

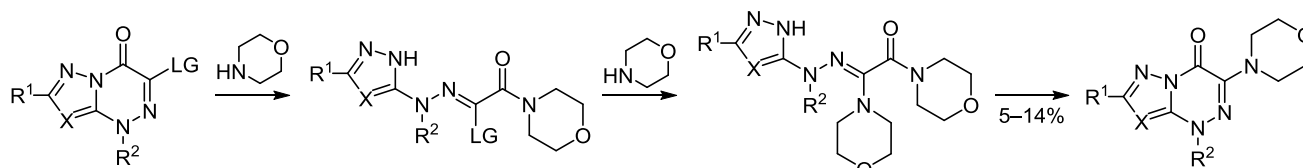
ANRORC процесс в 1-алкилазолотриазин-4(1H)-онах

Евгений Н. Уломский^{1*}, Даниил Н. Ляпустин¹, Евгений М. Мухин¹,
Егор К. Воинков¹, Виктор В. Федотов¹, Константин В. Саватеев¹, Олег С. Ельцов¹,
Евгений Б. Горбунов², Роман А. Дрокин¹, Владимир Л. Русинов¹, Олег Н. Чупахин²

¹ Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия; e-mail: ulomsky@yandex.ru

² Институт органического синтеза УрО РАН,
ул. Софьи Ковалевской, 22 / Академическая, 20, Екатеринбург 620990, Россия
e-mail: nitrozo@yandex.ru

Поступило 20.10.2017
Принято 8.12.2017



LG = NO₂, Br; X = N, R¹ = H, SMe, R² = Me, *t*-Bu; X = CH, R¹ = Me, R² = Me, *t*-Bu

Нуклеофильное замещение нитрогруппы в 1-алкилазолотриазин-4(1H)-онах протекает по механизму ANRORC, включающему раскрытие азинового цикла, нуклеофильное замещение и циклизацию. Структуры всех интермедиатов подтверждены спектральными данными.

Ключевые слова: азолотриазины, нитросоединения, ANRORC, раскрытие цикла.

Нуклеофильное гетероароматическое замещение уходящих групп является одним из важнейших синтетических подходов в построении органических соединений. Принципы нуклеофильных гетероароматических превращений немногочисленны и хорошо известны. Первым из общепринятых механизмов типа S_NHet является *inco*-замещение легкоуходящих групп и водорода.^{1–6} Другим вариантом заместительной функционализации по принципу FGI (Functional Group Interconversion) являются превращения по ариновому механизму (E, A).^{7–8} Наконец, хронологически последним из исследованных процессов замещения нуклеофилами является ANRORC (Addition of Nucleophiles, Ring Opening and Ring Closure) – многостадийный процесс, включающий на первой стадии раскрытие азинового цикла нуклеофилом.^{9–13} В действительности раскрытие азинида при действии N-нуклеофилами встречается нередко,^{14–16} однако не все превращения завершаются замещением уходящей группы и обратной циклизацией.

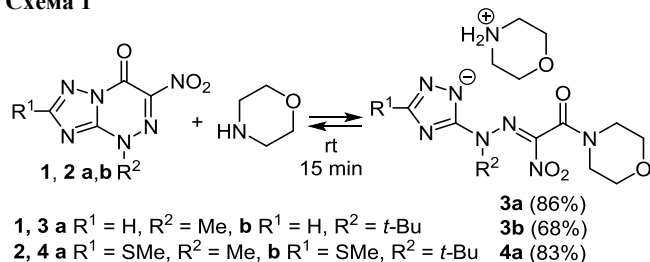
Ранее нами описаны реакции 1-алкил-3-нитро[1,2,4]-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(1H)-онов с замещением нитрогруппы под действием N-, O-, S- и C-нуклеофилов,^{17,18} однако сама последовательность превращений осталась неочевидной. В то же время определе-

ние порядка, в котором следуют превращения, немало важно, в том числе для понимания биологического действия нитротриазолотриазинионов. Одним из факторов актуальности таких исследований является то, что соединения этой группы проявляют широкий спектр биологического действия,¹⁹ в частности противовирусный препарат триазабирин.^{20,21} Возможность превращений таких соединений под действием биогенных нуклеофилов является весьма важной с точки зрения их возможных трансформаций в организме.

В настоящей работе поставлена задача установить строение ключевых полупродуктов и тем самым проследить последовательность реакции нуклеофильного замещения нитрогруппы в ряду 1-алкил-3-нитроазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(1H)-онов. В качестве N-алкильных групп использованы метильный и *трет*-бутильный фрагменты, создающие соответственно минимальный и максимальный стерические эффекты для определения их возможного влияния на протекание реакции. В качестве нуклеофильного реагента был использован морфолин как наименее реакционноспособное соединение, поскольку с остальными первичными и вторичными аминами реакция происходит настолько быстро, что ни зафиксировать, ни выделить промежуточные продукты не удается.

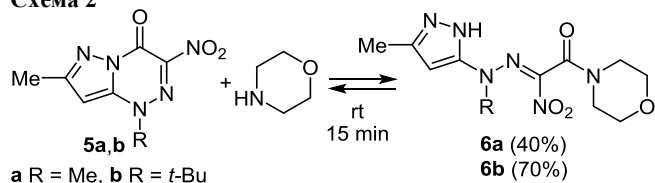
Первоначально при взаимодействии нитротриазоло-триазинов **1**, **2**, **a,b** с трехкратным избытком морфолина при комнатной температуре происходит раскрытие азинового цикла с образованием 1-(морфолин-4-ил)-2-нитро-2-[2-(1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)гидразинилиден]-этанов морфолиния **3a,b** и **4a**, что нечасто, но встречается в превращениях азолотриазинов, содержащих мостиковый атом азота¹⁴ (схема 1). Соединения **3a,b**, **4a** выделены в чистом виде и охарактеризованы. Следует отметить неустойчивость соединения **4a**, превращающегося при хранении обратно в соединение **2a** (20 моль. % в течение 3 сут). Получить соединение **4b** в чистом виде не удалось. Это оказалось единственным примером влияния более объемного *tert*-бутильного фрагмента на поведение нитротриазолотриазинов в реакции с морфолином. Роль метилсульфанильной группы, вероятно, проявляется в повышении N-нуклеофильности триазола, облегчающей обратную реакцию.

