

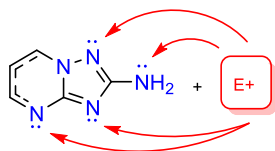
Реакционная способность 2-амино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]-пиримидинов с различной насыщенностью пиримидинового цикла по отношению к электрофилам

Александр В. Астахов¹, Андрей Н. Соколов¹, Дмитрий А. Пятаков¹, Светлана В. Шишкина², **Олег В. Шишкин**², Виктор М. Чернышев^{1*}

¹ Южно-Российский государственный политехнический университет (НПИ) им. М. И. Платова, ул. Просвещения, 132, Новочеркасск 346428, Россия; e-mail: chern13@yandex.ru

² НТК "Институт монокристаллов" НАН Украины, пр. Ленина, 60, Харьков 61001, Украина; e-mail:

Поступило 23.10.2015
Принято 24.11.2015



Global and local reactivities are evaluated by calculated reactivity indices, transition state energies, and experimental study of alkylation

На основе расчетных данных (индексы реакционной способности и энергии переходных состояний модельной реакции S_N2 алкилирования хлорметаном, DFT B3LYP/6-311++G(2d,2p)), а также экспериментальным путем (алкилирование бензилбромидом) исследовано влияние насыщенности пиримидинового цикла 2-амино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов на реакционную способность этих соединений как полифункциональных N-нуклеофилов. Показано, что глобальная нуклеофильность частично гидрированных аминотриазолопиримидинов существенно выше, чем ароматических. Наиболее вероятными центрами атаки электрофила в частично гидрированных аминотриазолопиримидинах являются атомы N-1, N-3 и аминогруппа, при этом с увеличением жесткости электрофила увеличивается вероятность атаки атома N-3. В ароматических аминотриазолопиримидинах нуклеофильность аминогруппы и атома N-1 существенно понижена, наиболее вероятными центрами атаки жестких электрофилов являются атомы N-3 и N-4.

Ключевые слова: 2-амино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидины, алкилирование, нуклеофильность, реакционная способность, селективность.

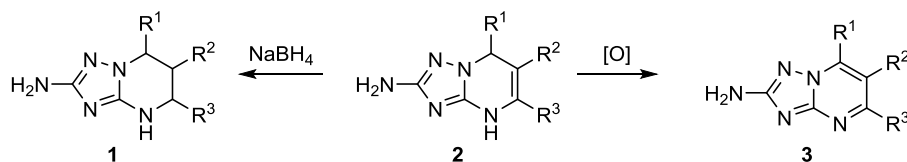
[1,2,4]Триазоло[1,5-*a*]пиримидины являются аналогами пуриновых оснований и обладают широким спектром биологической активности, что обусловило применение этих соединений в агрохимии и медицине.^{1,2} Например, сульфонамидные гербициды флуметсулам и метосулам используются в сельском хозяйстве уже около 20 лет,^{2a,b} а в последние годы на агрохимический рынок выведены новый фунгицид аметоктрадин (Initium)^{2c,d} и гербицид пироксулам.^{2e} Еще с 1960 г. в медицине применяется коронарный вазодилатор трапидил,^{1a} а недавно новый потенциальный препарат для лечения гепатита С филибувир прошел II стадию клинических испытаний.^{1c} Соединения, содержащие фрагмент [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидина, также проявляют противораковую,³ противомаларийную,^{4a} антилейшманиальную,^{4b,c} антибактериальную,⁵ противовирусную,⁶ включая ВИЧ^{6a,b} и вирус гепатита,^{1c,6c} противовоспалительную⁷ и гипогликемическую⁸ активность.

Недавно в качестве перспективных реагентов для синтеза замещенных триазолопиримидинов^{6d,9} и их

полициклических производных¹⁰ были предложены 2-аминозамещенные триазолопиримидины **1–3** с различной насыщенностью пиримидинового фрагмента (схема 1). Соединения **1–3** получают на основе реакций конденсации 3,5-диамино-1,2,4-триазола с разнообразными биелектрофилами,^{1a,11} а различная насыщенность пиримидинового фрагмента достигается с помощью реакций окисления или гидрирования легкодоступных дигидропроизводных **2**.^{6d,9,11}

Соединения **1–3** могут вступать в реакции с электрофилами с участием как аминогруппы, так и атомов азота триазольного и пиримидинового циклов.^{9,10} При этом реакционная способность аминотриазолопиримидинов **1–3**, а также получаемых на их основе соединений, в значительной степени зависит от насыщенности пиримидинового фрагмента.¹⁰ Однако систематически влияние насыщенности пиримидинового фрагмента на реакционную способность 2-амино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов до сих пор не изучалось. Поэтому в настоящей работе с помощью

Схема 1



теоретических и экспериментальных методов нами исследовано влияние насыщенности пиримидинового фрагмента на реакционную способность соединений **1–3** как полифункциональных *N*-нуклеофилов по отношению к электрофильным реагентам.

Теоретическое исследование реакционной способности. В качестве модельных молекул для теоретической оценки реакционной способности использованы 2-амино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидины **1a**, **2a**, **3a** (рис. 1).

Для оценки глобальной реакционной способности соединений **1a**, **2a**, **3a** рассчитаны так называемые статические индексы реакционной способности (ИРС):^{12–16} электронный химический потенциал μ (отрицательная величина электроотрицательности χ),^{12a} химическая жесткость η ,^{12b} глобальная мягкость S ,^{12c} а также индексы нуклеофильности Nu .^{13a,b}

Электронный химический потенциал, химическая жесткость и глобальная мягкость рассчитаны на основе энергий граничных молекулярных орбиталей (уравнения (1)–(3)):¹⁵

$$\mu = -\chi = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(r)} = -\frac{(I + A)}{2} \approx \frac{\varepsilon_{\text{LUMO}} + \varepsilon_{\text{HOMO}}}{2}, \quad (1)$$

$$\eta = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{v(r)} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_{v(r)} = -\frac{(I - A)}{2} \approx \frac{\varepsilon_{\text{LUMO}} - \varepsilon_{\text{HOMO}}}{2}, \quad (2)$$

$$S = \left(\frac{\partial N}{\partial \mu} \right)_{v(r)} = \frac{1}{2\eta} = \frac{1}{I - A} \approx \frac{1}{\varepsilon_{\text{LUMO}} - \varepsilon_{\text{HOMO}}}, \quad (3)$$

где $I = -\varepsilon_{\text{HOMO}}$ – первый потенциал ионизации, $A = -\varepsilon_{\text{LUMO}}$ – сродство к электрону; $v(r)$ – внутренний потенциал *N*-электронной системы с полной энергией E ; $\varepsilon_{\text{HOMO}}$ и $\varepsilon_{\text{LUMO}}$ – энергии ВЗМО и НСМО соответственно.

