
7a/t'	6,2	6,0	6,5	13,3	12,9	13,9	13,6	13,0	15,0
7a/t	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Соединение	Δ / (кДж/моль)					
	CHCl ₃			EtOH		
	<i>E</i> +ZPE	<i>H</i>	<i>G</i>	<i>E</i> +ZPE	<i>H</i>	<i>G</i>
7a/c'	18,1	17,3	23,6	17,4	17,3	18,6
7a/c	4,2	4,2	7,2	3,9	4,1	3,8
7a/t'	10,8	9,7	16,7	13,3	12,8	14,1
7a/t	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

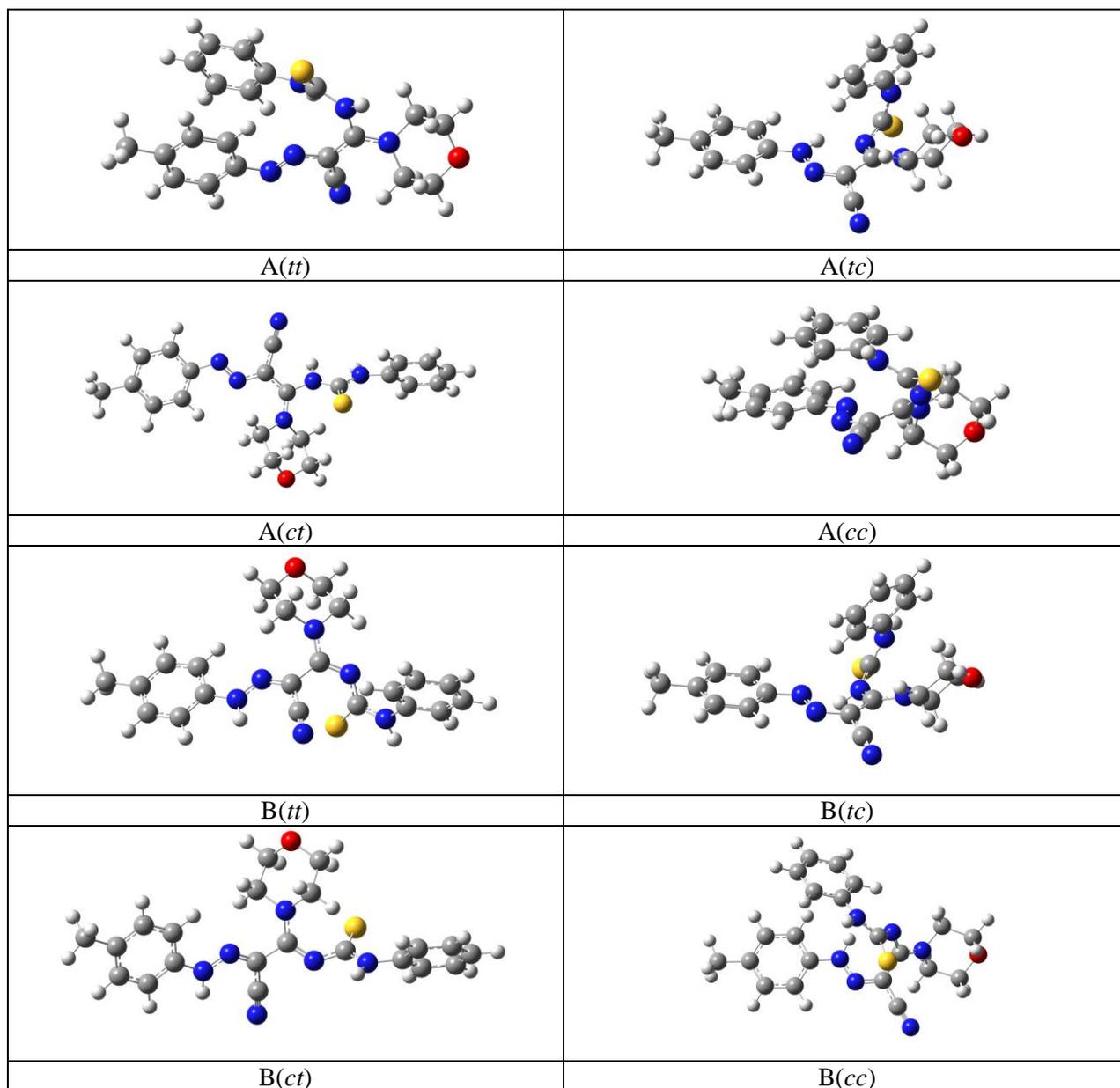
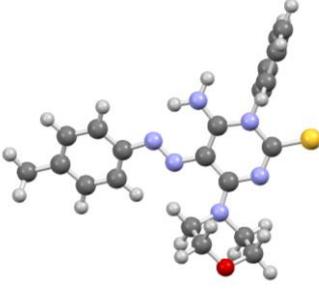
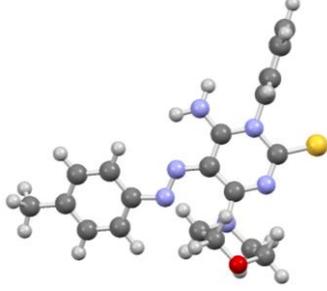


Рис. 1. Оптимизированные геометрии интермедиатов **A** и **B** таутомеров получены DFT M06-2X (SMD) / aug-cc-pVTZ level.

Оба таутомера **A** и **B** могут принимать разные конформации из-за возможного вращения вокруг углов α , β , и γ . Из-за этих вращений возникают два возможных ротамера для каждого из таутомеров (*транс* и *цис*). Всего восемь возможных комбинации некоторые из которых совпадают, остается 4 различных ротамера для каждого таутомера **A** и **B**, *tt*, *tc*, *ct*, и *cc*.

Различия в термодимических параметрах ($T = 298.15$ К и $p = 1.00$ атм) для формирования таутомеров интермедиатов **9А-Б** в разных растворителях (кДж/моль).

Соед.	$\Delta / (\text{кДж/моль})$									
	E	ZPE	$E+ZP$ E	H	G	E	ZPE	$E+ZPE$	H	G
Толуол					ДМФА					
A2(cc)	30,6	0,2	28,7	28,3	34,6	A2(cc)	18,1	2,6	17,8	16,9
A2(ct)	33,2	0,0	31,2	32,0	30,9	A2(ct)	25,1	0,0	22,2	23,1
A2(tc)	28,7	2,2	28,9	28,4	35,4	A2(tc)	34,0	2,8	34,0	33,4
A2(tt)	20,4	0,8	19,1	19,6	19,6	A2(tt)	11,0	3,6	11,7	10,8
B2(cc)	0,0	2,0	0,0	0,0	3,2	B2(cc)	0,0	2,9	0,0	0,0
B2(ct)	21,5	0,9	20,4	21,0	19,2	B2(ct)	21,8	1,5	20,4	21,0
B2(tc)	19,0	1,4	18,4	18,1	21,3	B2(tc)	23,0	3,4	23,5	22,7
B2(tt)	4,3	0,3	2,7	3,7	0,0	B2(tt)	1,7	1,6	0,5	1,3
MeCN					CHCl ₃					
A2(cc)	18,6	2,3	18,8	17,5	28,2	A2(cc)	25,7	0,8	24,9	24,1
A2(ct)	24,2	0,0	22,2	22,5	24,2	A2(ct)	29,6	0,0	28,0	28,5
A2(tc)	34,0	2,5	34,4	33,4	43,3	A2(tc)	30,8	2,1	31,3	30,6
A2(tt)	11,3	3,3	12,5	11,4	20,4	A2(tt)	16,8	1,5	16,6	16,3
B2(cc)	0,0	2,4	0,3	0,0	5,1	B2(cc)	0,0	1,6	0,0	0,0
B2(ct)	20,8	1,2	19,9	20,1	22,0	B2(ct)	21,0	0,9	20,3	20,6
B2(tc)	22,7	3,1	23,8	22,5	32,3	B2(tc)	20,5	1,8	20,7	20,0
B2(tt)	1,0	1,0	0,0	0,4	0,0	B2(tt)	2,2	1,0	1,6	2,1
EtOH										
A2(cc)	18,5	2,2	17,7	17,1	25,0					
A2(ct)	26,8	0,0	23,7	25,0	21,7					
A2(tc)	34,5	2,9	34,4	33,9	42,1					
A2(tt)	11,5	3,1	11,5	11,0	18,9					
B2(cc)	0,0	3,0	0,0	0,0	4,9					
B2(ct)	22,3	1,5	20,8	21,6	20,8					
B2(tc)	22,7	4,0	23,7	22,7	30,9					
B2(tt)	1,7	1,5	0,2	1,0	0,0					
A2(cc)	18,5	2,2	17,7	17,1	25,0					

	
4A	4A'
$\Delta E / (\text{кДж/моль}) = 0.0$ $\Delta(E + ZPE) / (\text{кДж/моль}) = 0.0$ $\Delta H / (\text{кДж/моль}) = 0.0$ $\Delta G / (\text{кДж/моль}) = 0.0$	$\Delta E / (\text{кДж/моль}) = 17.0$ $\Delta(E + ZPE) / (\text{кДж/моль}) = 16.9$ $\Delta H / (\text{кДж/моль}) = 19.9$ $\Delta G / (\text{кДж/моль}) = 7.7$

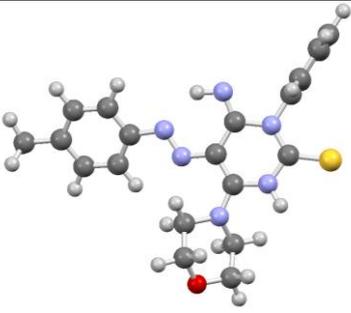
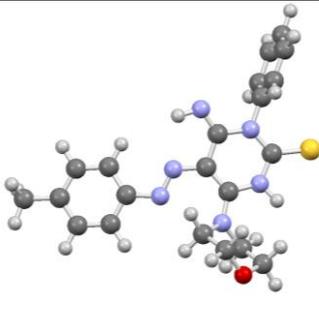
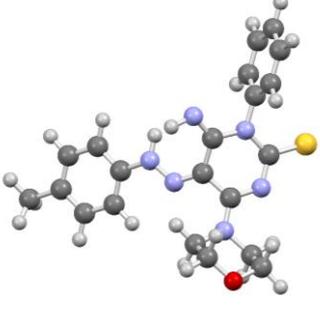
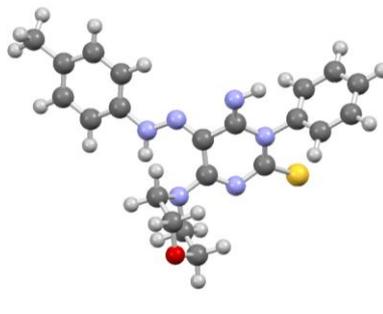
	
4Б	4Б'
$\Delta E / (\text{кДж/моль}) = 47.2$ $\Delta(E + \text{ZPE}) / (\text{кДж/моль}) = 48.2$ $\Delta H / (\text{кДж/моль}) = 51.1$ $\Delta G / (\text{кДж/моль}) = 39.0$	$\Delta E / (\text{кДж/моль}) = 61.0$ $\Delta(E + \text{ZPE}) / (\text{кДж/моль}) = 61.6$ $\Delta H / (\text{кДж/моль}) = 62.12$ $\Delta G / (\text{кДж/моль}) = 58.2$
	
4В	4В'
$\Delta E / (\text{кДж/моль}) = 60.3$ $\Delta(E + \text{ZPE}) / (\text{кДж/моль}) = 61.9$ $\Delta H / (\text{кДж/моль}) = 64.6$ $\Delta G / (\text{кДж/моль}) = 53.9$	$\Delta E / (\text{кДж/моль}) = 55.5$ $\Delta(E + \text{ZPE}) / (\text{кДж/моль}) = 57.6$ $\Delta H / (\text{кДж/моль}) = 57.3$ $\Delta G / (\text{кДж/моль}) = 57.9$

Рис. 2. Исследование таутомеров. Относительная энергия электронов (ΔE) с энергией нулевого состояния ($\Delta(E+\text{ZPE})$), свободная энергия Гиббса (ΔG), энтальпия (ΔH), рассчитаны при 298.15 К и 1.00 атм, для основного состояния возможных таутомеров/ротамеров 5-(арилазо)пиримидин-2(1*H*)-тиона **4a** в CDCl_3 . Метод: DFT M06-2X (SMD) / aug-cc-pVTZ.

Стабильность различных изомеров 5-(арилазо)пиримидин-2(1*H*)-тиона **4a** А, Б и В в разных растворителях. Данные рассчитаны при $T = 298.15$ К и $p = 1.00$ атм.

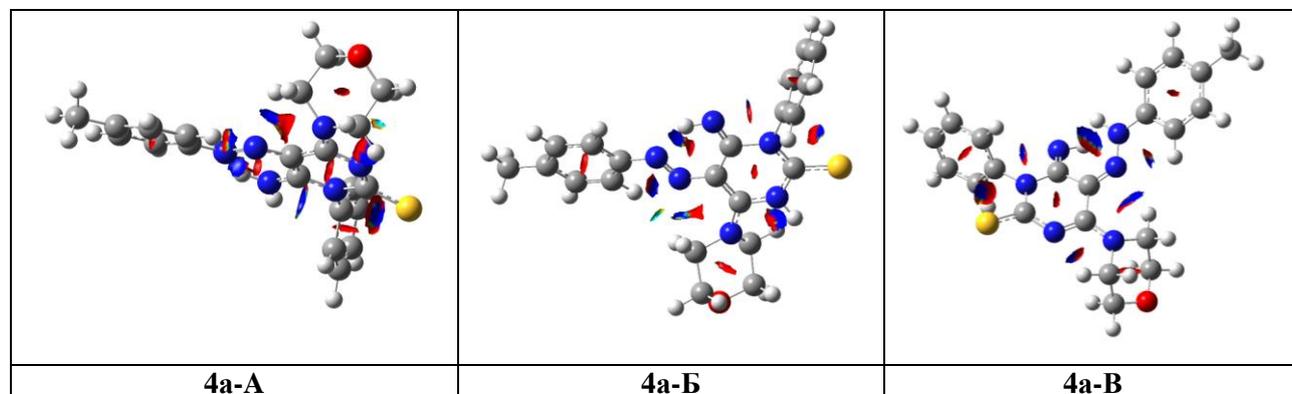
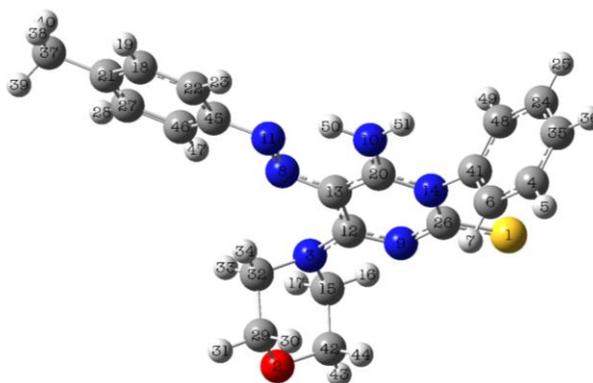
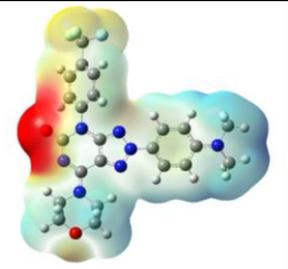
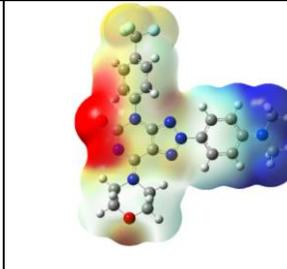
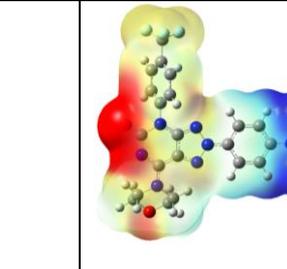
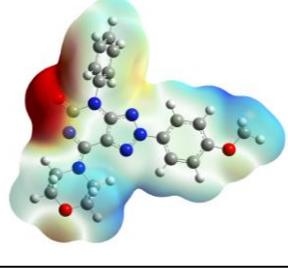
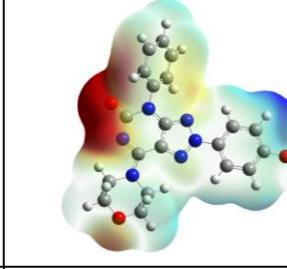
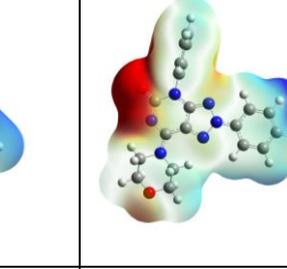
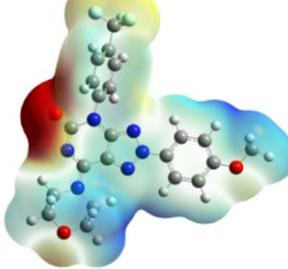
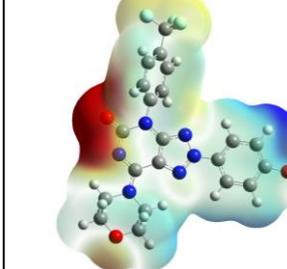
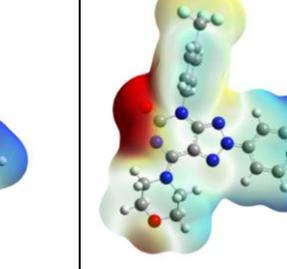
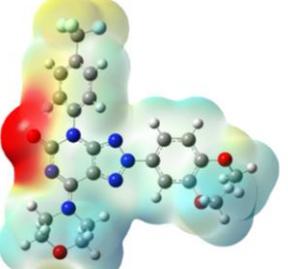
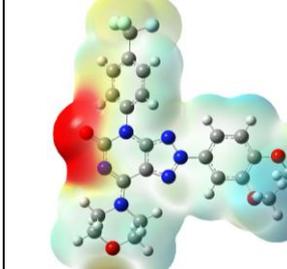
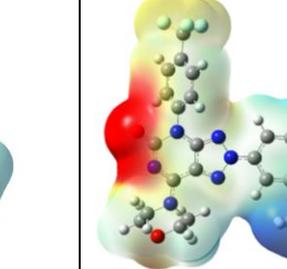
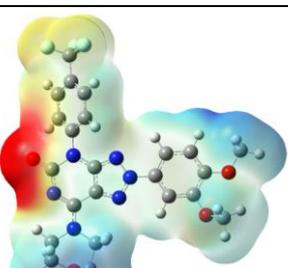
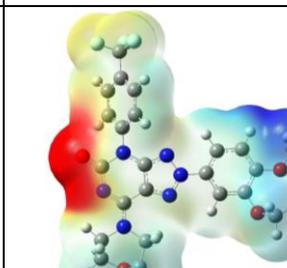
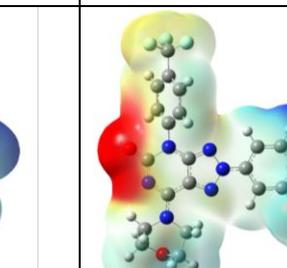


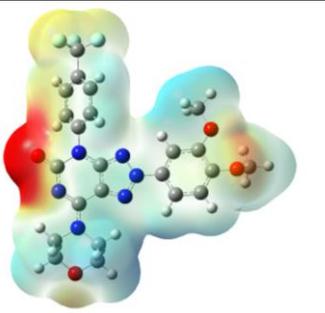
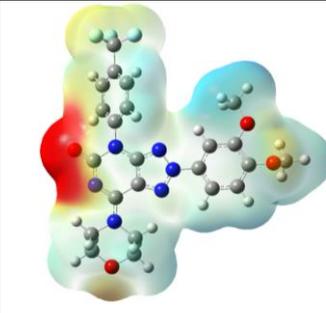
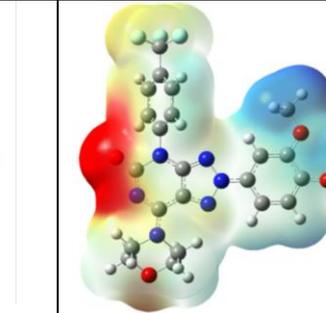
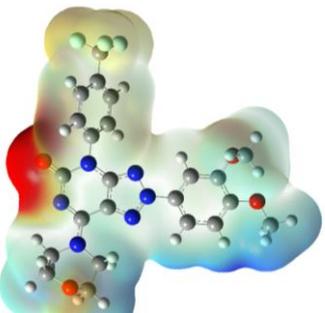
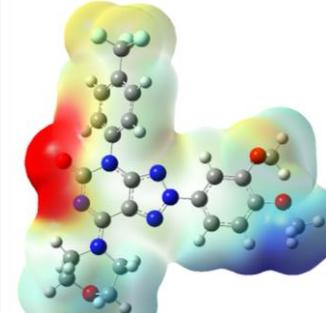
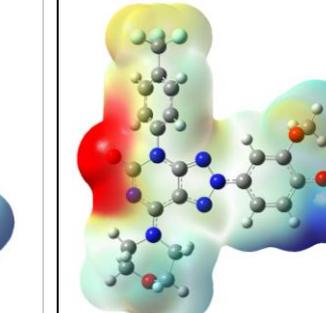
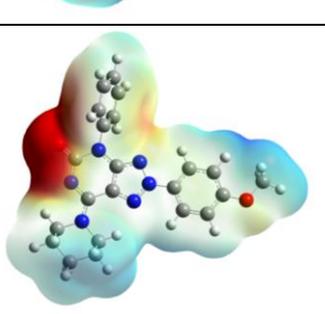
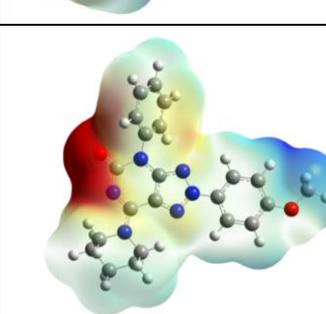
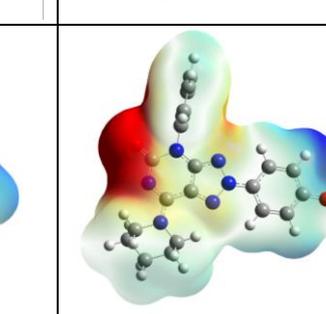
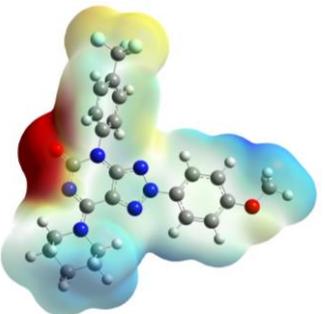
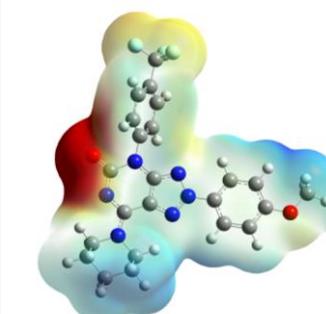
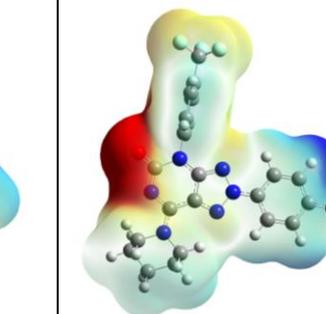
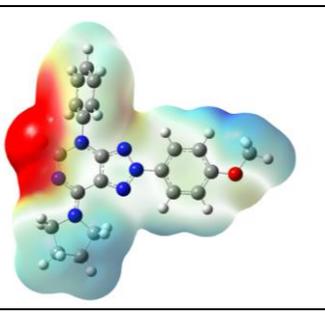
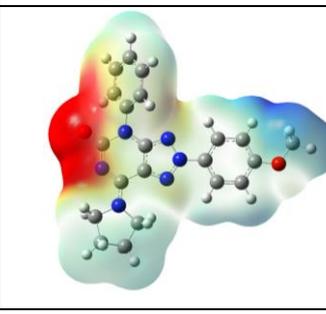
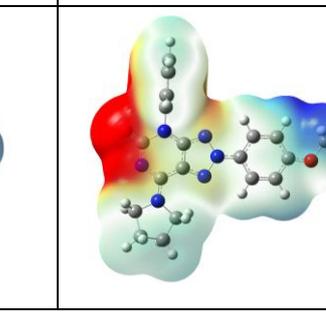
Рис. 3. Слабые взаимодействия в молекуле 5-(арилазо)пиримидин-2(1*H*)-тиона **4a** указаны с помощью цветовой шкалы. Взаимодействия указаны сине-зелено-красной шкале. Синим изображены сильные притягивающие взаимодействия, красным изображены сильные несвязывающие взаимодействия предполагаемых таутомерных форм соединения **4a**.

