

## Катализируемая кислотами Льюиса конденсация *N*-оксидов 2-аминогетаренов с диметилацеталем диметилформаида

Сергей А. Каралаш<sup>1,2</sup>, Дмитрий М. Быстров<sup>1</sup>,  
Иван В. Ананьев<sup>3</sup>, Леонид Л. Ферштат<sup>1\*</sup>

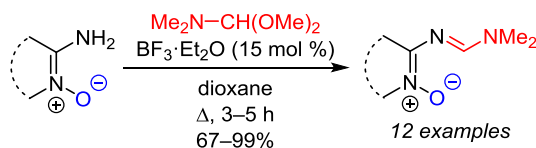
<sup>1</sup> Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН,  
Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия; e-mail: fershtat@ioc.ac.ru

<sup>2</sup> Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,  
Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва 119991, Россия

<sup>3</sup> Институт элементорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН,  
ул. Вавилова, 28, Москва 119991, Россия

Поступило 26.08.2021

Принято после доработки 25.10.2021



Разработан метод введения *N,N*-диметилформаидиновой защитной группы в ряду шестичленных *N*-оксидов 2-аминогетаренов. Показано, что в реакцию успешно вступают 2-аминопроизводные различных шестичленных гетероциклических *N*-оксидов (пиридинов, пиримидинов, пиазинов, тетразинов). Обнаружена разница в устойчивости *N,N*-диметилформаидиновой защитной группы в *N*-оксидах 2-аминогетаренов в зависимости от типа реакционной среды.

**Ключевые слова:** азины, азотсодержащие гетероциклы, гетероциклические *N*-оксиды, кислоты Льюиса, пиридины, защитные группы, конденсация.

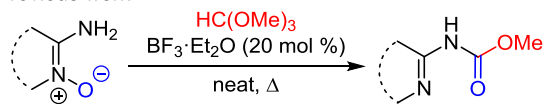
Синтез и функционализация ароматических азотсодержащих гетероциклических соединений остаются важнейшими направлениями исследований в современной органической и медицинской химии.<sup>1–4</sup> Согласно недавно проведенному статистическому анализу, подавляющее большинство (84%) внедренных в клиническую практику лекарственных средств из числа низкомолекулярных соединений (small-molecule drugs) содержит по меньшей мере один атом азота.<sup>5</sup> При этом большинство (59%) фармацевтических препаратов из общего числа содержит минимум один азотсодержащий гетероциклический фрагмент.<sup>6</sup> Кроме того, азотсодержащие гетероциклы находят широкое применение в синтезе новых флуоресцентных и высокоэнергетических материалов.<sup>2–4</sup> Поэтому разработка различных подходов к селективной функционализации азотсодержащих гетероциклов, в том числе с использованием метода защитных групп, остается актуальной задачей.

Шестичленные гетероциклические *N*-оксиды (в основном *N*-оксиды пиридина) относятся к одному из наиболее востребованных классов гетероциклических систем.<sup>7,8</sup>

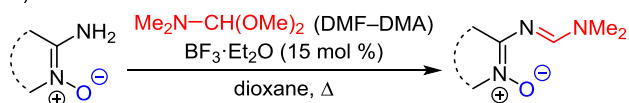
В последние годы значительное внимание уделяется разработке методов C–H-функционализации подобных структур.<sup>9,10</sup> Вместе с тем следует учитывать, что реакционная способность функциональных групп в положении C-2 *N*-оксидов пиридина значительно отличается от таковой неокисленных пиридинов. Например, недавно нашей научной группой была обнаружена необычная конденсация *N*-оксидов 2-аминопиридина с триметилортоформаидом, сопровождающаяся внутримолекулярной перегруппировкой и образованием соответствующих уретанов (схема 1а).<sup>11</sup> Косвенные исследования механизма данной реакции свидетельствуют в пользу первоначальной конденсации ортоэфира с *N*-оксидным фрагментом гетероцикла, а не с аминогруппой. Отчасти это объясняется пониженной нуклеофильностью аминогруппы в *N*-оксидах 2-аминопиридина вследствие сильного (–I)-эффекта кватернизованного атома азота цикла. С другой стороны, классические реакции окисления,<sup>12</sup> ацилирования<sup>13</sup> и диазотирования<sup>14</sup> также известны для такого рода аминов, что в некоторых случаях подразумевает необходимость использования защитных групп. К числу

## Схема 1

a) Previous work



b) This work



удобных, но нечасто применяемых в органическом синтезе защитных групп относится *N,N*-диметилформамидиновая группа, которая вводится посредством взаимодействия первичных аминов с диметил-ацеталем диметилформамида (DMF–DMA).<sup>15,16</sup> Однако ее введение практически не изучено в ряду шестичленных *N*-оксидов 2-аминогетаренов. Известны лишь отдельные примеры получения соответствующих формамидинов,<sup>17–19</sup> но эти экспериментальные методики отличаются длительным временем реакций (12–80 ч) и зачастую проводятся без растворителя с большим избытком DMF–DMA. Поэтому целью данной работы является разработка метода введения *N,N*-диметилформамидиновой группы в ряду шестичленных *N*-оксидов 2-аминогетаренов (схема 1b).