Глобальные индексы нуклеофильности Nu вычислены тремя различными методами. В соответствии с первым методом, индекс $Nu^{(1)}$ рассчитан как обратное значение глобального индекса электрофильности ω ^{13a} по уравнениям (4) и (5):

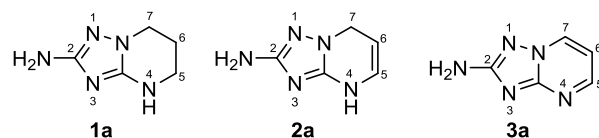
$$Nu^{(1)} = \frac{1}{\omega}, \quad (4)$$

$$\text{где } \omega = \frac{\mu^2}{2\eta}. \quad (5)$$

Согласно второму методу, индекс $Nu^{(2)}$ вычислен как обратное значение силы электронодонорности ω^{-13b} по уравнениям (6) и (7):

$$Nu^{(2)} = \frac{1}{\omega^-}, \quad (6)$$

$$\text{где } \omega^- = \frac{I^2}{2(I - A)} \approx \frac{(\varepsilon_{\text{HOMO}})^2}{2(\varepsilon_{\text{LUMO}} - \varepsilon_{\text{HOMO}})}. \quad (7)$$

Рисунок 1. Структуры модельных 2-амино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов **1a**, **2a**, **3a**.

Индекс $Nu^{(3)}$ определяется как отрицательное значение внутреннего потенциала ионизации,^{16a} который вычисляли на основе энергий ВЗМО относительно тетрацианоэтилена (ТСЕ)^{16b} по уравнению (8):

$$Nu^{(3)} = \varepsilon_{\text{НОМО}} - \varepsilon_{\text{НОМО}}(\text{ТСЕ}). \quad (8)$$

В соответствии с большинством ИРС, глобальная нуклеофильность аминотриазолопиримидинов должна возрастать с увеличением степени насыщенности пиримидинового цикла (табл. 1). Значительное увеличение нуклеофильности наблюдается при переходе от ароматического соединения **3a** к дигидропроизводному **2a**, тогда как нуклеофильность соединений **1a** и **2a** довольно близка (табл. 1). Полярность среды существенно не влияет на глобальную нуклеофильность этих соединений.

В качестве локальных статических ИРС, которые отражают позиционную селективность в предреакционных условиях, использованы функции Фукуи $f(r)$ ^{13,14} и рассчитанные на их основе локальные нуклеофильности $Nu_k^{(i)}$, а также молекулярный электростатический потенциал (МЭСП).¹⁷

Функции Фукуи $f(r)$ определяются как производные электронной плотности $\rho(r)$ от количества электронов в молекуле при постоянном внутреннем потенциале:¹⁴

$$f(r) = \left(\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right)_{v(r)}. \quad (9)$$

Для оценки позиционной селективности при атаке электрофила используют величины f_k^- , рассчитываемые по уравнению (10):

$$f_k^- = \rho_k(N) - \rho_k(N - 1), \quad (10)$$

где $\rho_k(N)$ и $\rho_k(N - 1)$ – электронная плотность на атоме k в молекулах, содержащих N (основное состояние) и $N - 1$ (катионная форма) электронов соответственно.¹⁴ Электронную плотность рассчитывали на основе анализа заселенностей натуральных орбиталей.¹⁸

Функции Фукуи $f(r)$ отражают реакционную способность молекул в орбитально контролируемых взаимодействиях.^{13,14} Согласно полученным данным (табл. 2), в соединениях **1–3a** наибольшей нуклеофильностью по отношению к мягким электрофилам должны обла-

Таблица 1. Глобальные ИРС* соединений **1a**, **2a**, **3a**, рассчитанные в приближении DFT B3LYP/6-311++G(2d,2p) в газовой фазе и водном растворе

ИРС	Газовая фаза			Водный раствор		
	1a	2a	3a	1a	2a	3a
ϵ_{HOMO} , эВ	-5.480	-5.551	-6.539	-5.769	-5.697	-6.653
ϵ_{LUMO} , эВ	-0.491	-0.456	-1.896	-0.227	-0.290	-1.944
μ , а. е.	-0.110	-0.110	-0.155	-0.110	-0.110	-0.158
η , а. е.	0.092	0.094	0.085	0.102	0.099	0.087
S , а. е. ⁻¹	5.454	5.341	5.861	4.911	5.033	5.779
$Nu^{(1)}$, а. е. ⁻¹	15.23	15.37	7.10	16.78	16.42	6.94
$Nu^{(2)}$, а. е. ⁻¹	9.04	9.00	5.91	9.06	9.07	5.79
$Nu^{(3)}$, эВ	4.02	3.94	2.96	3.73	3.80	2.84

* Энергия ВЗМО тетрацианоэтилена рассчитана в приближении DFT B3LYP/6-311++G(2d,2p) (-9.496 эВ).

дать атом N-1 и аминогруппа, а в соединениях **1a** и **2a** также атом N-4. При переходе от неполярной среды (вакуум) к полярному растворителю (вода) происходит увеличение реакционной способности атома N-1, тогда как реакционная способность аминогруппы в соединениях **1a** и **2a** снижается, а в соединении **3a**, напротив, возрастает. Также в водном растворе несколько повышена относительная нуклеофильность атома N-4 в молекулах **1a** и **2a**.

Для предсказания позиционной селективности молекул в реакциях с жесткими электрофилами часто применяется молекулярный электростатический потенциал.¹⁷ В качестве дескрипторов локальной реакционной способности используются наиболее отрицательные значения электростатического потенциала V_{min} вблизи соответствующих атомов (рис. 2).¹⁹

Согласно полученным значениям V_{min} , наиболее вероятными центрами атаки жестких электрофилов в молекулах **1a** и **2a** являются атомы N-1 и N-3, тогда как в молекуле **3a** – атомы N-3 и N-4. В молекулах **1a** и **2a**

также весьма высока вероятность атаки электрофила по аминогруппе, тогда как в молекуле **3a** реакционная способность аминогруппы по отношению к жестким электрофилам существенно снижена (рис. 2).

Следует отметить, что статические ИРС отражают реакционную способность лишь в предреакционных условиях, т. е. позиционную вероятность начала орбитального или электростатического взаимодействия с электрофилом. Часто используемым критерием оценки реакционной способности, позволяющим получать результаты в большей степени приближенные к экспериментальным данным, являются энергии переходных состояний модельных реакций. Важной реакцией для модификации аминотриазолопиримидинов и их производных является N-алкилирование алкилгалогенидами.^{1a,9b,c} N-Алкилирование также служит ключевой стадией при получении некоторых поликонденсированных производных триазолопиримидинов,^{10a-c} поэтому нами в качестве модельной реакции выбрано алкилирование соединений **1a**, **2a**, **3a** хлорметаном и расчи-

Таблица 2. Функции Фукуи f_k^- для электрофильной атаки и локальные нуклеофильности* $Nu_k^{(i)}$ соединений **1a**, **2a**, **3a**, рассчитанные в приближении DFT B3LYP/6-311++G(2d,2p) в газовой фазе и водном растворе