Расчетные и экспериментальные химические сдвиги протонов в спектрах ЯМР ^1H для соединения **4a** для наиболее стабильных таутомеров/ротамеров А и А'.



	Эксперимент	mPW1LYP/6-311+G(2d,p)				WP04/DGTZVP			
		А	А'	Б	В	А	А'	Б	В
5	7,63	7,358	7,3671	7,272	7,232	7,470	7,4596	7,349	7,344
7	7,35	7,020	7,0345	7,040	6,951	7,127	7,1525	7,166	7,065
16	3,82-3,94	4,892	4,6691	3,344	4,834	5,036	4,8066	3,543	4,959
17	3,82-3,94	3,115	3,0196	3,468	3,085	3,112	3,0250	3,461	3,056
19	7,26	7,011	7,0931	7,055	6,947	7,130	7,1891	7,158	7,063
23	7,46	7,271	7,5156	7,483	6,543	7,333	7,5470	7,536	6,647
25	7,63	7,325	7,3482	7,247	7,243	7,417	7,4544	7,339	7,353
28	7,26	7,059	7,0116	7,035	7,055	7,161	7,1333	7,158	7,176
30	4,14-4,32	3,355	3,2250	3,384	3,393	3,393	3,2779	3,420	3,418
31	4,14-4,32	3,387	3,4205	3,494	3,554	3,531	3,5645	3,662	3,697
33	3,82-3,94	3,686	3,3544	3,745	3,686	3,765	3,4298	3,837	3,724
34	3,82-3,94	4,029	2,6401	3,255	3,824	4,227	2,6877	3,454	3,989
36	7,56	7,323	7,3388	7,221	7,212	7,421	7,4493	7,299	7,312
38	2,42	2,029	2,0775	2,042	2,091	2,064	2,1070	2,075	2,144
39	2,42	2,381	2,3345	2,360	2,187	2,511	2,4465	2,480	2,275
40	2,42	2,384	2,3983	2,391	2,333	2,525	2,5303	2,521	2,466
43	4,14-4,32	3,627	3,5996	3,660	3,684	3,763	3,7329	3,833	3,822
44	4,14-4,32	3,588	3,5125	3,614	3,525	3,609	3,5550	3,678	3,542
47	7,46	7,417	7,1473	7,369	7,296	7,590	7,2942	7,541	7,466
49	7,35	7,047	7,1204	6,918	6,942	7,177	7,2518	7,020	7,044
50	11,84	10,991	6,5208	9,959	7,190	11,311	6,6496	9,940	6,934
51	5,13	4,370	3,9050	7,593	8,659	4,419	3,8712	7,842	8,756

N_0 π/Π		S_0	S_{IV}	S_{Ir}
1	116			
	11r			
	11e			
2	11o(A)			
3	11o(B)			

4	11o(C)			
5	11o(D)			
	11n			
	11p			
6	11c			

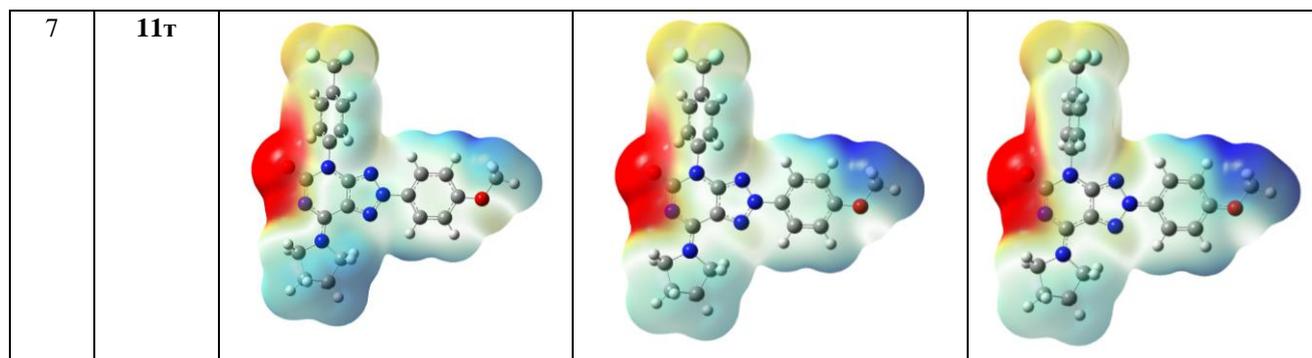
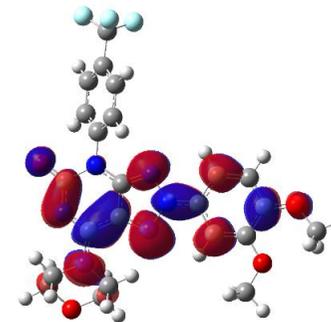
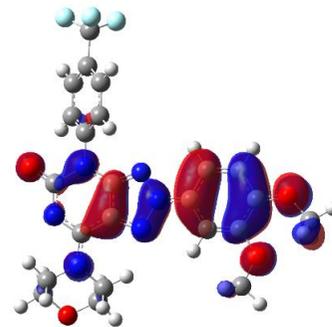
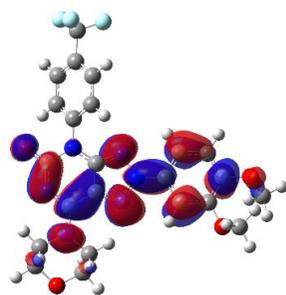
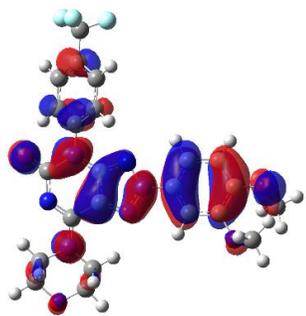


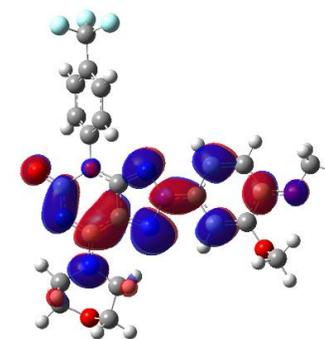
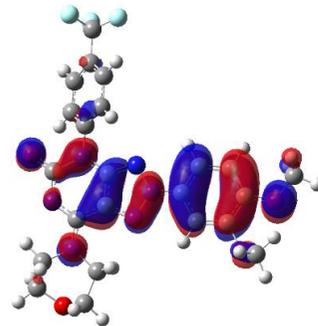
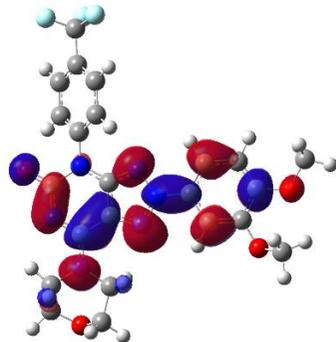
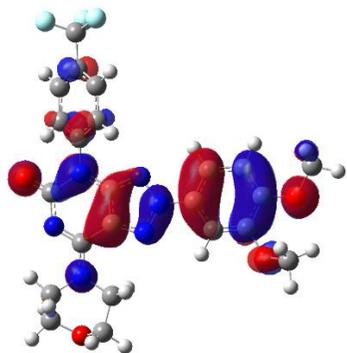
Рис. 4. Карта МЭП соединений **11б,г,е, о-г** (range -0.05 to 0.05) рассчитано при уровне теории (TD-)DFT ω -B97X-D / 6-311++G** // IEF-PCM(UFF), для основного и возбужденного состояний в дихлорметане. Красный (отрицательный потенциал), синий (положительный потенциал). Легенда для элементов: водород (белый), углерод (серый), азот (синий), кислород (красный), фтор (зеленый).

Основное состояние		Возбужденное состояние	
ВЗМО	НСМО	ВЗМО	НСМО
CH₂Cl₂			
116			
11r			
11e			

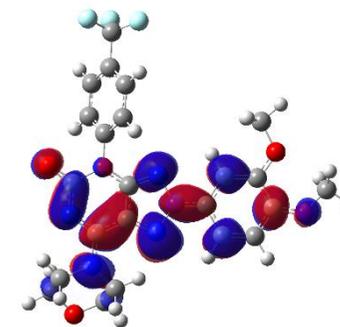
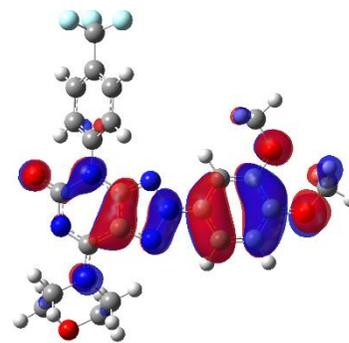
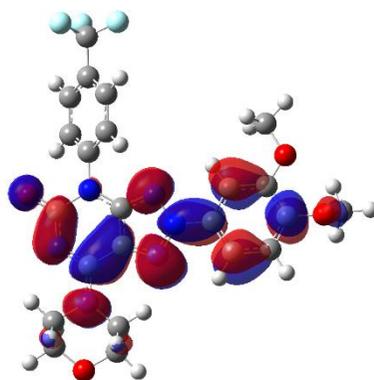
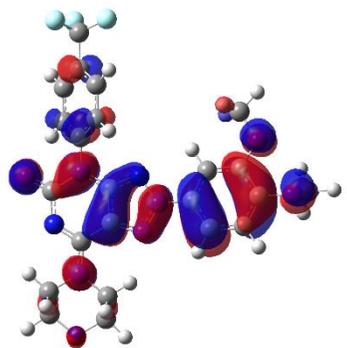
11o(A)



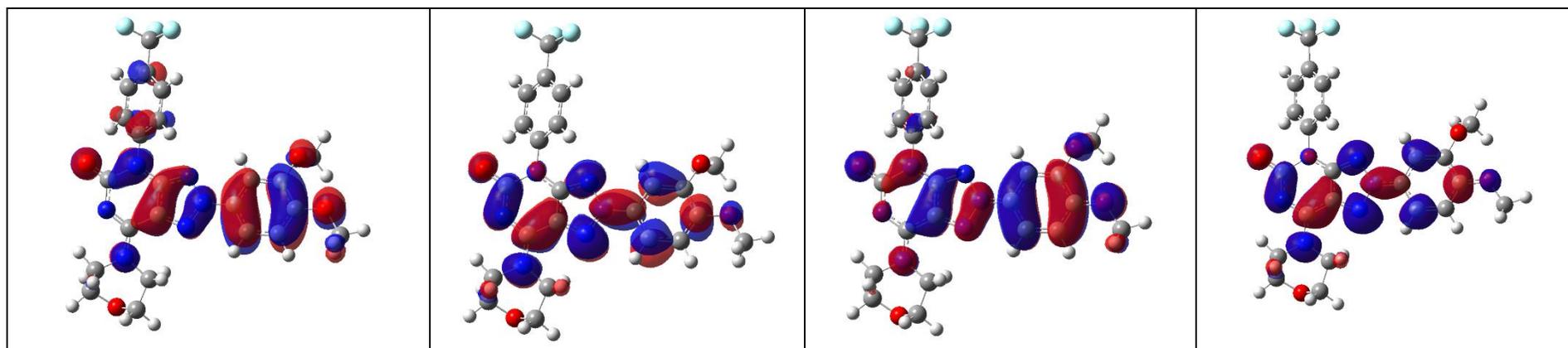
11o(B)



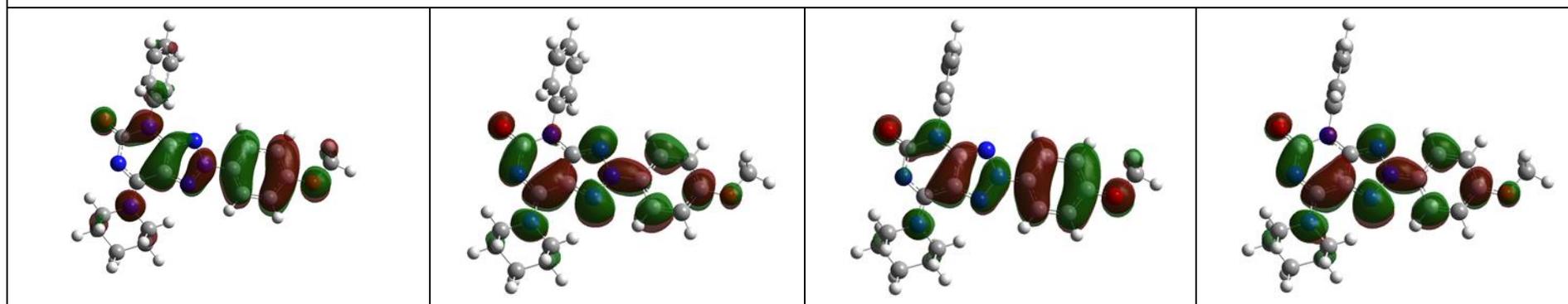
11o(C)



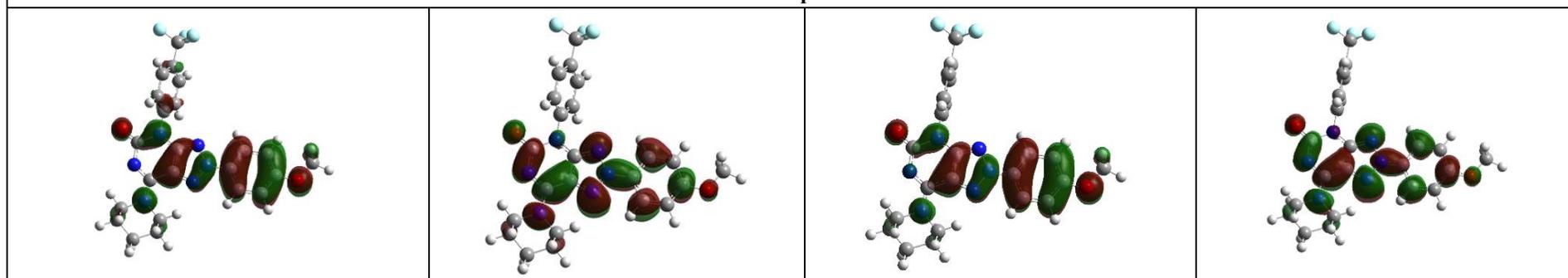
11o(D)



11n



11p



11c

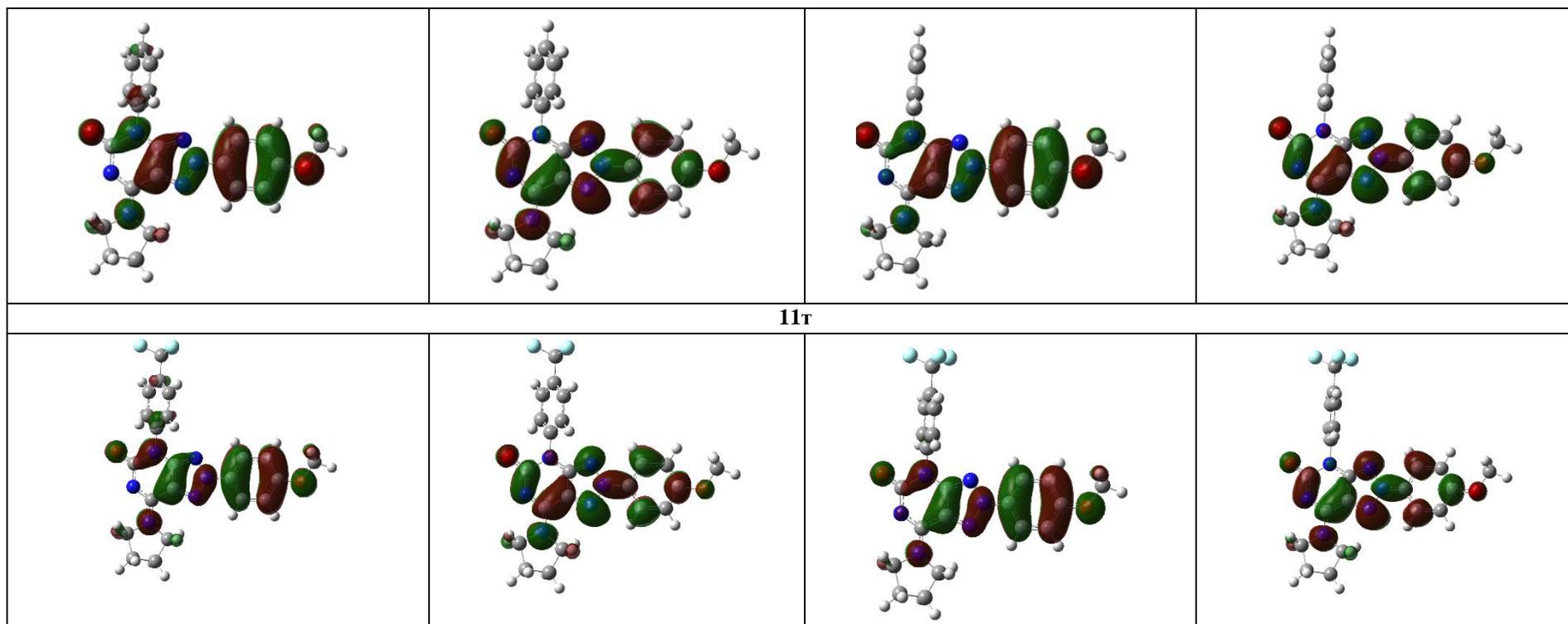


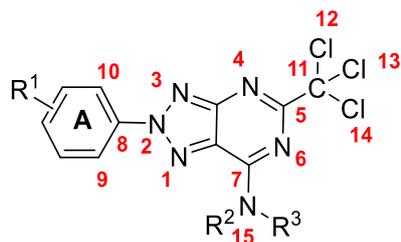
Рис. 5. Граничные молекулярные орбитали (FMOs) ВЗМО и НСМО в основном и возбужденном состояниях ДТГ **11а,в,д, н-г** ($|\text{Isovalue}(\text{MO})| = 0.02 \text{ a.u.}$; $|\text{Isovalue}(\rho)| = 0.0004 \text{ a.u.}$)

Термохимический анализ ротамеров^a АТП в CHCl₃.

№ п/п	Вещество	Ротамер	ΔE	$\Delta (E+ZPE)$	ΔH	ΔG
1	2в	А	0,6	0,4	0,0	5,1
2		В	0,0	0,0	1,9	0,0
3	2ж	А	0,0	0,0	0,0	2,9
4		В	9,5	8,9	9,0	12,6
5		С	1,1	0,3	0,7	0,0
6		Д	12,3	11,5	11,7	15,5
7	2з	А	0,6	0,6	0,6	0,6
8		В	0,0	0,0	0,0	0,0
9	2и	А	0,5	0,9	0,7	1,1
10		В	0,0	0,0	0,0	0,0
11	2к	А	0,5	0,5	0,5	0,5
12		В	0,0	0,0	0,0	0,0
13	2м	А	0,6	0,8	0,8	1,2
14		В	0,0	0,0	0,0	0,0

^a – Все величины приведены в кДж/моль.