Схема 1



Нитропиразолотриазиноны **5a,b** в аналогичных условиях превращаются в 2-[2-(3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)гидразинилиден]-1-(морфолин-4-ил)-2-нитроэтановы **6a,b**, идентифицированные и выделенные в свободном виде, так же как и соли гидразонов **3**, **4** (схема 2).

Схема 2



Такое различие солевого статуса триазолилгидразонов **3**, **4** и пиразолилгидразонов **6** вполне может быть обусловлено более высокой NH-кислотностью соединений **3**, **4**, по сравнению с пиразольным производным **6**, неспособным к образованию морфолиниевой соли. Для соединений **3**, 4 , **6a,b** установить показатели кислотности не удалось из-за их способности к обратной рециклизации, однако известно, что значения pK_a для 1,2,4-триазола и пиразола составляют 10.2 и 14.8 соответственно.^{22,23} Склонность гидразонов **3**, 4 , **6a,b** к обратной рециклизации подтверждается также их поведением в условиях колоночной хроматографии и хромато-масс-спектрометрии, где были зафиксированы исходные соединения **1**, **2**, **5a,b**. Также не удалось охарактеризовать эти соединения методом РСА, поскольку при длительном выдерживании даже в апротонном растворителе (аcetone, *tert*-бутил-

метилом эфире (МТБЭ)) они претерпевают обратное превращение. С другой стороны, соединения **3**, 4 , **6a,b** являются достаточно устойчивыми для установления их строения методами спектроскопии ЯМР.

Особенностью спектров ЯМР ¹H нитроэтанов **3**, 4 , **6a,b**, оказавшейся важной для установления их строения, является присутствие индивидуальных мультиплетных сигналов для каждого из восьми морфолин-амидных протонов. По всей видимости, магнитная неэквивалентность является следствием особенной пространственной структуры всего гидразонного фрагмента. В спектрах ЯМР ¹H пиразолилгидразонов **6a,b** отсутствуют мультиплеты протонов катионного морфолиния в интервалах 2.68–2.75 и 3.48–3.57 м. д., на основании чего и был сделан вывод о несольевой форме соединений **6a,b**. Подтверждением тому является также присутствие в спектрах ЯМР ¹H уширенного сигнала гетероциклической группы NH в области 12.35–12.76 м. д. Кроме того, в спектрах ЯМР ¹³C всех азолилгидразонов **3**, 4 , **6a,b** количество резонансных пиков оказывается на два больше формально необходимого. Для объяснения этого явления была привлечена корреляционная спектроскопия ЯМР ¹H–¹³C НМВС. Так, в спектре ¹H–¹³C НМВС пиразолилгидразона **6b** при 40.9 и 46.1 м. д. наблюдаются кросс-пики атомов C-3,5 с протонами морфолинового фрагмента. Такая же картина наблюдается для пиков атомов C-2,6 (65.1 и 65.2 м. д. соответственно), что указывает на неэквивалентность всех углеродных атомов морфолиниамидного фрагмента, обусловленную особенностью его пространственного строения (рис. 1).

Описанная спектральная картина еще не вполне однозначно доказывает предложенное строение именно гидразона **6b**, поскольку может соответствовать также другим изомерным структурам, таким как продукт *инситаки* – 1-*tert*-бутил-7-метил-3-(морфолин-4-ил)-3-нитро-2,3-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(1*H*)-он (**7**), и 1-*tert*-бутил-6-метил-3-нитро-2,3-дигидро-1*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазол-3-ил(морфолин-4-ил)метанон (**8**) (рис. 2).

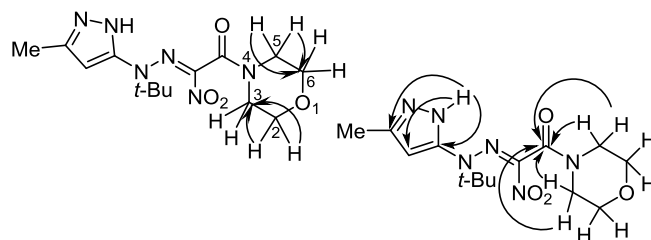


Рисунок 1. Основные корреляции в спектре ¹H–¹³C НМВС соединения **6b**.

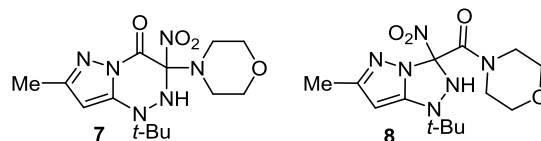
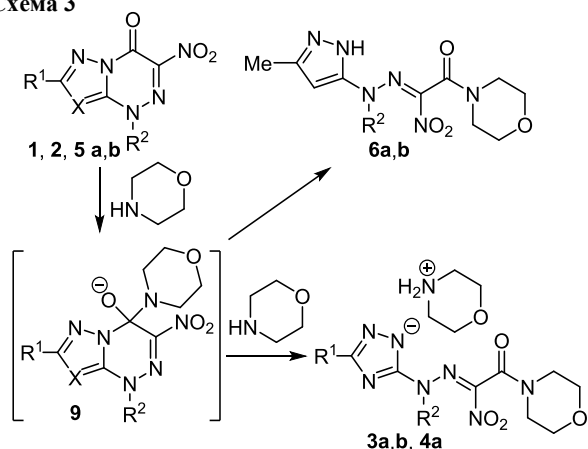


Рисунок 2. Структуры возможных изомеров гидразона **6b**.

Предлагаемая структура пиразолилгидразона однозначно подтверждена на основании корреляционного спектра ^1H - ^{13}C НМВС соединения **6b**, где присутствуют кросс-пики протона гетероциклической группы NH со всеми тремя атомами углерода пиразольного цикла, что невозможно для альтернативных структур **7** и **8**.