Реакционный центр (<i>k</i>)	Газовая фаза			Водный раствор				
	f_k^-	$Nu_k^{(1)}$, а. е. ⁻¹	$Nu_k^{(2)}$, а. е. ⁻¹	$Nu_k^{(3)}$, эВ	f_k^-	$Nu_k^{(1)}$, а. е. ⁻¹	$Nu_k^{(2)}$, а. е. ⁻¹	$Nu_k^{(3)}$, эВ
Соединение 1a								
N-1	0.225	3.43	2.03	0.90	0.239	4.01	2.17	0.89
NH ₂	0.162	2.47	1.46	0.65	0.147	2.47	1.33	0.55
N-3	0.059	0.90	0.53	0.24	0.069	1.16	0.63	0.26
N-4	0.138	2.10	1.25	0.55	0.156	2.62	1.41	0.58
Соединение 2a								
N-1	0.181	2.78	1.63	0.71	0.173	2.84	1.57	0.66
NH ₂	0.127	1.95	1.14	0.50	0.089	1.46	0.81	0.34
N-3	0.062	0.95	0.56	0.24	0.064	1.05	0.58	0.24
N-4	0.128	1.97	1.15	0.50	0.160	2.63	1.45	0.61
Соединение 3a								
N-1	0.158	1.12	0.93	0.47	0.187	1.30	1.08	0.53
NH ₂	0.252	1.79	1.49	0.75	0.280	1.94	1.62	0.80
N-3	0.087	0.62	0.51	0.26	0.090	0.62	0.52	0.26
N-4	0.048	0.34	0.28	0.14	0.040	0.28	0.23	0.11

* Локальные нуклеофильности рассчитывали по уравнению $Nu_k^{(i)} = Nu_k^{(i)} \cdot f_k^-$.

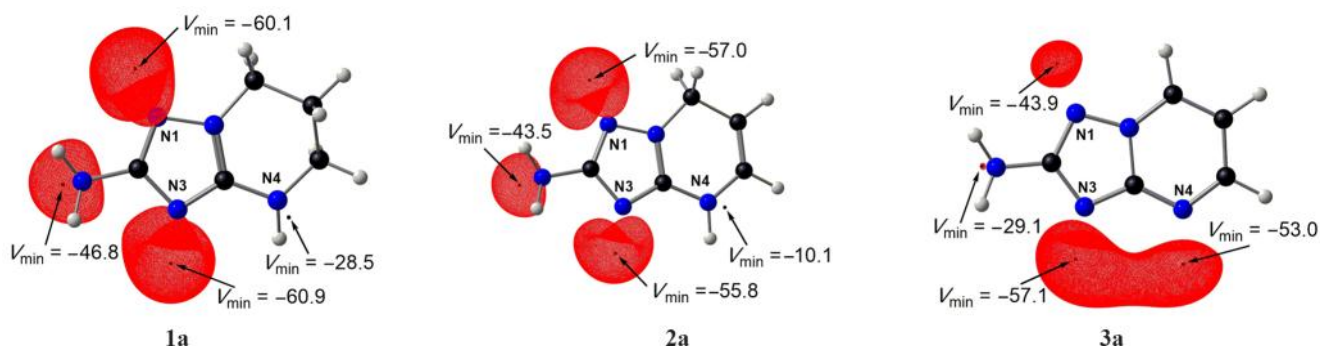


Рисунок 2. Изоповерхности (-29 ккал/моль) МЭСП молекул **1a**, **2a**, **3a** в приближении DFT B3LYP/6-311++G(2d,2p) в газовой фазе. Черными точками показаны положения V_{\min} (ккал/моль).

таны энергии переходных состояний и соответствующие константы скорости при S_N2 атаке хлорметана по различным атомам азота (рис. 3).

Константы скорости рассчитывали с использованием теории переходного состояния²⁰ по уравнению (11), где k_B – постоянная Больцмана, h – постоянная Планка, ΔS^\ddagger – энтропия активации, ΔH^\ddagger – энтальпия активации, ΔG^\ddagger – свободная энергия Гиббса активации, R – универсальная газовая постоянная.

$$k = \frac{k_B \cdot T}{h} \cdot \exp\left(-\frac{\Delta G^\ddagger}{R \cdot T}\right) = \frac{k_B \cdot T}{h} \cdot \exp\left(\frac{\Delta S^\ddagger}{R}\right) \cdot \exp\left(-\frac{\Delta H^\ddagger}{R \cdot T}\right) \quad (11)$$

Результаты расчета констант скорости показывают (рис. 3), что при алкилировании соединений **1a** и **2a** продукты алкилирования по атомам N-1 и N-3 должны быть преобладающими. Кроме того, из-за относительно высоких значений констант скорости алкилирования аминогруппы следует ожидать образования алкиламинопроизводных, причем для соединения **2a** рассчитанная скорость алкилирования по аминогруппе лишь незначительно ниже, чем по атомам N-1 и N-3. Вероятность образования продуктов алкилирования по атому N-4 для соединений **1a** и **2a** крайне мала. Ароматические аминотриазолопиримидины должны существенно отличаться по реакционной способности

от частично гидрированных аналогов. Рассчитанные константы скорости метилирования соединения **3a** предсказывают наибольшую вероятность получения продуктов алкилирования по атомам N-3 и N-4, при этом выходы продуктов алкилирования по атому N-1 и аминогруппе должны быть очень малы.

Таким образом, реакционная способность 2-аминотриазолопиримидинов должна существенно зависеть от насыщенности пиримидинового цикла в этих молекулах. Следует отметить, что результаты оценки реакционной способности частично гидрированных аминотриазолопиримидинов, полученные на основе статических ИРС и энергий переходных состояний реакции S_N2 метилирования, в целом аналогичны результатам оценки реакционной способности 3,5-диамино-1H-1,2,4-триазолов.²¹ Ароматизация пиримидинового фрагмента должна приводить к резкому уменьшению реакционной способности аминогруппы в реакциях с алкилгалогенидами и другими жесткими электрофилами.

Следует отметить, что результаты расчетов во многом согласуются с имеющимися экспериментальными данными. Например, аминогруппа в ароматических аминотриазолопиримидинах сульфонируется арилсульфонилхлоридами лишь в жестких условиях и с низким выходом,^{9a} тогда как для дигидро- и тетрагидроаминотриазолопиримидинов эта реакция осуществляется очень легко.⁹

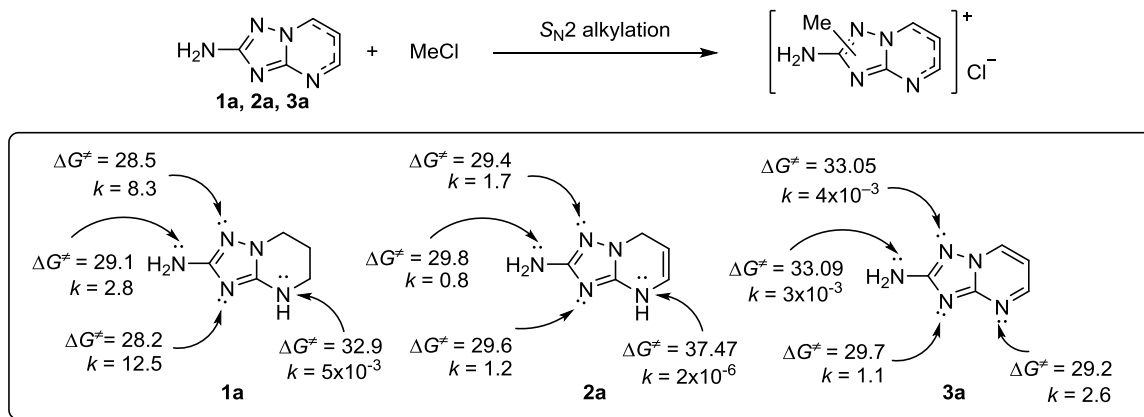
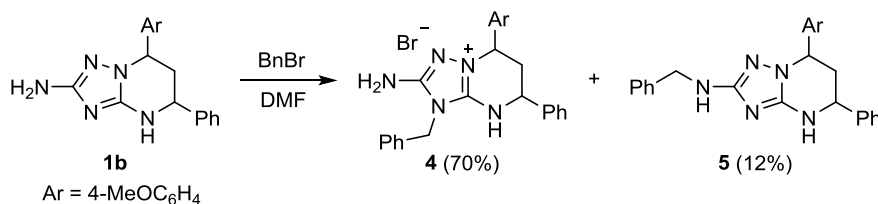