Таблица 4

Длины связей (в Å) торсионные углы (°) для основного состояния (S_0) в оптимизированных структурах АТП **2а-к, м** в CHCl₃

№ п/п	Соединение	C8-N2	C7-N15	C5-C11	C11-C112	C11-C13	C11-C14	C10C8N2N3
1	2б	1,427	1,341	1,539	1,769	1,788	1,789	-15,3
2	2в	1,429	1,339	1,539	1,769	1,787	1,789	-16,7
3	2г	1,431	1,338	1,539	1,769	1,788	1,789	-15,2
4	2а	1,427	1,333	1,540	1,769	1,786	1,789	-0,6
5	2д	1,426	1,336	1,540	1,768	1,787	1,788	-13,3
6	2е	1,424	1,335	1,540	1,768	1,787	1,787	-0,4
7	2ж	1,430	1,337	1,540	1,769	1,787	1,789	50,9
8	2з	1,429	1,326	1,540	1,770	1,788	1,788	-12,7
9	2и	1,428	1,335	1,541	1,769	1,788	1,789	-22,9
10	2к	1,428	1,333	1,540	1,769	1,788	1,788	-20,2
11	2м	1,429	1,333	1,539	1,769	1,786	1,786	-22,3

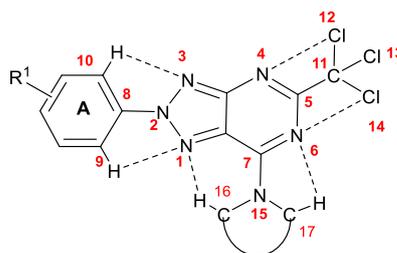
Таблица 5

Длины связей (в Å) торсионные углы (°) для возбужденного состояния (S_{1r}) в оптимизированных структурах АТП **2а-к, м** в CHCl_3

№ п/п	Соединение	C8-N2	C7-N15	C5-C11	C11-C112	C11-C13	C11-C14	C10C8N2N3
1	2б	1,356	1,367	1,534	1,781	1,793	1,804	0,4
2	2в	1,355	1,363	1,533	1,780	1,797	1,799	0,3
3	2г	1,364	1,361	1,532	1,778	1,796	1,796	0,1
4	2а	1,367	1,359	1,532	1,777	1,793	1,795	0,0
5	2д	1,363	1,356	1,533	1,777	1,792	1,795	0,0
6	2е	1,363	1,356	1,533	1,777	1,792	1,795	-0,7
7	2ж	1,361	1,363	1,533	1,780	1,797	1,799	-11,9
8	2з	1,353	1,347	1,533	1,779	1,796	1,801	0,2
9	2и	1,354	1,359	1,533	1,779	1,798	1,799	0,2
10	2к	1,353	1,356	1,533	1,779	1,796	1,800	0,0
11	2м	1,350	1,349	1,539	1,778	1,796	1,801	0,0

Таблица 6

Длины связей нековалентных взаимодействий (в Å) для оптимизированных структур АТП **2а-к, м** в основном состоянии в CHCl_3 .



№ п/п	Соединение	C10H-N3 ^a	C9H-N1 ^a	C16H-N ^a	C17H-N6 ^a	N4-C112 ^b	N6-C113 ^b	N6-C114 ^b
1	2б	2,519	2,518	2,206	2,310	2,857	3,021	3,041
2	2в	2,511	2,516	2,207	2,307	2,856	3,023	3,037
3	2г	2,496	2,499	2,206	2,302	2,856	3,023	3,037
4	2а	2,460	2,463	2,514	2,301	2,856	3,002	3,058
5	2д	2,483	2,489	2,206	2,295	2,856	3,019	3,035
6	2е	2,454	2,469	2,205	2,293	2,855	3,017	3,038
7	2ж	3,077 ^б	2,809	2,202	2,297	2,857	3,022	3,042
8	2з	2,498	2,497	2,565	2,629	2,855	3,021	3,042
9	2и	2,535	2,548	2,194	2,284	2,860	3,016	3,041
10	2к	2,523	2,537	2,544	2,599	2,857	3,024	3,038
11	2м	2,531	2,556	2,813	2,516 NH	2,856	3,016	3,048

^a - R_{v-w} (N-H) = 2.70 Å; ^b - R_{v-w} (N-Cl) = 3.30 Å; ^б – представлены расстояния между кислородом MeO-группы и атомом N триазола (R_{v-w} = 2,9 Å)

Длины связей нековалентных взаимодействий (в Å) для оптимизированных структур АТП **2а-к**, **м** в возбужденном состоянии в CHCl_3

№ п/п	Соединение	C10H-N3 ^a	C9H-N1 ^a	C16H-N ^a	C17H-N6 ^a	N4-C112 ^б	N6-C113 ^б	N6-C114 ^б
1	2а	2,430	2,481	2,160	2,256	2,857	3,057	3,059
2	2е	2,426	2,476	2,157	2,269	2,858	3,068	3,068
3	2д	2,426	2,476	2,157	2,269	2,858	3,046	3,068
4	2г	2,422	2,481	2,162	2,276	2,856	3,052	3,073
5	2в	2,434	2,469	2,173	2,288	2,856	3,058	3,076
6	2б	2,444	2,472	2,189	2,310	2,859	3,002	3,161
7	2ж	2,638 ^{в,з}	2,375	2,148	2,286	2,289	3,060	3,074
8	2з	2,497	2,498	2,565	2,629	2,858	3,039	3,090
9	2и	2,548	2,535	2,194	2,284	2,860	3,016	3,063
10	2к	2,534	2,523	2,544	2,544	2,858	3,044	3,090
11	2м	2,435	2,459	2,761	2,527	2,856	3,029	3,098

^a - $R_{v-w}(\text{N-H}) = 2.70 \text{ \AA}$; ^б - $R_{v-w}(\text{N-Cl}) = 3.30 \text{ \AA}$; ^в - $R_{v-w}(\text{O-N}) = 2.90 \text{ \AA}$; ^з - представлены расстояния между кислородом MeO-группы и атомом N триазола ($R_{v-w} = 2,9 \text{ \AA}$)

Таблица 8

Расчетные значения абсорбции и эмиссии для АТП **2к** в разных растворителях.

№ п/п	Растворитель	λ_{01} , нм	f_{01}	μ_0 , D	$c_{\text{H-L}}$	λ_{em} , нм	f_{10}	$c_{\text{L-H}}$	μ_{1v} , D	μ_{1r} , D	$\theta_{0,1v}$, °	$\theta_{0,1r}$, °
1	1,4-Диоксан	351	1,0551	8,7	0,6776	426	1,0551	0,6843	11,6	11,9	79,2	76,7
2	ТГФ	351	1,1298	9,9	0,6762	401	1,1298	-0,6854	13,0	13,0	178,5	159,0
3	CHCl_3	352	1,0505	9,5	0,6764	415	1,0505	0,6849	12,6	12,9	157,5	77,4
4	Ацетон	352	1,1594	10,2	0,6753	452	1,1594	-0,6849	13,4	14,2	160,8	155,8
5	EtOH	352	1,1570	10,1	0,6751	416	1,1570	-0,6848	13,4	14,3	161,6	155,8
6	MeCN	349	1,1676	10,3	0,6751	483	1,1676	-0,6848	13,5	14,4	161,3	156,1
7	DMFA	354	1,1676	10,4	0,6751	428	1,1676	-0,6848	13,6	14,4	161,3	156,1
8	DMCO	354	1,1594	10,2	0,6754	429	1,1594	-0,6848	13,4	14,2	160,8	155,8

a – длина волны абсорбции (λ_a) и сила осциллятора (f_{01}), длина волны (λ_e) и сила осциллятора (f_{10}), модули электрического дипольного момента в основном состоянии (μ_0), в вертикальном возбужденном (μ_{1v}), в возбужденном состоянии после релаксации (μ_{1r}) и углы сформированные векторами дипольного момента ($\theta_{0,1v}$ and $\theta_{0,1r}$) для наиболее стабильного ротamera АТП **2к**.

Таблица 9

Теоретические и экспериментальные значения максимумов абсорбции и эмиссии для АТП **2а-к, м**.

№ п/п	Соединение	λ_{abs} , нм		λ_{em} , нм	
		Экспер	Расч	Экспер	Расч
1	2б	395	397	490	488
2	2в	354	355	417	416
3	2г	346	346	427	410
4	2а	353	355	416	414
5	2д	361	362	426	424
6	2е	371	373	418	418
7	2ж	329	330	410	407

8	2з	351	355	411	407
9	2и	355	356	413	410
10	2к	350	352	418	415
11	2м	336	337	413	410

Соединение	Основное состояние		Возбужденное состояние	
	ВЗМО	НСМО	ВЗМО	НСМО
2а				
2е				
2д				
2г				
2в				
2б				
2ж				
2з				
2и				
2к				
2м				

Рис. 6. Граничные молекулярные орбитали (FMOs), ВЗМО и НСМО, в основном и возбужденном состояниях для АТП **2а-к, м** в CHCl_3 Уровень теории: (TD-)DFT ω -B97X-D/6-311++G**//IEF-PCM(UFF)

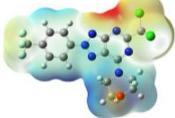
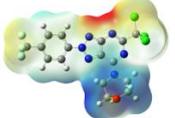
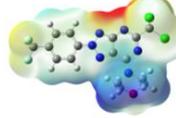
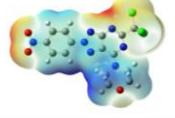
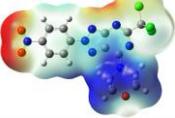
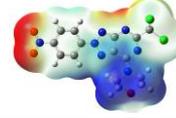
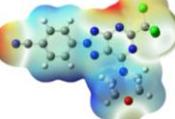
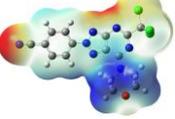
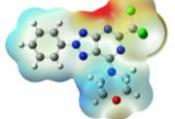
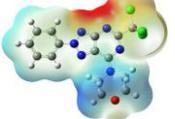
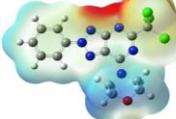
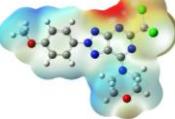
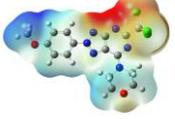
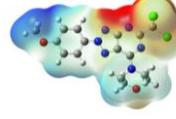
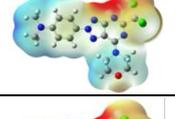
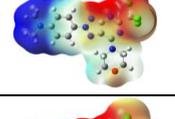
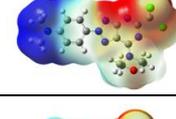
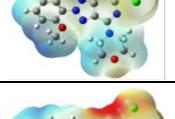
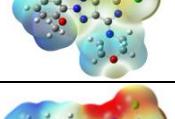
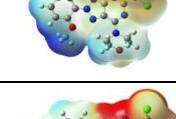
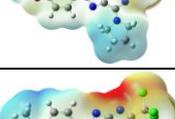
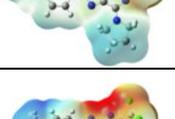
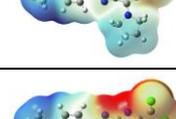
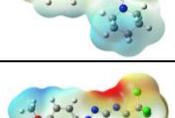
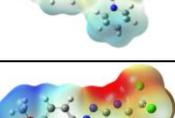
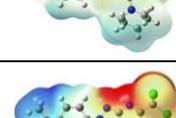
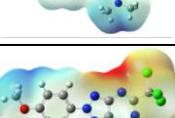
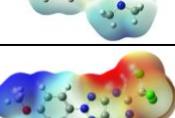
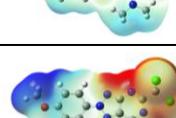
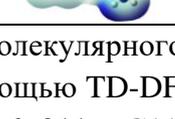
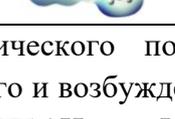
Соединение	S_0	S_{IV}	S_{Ir}
2а			
2е			
2д			
2г			
2в			
2б			
2ж			
2з			
2и			
2к			
2м			

Рис. 7. Карты молекулярного электростатического потенциала (МЭП) АТП **2а-к**, м рассчитанные с помощью TD-DFT для основного и возбужденного состояний в CHCl_3 . Уровень теории: ω -B97X-D / 6-311++G** // IEF-PCM(UFF)/ Цвета: Красный (отрицательный потенциал), синий (положительный потенциал). Элементы: Водород (белый), углерод (серый), азот (синий), кислород (красный), сера (желтый), хлор (зеленый). (Диапазон, от -0.05 до 0.05 ; плотность |Изозначения| = 0.0004 a.u.).

Ph-C (Основное состояние) = 1,53946 Å
 C-Cl1 (Основное состояние) = 1,76865 Å
 C-Cl2 (Основное состояние) = 1,78724 Å
 C-Cl3 (Основное состояние) = 1,78804 Å

Ph-C (Возбужденное состояние) = 1,53184 Å
 C-Cl1 (Возбужденное состояние) = 1,79628 Å
 C-Cl2 (Возбужденное состояние) = 1,79556 Å
 C-Cl3 (Возбужденное состояние) = 1,77842 Å

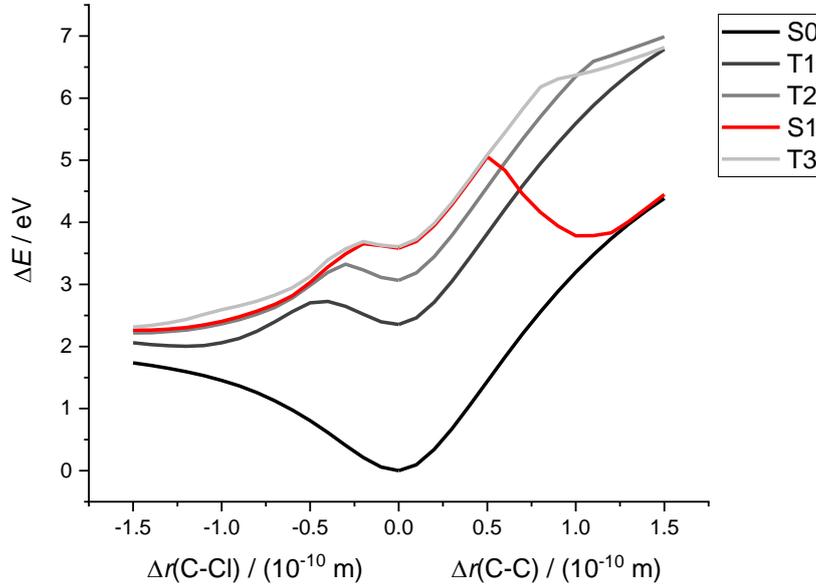


Рис. 8. Графики распределения электростатического потенциала в зависимости от изменения длин связей C-C и C-Cl.

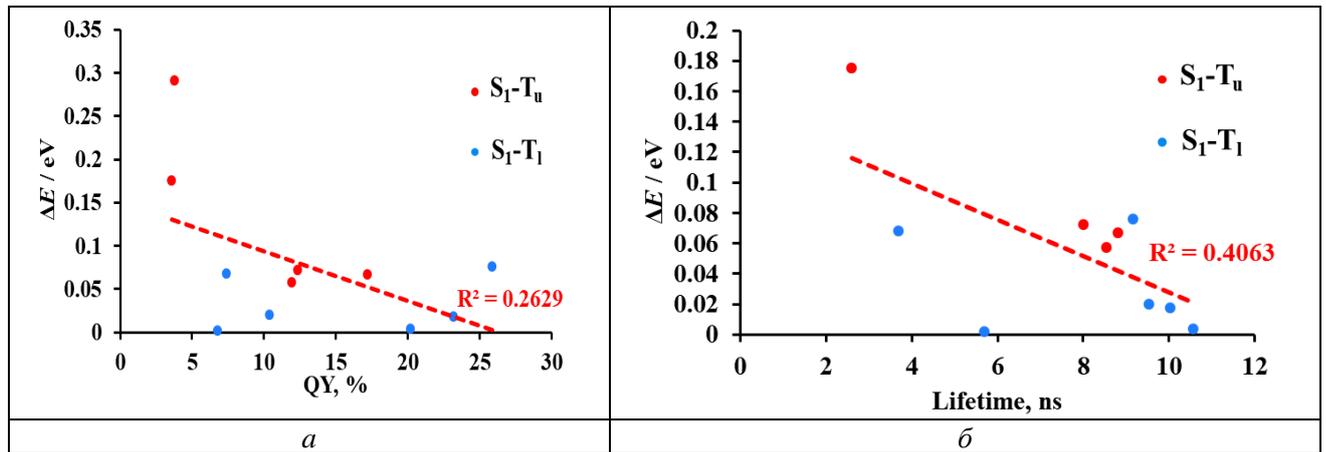


Рис. 9. Зависимость разницы энергий между триплетным состоянием (верхним или нижним) и возбужденным состоянием (а) квантового выхода АТТ **За-п** и (б) времени жизни флуоресценции **За-п**.

Разница в электронных энергиях S_{1v} и ближайших высшей и низшей энергиями триплетного состояния в eV

№ п/п	Соед.	Ротамер	$\Delta E / \text{eV}$	
			$S_{1v}-T^a$	T^b-S_{1v}
1	3а	Е	1.3087	0.0519
2		F	1.3032	0.0573
3		G	1.3015	0.0557
4		Н	1.3049	0.0550
5	3б	С	0.0020	0.2178
6		D	0.0036	0.2080
7	3в	С	0.0685	0.1720
8		D	0.0678	0.1683
9	3д	С	1.2386	0.1748
10		D	1.2366	0.1694
11	3е	В	0.0015	0.4121
12	3з	В	1.2813	0.0669
13	3к	В	0.0199	0.3645
14	3л	С	0.0760	0.2257
15		D	0.0814	0.2194
16	3н	С	0.0213	0.2494
17		D	0.0174	0.2528
18	3о	С	1.2809	0.2905
19	3п	В	1.2809	0.2905

^a – T^a ближайшее триплетное состояние к S_{1v} с меньшей энергией. ^b – T^b ближайшее триплетное состояние к S_{1v} с энергией выше, *i.e.* $T^a < S_{1v} < T^b$.

Таблица 11

Выбранные длины связей (в Å) и торсионные углы (θ (°))^a для оптимизированной геометрии в S_0 соединений **За-в, д, е, з, к, л, н, п, р** в CHCl_3



Соед.	C1-N4	N4-N5	N5-C6	C6-C7	C7-S8	S8-C9	C9C10	C10N11	N11-N4	C9-N12	C7-C15	C15 C17	C15-O16	θ_A	θ_B	θ_C	θ_D
3а	1,428	1,334	1,348	1,407	1,765	1,732	1,416	1,350	1,308	1,342	1,432	1,495	1,242	1,62	35,48	14,65	164,94
3б	1,428	1,335	1,347	1,409	1,767	1,734	1,419	1,350	1,307	1,338	1,426	1,501	1,242	2,43	39,29	12,86	166,49
3в	1,428	1,335	1,345	1,410	1,768	1,735	1,420	1,350	1,307	1,356	1,422	1,504	1,242	7,94	45,09	11,59	167,64
3д	1,426	1,335	1,346	1,407	1,766	1,731	1,421	1,346	1,310	1,337	1,431	1,496	1,242	2,30	36,94	15,27	164,1
3е	1,426	1,337	1,344	1,410	1,769	1,734	1,425	1,344	1,310	1,332	1,422	1,504	1,242	2,01	41,09	12,14	167,3
3з	1,430	1,335	1,345	1,409	1,768	1,733	1,421	1,347	1,308	1,337	1,425	1,501	1,242	2,97	39,10	12,87	166,5
3к	1,425	1,339	1,344	1,412	1,776	1,733	1,422	1,342	1,310	1,320	1,419	1,501	1,237	2,77	40,34	13,23	166,2
3л	1,427	1,338	1,346	1,413	1,777	1,735	1,420	1,346	1,308	1,321	1,421	1,502	1,243	3,83	39,24	13,20	166,3
3н	1,427	1,337	1,346	1,411	1,773	1,737	1,421	1,347	1,307	1,330	1,422	1,502	1,244	1,04	39,29	12,42	167,2
3п	1,428	1,335	1,348	1,401	1,759	1,734	1,416	1,351	1,308	1,344	1,429	1,514	1,238	3,92		0,93	179,16
3р	1,426	1,337	1,347	1,401	1,760	1,733	1,420	1,346	1,310	1,341	1,429	1,502	1,238	1,73		0,90	179,2

^a θ_A – C2C1N4N5; θ_B – C19C17C17; θ_C – C6C7C15C17; θ_D – C6C7C15O16

Таблица 12

Выбранные длины связей (в Å) и торсионные углы (θ (°))^a для оптимизированной геометрии, в S_{1r} соединений **За-в, д, е, з, к, л, н, п, р** в CHCl_3

Соед.	C1-N4	N4-N5	N5-C6	C6-C7	C7-S8	S8-C9	C9C10	C10N11	N11-N4	C9-N12	C7-C15	C15 C17	C15-O16	θ_A	θ_B	θ_C	θ_D
3а	1,397	1,363	1,323	1,425	1,775	1,779	1,413	1,343	1,363	1,337	1,448	1,482	1,248	1,54	31,08	11,99	167,3
3б	1,399	1,361	1,322	1,425	1,774	1,781	1,413	1,341	1,363	1,337	1,444	1,489	1,243	1,12	36,48	10,82	167,9
3в	1,401	1,358	1,322	1,426	1,773	1,782	1,414	1,341	1,361	1,338	1,442	1,491	1,243	1,25	36,50	9,82	168,7
3д	1,384	1,371	1,320	1,425	1,771	1,777	1,414	1,341	1,367	1,331	1,462	1,482	1,242	0,66	32,21	13,49	165,5
3е	1,387	1,368	1,319	1,426	1,769	1,781	1,415	1,340	1,367	1,332	1,445	1,493	1,239	0,62	38,39	11,02	167,8
3з	1,395	1,365	1,320	1,426	1,773	1,781	1,414	1,341	1,364	1,335	1,445	1,489	1,242	0,91	36,99	10,98	167,7
3к	1,390	1,367	1,320	1,426	1,775	1,778	1,414	1,340	1,368	1,337	1,446	1,489	1,241	0,91	36,34	11,66	167,1

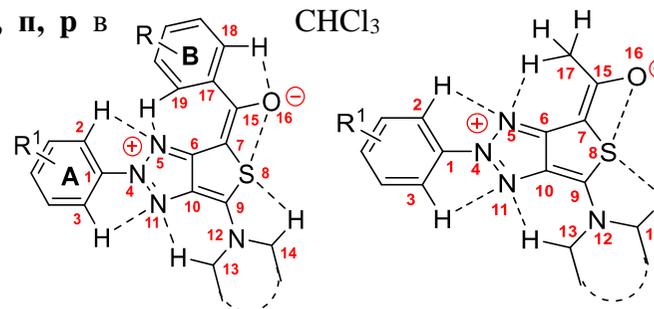
продолжение таблицы

Зл	1,398	1,361	1,322	1,426	1,778	1,779	1,414	1,340	1,365	1,330	1,444	1,489	1,243	1,02	35,04	9,97	168,5
Зн	1,398	1,361	1,322	1,425	1,775	1,780	1,414	1,341	1,362	1,337	1,444	1,489	1,243	0,36	34,65	11,99	167,8
Зп	1,428	1,335	1,348	1,401	1,759	1,734	1,416	1,351	1,308	1,344	1,429	1,514	1,238	3,92		0,93	179,2
Зр	1,383	1,376	1,321	1,420	1,765	1,781	1,416	1,341	1,369	1,330	1,446	1,505	1,235	0,02		-0,04	179,9

$a - \theta_A - C2C1N4N5$; $\theta_B - C19C17C17$; $\theta_C - C6C7C15C17$; $\theta_D - C6C7C15O16$