Таким образом, первая стадия нуклеофильного замещения в 1-алкил-3-нитроазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(1*H*)-онах **1**, **2**, **5 a,b** представляет собой процесс A_N не по наиболее очевидному центру *ipso*-атаки, рядом с уходящей группой, а по карбонильному фрагменту с образованием нестабильных анионных аддуктов **9**, легко раскрывающихся в гидразоны **3a,b**, **4a**, **6a,b** (схема 3).

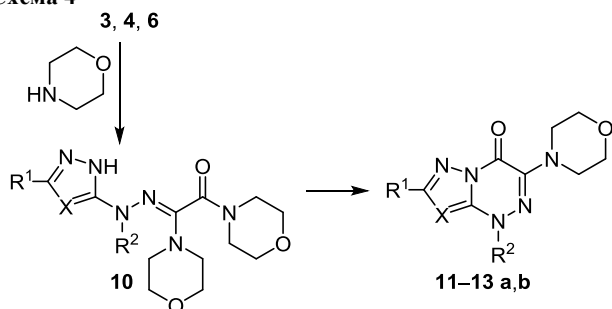
Схема 3



1, **3 a** X = N, R¹ = H, R² = Me; **b** X = N, R¹ = H, R² = *t*-Bu
2, **4 a** X = N, R¹ = SMe, R² = Me; **2b** X = N, R¹ = SMe, R² = *t*-Bu

Последующие превращения гидразонов **3a,b**, **4a**, **6a,b** протекают по пути замещения нитрогруппы с образованием 1,2-ди(морфолин-4-ил)этанонов **10** и их последующей циклизации в 1-алкил-3-(морфолин-4-ил)азоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(1*H*)-оны **11–13 a,b** (схема 4).

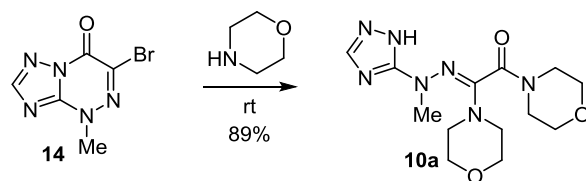
Схема 4



10, **11 a** X = N, R¹ = H, R² = Me; **b** X = N, R¹ = H, R² = *t*-Bu
12 a X = N, R¹ = SMe, R² = Me; **b** X = N, R¹ = SMe, R² = *t*-Bu
13 a X = CH, R¹ = R² = Me; **b** X = CH, R¹ = Me, R² = *t*-Bu

Получить соединения **10** из нитроазолотриазинов **1**, **2**, **5** не удалось, поэтому 2-[2-метил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)гидразинилиден]-1,2-ди(морфолин-4-ил)этанон (**10a**) был синтезирован из 3-бром-1-метил[1,2,4]триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(1*H*)-она (**14**) при комнатной температуре с 15-кратным избытком морфолина (схема 5).

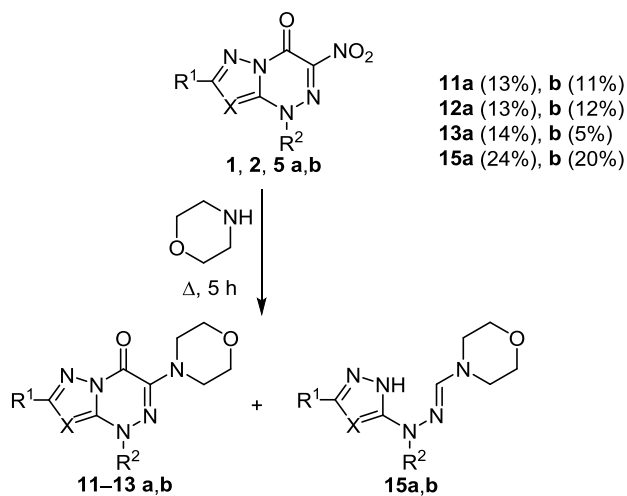
Схема 5



Данные элементного анализа, спектроскопии ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C соединения **10a** соответствуют приписываемому строению. Как и азологидразоны **3a,b**, **4a**, **6a,b** соединение **10a** в условиях хроматографии на силикагеле претерпевает циклизацию в данном случае в 1-метил-3-(морфолин-4-ил)[1,2,4]триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(1*H*)-он (**11a**), однако методом прямого ввода удалось зафиксировать масс-спектр, содержащий пик молекулярного иона соединения **10a**. Нагревание соединения **10a** при 120 °C также приводит к образованию 1-метил-3-(морфолин-4-ил)[1,2,4]триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(1*H*)-он (**11a**), что указывает на участие соединений типа **10a** в процессе замещения уходящей группы в 1-алкилазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(1*H*)-онах. Образование соединения **10a** и его превращение в целевой продукт **11a** указывает на общий механизм замещения легкоуходящих групп в азоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(1*H*)-онах.

Замещение нитрогруппы в азолотриазинах **1**, **2**, **5 a,b** при кипячении в тройном избытке морфолина приводит к образованию 1-алкил-(3-морфолин-4-ил)[1,2,4]триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(1*H*)-онов **11–13 a,b** и 4-[(1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)гидразинилиден]метилморфолинов **15a,b** (схема 6).

Схема 6

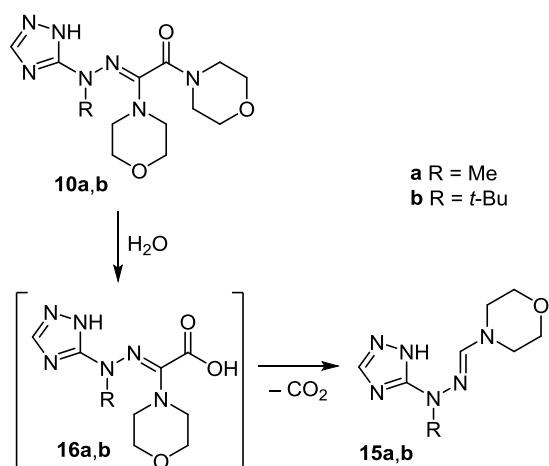


1, **11**, **15 a** X = N, R¹ = H, R² = Me; **b** X = N, R¹ = H, R² = *t*-Bu
2, **12 a** X = N, R¹ = SMe, R² = Me; **b** X = N, R¹ = SMe, R² = *t*-Bu
5, **13 a** X = CH, R¹ = R² = Me; **b** X = CH, R¹ = Me, R² = *t*-Bu