Рисунок 3. Свободные энергии Гиббса активации (ΔG^\ddagger , ккал/моль) и константы скорости ($k \cdot 10^9$, $\text{м}^3 \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$) модельных реакций S_N2 алкилирования хлорметаном соединений **1a**, **2a**, **3a** по различным реакционным центрам при 25 °C в водном растворе (приближение IEF-PCM) согласно DFT B3LYP/6-311++G(2d,2p).

Схема 2



Экспериментальное исследование реакции алкилирования. Учитывая важность реакции алкилирования для получения замещенных триазолопиримидинов и конденсированных гетероциклов,^{1a,9b,c} мы более детально рассмотрели реакционную способность аминотриазолопиримидинов на примере алкилирования бензилбромидом в отсутствие оснований, способствующих генерации N-анионов. Алкилирование тетрагидропроизводных **1** исследовалось нами ранее,^{9b} при этом было установлено, что реакция затрагивает как атом N-3 бициклической системы (продукт **4**), так и аминогруппу (продукт **5**) (схема 2). Продукт алкилирования по атому N-1 получен не был, что, по-видимому, связано со стерическими факторами, оказываемыми заместителем Ar в положении 7. Аналогичные результаты наблюдались при алкилировании структурных аналогов соединений **1** – 1-R-3,5-диамино-1,2,4-триазолов, для которых продукты алкилирования по атому азота гидразинового фрагмента удалось получить только при благоприятных стерических факторах.²¹

В результате реакции соединения **2b** с бензилбромидом в аналогичных условиях с последующим разделением продуктов с помощью колоночной хроматографии были получены соединения **6–8** (схема 3). Примечательно, что суммарный выход алкиламинопроизводных **7** и **8** превысил 50%, т. е. нуклеофильность аминогруппы в этой реакции оказывается выше, чем эндоциклических атомов азота. Получение соединения **8** говорит о том, что алкиламинопроизводные образуются в результате непосредственного алкилирования аминогруппы, а не путем возможной перегруппировки Димрота соединений **6** или их протонированных форм.

Алкилирование ароматических аминотриазолопиримидинов **3** исследовалось ранее: в результате нагре-

вания соединений **3** с алкилгалогенидами в уксусной кислоте или ДМФА были получены только триазолопиримидиниевые соли алкилированные по атому N-3.²² При воспроизведении описанной методики²² на примере бензилирования соединения **3b** в ДМФА нам также удалось выделить из реакционной смеси только продукт кватернизации с замещенным атомом N-3 – соединение **9** (схема 4). Однако хроматографически в реакционной смеси зафиксировано присутствие в следовых количествах соединения **10**, общий выход которого составил 1.5–2.5% по данным ГХМС. Таким образом, алкилирование ароматических аминотриазолопиримидинов **3** протекает селективно, выход продуктов алкилирования по аминогруппе, как и предсказывают результаты расчетов МЭСП (рис. 2) и констант скорости (рис. 3), оказывается существенно ниже, чем при алкилировании частично гидрированных аминотриазолопиримидинов **1** и **2**.

Отсутствие в значимых концентрациях продуктов кватернизации по атому N-4 связано, по-видимому, со стерическими препятствиями, оказываемыми заместителем в положении 5. Следует также отметить, что соединение **3b** реагирует с бензилбромидом существенно медленнее, чем частично гидрированные аминотриазолопиримидины **1b** и **2b**, что полностью согласуется с результатами расчетов глобальных индексов нуклеофильности (табл. 1). Поэтому алкилирование соединения **3b** пришлось проводить при более высокой температуре (120 °C), чем аналогичные реакции соединений **1b** и **2b** (80 °C).

Строение полученных алкилпроизводных **6–10** подтверждено спектральными данными, включая спектр НМВС соединений **6**, **8** и **9** (ключевые корреляции представлены на схемах 3 и 4). Кроме того,

Схема 3

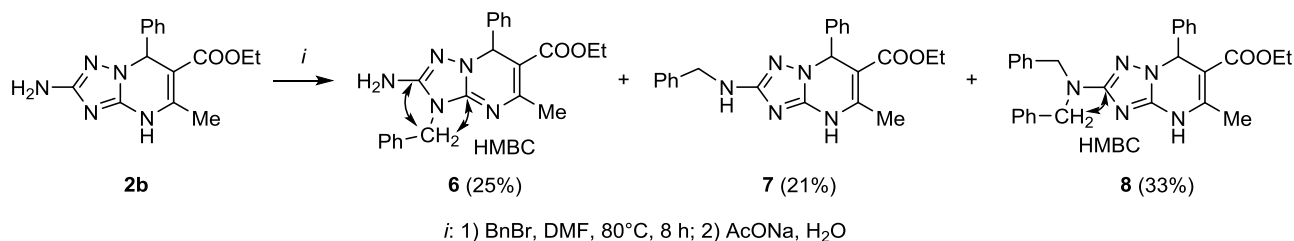


Схема 4

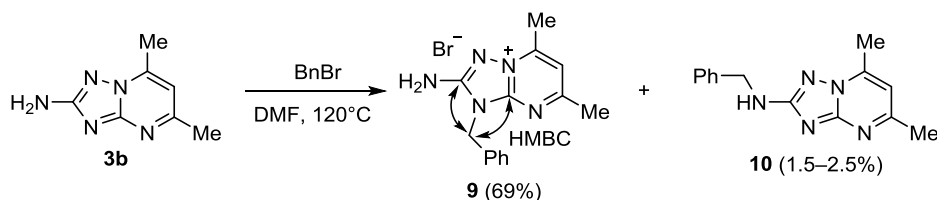
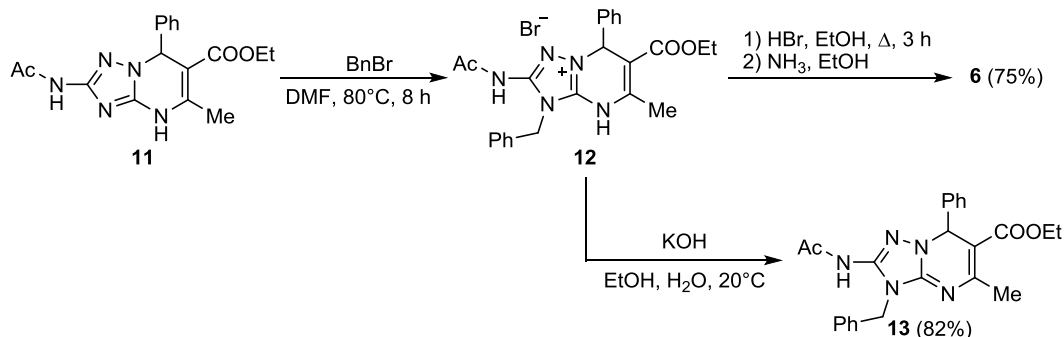


Схема 5



структура соединения **6** доказана встречным синтезом с применением метода, предложенного нами ранее для селективного синтеза 3-алкилпроизводных аминотриазолопиримидинов^{9b} и 1,4-дизамещенных 3-амино-1,2,4-триазолов,²¹ – алкилированием ацетилпроизводного **11** с последующим кислотным гидролизом соединения **12** (схема 5). Положение бензильной группы при атоме N-3 однозначно доказано РСА основания **13** (рис. 4), синтезированного действием раствора KOH на бромид **12** (схема 5).