Таблица 13

Выбранные длины связей (в Å), несвязывающие внутримолекулярные взаимодействия для основного (S_0) и возбужденного состояний (S_{1r}) оптимизированных структур соединений **За-в, д, е, з, л, н, п, р** в $CHCl_3$



№ п/п	Соед.	Основное состояние							Возбужденное состояние						
		C2H-N5	C3HN11	C13H-N11	C14H-S	S-O	C18H-O	C19H-N5	C2H-N5	C3HN11	C13H-N11	C14H-S	S-O	C18H-O	C19H-N5
1	За	2,450	2,484	2,334	2,600	2,892	2,584	2,535	2,483	2,494	2,250	2,522	2,785	2,552	2,417
2	Зб	2,452	2,487	2,329	2,582	2,907	2,607	2,585	2,486	2,493	2,258	2,527	2,805	2,574	2,467
3	Зв	2,461	2,495	2,330	2,578	2,927	2,640	2,646	2,487	2,492	2,265	2,529	2,809	2,575	2,475
4	Зд	2,438	2,472	2,318	2,589	2,901	2,602	2,572	2,468	2,482	2,246	2,517	2,796	2,559	2,454
5	Зе	2,443	2,472	2,308	2,577	2,916	2,619	2,614	2,482	2,471	2,254	2,600	2,829	2,517	2,253
6	Зз	2,444	2,476	2,324	2,578	2,904	2,606	2,581	2,474	2,483	2,252	2,525	2,808	2,582	2,481
7	Зк	2,447	2,481	2,794	2,953	2,910	2,622	2,613	2,476	2,485	2,640	2,852	2,817	2,588	2,504
8	Зл	2,456	2,488	2,680	2,873	2,911	2,610	2,592	2,485	2,493	2,639	2,819	2,801	2,569	2,452
9	Зн	2,454	2,482	2,485	2,627	2,908	2,608	2,578	2,486	2,490	2,489	2,594	2,809	2,565	2,467
10	Зп	2,459	2,483	2,348	2,600	2,998	2,920	2,459	2,483	2,483	2,348	2,600	2,600	2,998	2,920
11	Зр	2,486	2,490	2,489	2,594	2,809	2,565	2,767	2,476	2,477	2,252	2,519	2,924	2,537	2,882

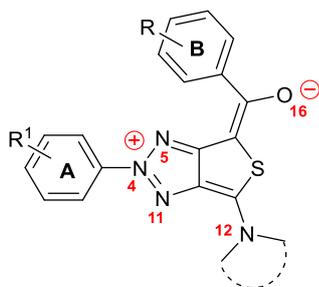


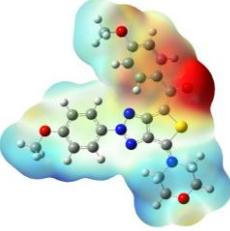
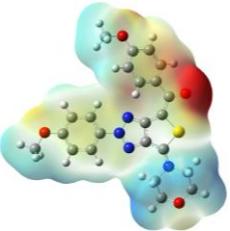
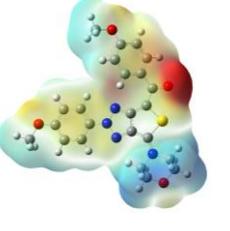
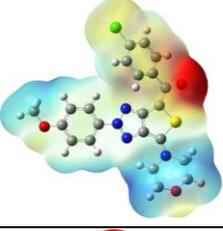
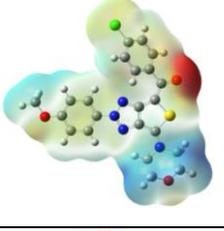
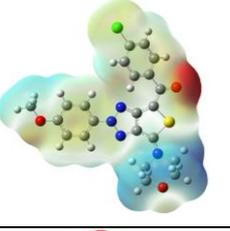
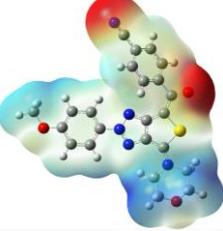
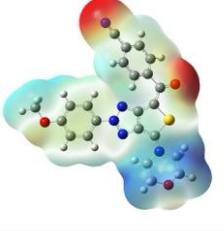
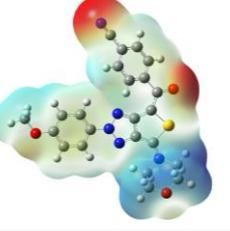
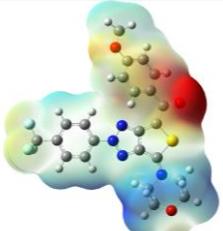
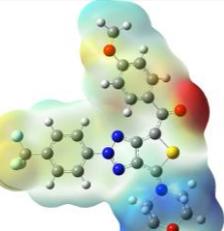
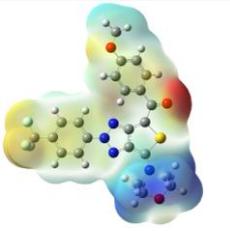
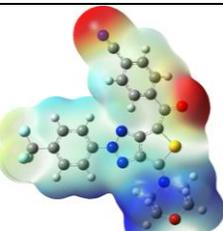
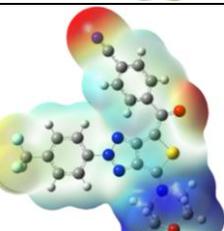
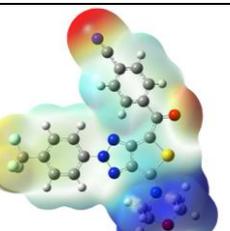
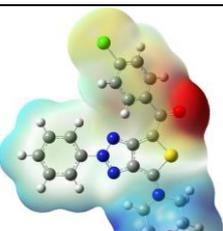
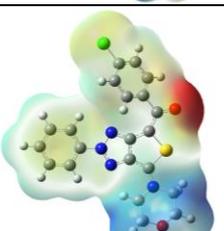
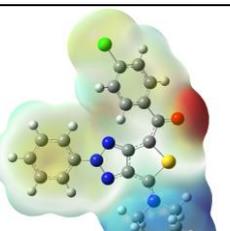
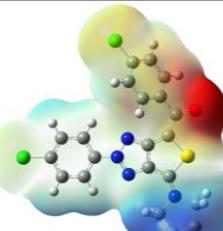
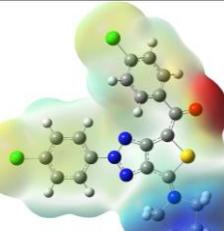
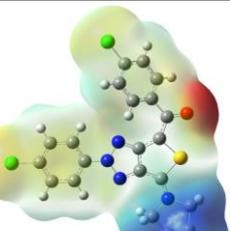
Таблица 14

Заряды (в единицах элементарного заряда) на атомах азота, составляющих 1,2,3-триазольное кольцо в основном и возбужденном состояниях. Уровень теории: (TD-) DFT ω B97-X [D] / 6-311 ++ G ** // IEF-PCM (UFF).

№ п/п	Соед.	Ротамер	Атом N	$q(S_0) / e$	$q(S_{1v}) / e$	$q(S_{1r}) / e$
1	3а	F	5	-0,50936	-0,53674	-0,53719
2			4	0,45144	0,47535	0,42755
3			11	-0,46493	-0,56457	-0,58484
4	3б	D	5	-0,50366	-0,52169	-0,49873
5			4	0,47450	0,49153	0,38892
6			11	-0,49219	-0,57755	-0,57074
7	3в	D	5	-0,47260	-0,48518	-0,49865
8			4	0,49889	0,51919	0,42301
9			11	-0,50381	-0,58059	-0,57543
10	3д	C	5	-0,47886	-0,51281	-0,52835
11			4	0,40064	0,41601	0,34720
12			11	-0,44903	-0,55165	-0,57241
13	3е	B	5	-0,48402	-0,50671	-0,50327
14			4	0,40286	0,42291	0,35116
15			11	-0,45759	-0,55436	-0,56676
16	3з	B	5	-0,46951	-0,48967	-0,50157
17			4	0,38551	0,39515	0,32117
18			11	-0,45584	-0,54713	-0,54299
19	3к	B	5	-0,50514	-0,51340	-0,52071
20			4	0,46554	0,43134	0,37523
21			11	-0,50503	-0,57138	-0,57875
22	3л	C	5	-0,49936	-0,51502	-0,52590
23			4	0,49741	0,50320	0,43780
24			11	-0,52605	-0,60586	-0,59633
25	3н	D	5	-0,49320	-0,51071	-0,50741
26			4	0,41486	0,42442	0,35463
27			11	-0,37161	-0,45864	-0,46149
28	3п	D	5	-0,51717	-0,55206	-0,57490
29			4	0,42895	0,44016	0,42814
30			11	-0,45265	-0,55488	-0,57981
31	3р	B	5	-0,50752	-0,54984	-0,54569
32			4	0,41280	0,42570	0,33891
33			11	-0,46239	-0,56474	-0,56372

Заряды (в единицах элементарного заряда) на N12 и O16 в основном и возбужденном состояниях. Уровень теории: (TD-)DFT ω B97-X[D] / 6-311++G** // IEF-PCM (UFF).

№ п/п	Соед.	N12			O16		
		$q(S_0) / e$	$q(S_{1v}) / e$	$q(S_{1r}) / e$	$q(S_0) / e$	$q(S_{1v}) / e$	$q(S_{1r}) / e$
1	3а	-0,12484	-0,07564	0,07369	-0,62534	-0,58873	-0,56901
2	3б	-0,08546	-0,05104	0,05403	-0,61042	-0,56662	-0,55180
3	3в	-0,06219	-0,03342	0,04854	-0,61018	-0,56470	-0,54836
4	3д	-0,07329	-0,01877	0,10832	-0,61621	-0,56539	-0,55349
5	3е	-0,02072	0,02989	0,10854	-0,61440	-0,55373	-0,53529
6	3з	-0,07512	-0,04678	0,07364	-0,61433	-0,56776	-0,54631
7	3к	-0,01567	0,02568	0,05804	-0,62729	-0,56829	-0,54150
8	3л	-0,00111	0,04453	0,07245	-0,62064	-0,56771	-0,55208
9	3н	-0,20865	-0,17548	-0,15429	-0,62678	-0,57414	-0,55799
10	3п	-0,13263	-0,08047	0,02164	-0,63737	-0,59153	-0,59021
11	3р	-0,09533	-0,03495	0,07031	-0,63390	-0,57617	-0,57567

Соед.	S_0	S_{IV}	S_{Ir}
3а			
3б			
3в			
3д			
3е			
3з			
3к			

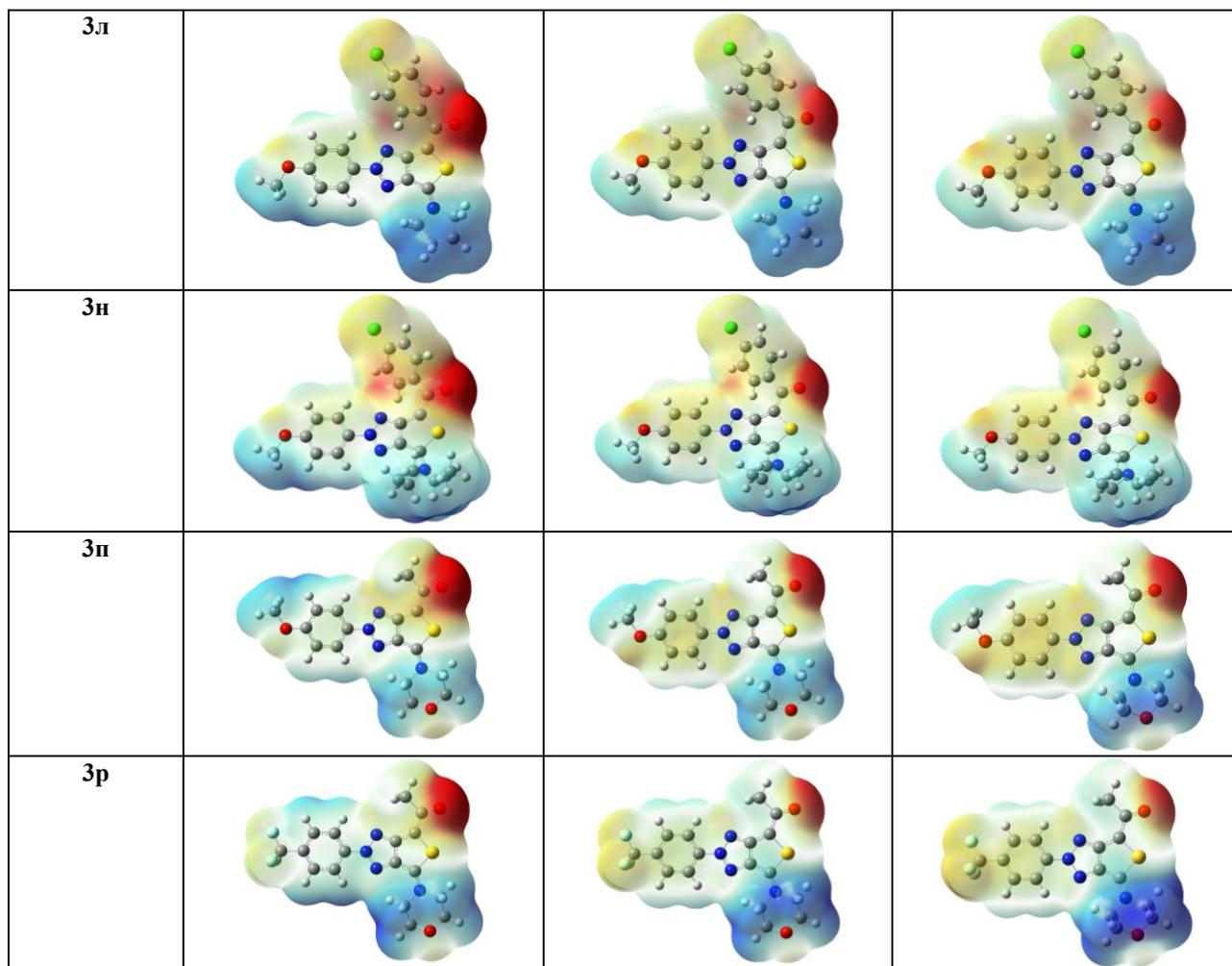


Рис. 10. Карта МЭП АТТ **3а-в, д, е, з, к, л, н, п, р** (диапазон -0.05 to 0.05) рассчитано при уровне теории (TD-)DFT ω -B97X-D / 6-311++G** // IEF-PCM(UFF), основное и возбужденное состояние в CH_2Cl_2 . Легенда: красный (отрицательный потенциал), синий (положительный потенциал). Элементы: белый (H), серый (C), синий (N), красный (O), желтый (S), зеленый (Cl), салатный (F)

ПРИЛОЖЕНИЕ 2. ФОТОФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Таблица 1

Величины времени жизни флуоресценции ДТП **11г,е, о-г** полученные в EtOH

Соед	τ_1^a , нс	A_1^b	τ_2^a , нс	A_2^b	τ_3^a , нс	A_3^b	$\langle\tau\rangle_f^c$, нс	χ^2 ^е
11г	0,91	0,835	1,77	0,165	-	-	1,052	1,00
11е	0,602	-56,787	0,604	57,23	1,908	0,55	1,431	1,11
11о	0,844	0,52	1,719	0,48	-	-	1,264	1,05
11п	0,976	0,516	1,837	0,484	-	-	1,393	1,03
11р	0,928	0,728	1,759	0,272	-	-	1,154	0,99
11с	0,76	0,923	1,691	0,077	-	-	0,832	1,10
11т	1,233	0,393	2,206	0,607	-	-	1,824	1,02

^а – Время жизни флуоресценции. ^б – Частичный вклад. ^в – Средневзвешенное время жизни. ^д χ^2 – Ки-квадрат.

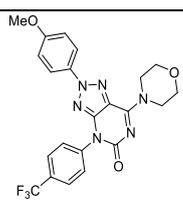
Таблица 2

Фотофизические свойства ДТП **11б,г,е,ж,и,л,н,о-г** в ДМСО при различных концентрациях (5×10^{-5} М; 5×10^{-6} М; 1×10^{-6} М).

№ п/п	Соединение	$c = 5 \times 10^{-5}$ М			$c = 5 \times 10^{-6}$ М			$c = 1 \times 10^{-6}$ М		
		λ_{abs} , nm	λ_{em} , nm	QY, ^а %	λ_{abs} , nm	λ_{em} , nm	QY, ^б %	λ_{abs} , ^с nm	λ_{em} , ^с nm	QY, ^с %
1	11б	384	534	<1	385	532	1	382	532	1
2	11г	347	424	6	347	426	17	340	421	18
3	11е	345	428	22	347	428	39	340	426	38
4	11ж	348	425	<1	345	425	1	340	417	3
5	11и	340	424	<1	339	424	1	340	417	2
6	11л	290	413	1	285	413	5	280	413	9
7	11н	340	408	1	339	408	3	340	417	5
8	11о	351	459	20	349	459	43	350	455	39
9	11п	346	420	5	340		15	340	420	19
10	11р	345	423	10	339	423	34	340	423	33
11	11с	343	416	4	342	416	14	340	417	20
12	11т	341	420	13	340	420	48	340	418	42

Таблица 3

Данные поглощения и эмиссии ДТП **11е** в смесях ДМСО-вода с различным содержанием воды.

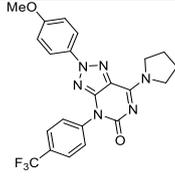
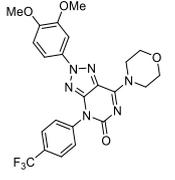
№ п/п	Структура	c , М	Растворитель	λ_{abs} , нм	λ_{em} , нм	SS, нм	QY, %
1		5×10^{-5}	ДМСО	346	430	84/5646	11
2			10% Воды	344	430	86/5814	13
3			20% Воды	344	432	88/5922	14
4			30% Воды	343	435	92/6166	14
5			40% Воды	342	437	95/6356	16
6			50% Воды	341	440	99/6598	14
7			60% Воды	341	442	101/6701	14
8			70% Воды	340	444	104/6889	12

продолжение таблицы

9		1×10^{-5}	80% Воды	342	440	98/6512	13	
10			90% Воды	349	436	87/5718	10	
11			ДМСО	346	427	81/5483	32	
12			10% Воды	344	429	85/5760	36	
13			20% Воды	344	432	88/5922	39	
14			30% Воды	344	434	90/6028	42	
15			40% Воды	342	436	94/6304	42	
16			50% Воды	342	438	96/6409	44	
17			60% Воды	342	441	99/6564	42	
18			70% Воды	339	440	101/6771	34	
19			80% Воды	340	441	101/6736	34	
20			90% Воды	350	433	83/5477	18	
21			5×10^{-6}	ДМСО	345	428	83/5621	39
22			10% Воды	344	429	85/5760	34	
23			20% Воды	340	434	94/6370	40	
24			30% Воды	342	435	93/6251	42	
25			40% Воды	342	436	94/6304	44	
26			50% Воды	342	439	97/6461	47	
27		60% Воды	340	441	101/6736	38		
28		70% Воды	342	441	99/6564	36		
29		80% Воды	340	443	103/6838	29		
30		90% Воды	340	444	104/6889	23		

Таблица 4

Данные поглощения и эмиссии ДТП **11o** и **11т** в смесях ДМСО-вода с различным содержанием воды ($c = 5 \times 10^{-6}$ М)

№ п/п	Структура	Соединение	Растворитель	λ_{abs} , нм	λ_{em} , нм	SS, нм	QY, %
1		11т	ДМСО	340	418	78	48
2			10% Воды	340	420	80	53
3			30% Воды	340	424	84	60
4			50% Воды	340	430	90	61
5			70% Воды	340	435	95	48
6			90% Воды	324	442	118	21
7			95% Воды	325	445	120	19
8		11o	ДМСО	351	456	105	43
9			10% Воды	349	458	109	34
10			30% Воды	350	460	110	15
11			50% Воды	348	458	110	5
12			70% Воды	340	459	119	2
13			90% Воды	340	472	132	1
14			95% Воды	340	475	135	<1

Данные поглощения и эмиссии ДТП **11e** в смесях ДМСО-EtOH с различным содержанием EtOH ($c = 5 \times 10^{-6}$ М).

№ п/п	Растворитель	λ_{abs} , нм	λ_{em} , нм	SS, нм/см ⁻¹	QY, %
1	ДМСО	345	428	83/5621	39
2	10% EtOH	344	428	84/5705	36
3	20% EtOH	344	428	84/5705	34.
4	30% EtOH	344	427	83/5651	32
5	40% EtOH	344	426	82/5596	35
6	50% EtOH	343	426	83/5680	39
7	60% EtOH	340	426	86/5938	38
8	70% EtOH	340	426	86/5938	40
9	80% EtOH	340	426	86/5938	42
10	90% EtOH	340	426	86/5938	48
11	EtOH	342	428	86/5875	65

Данные поглощения и эмиссии ДТП в ДМСО, ДТП + ТЭА и ДТП + ТФК.

№ п/п	Вещес тво	λ_{abs} , нм	ϵ , М ⁻¹ ·см ⁻¹	λ_{em} , нм	SS, нм/см ⁻¹	QY, % ДТП	QY, % ДТП + ТЭА	QY, % ДТП + ТФК
1	11б	384	23300	532	148/7245	1	1	1
2	11г	347	18443	426	77/5234	17	18	24
3	11e	345	18054	428	83/5621	39	48	78
4	11ж	348	16992	425	77/5206	1	1	1
5	11и	340	20335	424	84/5827	1	1	1
6	11л	322	16402	413	91/6843	5	6	10
7	11н	340	17307	408	68/4902	3	3	5
8	11о	351	13515	459	108/6704	43	41	78
9	11п	346	18351	420	74/5092	15	16	28
10	11р	345	17880	423	78/5345	34	37	56
11	11с	343	17512	416	73/5116	14	15	25
12	11т	346	20816	420	79/5516	48	49	57

^a – $c = 5 \times 10^{-5}$ М для абсорбции; ^б – $c = 5 \times 10^{-6}$ М для эмиссии.