Строение соединений **11–13**, **15 a,b** подтверждено данными спектроскопии ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C и элементного анализа. В спектрах ЯМР ^1H гидразонов **15a,b** присутствуют характерный сигнал гетероциклической

группы NH (12.0–12.1 м. д.), синглет формильного протона (7.29–7.52 м. д.), а также мультиплетные сигналы морфолинового фрагмента в интервалах 3.30–3.35 и 3.60–3.64 м. д. Причиной образования гидразонов **15a,b** является присутствие воды в реакционной смеси, выделяющейся в процессе реакции в количестве, достаточном для гидролиза амидов **10a,b** с последующим декарбоксилированием образующихся нестабильных карбоновых кислот **16a,b**²⁴ (схема 7).

Схема 7



Таким образом, обнаружение, выделение и установление структуры промежуточных продуктов взаимодействия 1-алкил-3-нитроазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(1H)-онов с морфолином доказывает, что нуклеофильное замещение нитрогруппы в описываемом ряду соединений протекает не по типу *ипсо*-замещения, а в соответствии с механизмом ANRORC, включающим раскрытие триазинового цикла под действием нуклеофила, замещение нитрогруппы с образованием нитрозоморфолина и последующую циклизацию в целевые продукты – 1-алкил-3-морфолиноазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(1H)-оны. Установлено, что структура алкильного фрагмента при атоме N-1 не оказывает заметного влияния на протекание процесса.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Bruker Alpha II, ZnSe (приставка НПВО). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на приборе Bruker Avance II (400 и 100 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт для спектров ЯМР ¹H – ТМС, для спектров ЯМР ¹³C – остаточные сигналы растворителя. Масс-спектры записаны на спектрометре Shimadzu GCMS-QP2010 Ultra, ионизация ЭУ (70 эВ). Элементный анализ проведен на автоматическом CHNO-анализаторе Carlo Erba 1108. Температуры плавления определены на приборе Staffordshire ST15 OSA. Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществлен с помощью ТСХ на пластинах Sorbfil (фирма ЗАО Сорбполимер) в EtOAc. Для препаративной колоночной хроматографии использован тот же элюент и силикагель Sigma-Aldrich 60 Å.

1-Метил-3-нитроазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(1H)-оны **1**, **2**, **5 a** и 1-метил-3-бром[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(1H)-он **14a** получены по методике, описанной в работе.²⁵ 3-Нитро[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(1H)-оны, использованные в синтезе соединений **1**, **2**, **5 b** синтезированы по методике.²⁶

Получение соединений 1, 2, 5 b (общая методика). Суспендируют 20 ммоль соответствующего 3-нитро[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(1H)-она в 10 мл трифторуксусной кислоты, добавляют 20 ммоль *трет*-бутанола и нагревают в колбе с обратным холодильником при 80 °С в течение 2 ч. Раствор упаривают при пониженном давлении, добавляют 10 мл этанола и снова упаривают. Затирают осадок с 15 мл МТБЭ, фильтруют, сушат.

1-трет-Бутил-3-нитро[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(1H)-он (1b). Выход 2.4 г (46%), бледно-розовые кристаллы, т. пл. 188–190 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3125, 2999, 2948, 1737, 1549, 1522, 1466, 1447, 1355, 1263, 1229, 1173, 1151, 987, 920, 889, 793, 758, 743, 723, 704, 639, 517. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.77 (9H, с, C(CH₃)₃); 8.63 (1H, с, Н-7). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 27.0 (C(CH₃)₃); 69.5 (C(CH₃)₃); 138.9 (CNO₂); 143.0 (C=O); 150.6 (C-8a); 153.4 (C-7). Масс-спектр, m/z (*I*_{отн}, %): 238 [M]⁺, 223 (3), 208 (1), 180 (1), 166 (1), 152 (1), 108 (1), 96 (1), 70 (1), 57 (100), 41 (26). Найдено, %: С 40.48; Н 4.09; N 35.32. C₈H₁₀N₆O₃. Вычислено, %: С 40.34; Н 4.23; N 35.28.

1-трет-Бутил-7-метилсульфанил-3-нитро[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(1H)-он (2b). Выход 4.5 г (72%), желтые кристаллы, т. пл. 190–192 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2987, 2936, 2350, 1731, 1543, 1513, 1440, 1427, 1333, 1264, 1162, 983, 776, 756, 722. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.74 (9H, с, C(CH₃)₃); 2.70 (3H, с, SCH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 13.6 (SCH₃); 27.0 (C(CH₃)₃); 69.5 (C(CH₃)₃); 139.3 (CNO₂); 141.8 (C=O); 151.1 (C-8a); 166.0 (C-7). Масс-спектр, m/z (*I*_{отн}, %): 284 [M]⁺ (14), 228 (22), 211 (2), 153 (4), 99 (8), 85 (7), 74 (4), 57 (100), 47 (4), 41 (37). Найдено, %: С 38.04; Н 4.27; N 29.41. C₉H₁₂N₆O₃S. Вычислено, %: С 38.02; Н 4.25; N 29.56.

1-трет-Бутил-7-метил-3-нитропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(1H)-он (5b). Выход 3.4 г (67%), желтый порошок, т. пл. 207–209 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3146, 2989, 2936, 1721, 1564, 1538, 1514, 1468, 1377, 1334, 1244, 1179, 1141, 982, 889, 806, 791, 765, 746, 733. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.74 (9H, с, C(CH₃)₃); 2.47 (3H, с, 7-CH₃); 6.86 (1H, с, Н-8). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.0 (7-CH₃); 27.1 (C(CH₃)₃); 68.9 (C(CH₃)₃); 95.9 (C-8); 136.1 (CNO₂); 141.4 (C-8a); 142.3 (C=O); 155.0 (C-7). Масс-спектр, m/z (*I*_{отн}, %): 251 [M]⁺ (3), 196, (8) 179 (1), 163 (1), 147 (1), 137 (1), 121 (5), 109 (1), 93 (1), 70 (1), 57 (100), 54 (3), 41 (30). Найдено, %: С 47.94; Н 5.20; N 28.01. C₁₀H₁₃N₅O₃. Вычислено, %: С 47.81; Н 5.22; N 27.88.