Следует отметить, что анализ молекулярного строения соединения **13** показал выровненность длин связей C(1)–N(1) и C(1)–N(4) (1.324(3) и 1.331(3) Å соответственно). Принимая во внимание, что средние значения²³ длин связей C(sp²)=N и C(sp³)–N составляют 1.313 и 1.357 Å, можно предположить, что в кристалле строение триазолопиримидинового цикла соединения **13** можно представить как суперпозицию двух резонансных структур **A** и **B** (схема 6).

Схема 6

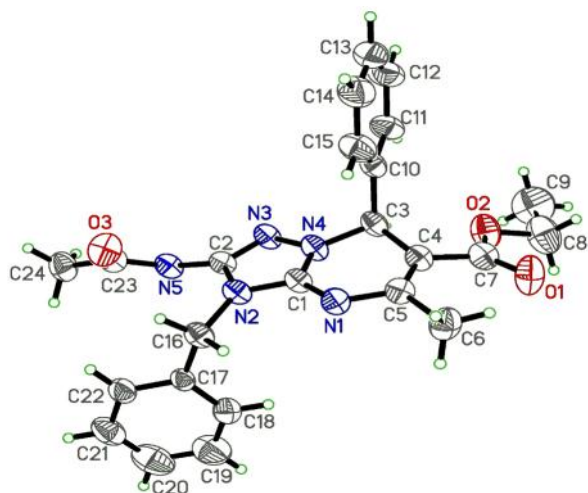
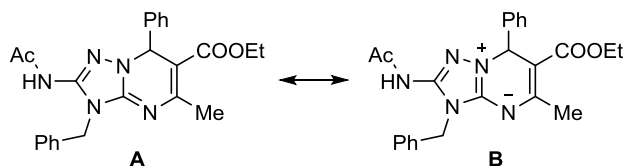
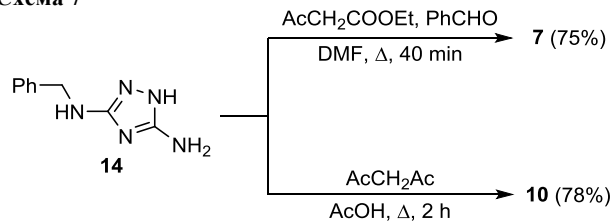


Рисунок 4. Молекулярная структура соединения **13** в представлении неводородных атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30% вероятностью.

Дигидропиримидиновый цикл находится в конформации "софа", атом C(3) отклоняется от среднеквадратичной плоскости остальных атомов цикла на 0.32 Å. Несмотря на то, что между метильным и сложноэфирным заместителями при эндоциклической двойной связи C(5)=C(4) обнаружена внутримолекулярная водородная связь C(6)–H···O(1) (H···O 2.11 Å, C–H···O 133°), наличие вицинальных заместителей приводит к удлинению двойной связи до 1.370(3) Å, по сравнению со средним значением 1.322 Å, и ее скрученности (торсионный угол C(7)–C(4)–C(5)–C(6) 9.0(4)°).

Строение 2-бензиламинозамещенных триазолопиримидинов **7** и **10** также доказано встречным синтезом – трехкомпонентной реакцией 5-амино-3-бензиламино-1,2,4-триазола (**14**) с бензальдегидом и ацетоуксусным эфиром, либо конденсацией соединения **14** с 2,4-пентандионом (схема 7).

Схема 7



Таким образом, представленные в настоящей работе результаты теоретических и экспериментальных исследований показывают, что насыщенность пиримидинового цикла 2-амино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов существенным образом влияет как на глобальную, так и на локальную нуклеофильность этих соединений. Глобальная нуклеофильность частично гидрированных аминотриазолопиримидинов выше, чем ароматических. Локальная нуклеофильность 4,7-дигидро- и особенно 4,5,6,7-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов в целом аналогична 1-алкилзамещенным 3,5-диамино-1,2,4-триазолам, что подтверждено экспериментально на примере реакции алкилирования. Ароматизация пиримидинового фрагмента приводит к резкому уменьшению нуклеофильности аминогруппы.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометрах Varian Unity-300 (300 и 75 МГц соответственно) и Bruker DRX-500 (500 и 125 МГц соответственно)

в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Отнесение сигналов ядер ^{13}C выполнено на основании гетероядерных корреляционных спектров ^1H - ^{13}C HSQC и HMBC. Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы на приборе Bruker microTOF II, ионизация электро-распылением в режиме положительных ионов (напряжение на капилляре 4500 В). Температуры плавления определены капиллярным методом на приборе ПТП. Газовая хромато-масс-спектрометрия (ГХ-МС) выполнена на газовом хроматографе Agilent 7890А, снабженном масс-селективным детектором Agilent 5975С (ионизация ЭУ, 70 эВ) и капиллярной колонкой HP-5MS.

Исходные соединения **2b**,^{9a} **3b**,²² **11**,^{10b} **14**²⁴ синтезированы по известным методикам, все остальные реактивы и растворители коммерчески доступны.

Вычисления проводили в пакете программ Gaussian 09²⁵ в рамках теории функционала плотности (DFT) с использованием метода B3LYP и базисного набора 6-311++G(2d,2p).²⁶ Характер стационарных точек на поверхности потенциальной энергии (минимум или переходное состояние) подтверждали с помощью вычислений частот тепловых колебаний. Тепловые колебания оптимизированных молекул в основном состоянии содержали только реальные частоты, тогда как колебания переходных состояний содержали одну мнимую частоту. Для учета влияния растворителя использовалось приближение IEF-PCM.²⁷

Бензилирование соединения 2b. Смесь 1.0 г (3.3 ммоль) соединения **2b**, 0.62 г (3.6 ммоль) бензилбромид и 10 мл ДМФА нагревают при 80 °С и перемешивании в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и отфильтровывают выпавший осадок исходного соединения **2b** (0.18 г, 18%). Затем от реакционной смеси отгоняют растворитель, к остатку добавляют 2 мл насыщенного водного раствора AsONa и 5 мл воды, полученный раствор экстрагируют хлороформом (5 × 10 мл). Экстракт упаривают до объема ~5 мл и хроматографируют на колонке 3 × 35 см (адсорбент Al_2O_3 , элюент хлороформ–этанол, 30:1). Первая фракция (R_f 0.7) содержит соединение **8**, вторая фракция (R_f 0.6) содержит соединение **7**, а третья фракция (R_f 0.3) – соединение **6**.