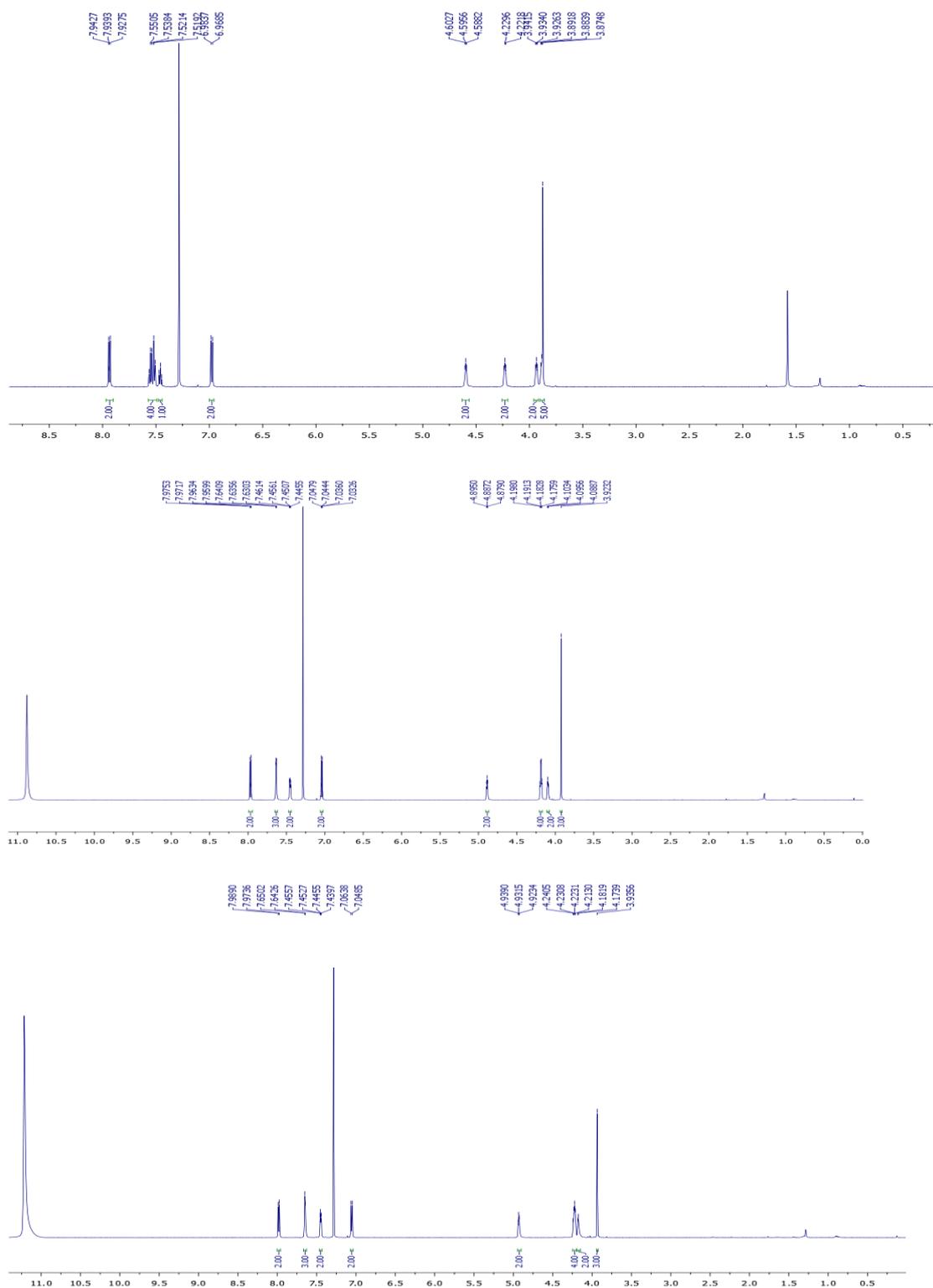


Рис. 1. а) ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3); б) ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{CDCl}_3 + 10$ eq. TФК-d); в) ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{CDCl}_3 + 20$ eq. TФК-d) спектры ДТП 11г.

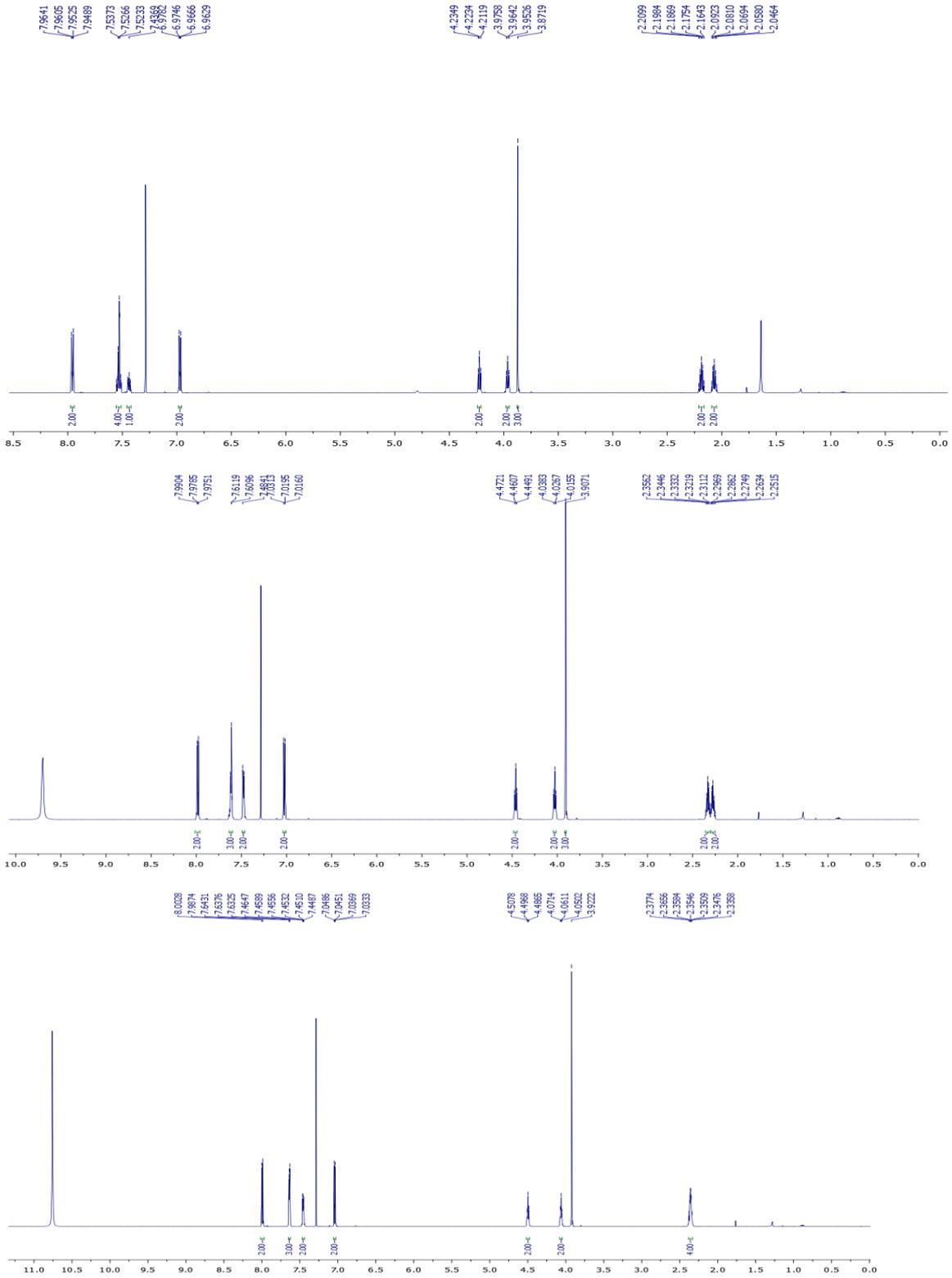


Рис. 2. а) ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃); б) ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃+10 eq. TФК-d); в) ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃+20 eq. TФК-d) спектры ДТП **11с**.

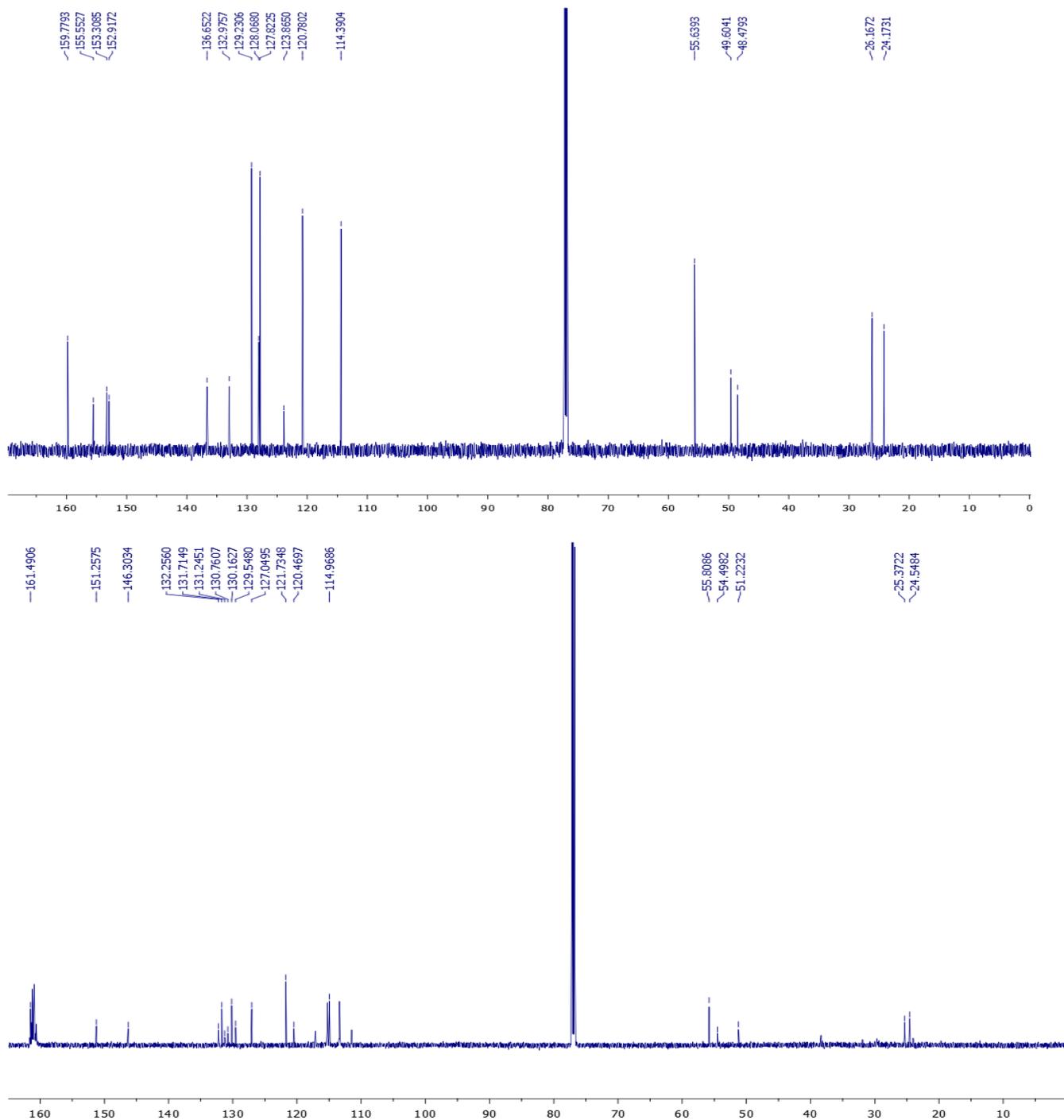


Рис. 3. а) ^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3); б) ^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3+20 eq. TFC-*d*) спектры ДТП 11с.

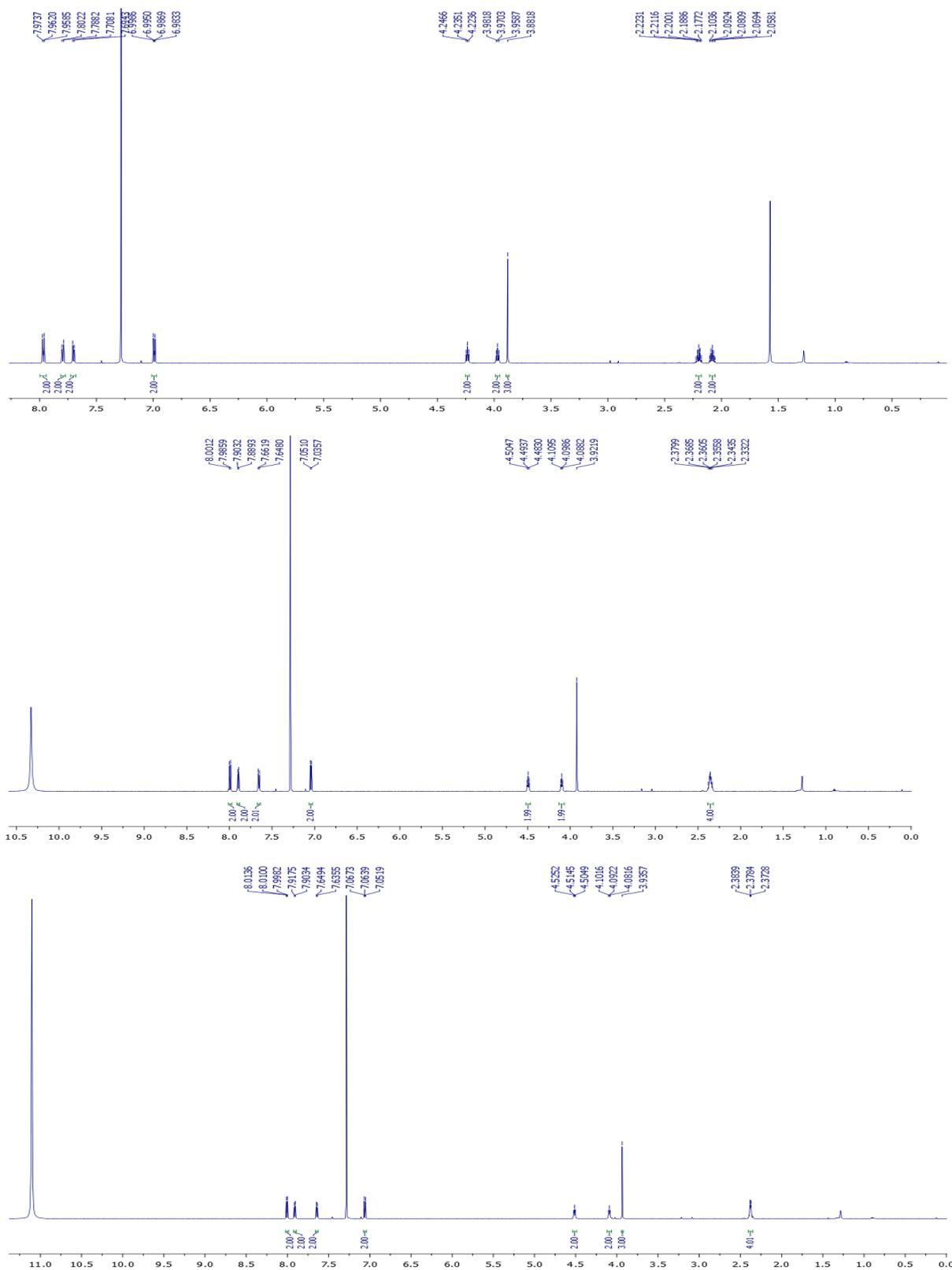


Рис. 4. а) ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3); б) ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{CDCl}_3 + 10 \text{ eq. TFC-d}$); в) ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{CDCl}_3 + 20 \text{ eq. TFC-d}$) спектры ДТП **11т**.

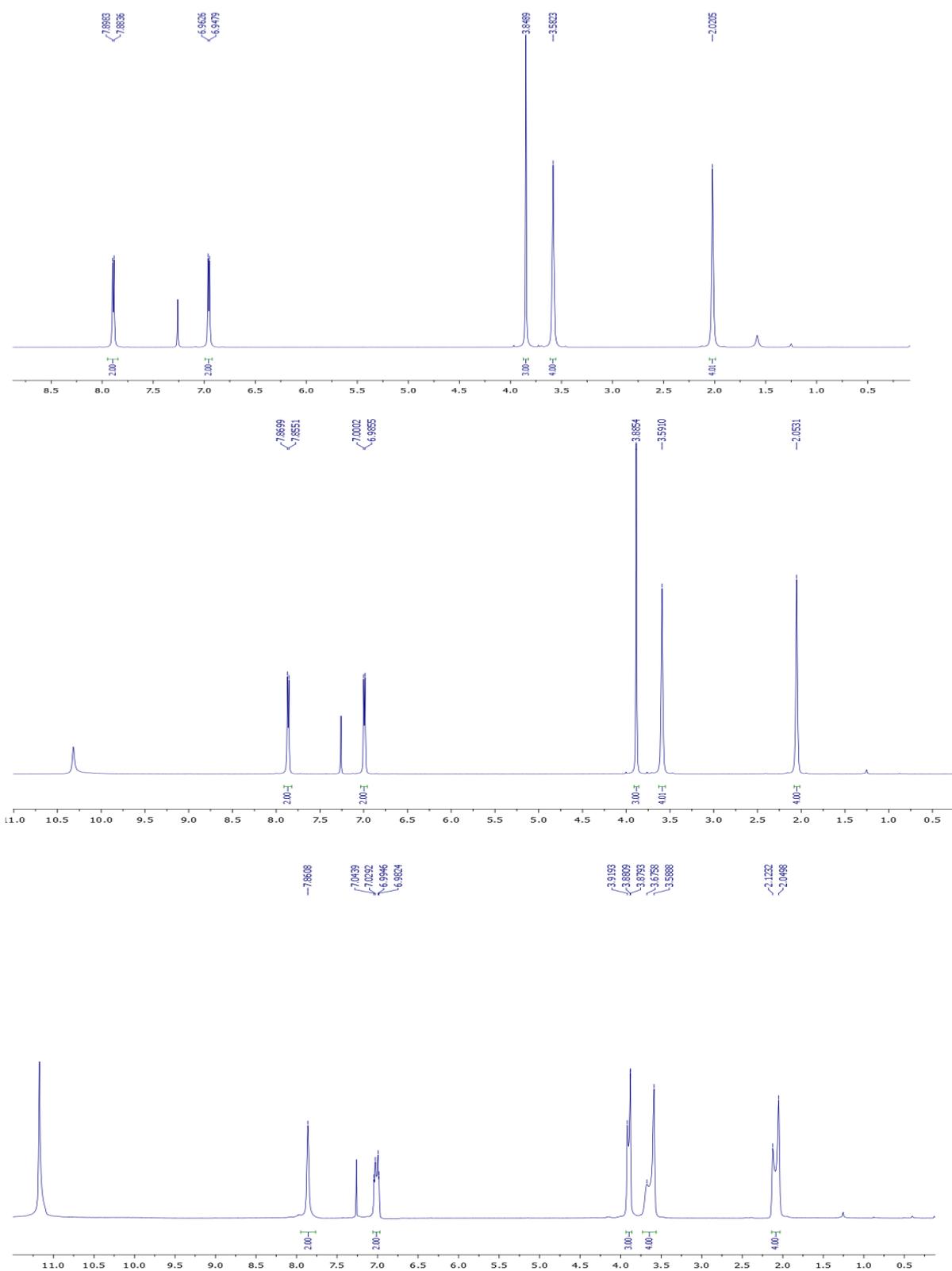
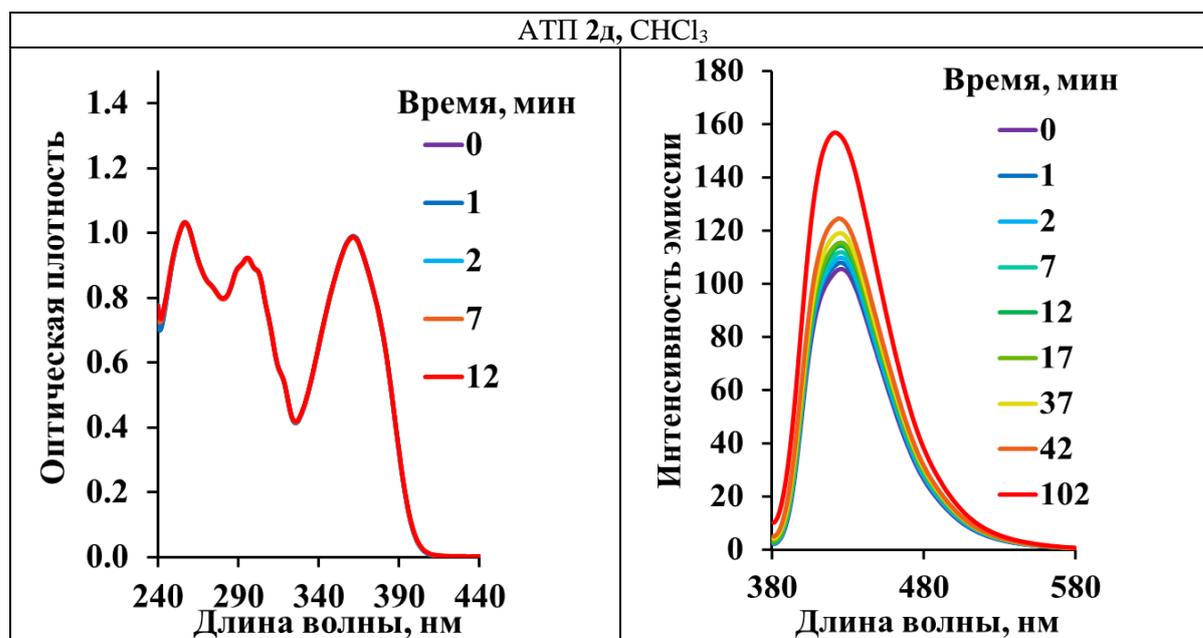
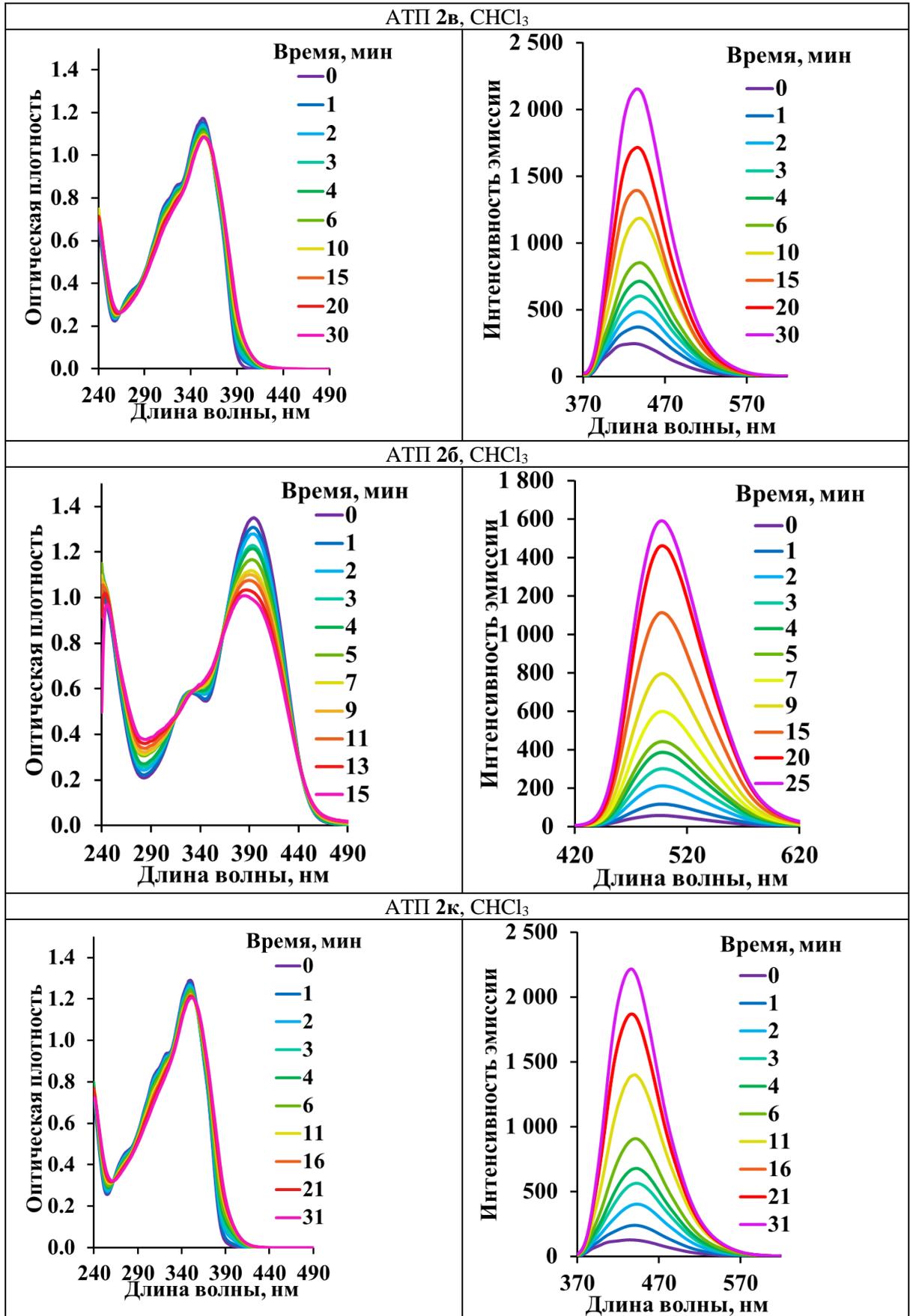


Рис. 5. а) ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3); б) ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{CDCl}_3 + 10 \text{ eq. TFC-}d$); в) ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{CDCl}_3 + 20 \text{ eq. TFC-}d$) спектры 2-арил-1,2,3-триазола **A1**

Химические сдвиги в ЯМР ^1H ДТП **11в,с,г** и 2-арилтриазола **A1** в хлороформе после добавления 10 и 20 экв ТФК.