Получение соединений 3a,b, 4a, 6a,b (общая методика). Смесь 2.5 ммоль триазолотриазина **1a–b**, **2a**, **5a–b** и 7.5 ммоль морфолина перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляют 3 мл МТБЭ, фильтруют, сушат. Для соединения **6a** добавляют 1.5 мл гексана и 1.5 мл МТБЭ.

5-{1-Метил-2-[2-(морфолин-4-ил)-1-нитро-2-оксоэтилиден]гидразинил}-1,2,4-триазаolid морфолиния (3a). Выход 0.81 г (86%), оранжевый порошок, т. пл. 84–86 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2963, 2917, 2858, 1924, 1652, 1599, 1566, 1524, 1430, 1322, 1274, 1253, 1215, 1115, 1094, 1011, 939, 887, 861, 847, 820, 723, 694, 665, 612, 564. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.66–2.70 (4H, м, NCH_2); 3.29–3.72 (8H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3.49–3.54 (4H, м, CH_2O); 3.66 (3H, с, CH_3); 8.41 (1H, с, H-3 триазол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 38.2 (NCH_3), 41.9 ($\text{O}=\text{CNCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 46.4 ($\text{O}=\text{CNCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 45.2 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$); 65.3 ($\text{O}=\text{CNCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 65.4 ($\text{O}=\text{CNCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 66.2 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$); 135.4 (CNO_2); 145.0 (C-5 триазол); 158.9 (C=O); 161.1 (C-3 триазол). Найдено, %: С 42.03; Н 5.87; N 30.35. $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_5$. Вычислено, %: С 42.16; Н 5.99; N 30.26.

5-{1-трет-Бутил-2-[2-(морфолин-4-ил)-1-нитро-2-оксоэтилиден]гидразинил}-1,2,4-триазаolid морфолиния (3b). Выход 0.7 г (68%), светло-оранжевый порошок, т. пл. 90–92 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2978, 2853, 2730, 2208, 2165, 1645, 1585, 1455, 1309, 1279, 1197, 1109, 1019, 877. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.39 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2.70–3.76 (8H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 2.70–2.74 (4H, м, NCH_2); 3.50–3.54 (4H, м, CH_2O); 8.44 (1H, с, H-3 триазол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 27.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 41.1 ($\text{O}=\text{CNCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 46.1 ($\text{O}=\text{CNCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 45.5 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$); 63.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 65.0 ($\text{O}=\text{CNCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 65.2 ($\text{O}=\text{CNCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 66.8 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$); 135.0 (CNO_2); 144.9 (C-5 триазол); 155.8 (C-3 триазол); 156.9 (C=O). Найдено, %: С 46.66; Н 6.83; N 27.07. $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_5$. Вычислено, %: С 46.59; Н 6.84; N 27.17.

3(5)-Метилсульфанил-5(3)-{2-[2-(морфолин-4-ил)-1-нитро-2-оксоэтилиден]гидразинил}-1,2,4-триазаolid морфолиния (4a). Выход 0.87 г (83%), красный порошок, т. пл. 92–94 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2973, 2934, 2861, 1651, 1582, 1515, 1484, 1458, 1438, 1325, 1260, 1205, 1109, 1098, 1083, 1062, 1004, 863, 842, 821, 727, 698, 616. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.60 (3H, с, NCH_3); 3.30–3.73 (8H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 2.74–2.78 (4H, м, NCH_2); 3.52–3.56 (4H, м, CH_2O); 3.66 (3H, с, SCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.4 (SCH_3); 38.2 (NCH_3); 41.9 ($\text{O}=\text{CNCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 46.4 ($\text{O}=\text{CNCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 44.7 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$); 65.3 ($\text{O}=\text{C}(\text{NCH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$); 65.8 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$); 135.5 (CNO_2); 154.7 (C-5 триазол); 158.9 (C=O); 160.41 (C-3 триазол). Найдено, %: С 40.51; Н 5.79; N 26.80. $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 40.38; Н 5.81; N 26.91.

2-[2-Метил-2-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)гидразинилиден]-1-(морфолин-4-ил)-2-нитроэтанон (6a). Выход 0.29 г (40%), светло-коричневый порошок, т. пл. 98–100 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3331, 3041, 2986, 2929, 2856, 1648, 1590, 1576, 1520, 1502, 1464, 1443, 1333, 1302, 1257, 1223, 1154, 1109, 1069, 1014, 844, 820, 772, 671, 600. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.23 (3H, с, SCH_3); 2.76–3.78 (8H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3.59 (3H, с, NCH_3); 6.04 (1H, с, CH пиразол); 12.35 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.6 (SCH_3); 36.7 (NCH_3); 41.9 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 46.5 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 65.3 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$); 65.4 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 93.0 (C-4 пиразол); 133.3 (CNO_2); 141.2 (C-3 пиразол); 155.0 (C-5 пиразол); 159.4 (C=O). Найдено, %: С 44.66; Н 5.57; N 28.25. $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_4$. Вычислено, %: С 44.59; Н 5.44; N 28.37.

2-[2-трет-Бутил-2-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)гидразинилиден]-1-(морфолин-4-ил)-2-нитроэтанон (6b). Выход 0.59 г (70%), светло-желтый порошок, т. пл. 151–153 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3292, 3154, 2975, 2925, 2873, 1632, 1597, 1576, 1518, 1444, 1365, 1321, 1276, 1256, 1199, 1116, 1006, 954, 936, 894, 853, 807, 738, 720, 632, 577. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.31 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2.21 (3H, с, SCH_3); 2.65–3.66 (8H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 5.88 (1H, с, CH пиразол); 12.76 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.5 (SCH_3); 28.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 40.9 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 46.1 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 63.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 65.1 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 65.2 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 103.3 (C-4 пиразол); 134.2 (CNO_2); 146.3 (C-3 пиразол); 146.3 (C-5 пиразол); 157.5 (C=O). Найдено, %: С 49.66; Н 6.63; N 24.73. $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_4$. Вычислено, %: С 49.70; Н 6.55; N 28.84.