Этил-2-амино-3-бензил-5-метил-7-фенил-3,7-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилат (6). Выход 0.32 г (25%), белый порошок, т. пл. 203–204 °С (EtOH). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д.: 1.02 (3H, т, $J = 6.9$, CH_2CH_3); 2.34 (3H, с, 5- CH_3); 3.89–3.90 (2H, м, CH_2CH_3); 4.98 (2H, с, CH_2Ph); 5.97 (1H, с, Н-7); 6.40 (2H, с, NH_2); 7.22–7.37 (10H, м, Н Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ , м. д.: 13.9 (CH_2CH_3); 24.4 (5- CH_3); 42.9 (CH_2Ph); 58.0 (CH_2CH_3); 59.6 (С-7); 96.1 (С-6); 126.7; 126.9; 127.2; 127.4; 127.8; 128.3; 135.6; 143.5 (С Ph); 147.7 (С-3a); 149.8 (С-2); 159.6 (С-5); 165.7 (СО). Найдено, m/z : 412.1734 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{NaO}_2$. Вычислено, m/z : 412.1744.

Этил-2-(бензиламино)-5-метил-7-фенил-4,7-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилат (7). Выход 0.26 г (21%), белый порошок, т. пл. 198–200 °С (ДМФА–этанол, 1:1). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц),

δ , м. д. (J , Гц): 1.06 (3H, т, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 2.38 (3H, с, 5- CH_3); 3.94–4.00 (2H, м, CH_2CH_3); 4.20–4.24 (2H, м, CH_2Ph); 6.01 (1H, с, Н-7); 6.35 (1H, т, $J = 5.6$, NH); 7.18–7.32 (10H, м, Н Ph); 10.55 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ , м. д.: 14.4; 18.9; 46.6; 59.2; 59.7; 97.9; 126.8; 127.4; 127.6; 128.0; 128.4; 128.6; 141.2; 143.0; 146.6; 146.8; 163.2; 165.8. Найдено, m/z : 412.1732 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{NaO}_2$. Вычислено, m/z : 412.1744.

Этил-2-(дибензиламино)-5-метил-7-фенил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилат (8). Выход 0.52 г (33%), белый порошок, т. пл. 188–189 °С (EtOH). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.05 (3H, т, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 2.37 (3H, с, CH_3); 3.96 (2H, м, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 4.29–4.44 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{Ph}$); 6.07 (1H, с, Н-7); 7.12–7.33 (15H, м, Н Ph); 10.70 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 13.8 (CH_3); 18.2 (CH_3); 50.2 (CH_2Ph); 58.7 (С-7); 59.1 (OCH_2CH_3); 97.5 (С-6); 126.6; 126.7; 127.4; 127.5; 128.0 (2С); 138.3; 142.1 (С Ph); 146.1 (С-2); 146.6 (С-3a); 163.4 (С-5); 165.1 (СО). Найдено, m/z : 480.2397 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 480.2394.

Этил-2-амино-3-бензил-5-метил-7-фенил-3,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилат (6) (синтез гидролизом соединения **12**). Смесь 200 мг (0.39 ммоль) соединения **12**, 2 мл этанола и 0.5 мл 40% бромистоводородной кислоты кипятят в течение 3 ч, растворитель отгоняют в вакууме, к остатку приливают 2 мл 20% водного раствора NH_3 , выпавший осадок соединения **6** отфильтровывают и кристаллизуют из этанола. Выход 114 мг (75%). Свойства продукта идентичны таковым образца, полученного бензилированием соединения **2b**.

Этил-2-(бензиламино)-5-метил-7-фенил-4,7-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилат (7) (синтез из соединения **14**). Смесь 1.0 г (5.3 ммоль) 5-амино-3-бензиламино-1,2,4-триазола (**14**), 0.56 г (5.3 ммоль) бензальдегида и 0.69 г (5.3 ммоль) ацетоксусного эфира в 3 мл ДМФА кипятят в течение 40 мин, затем добавляют 10 мл этанола и охлаждают до 20 °С. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси ДМФА–EtOH, 1:5. Выход 1.5 г (75%). Свойства продукта идентичны таковым образца, полученного бензилированием соединения **2b**.

Бензилирование соединения 3b. Смесь 1.0 г (6.1 ммоль) соединения **3b**, 1.15 г (6.6 ммоль) бензилбромид и 12 мл безводного ДМФА нагревают при 120 °С и перемешивании в течение 8 ч, затем охлаждают до 0 °С, выпавший осадок отфильтровывают и промывают на фильтре 1 мл ДМФА, а затем 2 мл дихлорметана и высушивают в вакууме. Получают 0.29 г (69%) бромид **2-амино-3-бензил-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидиния (9)**. Светло-розовый порошок, т. пл. 254–255 °С (ДМФА) (т. пл. 255–257 °С²²). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.64 (3H, с, CH_3); 2.70 (3H, с, CH_3); 5.48 (2H, с, CH_2); 7.31–7.43 (5H, м, Н Ph); 7.62 (1H, с, Н-6); 8.24 (2H, с, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ , м. д.: 16.2 (CH_3); 24.2 (CH_3); 44.9 (CH_2); 115.1 (С-6); 127.5; 128.1; 128.6; 133.7 (С Ph); 145.6 (С-3a); 149.1 (С-5(7)); 155.2 (С-2); 166.4 (С-5(7)).

Найдено, m/z : 254.1398 $[M-Br]^+$. $C_{14}H_{16}N_5$. Вычислено, m/z : 254.1400.

Фильтрат после отделения соединения **9** упаривают в вакууме, полученный остаток обрабатывают 2 мл насыщенного раствора ацетата натрия и экстрагируют $CHCl_3$ (4×2 мл). Экстракт высушивают сульфатом натрия и упаривают в вакууме. Остаток взвешивают и определяют содержание соединения **10** с помощью метода ГХ-МС.

N-Бензил-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-2-амин (10). Смесь 0.5 г (2.6 ммоль) соединения **14**, 0.3 г (3.0 ммоль) 2,4-пентандиона и 2 мл $AcOH$ кипятят при перемешивании в течение 2 ч, затем разбавляют 5 мл этанола и охлаждают до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси ДМФА– $EtOH$, 1:5. Выход 0.52 г (78%), светло-желтый порошок, т. пл. 185–186 °С. Спектр ЯМР 1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.43 (3H, с, CH_3); 2.55 (3H, с, CH_3); 4.48 (2H, д, $J = 6.3$, CH_2); 6.79 (1H, с, H-6); 7.20 (1H, т, $J = 6.3$, NH); 7.28–7.37 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ , м. д.: 16.5 (CH_3); 24.0 (CH_3); 45.5 (CH_2); 108.1 (C-6); 126.5; 127.1; 128.1; 140.4 (C Ph); 144.7 (C-5(7)); 154.7 (C-3a); 161.1 (C-5(7)); 166.8 (C-2). Найдено, m/z : 254.1400 $[M+H]^+$. $C_{14}H_{16}N_5$. Вычислено, m/z : 254.1400.