№ п/п	Соединение	ТФК, экв	CH_2	NCH_2	OMe	Кольцо А	Кольцо В
1	11с	-	2,06; 2,18	4,22, 3,96	3,87	6,97, 7,95	7,44, 7,52
2		10	2,27, 2,33	4,46, 4,03	3,91	7,02, 7,98	7,47, 7,61
3		20	2,35	4,51, 4,06	3,92	7,04, 7,99	7,45, 7,64
4	11г	-	2,08, 2,20	3,98, 4,25	3,88	6,99, 7,96	7,70 7,79,
5		10	2,35	4,09, 4,49	3,92	7,04, 7,96	7,65, 7,89
6		20	2,37	4,09, 4,51	3,94	7,06, 8,00	7,64, 7,91
7	11г	-	4,23, 4,60	3,88, 3,92	3,87	6,97, 7,94	7,45, 7,54
8		10	4,10, 4,89	4,18	3,92	7,04, 7,96	7,45, 7,64
9		20	4,17, 4,93	4,22	3,94	7,05, 7,97	7,45, 7,65
10	A1		2,03	3,58,	3,85	6,95,7,89	-
11			2,05	3,59	3,89	6,99, 7,86	-
12				2,05, 2,12	3,59, 3,68	3,88, 3,92	6,99,7,04, 7,86





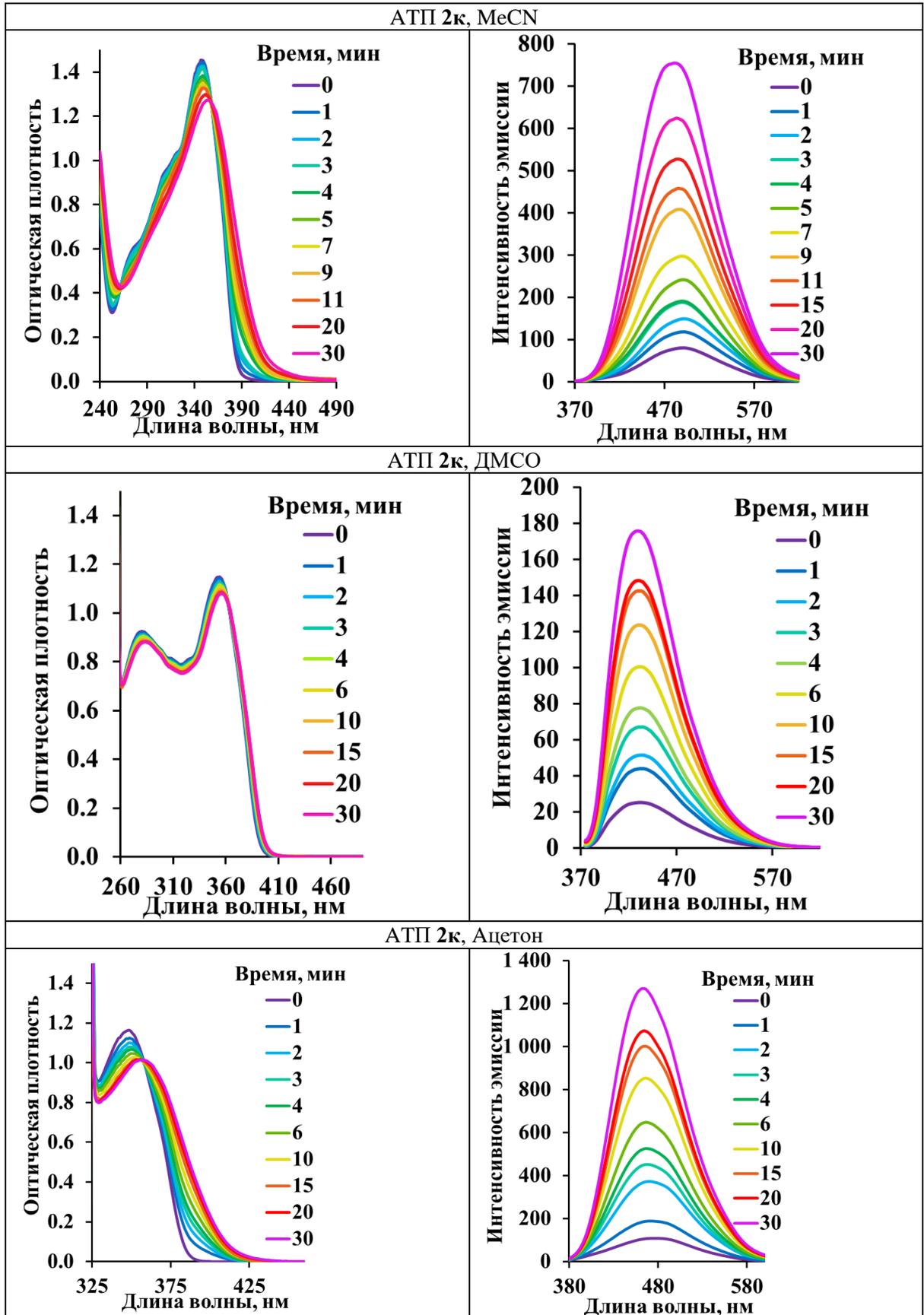


Рис. 6. Кинетические исследования АТФ 2б, в, д в CHCl_3 и 2к в CHCl_3 , MeCN, ДМСО, ТГФ и Ацетоне.

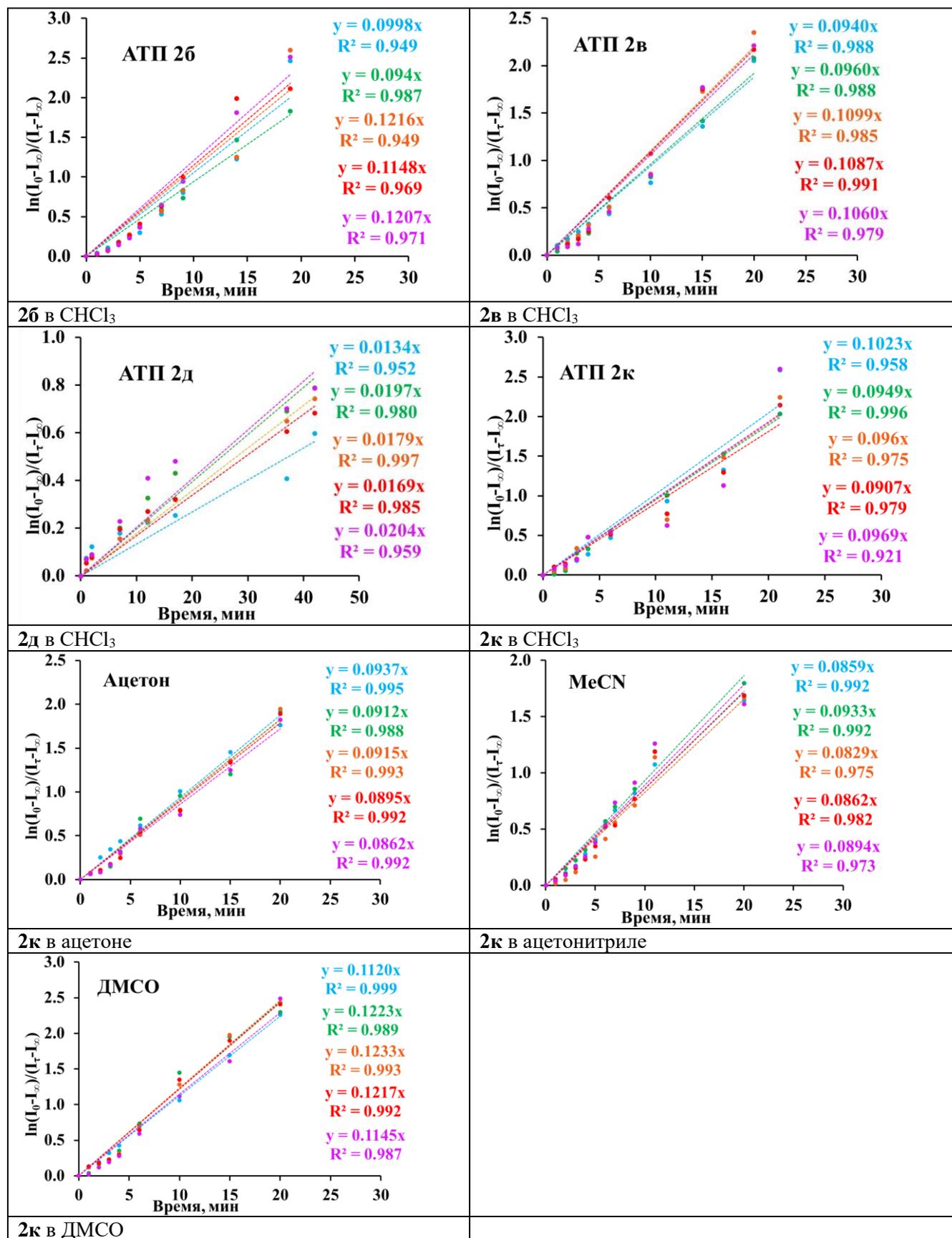


Рис. 7. График зависимости $\ln[(I_0 - I_\infty)/(I_t - I_\infty)]$ от t для АТП 2б, в, д в CHCl_3 и 2к в разных растворителях.

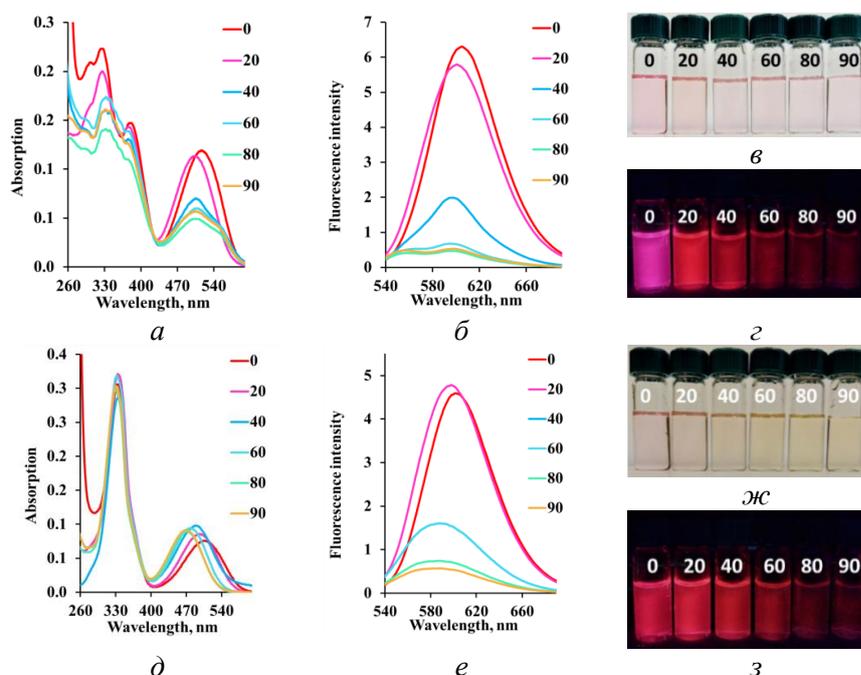


Рис. 8. Спектры (а,д) абсорбции и (б,е) эмиссии АТТ **3к** and **3п** в смесях ДМСО-вода. $c = 10^{-5}$ М); Фото растворов АТТ (в,з) **3к** and (ж,з) **3п** в смесях ДМСО-вода с разным содержанием ВОДЫ.

Таблица 8

Значения времени жизни флуоресценции АТТ **3а-р**, полученные в CHCl_3

№ п/п	Соединение	Растворитель	τ_1^a , нс	A_1^b	τ_2^a , нс	A_2^b	$\langle \tau \rangle_f^c$, нс	$d\chi^2$
1	3а	1,4-Диоксан	4,568	17,410	7,559	82,590	7,038	1,10
2		ТГФ	4,687	16,600	8,069	83,400	7,508	1,04
3		CHCl_3	4,328	18,150	9,491	81,850	8,554	1,00
4		EtOH	3,381	15,930	6,512	84,070	6,013	1,09
5		MeCN	3,885	13,520	6,593	86,480	6,227	1,05
6		ДМСО	4,015	18,130	6,878	81,870	6,359	1,03
7	3б	CHCl_3	5,510	14,230	11,412	85,770	10,572	1,10
8	3в	CHCl_3	2,242	22,890	4,119	77,110	3,689	1,01
9	3г	CHCl_3	4,906	24,810	11,537	75,190	9,892	1,07
10	3д	CHCl_3	2,487	96,680	5,959	3,320	2,602	1,01
12	3е	CHCl_3	5,543	98,140	13,834	1,860	5,697	1,08
13	3ж	CHCl_3	3,214	98,460	11,994	1,540	3,349	1,11
14	3з	CHCl_3	4,628	9,160	9,250	90,840	8,827	1,10
15	3и	CHCl_3	5,622	17,270	9,635	82,730	8,942	1,03
16	3к	CHCl_3	5,664	25,900	8,504	74,100	7,769	1,14
17	3л	CHCl_3	4,694	22,460	10,942	77,540	9,539	1,10
18	3м	CHCl_3	4,631	14,760	9,958	85,240	9,172	1,05
19	3н	CHCl_3	5,239	20,510	11,272	79,490	10,034	1,04
20	3о	CHCl_3	2,991	11,140	9,335	88,860	8,628	1,13
21	3п	CHCl_3	6,751	42,220	8,950	57,780	8,021	1,05

^a – Время жизни флуоресценции; ^б – Частичный вклад; ^в – Средневзвешенное время жизни. ^г – χ^2 -Квадрат

ПРИЛОЖЕНИЕ 3. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для раздела 2.1.8

Культивирование клеток

Были использованы культуры клеток Vero (эпителиальные клетки зеленой мартышки) и MIA PaCa-2 (линия клеток рака поджелудочной железы человека), полученные из коллекции клеток Биолот (Россия), и HeLa (линия клеток рака шейки матки), получена из банка культур клеток Института цитологии РАН (Россия, Санкт-Петербург). Культуры клеток поддерживали в культуральных колбах (Eppendorf, США), в среде DMEM (Sigma-Aldrich, США) с добавлением 10% фетальной телячьей сыворотки (Биолот, Россия) и 0,5% гентамицина (Биолот, Россия).

Протокол окрашивания

Клетки разбавляли до концентрации 10^3 клеток на мл и переносили во флаконы со стеклянным дном (Jet Biofil., Китай) с последующей конфокальной микроскопией. Раствор красителя в ДМСО (в концентрации 10^{-3} ммоль / л) добавляли из расчета 10 мкл на 1 мл питательной среды. После окрашивания препараты дважды промывали фосфатным буфером (Биолот, Россия) и DMEM, в которой впоследствии проводили микроскопические исследования.

Микроскопическое исследование

Микроскопическое исследование проводилось на оборудовании Центра коллективных исследований научного оборудования НИЦ ИИФ УрО РАН. После окрашивания и отмывки живые клетки исследовали с помощью конфокального лазерного сканирующего микроскопа LSM-710, Carl Zeiss, имеющего многоканальный детектор QUASAR (34 канала). Использовались лазеры с длинами волн 405, 488 нм. Изображения получены с помощью иммерсионного объектива 40x/1.3, разрешение изображений 1024x1024 пикселей, размер изображения 212x212 мкм. Для получения информативного флуоресцентного изображения в специальном программном обеспечении ZEN использовался специальный лямбда-режим (λ -режим), позволяющий определить диапазон излучения с максимальным контрастом для данного препарата. Далее изображения были обработаны с помощью программного обеспечения Image.

Для раздела 2.2.6

Первоначальная регулировка фокуса на конфокальном микроскопе проводилась с использованием света лазера с длиной волны 633 нм, как наименее доступной энергии. Для изучения явления увеличения яркости красителя под действием светового излучения клетки окрашивали красителем по описанной выше методике. Световое воздействие производилось с той же интенсивностью лазера, которая необходима для получения изображения с адекватным

контрастом. Для АТР **26** эта мощность составила 0,4% для лазера 405 нм и 12% для лазера 488. Изображения были получены в лямбда-режиме в течение 70 секунд, при этом было снято 20 кадров. Спектры флуоресценции были извлечены из 5 самых ярких точек в ячейке, усреднены и интегрированы.

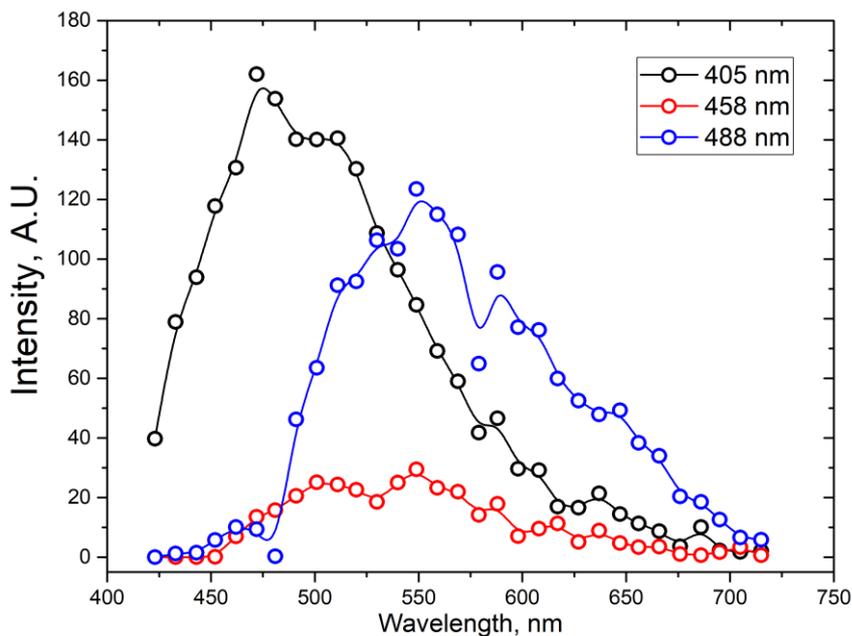


Рис. 1. Спектры флуоресценции соединения **26** извлеченные из лямбда-изображений при различных длинах волн возбуждения

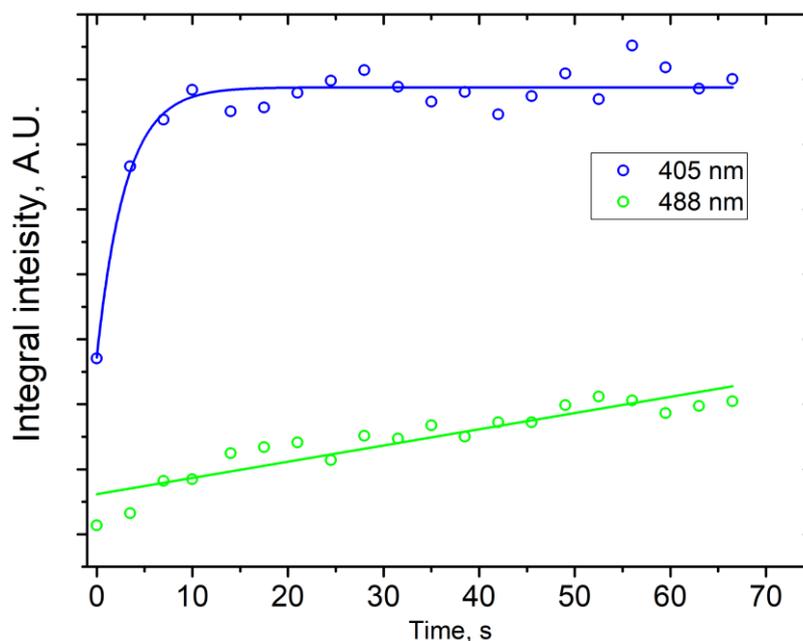


Рис.2. Изменение интегральной интенсивности в клетках, меченных соединением **26** во времени.