2-[2-Метил-2-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)гидразинилиден]-1,2-ди(морфолин-4-ил)этанон (10a). В 0.56 мл (6.45 ммоль) морфолина растворяют 100 мг (0.43 ммоль) 3-бром-1-метил[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(1H)-она (14) и упаривают досуха при пониженном давлении при температуре 25 °С. К сухому остатку добавляют 3 мл хлороформа и фильтруют, фильтрат упаривают. Выход 0.13 г (89%), светло-желтый порошок, т. пл. 143–145 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3226, 3112, 2868, 1617, 1579, 1556, 1502, 1454, 1434, 1274, 1233, 1213, 1105, 1067, 1055, 1021, 1004, 972, 963, 933, 896, 863, 840, 721, 703, 624, 578. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.95 (3H, с, NCH_3); 3.03–3.70 (16H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 7.51 (1H, с, CH); 12.41 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 40.6 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$); 45.6 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$); 41.8 (NCH_3); 65.6 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$); 65.7 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$); 103.3 (C-5 триазол); 149.4 (C-3 триазол); 161.2 (C-1); 164.5 ($\text{NC}=\text{N}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 323 [$\text{M}]^+$ (71), 238 (1), 226 (47), 209 (40), 179 (1), 167 (2), 139 (3), 113 (3), 98 (60), 86 (81), 70 (61), 69 (34), 42 (100). Найдено, %: С 48.24; Н 6.62; N 30.38. $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_3$. Вычислено, %: С 48.29; Н 6.55; N 30.32.

Получение соединений 11a и 15a. Смесь 472 мг (2 ммоль) триазолотриазина 1a и 0.52 мл (6 ммоль) морфолина кипятят в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждают, добавляют 10 мл смеси хлороформ–МТБЭ, 1:1. Выпавший продукт 15a фильтруют. Фильтрат упаривают при пониженном давлении, продукты разделяют хроматографией, элюент EtOAc .

1-Метил-3-(морфолин-4-ил)[1,2,4]триазоло[5,1-с]-[1,2,4]триазин-4(1H)-он моногидрат (11a). Выход 0.06 г (13%), белый порошок, т. пл. 145–147 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2965, 2888, 2854, 2836, 1701, 1611, 1533, 1496, 1450, 1406, 1370, 1299, 1268, 1236, 1181, 1114, 1094, 1063, 1010, 985, 913, 865, 767, 747, 721, 647, 541. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.41–3.45 (4H, м, NCH_2); 3.76–3.80 (4H, м, CH_2O); 3.91 (3H, с, CH_3); 8.09 (1H, с, H-7 триазол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 40.5 (NCH_3); 48.0 ($\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 65.6 ($(\text{CH}_2)_2\text{O}$); 143.5 (C-7); 146.8 (C=O); 151.1 (C-8a); 153.8 (C-3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 236 [$\text{M}]^+$ (59), 209 (10), 193 (12), 179 (10), 151 (24), 123 (100), 110 (33), 96 (53), 83 (24), 69 (47). Найдено, %: С 42.48; Н 5.59; N 33.00. $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 42.52; Н 5.55; N 33.05.

4-{[2-Метил-2-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)гидразинилден]метил}морфолин (15a). Выход 0.1 г (24%), белый порошок, т. пл. 174–176 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2970, 2858, 1615, 1567, 1509, 1272, 1236, 1217, 1161, 1113, 1070, 1030, 1009, 950, 739, 615. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.21 (3H, с, CH_3); 3.30–3.34 (4H, м, CH_2N); 3.63–3.67 (4H, м, CH_2O); 7.29 (1H, с, $\text{N}=\text{CH}$); 7.59 (1H, с, Н-4 триазол); 12.10 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 37.1 (NCH_3); 46.0 ($\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 65.7 ($(\text{CH}_2)_2\text{O}$); 149.2 (C-5 триазол); 151.1 ($\text{N}=\text{CH}$); 158.8 (C-3 триазол). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 210 [$\text{M}]^+$ (18), 124 (9), 98 (100), 97 (72), 70 (8), 56 (18), 42 (31), 41 (17). Найдено, %: С 45.59; Н 6.57; N 40.07. $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: С 45.70; Н 6.71; N 39.97.

Получение соединений 12a, 13a (общая методика). Смесь 2 ммоль азолазина **2a** или **3a** и 0.52 мл (6 ммоль) морфолина кипятят в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждают, упаривают при пониженном давлении, продукты разделяют хроматографией, элюент EtOAc.

1-Метил-7-метилсульфанил-3-(морфолин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(1H)-он (12a). Выход 0.06 г (11%), порошок кремового цвета, т. пл. 150–153 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2999, 2963, 2923, 2857, 1701, 1613, 1526, 1473, 1448, 1416, 1370, 1347, 1305, 1279, 1264, 1242, 1120, 1098, 995, 970, 927, 867, 766, 757, 721, 663, 508. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.61 (3H, с, SCH_3); 3.35–3.39 (4H, м, NCH_2); 3.72–3.76 (4H, м, CH_2O); 3.79 (3H, с, NCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.4 (SCH_3); 40.5 (NCH_3); 47.9 ($\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 65.6 ($(\text{CH}_2)_2\text{O}$); 143.8 (C-3); 145.5 (C-8a); 151.6 (C=O); 165.9 (C-7). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 282 [$\text{M}]^+$ (37), 264 (2), 251 (2), 235 (100), 217 (2), 207 (7), 169 (7), 150 (10), 122 (6), 99 (31), 86 (6), 42 (23). Найдено, %: С 42.48; Н 5.05; N 29.62. $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 42.54; Н 5.00; N 29.77.