Бромид 2-ацетиамидо-3-бензил-5-метил-7-фенил-6-(этоксикарбонил)-4,7-дигидро-3H-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидиния (12). Смесь 1.0 г (2.9 ммоль) соединения **11**, 10 мл безводного ДМФА и 0.6 г (3.1 ммоль) бензилбромиды нагревают при 80 °С в течение 8 ч. Затем растворитель отгоняют в вакууме, остаток для очистки кипятят в 3 мл ацетонитрила. Выход 1.26 г (78%), порошок кремового цвета, т. пл. 289–290 °С. Спектр ЯМР 1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.02 (3H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 1.93 (3H, с, CH_3); 2.54 (3H, с, CH_3); 3.95–4.02 (2H, м, CH_2CH_3); 5.39–5.50 (2H, м, CH_2Ph); 6.33 (1H, с, H-7); 7.31–7.46 (10H, м, H Ph); 10.99 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ , м. д.: 13.4; 17.9; 22.2; 47.0; 59.9; 60.3; 101.9; 127.1; 127.8; 128.1; 128.2; 128.4; 128.6; 128.7; 132.8; 139.1; 142.4; 143.8; 163.8; 169.6. Найдено, m/z : 432.2024 $[M-Br]^+$. $C_{24}H_{26}N_5O_3$. Вычислено, m/z : 432.2030.

Этил-2-ацетиамидо-3-бензил-5-метил-7-фенил-3,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилат (13). К раствору 0.5 г (1.0 ммоль) бромиды **12** в 5 мл этанола приливают раствор 0.06 г (1.1 ммоль) KOH в 1 мл воды, затем по каплям добавляют еще 5 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают и кристаллизуют из этанола. Выход 0.35 г (82%), белый порошок, т. пл. 229–230 °С. Спектр ЯМР 1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.04 (3H, т, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 1.95 (3H, с, CH_3); 2.40 (3H, с, CH_3); 3.87–3.96 (2H, м, CH_2CH_3); 4.92–5.02 (2H, м, CH_2Ph); 6.19 (1H, с, H-7); 7.22–7.39 (10H, м, H Ph); 10.57 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ , м. д.: 13.8; 22.1; 24.2; 44.8; 58.3; 59.8; 97.2; 126.7; 127.0; 127.6; 127.7; 128.1; 128.4; 135.0; 142.1; 142.8; 148.7; 159.1; 165.4; 170.0. Найдено, m/z : 432.2022 $[M+H]^+$. $C_{24}H_{26}N_5O_3$. Вычислено, m/z : 432.2030.

Рентгеноструктурный анализ соединения 13. Монокристаллы соединения **13** получен медленной

диффузией воды в раствор соединения **13** в ацетонитриле. Параметры элементарной ячейки измерены на автоматическом четырехкружном дифрактометре Siemens P3/PC (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, $2\theta/\theta$ -сканирование, $2\theta_{max}$ 50°). Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL.²⁸ Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели "наездник" с $U_{изо} = nU_{эвк}$ неводородного атома, связанного с данным водородным ($n = 1.5$ для метильных групп и $n = 1.2$ для остальных атомов водорода). Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов. Координаты атомов, а также полные таблицы длин связей и валентных углов депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1428918).

Файл сопроводительных материалов, содержащий данные спектров ЯМР 1H и ^{13}C , двумерных экспериментов HMBC, 1H – ^{13}C HSQC и масс-спектров соединений **6–10**, **12** и **13**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 14-23-00078).

Авторы также выражают благодарность Центру коллективного пользования "Нанотехнологии" Южно-Российского государственного политехнического университета им. М. И. Платова за выполнение исследований ГХ-МС.

Список литературы

- (a) Fischer, G. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2007**, *95*, 143. (b) Guan, A.; Liu, Ch.; Yang, X.; Dekeyser, M. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 7079. (c) Rodríguez-Torres, M.; Yoshida, E. M.; Marcellin, P.; Srinivasan, S.; Purohit, V. S.; Wang, C.; Hammond, J. L. *Ann. Hepatol.* **2014**, *13*, 364.
- (a) Common and Chemical Names of Herbicides Approved by the Weed Science Society of America *Weed Sci.* **2000**, *48*, 786. (b) Sabra, F. S.; Mahmoud, M. S. *Asian Journal of Agriculture and Food Sciences* **2015**, *3*, 103. (c) Hu, M.; Liu, X.; Dong, F.; Xu, J.; Li, Sh.; Xu, H.; Zheng, Y. *Food Chem.* **2015**, *175*, 395. (d) Zhu, X.; Zhang, M.; Liu, J.; Ge, J.; Yang, G. *J. Agric. Food Chem.* **2015**, *63*, 3377. (e) deBoer, G. J., Thornburgh, S., Gilbert, J.; Gast, R. E. *Pest. Manag. Sci.* **2011**, *67*, 279.
- (a) Yu, B.; Shi, X.-J.; Zheng, Y.-F.; Fang, Y.; Zhang, E.; Yu, D.-Q.; Liu, H.-M. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *69*, 323. (b) Vidler, L. R.; Filippakopoulos, P.; Fedorov, O.; Picaud, S.; Martin, S.; Tomsett, M.; Woodward, H.; Brown, N.; Knapp, S.; Hoelder, S. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 8073. (c) Łakomska, I.; Hoffmann, K.; Wojtczak, A.; Sitkowski, J.; Maj, E.; Wietrzyk, J. *J. Inorg. Biochem.* **2014**, *141*, 188. (d) Li, Q.; Chen, Y.-M.; Hu, Y.-G.; Luo, X.; Ko, J. K. Sh.; Cheung, C. W. *Res. Chem. Intermed.* **2015**, DOI: 10.1007/s11664-015-2064-8. (e) Hassan, G. S.; El-Sherbeny, M. A.; El-Ashmawy, M. B.; Bayomi, S. M.; Maarouf, A. R.; Badria, F. A. *Arabian J. Chem.* **2013**, DOI: 10.1016/j.arabjch.2013.04.002.
- (a) Deng, X.; Kokkonda, S.; El Mazouni, F.; White, J.; Burrows, J. N.; Kaminsky, W.; Charman, S. A.; Matthews, D.;