Для раздела 2.3.3

Для изучения явления уменьшения яркости красителя под действием светового излучения (фотообесцвечивание) клетки окрашивали красителем по описанной выше методике. Световое воздействие производилось с той же интенсивностью лазера, которая необходима для получения изображения с адекватным контрастом. Без изменения интенсивности лазера серия изображений записывалась последовательно в течение 30 секунд. Затем по изображениям определяли интегральную интенсивность флуоресценции и строили графики. Изображения были обработаны с помощью программного обеспечения LSM Image Browser, ImageJ, GIMP и Origin Lab 2020.

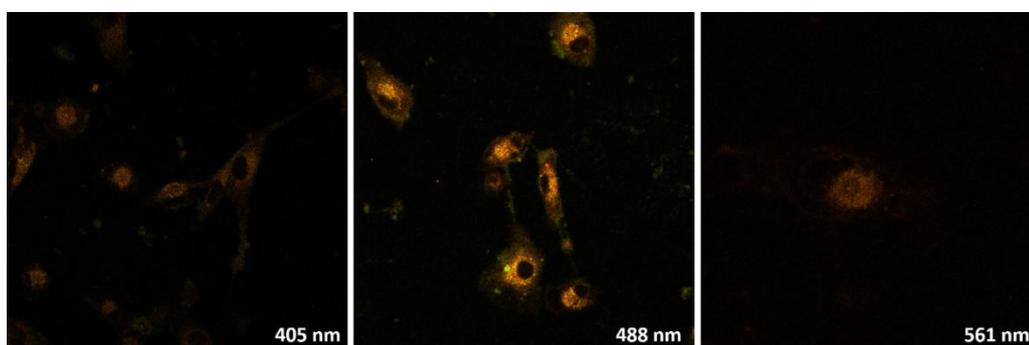


Рис. 3. Изображения клеток MIA PaCa-2, окрашенных веществом **36**, полученные с помощью конфокального микроскопа в лямбда-режиме при возбуждении лазером с длинами волн 405, 488 и 561 нм.

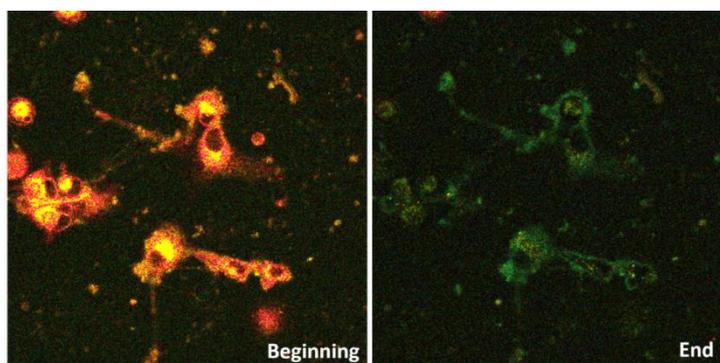


Рис. 4. Изображения клеток Vero, окрашенных веществом **33**, полученные в самом начале исследования и после тридцати секунд наблюдения. Изображения получали в лямбда-режиме конфокального микроскопа при возбуждении лазером с длиной волны 488 нм.

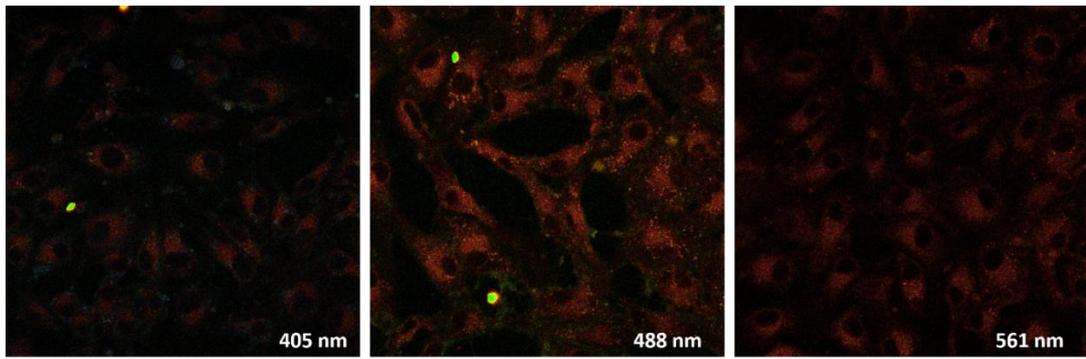


Рис. 5. Изображения клеток Vero, окрашенных веществом **3к**, получены с помощью конфокального микроскопа в лямбда-режиме при возбуждении лазером с длинами волн 405, 488 и 561 нм.

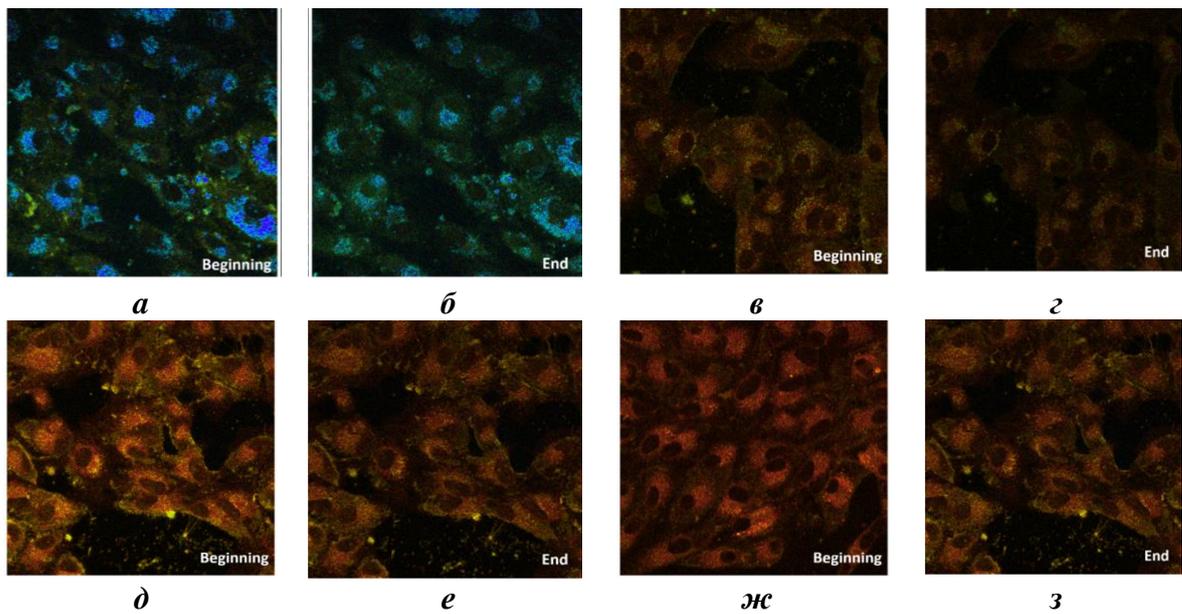


Рис. 6. Изображения клеток Vero, окрашенных веществом АТТ **3п**, полученные (*а, в, д, ж*) в самом начале исследования и (*б, г, е, з*) после тридцати секунд наблюдения. Изображения КЛСМ при возбуждении лазером с длиной волны 405 нм (*а, б*), 488 нм (*в, г*), 514 нм (*д, е*) и 561 нм (*ж, з*).

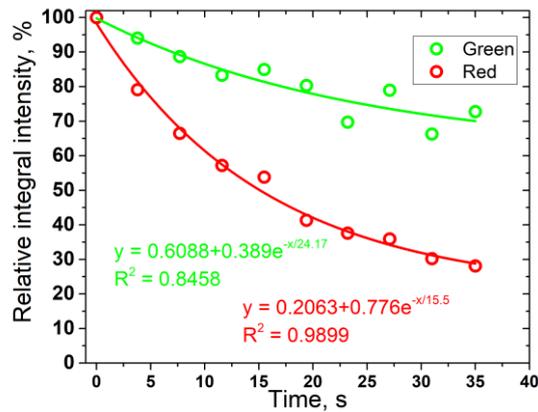


Рис. 7. График изменения интегральной интенсивности флуоресценции АТТ **3к**, накопленного в разных частях клетки при микроскопическом наблюдении. Для наглядности данные аппроксимированы функцией экспоненциального затухания.

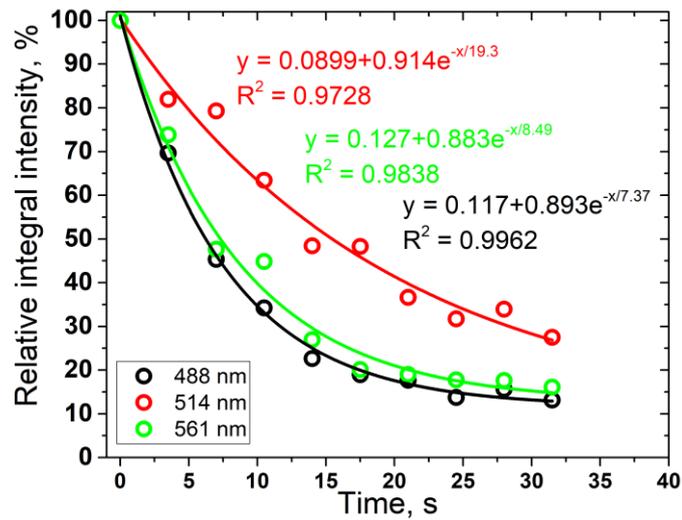


Рис.8. График изменения интегральной интенсивности флуоресценции АТТ **3a** при микроскопическом наблюдении. Для наглядности данные аппроксимированы функцией экспоненциального затухания.

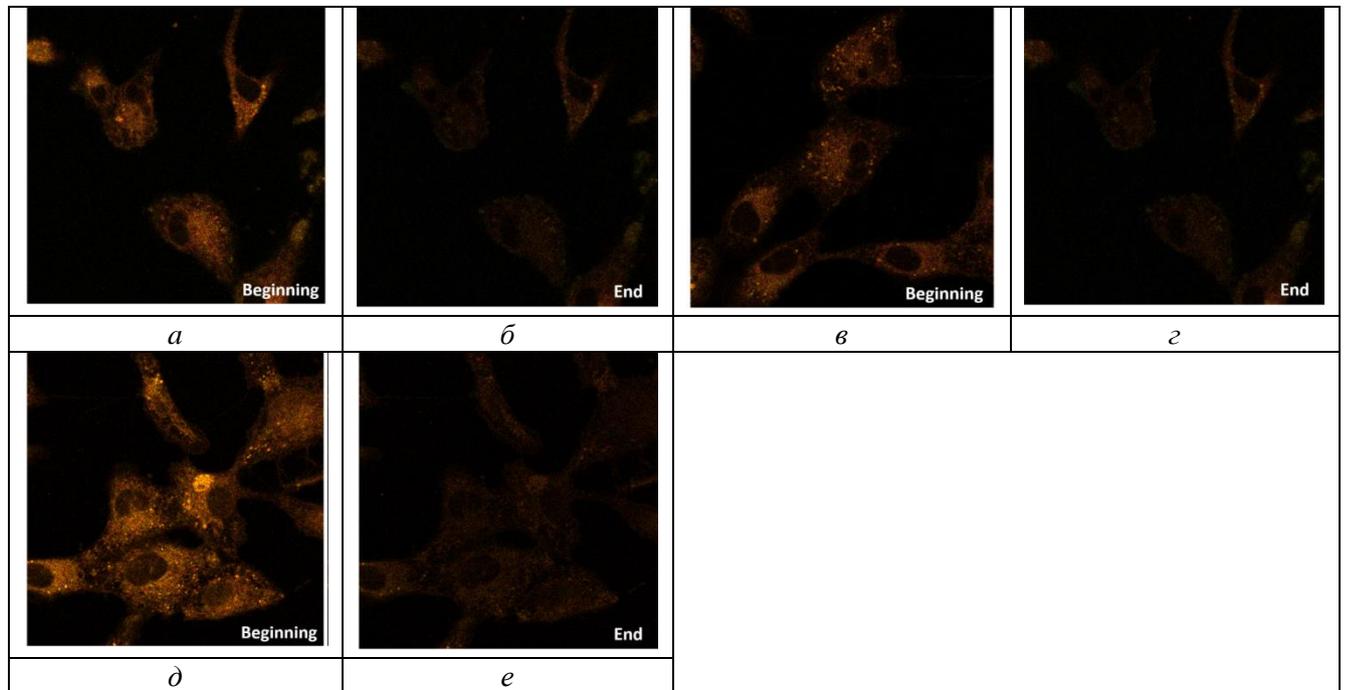


Рис. 9. Изображения клеток Vero, окрашенных веществом АТТ **3a**, полученные (а, в, д) в самом начале исследования и (б, г, е) после тридцати секунд наблюдения; Изображения получали в лямбда-режиме конфокального микроскопа при возбуждении лазером с длиной волны 405 нм (а, б), 488 нм (в, г), 561 нм (д, е).

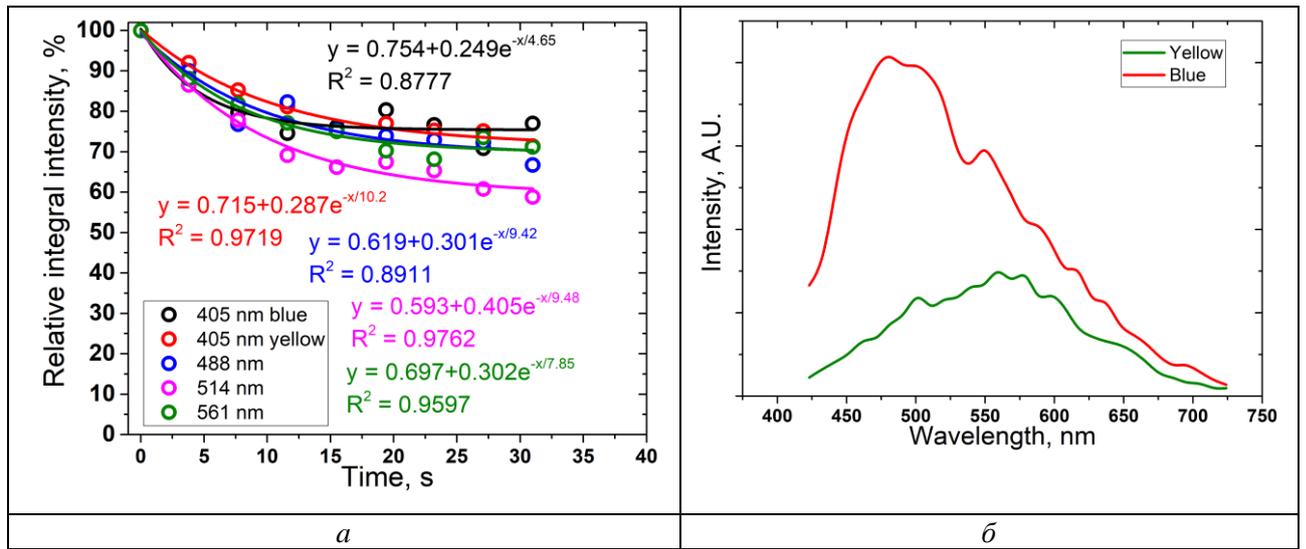


Рис. 10. (а) График изменения интегральной интенсивности флуоресценции АТТ **Зп** при микроскопическом наблюдении. Для наглядности данные аппроксимируются экспоненциальной функцией затухания (б) Спектр флуоресценции АТТ **Зп**, записанный при возбуждении лазером с длиной волны 405 нм в двух разных частях клетки.

ПРИЛОЖЕНИЕ 4. МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Масс-спектры высокого разрешения были получены с использованием системы высокоэффективной жидкостной хроматографии Agilent 1290 Infinity II, оснащенной УФ-диодно-матричным детектором и tandemным квадрупольным времяпролетным (Q-TOF) точным масс-детектором Agilent 6545 Q-TOF LC-MS (Agilent Technologies Inc., Санта-Клара, Калифорния, США). Прибор Q-TOF работал с электроспреем в качестве источника ионов в режиме положительных ионов. Анализ веществ проводили с использованием обращенно-фазовой колонки Zorbax Eclipse Plus C18 RRHD 2,1 мм × 50 мм × 1,8 мкм (959757-902, Agilent Technologies) с дополнительной защитной колонкой 5 мм (821725-901, Agilent Technologies). Подвижная фаза была приготовлена из 0,1% водной муравьиной кислоты (растворитель А) и 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле (растворитель В). Применяли градиент от 5% растворителя В до 100% растворителя В за 5 минут со скоростью потока 0,4 мл/мин. Детектор с УФ-диодной матрицей, оснащенный картриджной ячейкой InfinityLab Max-Light, 60 мм (объем 4 мкл). Детектор работал в диапазоне длин волн 210-640 нм.

Фотохимическая реакция АТФ под УФ-излучением в растворе с участием CCl_3 группы и образование соответствующих хлорангидридов (Рис. 1-6) изучалась методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием УФ диодно-матричного детектора (УФ) и масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS) на примерах соединений **2а**, **2б** и **2в**. Детектор и спектрометр были подключены последовательно. В этом случае соединения, покидая хроматографическую колонку, сначала попадали в УФ-детектор, а затем в масс-спектрометр.

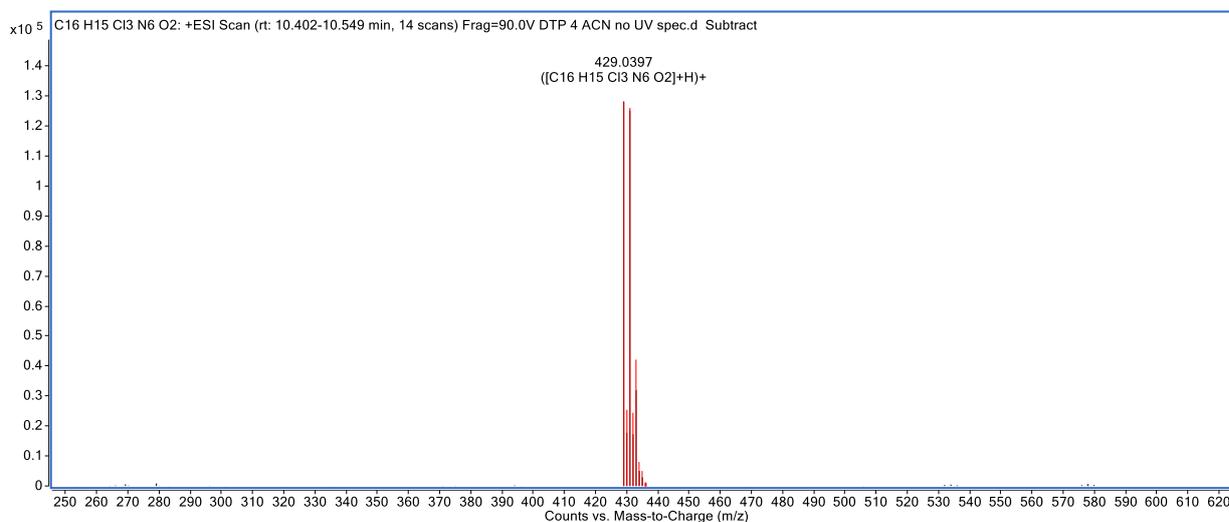


Рис. 1. Масс спектр АТФ **2в** (в MeCN) с выключенным УФ-детектором.

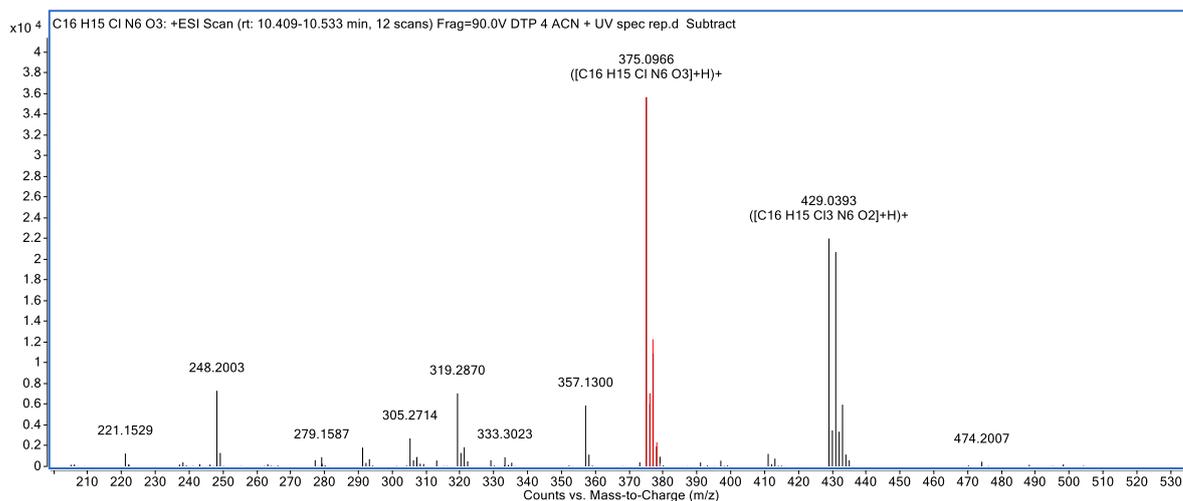


Рис. 2. Масс спектр АТП **2в** (в MeCN) после облучения в УФ-детекторе.