1,7-Диметил-3-(морфолин-4-ил)пиразоло[5,1-с]-[1,2,4]триазин-4(1H)-он (13a). Выход 0.07 г (14%), желтый порошок, т. пл. 200–202 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3138, 2960, 2854, 1690, 1598, 1524, 1441, 1396, 1369, 1354, 1331, 1311, 1273, 1241, 1113, 1070, 1059, 1002, 985, 864, 770, 731, 611. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.36 (3H, с, SCH_3); 3.31–3.35 (4H, м, NCH_2); 3.75–3.79 (4H, м, CH_2O); 3.76 (3H, с, NCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.1 (SCH_3); 42.2 (NCH_3); 48.3 ($\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 65.7 ($(\text{CH}_2)_2\text{O}$); 85.7 (C-8); 140.9 (C-3); 144.5 (C-7); 145.8 (C=O); 155.0 (C-8a). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 249 [$\text{M}]^+$ (83), 234 (8), 218 (6), 206 (3), 192 (6), 178 (13), 164 (19), 150 (6), 136 (100), 110 (57), 86 (30), 66 (21), 55 (43), 39 (35). Найдено, %: С 52.86; Н 5.99; N 27.98. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: С 53.00; Н 6.07; N 28.10.

Получение соединений 11b и 15b. Смесь 556 мг (2 ммоль) триазолотриазина **1b** и 0.52 мл (6 ммоль) морфолина кипятят в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждают, добавляют 10 мл гексана. Выпавший продукт **15b** фильтруют. Фильтрат упаривают при пониженном давлении, продукты разделяют хроматографией, элюент EtOAc.

4-трет-Бутил-3-(морфолин-4-ил)[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(1H)-он (11b). Выход 0.06 г

(11%), белый порошок, т. пл. 150–153 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2988, 2958, 2903, 2872, 2840, 1713, 1569, 1481, 1391, 1366, 1252, 1185, 1116, 993, 960, 866, 728, 640. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.68 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 3.36–3.40 (4H, м, NCH_2); 3.72–3.76 (4H, м, CH_2O); 8.27 (1H, с, Н-7 триазол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 27.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 47.8 (NCH_2); 65.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 65.5 ($(\text{CH}_2)_2\text{O}$); 141.4 (C-3); 146.3 (C=O); 150.0 (C-8a); 153.1 (C-7). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 278 [$\text{M}]^+$ (35), 222 (100), 207 (4), 195 (17), 179 (11), 165 (24), 151 (8), 137 (23), 112 (18), 111 (65), 82 (24), 57 (32), 41 (93). Найдено, %: С 51.66; Н 6.45; N 30.10. $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2$. Вычислено, %: С 51.79; Н 6.52; N 30.20.

4-{[2-трет-Бутил-2-(1H-1,2,4-триазолил-5-ил)-гидразинилден]метил}морфолин (15b). Выход 0.1 г (20%), белый порошок, т. пл. 145–147 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2971, 2860, 1610, 1554, 1533, 1502, 1237, 1199, 1112, 1068, 1030, 962, 870, 726, 645. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.26 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 3.31–3.35 (4H, м, NCH_2); 3.60–3.64 (4H, м, CH_2O); 7.52 (1H, с, $\text{N}=\text{CH}$); 7.73 (1H, с, Н-3 триазол); 12.04 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 27.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 45.6 ($\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 59.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 65.8 ($(\text{CH}_2)_2\text{O}$); 149.4 (C-3 триазол); 159.6 (C-5 триазол); 163.3 ($\text{N}=\text{CH}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 252 [$\text{M}]^+$ (21), 196 (71), 195 (3), 140 (15), 113 (100), 110 (18), 84 (85), 83 (14), 57 (47). Найдено, %: С 52.29; Н 8.02; N 33.41. $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: С 52.36; Н 7.99; N 33.31.

Получение соединений 12b, 13b (общая методика). Смесь 2 ммоль соединения **2b** или **5b** и 6 ммоль морфолина кипятят в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждают, упаривают при пониженном давлении, продукты разделяют хроматографией, элюент EtOAc.

1-трет-Бутил-7-(метилсульфанил)-3-морфолин-4-ил[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(1H)-он (12b). Выход 0.08 г (12%), желтый порошок, т. пл. 126–128 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2960, 2933, 2867, 2838, 1702, 1564, 1533, 1442, 1395, 1369, 1340, 1307, 1276, 1257, 1213, 1186, 1165, 1112, 1035, 1007, 961, 927, 866, 794, 749, 726, 646, 543, 520. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.66 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2.62 (3H, с, SCH_3); 3.36–3.40 (4H, м, NCH_2); 3.72–3.76 (4H, м, CH_2O). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.4 (SCH_3); 27.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 47.8 ($\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 65.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 65.6 ($(\text{CH}_2)_2\text{O}$); 141.8 (C-3); 145.2 (C-8a); 150.5 (C=O); 165.2 (C-7). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 324 [$\text{M}]^+$ (24), 268 (14), 225 (20), 221 (36), 196 (7), 183 (3), 169 (12), 155 (28), 141 (2), 136 (16), 110 (5), 86 (100), 70 (20), 57 (52), 42 (21). Найдено, %: С 48.01; Н 6.15; N 25.94. $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 48.13; Н 6.21; N 25.91.

1-трет-Бутил-7-метил-3-(морфолин-4-ил)пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(1H)-он (13b). Выход 0.03 г (5%), коричневый порошок, т. пл. 137–139 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3171, 2958, 2926, 2856, 2824, 1729, 1694, 1564, 1532, 1451, 1420, 1396, 1372, 1256, 1212, 1182, 1140, 1112, 1067, 1025, 991, 956, 928, 866, 793, 763, 727, 676. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.65 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2.36 (3H, с, CH_3); 3.31–3.35 (4H, м, NCH_2); 3.75–3.79 (4H, м, CH_2O); 6.12 (1H, с, Н-8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.0 (CH_3); 27.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 48.2 (NCH_2); 64.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 65.7 (CH_2O); 88.9 (C-8); 138.6 (C-3); 142.0 (C-8a); 145.4 (C=O); 154.5 (C-7). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 291 [$\text{M}]^+$

(62), 235 (100), 218 (3), 206 (8), 190 (12), 177 (18), 164 (9), 150 (11), 126 (5), 122 (73), 109 (21), 97 (49), 70 (15), 57 (54), 42 (32). Найдено, %: С 57.58; Н 7.23; N 23.90. C₁₄H₂₁N₅O₂. Вычислено, %: С 57.71; Н 7.27; N 24.04.