- Rathod, P. K.; Phillips, M. A. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 5381.
- (b) Da Silva, E. R.; Boechat, N.; Pinheiro, L. C. S.; Bastos, M. M.; Costa, C. C. P.; Bartholomeu, J. C.; da Costa, T. H. *Chem. Biol. Drug Des.* **2015**, 86, 969. (c) Caballero, A. B.; Rodríguez-Diéguez, A.; Quirós, M.; Salas, J. M.; Huertas, Ó.; Ramírez-Macías, I.; Olmo, F.; Marín, C.; Chaves-Lemaun, G.; Gutierrez-Sánchez, R.; Sánchez-Moreno, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 85, 526.
5. (a) Luo, Y.; Zhang, Sh.; Liu, Z.-J.; Chen, W.; Fu, J.; Zeng, Q.-F.; Zhu, H.-L. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 64, 54. (b) Wang, H.; Lee, M.; Peng, Z.; Blázquez, B.; Lastochkin, E.; Kumarasiri, M.; Bouley, R.; Chang, M.; Mobashery, Sh. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 4194.
6. (a) Wang, L.; Tian, Y.; Chen, W.; Liu, H.; Zhan, P.; Li, D.; Liu, H.; De Clercq, E.; Pannecouque, C.; Liu, X. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 85, 293. (b) Huang, B.; Li, C.; Chen, W.; Liu, T.; Yu, M.; Fu, L.; Sun, Y.; Liu, H.; De Clercq, E.; Pannecouque, C.; Balzarini, J.; Zhan, P.; Liu, X. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 92, 754. (c) Singer, R. A.; Ragan, J. A.; Bowles, P.; Chisowa, E.; Conway, B. G.; Cordi, E. M.; Leeman, K. R.; Letendre, L. J.; Sieser, J. E.; Sluggett, G. W.; Stanchina, C. L.; Strohmeyer, H.; Blunt, J.; Taylor, S.; Byrne, C.; Lynch, D.; Mullane, S.; O'Sullivan, M. M.; Whelan, M. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, 18, 26. (d) Massari, S.; Nannetti, G.; Desantis, J.; Muratore, G.; Sabatini, S.; Manfroni, G.; Mercorelli, B.; Cecchetti, V.; Palù, G.; Cruciani, G.; Loregian, A.; Goracci, L.; Tabarrini, O. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 3830. (e) Khalymbadza, I. A.; Shestakova, T. S.; Subbotina, J. O.; Eltsov, O. S.; Musikhina, A. A.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N.; Karpenko, I. L.; Jasko, M. V.; Kukhanova, M. K.; Deev, S. L. *Tetrahedron* **2014**, 70, 1298. (f) Lepri, S.; Nannetti, G.; Muratore, G.; Cruciani, G.; Ruzziconi, R.; Mercorelli, B.; Palù, G.; Loregian, A.; Goracci, L. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 4337.
7. Ashour, H. M.; Shaaban, O. G.; Rizk, O. H.; El-Ashmawy, I. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 62, 341.
8. Brigance, R. P.; Meng, W.; Fura, A.; Harrity, Th.; Wang, A.; Zahler, R.; Kirby, M. S.; Hamann, L. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 4395.
9. (a) Chernyshev, V. M.; Sokolov, A. N.; Taranushich, V. A. *Russ. J. Appl. Chem.* **2007**, 80, 1691. [*Журн. прикл. химии* **2007**, 1662.] (b) Chernyshev, V. M.; Sokolov, A. N.; Khoroshkin, D. A.; Taranushich, V. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, 44, 715. [*Журн. орган. химии* **2008**, 724.] (c) Chernyshev, V. M.; Khoroshkin, D. A.; Sokolov, A. N.; Gladkov, E. S.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Desenko, S. M.; Taranushich, V. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, 45, 1419. (d) Chernyshev, V. M.; Sokolov, A. N.; Taranushich, V. A. *Russ. J. Appl. Chem.* **2006**, 79, 1134. [*Журн. прикл. химии* **2006**, 1144.]
10. (a) Chernyshev, V. M.; Pyatakov, D. A.; Sokolov, A. N.; Astakhov, A. V.; Gladkov, E. S.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V. *Tetrahedron* **2014**, 70, 684. (b) Chernyshev, V. M.; Pyatakov, D. A.; Astakhov, A. V.; Sokolov, A. N.; Fakhrutdinov, A. N.; Rybakov, V. B.; Chernyshev, V. V. *Tetrahedron* **2015**, 71, 6259. (c) Sokolov, A. N.; Mischenko, M. S.; Gladkov, E. S.; Chernyshev, V. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, 47, 249. [*Химия гетероцикл. соединений* **2011**, 308.] (d) Pyatakov, D. A.; Sokolov, A. N.; Astakhov, A. V.; Chernenko, A. Yu.; Fakhrutdinov, A. N.; Rybakov, V. B.; Chernyshev, V. V.; Chernyshev, V. M. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 10694.
11. (a) Chebanov, V. A.; Desenko, S. M.; Gurley T. W. *Azaheterocycles Based on α,β -Unsaturated Carbonyls*; Springer, 2008, p. 61. (b) Sedash, Yu. V.; Gorobets, N. Yu.; Chebanov, V. A.; Konovalova, I. S.; Shishkin, O. V.; Desenko, S. M. *RSC Advances* **2012**, 2, 6719. (c) Chebanov, V. A.; Gura K. A.; Desenko, S. M. *Top. Heterocycl. Chem.* **2010**, 23, 41. (d) Chebanov, V. A.; Desenko, S. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, 48, 566. [*Химия гетероцикл. соединений* **2012**, 607.]
12. (a) Parr, R. G.; Donnelly, R. A.; Levy, M.; Palke, W. E. *J. Chem. Phys.* **1978**, 68, 3801. (b) Parr, R. G.; Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7512. (c) Yang, W.; Parr, R. G. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1985**, 82, 6723.
13. (a) Chattaraj, P. K.; Maiti, B. *J. Phys. Chem. A* **2001**, 105, 169. (b) Pratihari, S.; Roy, S. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4957.
14. (a) Fukui, K. *Science* **1982**, 218, 747. (b) Fuentealba, P.; Contreras, R. In *Reviews in Modern Quantum Chemistry*; Sen, K., Ed.; Elsevier, 2002, vol. 2, p. 1013.
15. Koopmans, T. A. *Physica* **1933**, 1, 104.
16. (a) Contreras, R.; Andres, J.; Safont, V. S.; Campodonico, P.; Santos, J. G. *J. Phys. Chem. A* **2003**, 107, 5588. (b) Domingo, L. R.; Chamorro, E.; Pérez P. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4615.
17. Chattaraj, P. K. *J. Phys. Chem. A* **2001**, 105, 511.
18. Bader, R. F. W. *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*; Oxford University Press: Oxford, 1990.
19. (a) Gadre, S. R.; Shrivastava, I. H. *J. Chem. Phys.* **1991**, 94, 4384. (b) Suresh, C. H.; Alexander, P.; Vijayalakshmi, K. P.; Sajith, P. K.; Gadre, S. R. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, 10, 6492.
20. Fuentes, J. J.; Lenoir, J. A. *Can. J. Chem.* **1976**, 54, 3620.
21. Chernyshev, V. M.; Vlasova, A. G.; Astakhov, A. V.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 375.
22. Bishop, B. C.; Marley, H.; Preston, P. N.; Wright, S. H. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1527.
23. Burgi H.-B.; Dunitz J. D. *Structure Correlation*; VCH: Weinheim, 1994, vol. 2, p. 741.
24. Chernyshev, V. M.; Rakitov, V. A.; Astakhov, A. V.; Sokolov, A. N.; Zemlyakov, N. D.; Taranushich, V. A. *Russ. J. Appl. Chem.* **2006**, 79, 624. [*Журн. прикл. химии* **2006**, 632].
25. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A.; Peralta, J. E., Jr.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09, Revision D.01*; Gaussian, Inc.; Wallingford, 2013.
26. (a) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648. (b) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B: Condens. Matter Mater. Phys.* **1988**, 37, 785.
27. (a) Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2999. (b) Bachrach, S. M. *Computational Organic Chemistry*; Wiley: Hoboken, New Jersey, 2014.
28. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, A64, 112.