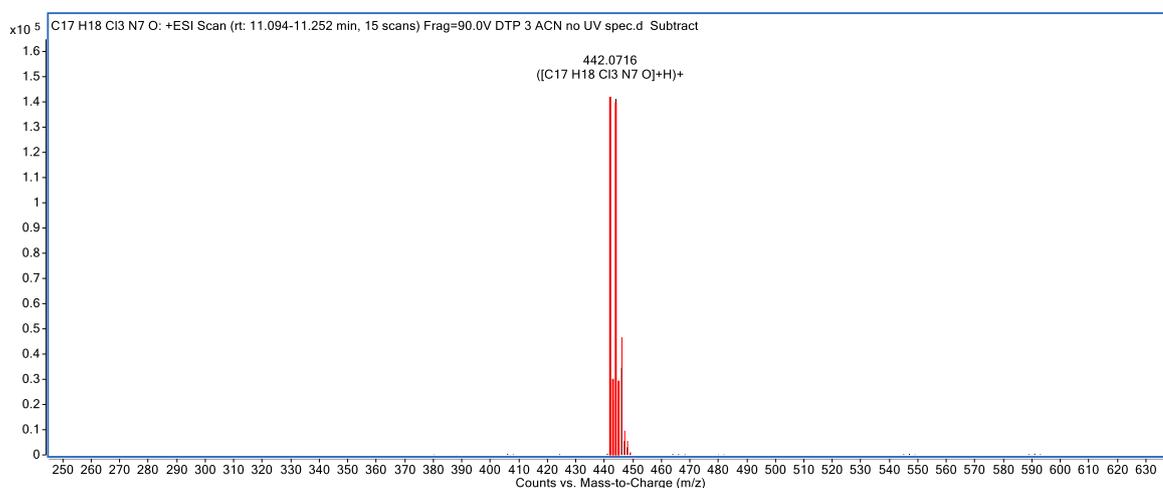


Рис. 3. Масс спектр АТП **2б** (в MeCN) с выключенным УФ-детектором.

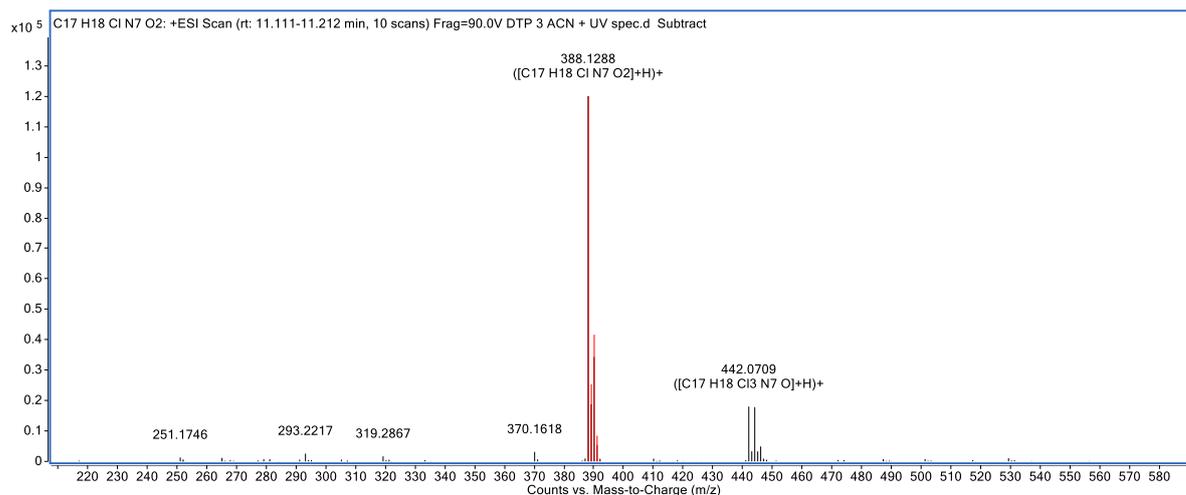


Рис. 4. Масс спектр АТП **2б** (в MeCN) после облучения в УФ-детекторе.

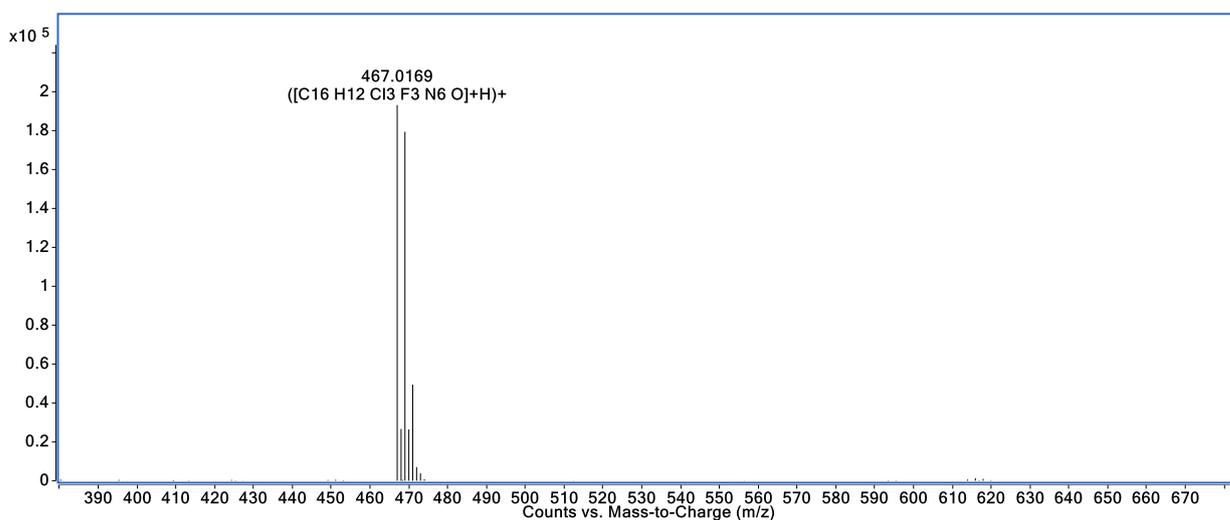


Рис. 5. Масс спектр АТП **2a** (в MeCN) с выключенным УФ-детектором.

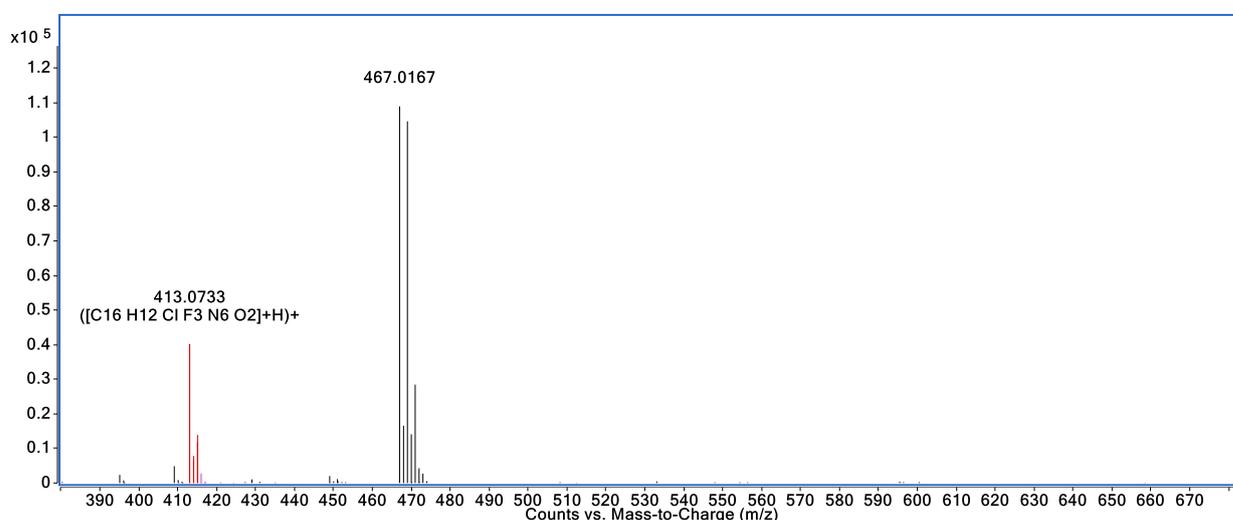


Рис. 6. Масс спектр АТП **2a** (в MeCN) после облучения в УФ-детекторе.

АТП **2b** исследовали аналогично предыдущим экспериментам HPLC/MS в растворе метанола с УФ-детектором и без него. Хроматографическое разделение проводили аналогично предыдущему градиентному режиму, используя метанол вместо ацетонитрила в качестве органического растворителя. Градиентная программа: исходная смесь 5% метанола - 95% воды изменяется линейно в течение 15 минут до 100% метанола, выдержка 100% метанола в течение 2 минут. Когда УФ-детектор выключен, записывается только спектр исходного материала.

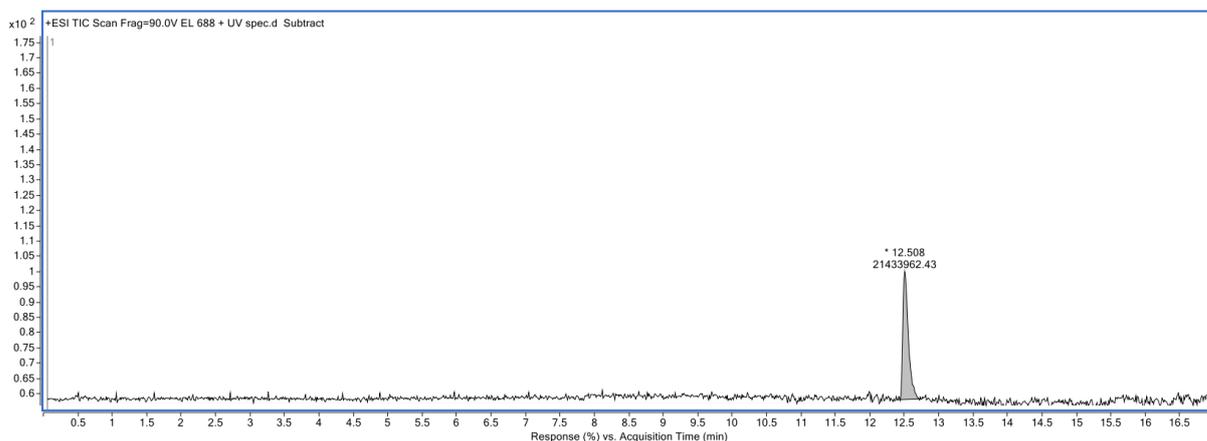


Рис. 7. Хроматограмма ионного потока для АТП **2в** в метаноле.

При УФ-облучении наряду с исходным материалом было обнаружено несколько продуктов реакции (Рис. 8). Судя по расположению хроматографических пиков исходного материала до и после реакции, его содержание уменьшилось примерно в 5 раз.

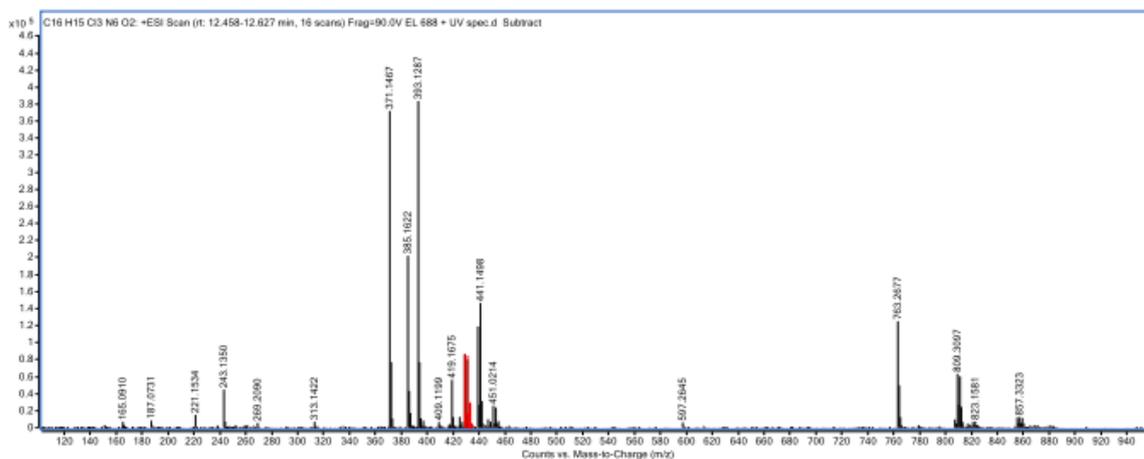


Рис. 8. Масс спектр смеси АТП **2в** в MeOH после УФ-облучения. Красным цветом обозначено исходное соединение. Сигнал, соответствующий хлорангидриду ($[M+H]^+ = 375$) отсутствует.

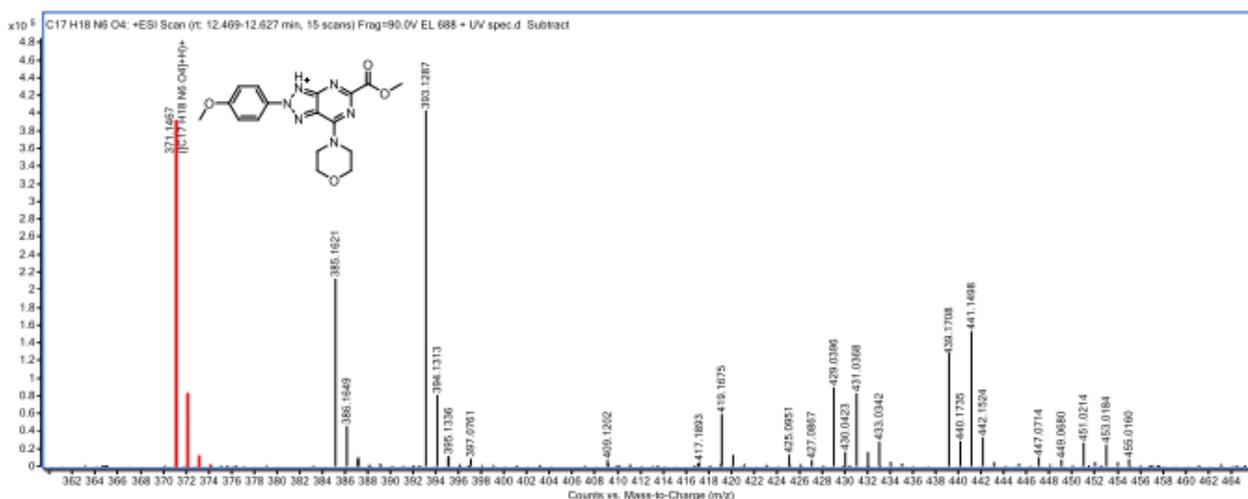


Рис. 9. Фрагмент спектра Рис. 8. Наиболее вероятным продуктом является метиловый эфир **16** ($[M + H]^+ = 371$, $[M + Na]^+ = 393$) (выделен красным).

Структура подтверждена спектрами МС² (CID) при энергиях столкновения 20, 40 и 50 эВ.

Реакцию соединения **2в** с S- и N-нуклеофилами изучали методом HRMS путем прямого ввода реагентов в растворителе, подаваемом насосом хроматографа со скоростью 0,4 мл / мин через капилляр, в проточную кювету УФ-детектора, соединенную последовательно с масс-спектрометром. Исследование проводилось как при включенной, так и при выключенной лампе УФ-детектора. Первоначально в качестве растворителя для подачи компонентов в детектор использовался ацетонитрил, а затем, в конечном варианте, смесь 95% ацетонитрила и 5% воды. Смеси АТП **2в** с избытком ацетилцистеина, этилового эфира глицина и морфолина готовили путем введения компонентов в ацетонитрил в концентрации, необходимой для масс-спектрометрического анализа. Этиловый эфир глицина был доступен в виде соли (HCl), и к нему добавляли триэтиламин. Реакцию с морфолином в ацетонитриле наблюдали только под лампой УФ детектора.

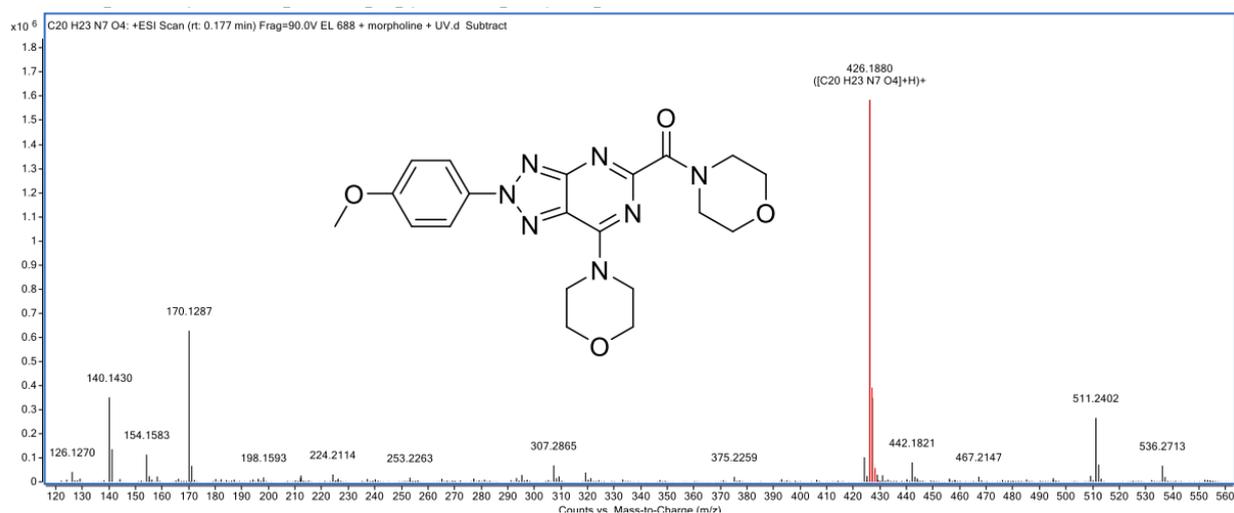


Рис. 10. Масс-спектр смеси АТП **2в** с морфолином в MeCN после УФ-облучения.

Под действием УФ-излучения масс-спектр смеси показал наличие 2*H*-1,2,3]-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5-ил)(морфолино)метанона **17** (красный цвет):

Спектры ранее полученных метилового эфира **16** и производного морфолина **17** подобны и различаются только природой заместителя, что свидетельствует о наличии одинаковой гетероциклической структуры. Структура продукта **17** подтверждается спектрами, полученными в условиях CID при различных энергиях столкновения.

Образование продуктов реакции АТП **2в** с ацетилцистеином и этилглициновым эфиром также было зарегистрировано.

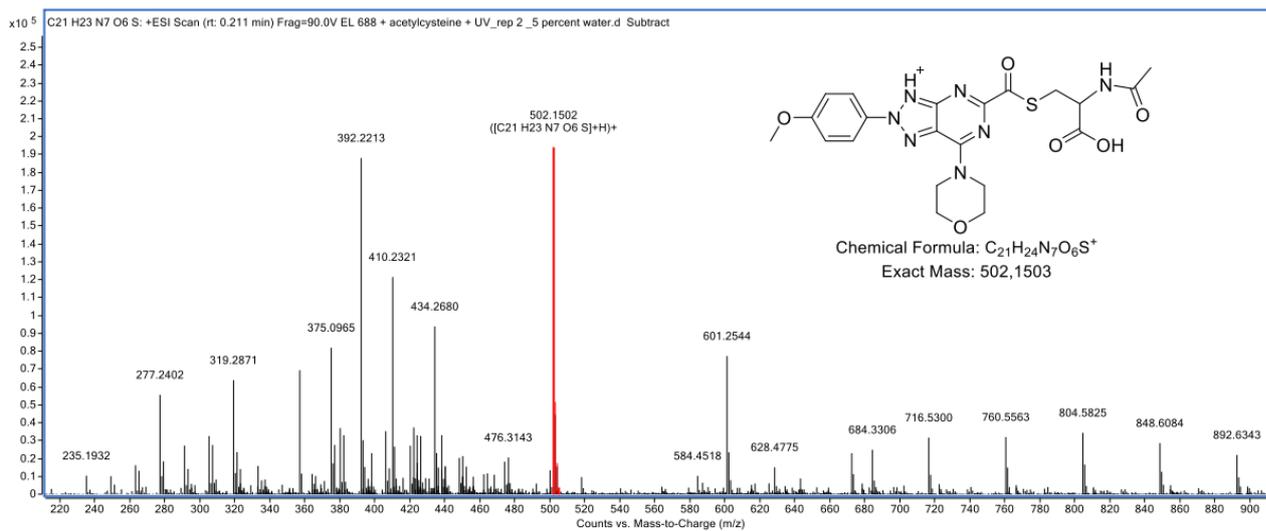


Рис. 11. Масс-спектр смеси АТП **2в** и ацетилцистеина в MeCN после УФ-облучения.

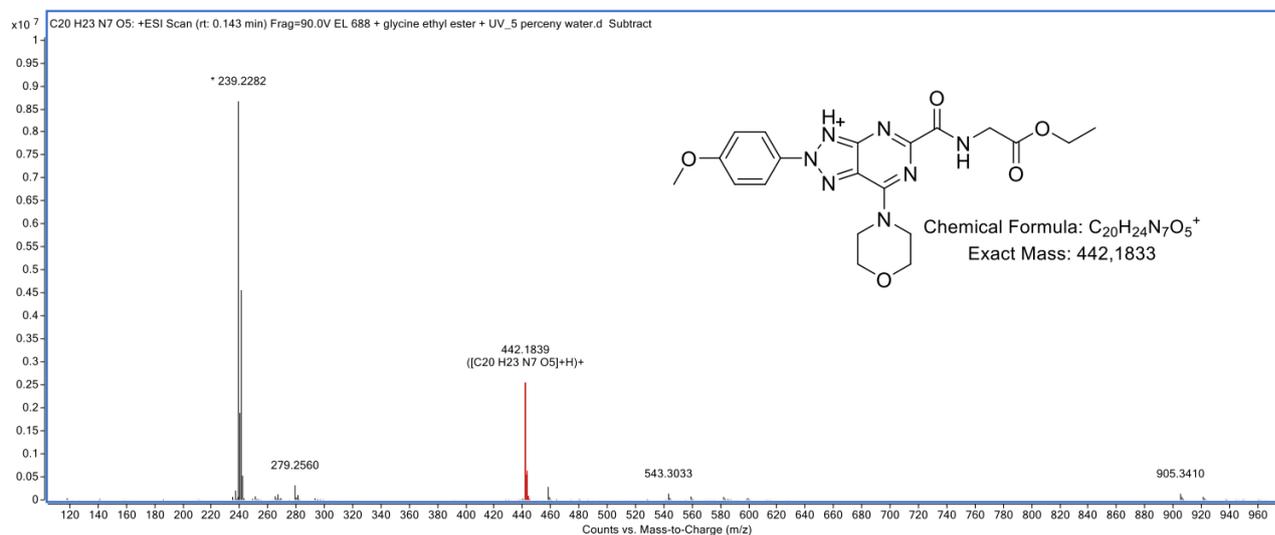


Рис. 12. Масс-спектр смеси АТП **2в** и этилового эфира глицина в MeCN после УФ-облучения.