Файл сопроводительной информации, содержащий спектры ЯМР ¹H соединений **3b**, **6b**, **10a**, спектры ЯМР ¹³C соединений **3b**, **10a**, спектры ¹H–¹³C НМВС соединений **2b**, **3b**, **6b**, **10a**, **11a**, **15b** и спектр ¹H–¹³C НМQC соединения **10a**, доступен на сайте <http://hgs.osi.lv>.

Исследование выполнено при поддержке РФФ: механизм реакции изучен за счет гранта 16-13-00008, элементный анализ выполнен за счет гранта 17-13-01096.

Спектральные данные получены на оборудовании лаборатории комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов коллективного пользования в Уральском федеральном университете им. первого Президента России Б. Н. Ельцина.

Список литературы

1. Reddy, P. L.; Shabana, I. K.; Ponnann, P.; Tripathi, M.; Rawat, D. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 126, 675.
2. Makosza, M. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 2855.
3. Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N. *Topics in Heterocyclic Chemistry*; Maes, B. U. W.; Cossy, J.; Polanic, S., Eds.; Springer: Switzerland, 2014, vol. 37, p.1.
4. Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N. *Pure Appl. Chem.* **2004**, 76, 1621.
5. Makosza, M.; Wojciechowski, K. *Topics in Heterocyclic Chemistry*; Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N., Eds.; Springer: Switzerland, 2013, 5th ed., vol. 37, p. 51.
6. Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N. *Mendeleev Commun.* **2007**, 17, 249.
7. Ding, H.; Chen, Zh.; Zhang, C.; Xin, T.; Wang, Y.; Song, H.; Jiang, Y.; Chen, Y.; Xu, Y.; Tan, Ch. *Molecules* **2012**, 17, 4703.
8. Tewari, S.; Chauhan, P. M. S.; Bhaduri, A. P.; Fatima, N.; Chatterjee, R. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 1409.
9. Van der Plas, H. C. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; 1999, vol. 74, p. 9.
10. Salgado, A.; Varela, C.; Collazo, A. M. G.; Garcia, F.; Pevarello, P.; Alkorta, I.; Elguero, J. *J. Mol. Struct.* **2011**, 987, 13.
11. Didenko, V. V.; Ledyanova, L. V.; Shestakov, A. S.; Shikhaliev, Kh. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2010**, 46, 770. [Химия гетероцикл. соединений **2010**, 949.]
12. Draghici, B.; El-Dien, M.; El-Gendy, B.; Katrizky, A. R. *Synthesis* **2012**, 547.
13. Piccionello, A. P.; Guarcello, A.; Buscemi, S.; Vivona, N.; Pace, A. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8724.
14. Ul'yankina, I. V.; Zavodskaya, A. V.; Parfenov, V. E.; Gidaspov, A. A.; Shiryaev, A. K.; Selezneva, E. V.; Bakharev, V. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52, 1054. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, 52, 1054.]
15. Parfenov, V. E.; Bakharev, V. V.; Gidaspov, A. A.; Shiryaev, A. K.; Slepukhin, P. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52, 1061. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, 52, 1061.]
16. Danagulyan, G. G.; Panosyan, G. A.; Sahakyan, L. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2007**, 43, 996. [Химия гетероцикл. соединений **2007**, 1175.]
17. Rusinov, V. L.; Ulomsky, E. N.; Chupakhin, O. N.; Petrov, A. Y.; Sharonov, E. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1989**, 25, 209. [Химия гетероцикл. соединений **1989**, 253.]
18. Rusinov, V. L.; Sapozhnikova, I. M.; Ulomskii, E. N.; Medvedeva, N. R.; Egorov, V. V.; Kiselev, O. I.; Deeva, E. G.; Vasin, A. V.; Chupakhin, O. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 275. [Химия гетероцикл. соединений **2015**, 51, 275.]
19. Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N.; Rusinov, V. L. *Herald Russ. Acad. Sci.* **2016**, 86, 206. [Вестн. РАН **2016**, 86, 546.]
20. Karpenko, I.; Deev, S.; Kiselev, O.; Charushin, V.; Rusinov, V.; Ulomsky, E.; Deeva, E.; Yanvarev, D.; Ivanov, A.; Smirnova, O.; Kochetkov, S.; Chupakhin, O.; Kukhanova, M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, 54, 2017.
21. Деева, Е. Г.; Русинов, В. Л.; Чарушин, В. Н.; Чупакин, О. Н.; Киселев, О. И. *Разработка и регистрация лекарственных средств* **2014**, 2(7), 144.
22. Khalil, M. M.; Mahmoud, R.; Moussa, M. *J. Coord. Chem.* **2012**, 65, 2028.
23. Catalan, J.; Claramunt, R. M.; Elguero, J.; Laynez, J.; Menendez, M.; Anvia, F.; Quian, J. H.; Taagepera, M.; Taft, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4105.
24. Rusinov, V. L.; Ulomskii, E. N.; Aleksandrov, G. G.; Parshin, V. E.; Chupakhin, O. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1991**, 27, 561. [Химия гетероцикл. соединений **1991**, 700.]
25. Ulomskii, E. N.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N.; Rusinov, G. L.; Chernyshev, A. I.; Aleksandrov, G. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1987**, 23, 1236. [Химия гетероцикл. соединений **1987**, 1543.]
26. Rusinov, V. L.; Ulomskii, E. N.; Chupakhin, O. N.; Zubairov, M. M.; Kapustin, A. B.; Mitin, N. I.; Zhiravetskii, M. I.; Vinograd, I. A. *Pharm. Chem. J.* **1990**, 24, 646. [Хим.-фарм. журн. **1990**, 24(9), 41.]