Исследования были начаты с оптимизации условий конденсации *N*-оксидов 2-аминогетаренов с DMF–DMA на примере *N*-оксида 2-амино-3,5-дигетаропиридина (**1a**) (табл. 1). Нами было обнаружено, что в отсутствие катализатора реакция протекала крайне неэффективно даже с использованием 3-кратного избытка DMF–DMA (опыты 1, 2). Добавление 20 моль. %  $ZnCl_2$  в качестве кислоты Льюиса резко увеличило выход соединения **2a** до 42–67%, причем в диоксане выход был наибольшим (опыты 3–5). Замена  $ZnCl_2$  на  $Sc(OTf)_3$  или  $BF_3 \cdot Et_2O$  привела к еще большим выходам

Таблица 1. Оптимизация условий синтеза *N,N*-диметилформамидина **2a**

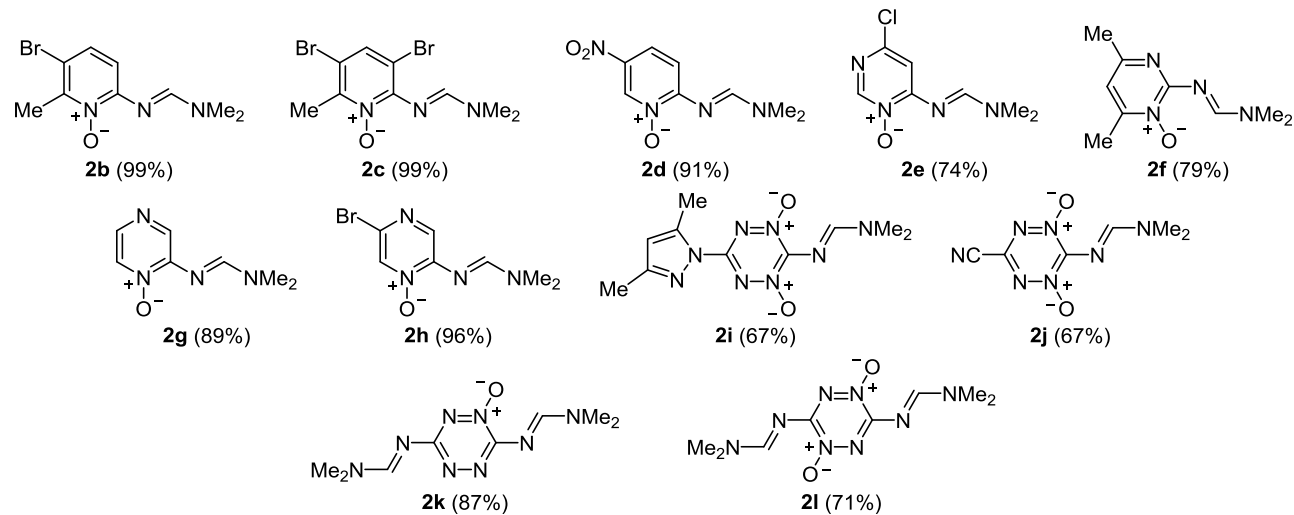
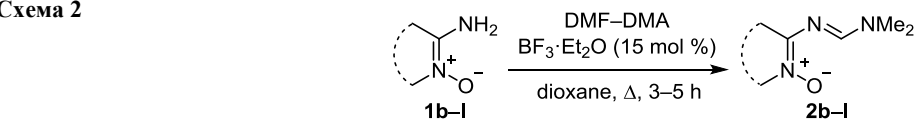
Опыт	DMF–DMA, экв.	Катализатор (моль. %)	Растворитель	Температура, °С	Выход, %
1	1	–	DMF	20	–*
2	3	–	DMF	70	16
3	3	$ZnCl_2$ (20)	DMF	50	42
4	3	$ZnCl_2$ (20)	MeCN	80	65
5	3	$ZnCl_2$ (20)	Диоксан	100	67
6	3	$Sc(OTf)_3$ (3)	MeCN	80	90
7	3	$Sc(OTf)_3$ (4)	MeCN	80	89
8	3	$Sc(OTf)_3$ (3)	Диоксан	100	82
9	3	$BF_3 \cdot Et_2O$ (20)	MeCN	80	87
10	3	$BF_3 \cdot Et_2O$ (15)	Диоксан	100	95
11	2	$BF_3 \cdot Et_2O$ (15)	Диоксан	100	83

\* Реакция не протекает.

*N,N*-диметилформамидина **2a** (опыты 6–11), однако уменьшение избытка DMF–DMA приводило к небольшому снижению выхода (опыт 11). Наиболее эффективным оказалось кипячение субстрата **1a** с 3-кратным избытком DMF–DMA в диоксане в присутствии 15 моль. %  $BF_3 \cdot Et_2O$  (опыт 10). Каталитический эффект кислот Льюиса объясняется, по-видимому, их координацией по гетероатомам DMF–DMA, что приводит к увеличению электрофильности атома углерода DMF–DMA и общему ускорению реакции.

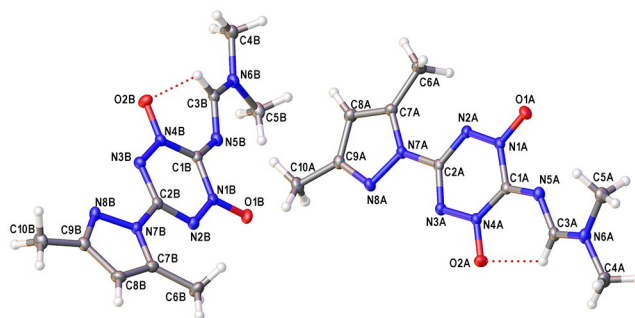
В найденных условиях в реакцию с DMF–DMA были введены другие производные *N*-оксидов 2-аминогетаренов (схема 2). Было обнаружено, что конденсация успешно протекает в случае ди-, три- и тетра-

## Схема 2



замещенных *N*-оксидов пиридина, содержащих как донорные, так и акцепторные заместители в гетероцикле, что привело к синтезу формамидинов **2b–d** с выходами, близким к количественным. В ходе конденсации *N*-оксидов 2-аминопиридина **1b,c**, содержащих метильную группу в положении С-6 гетероцикла, реакция протекала исключительно по аминогруппе, не затрагивая метильный фрагмент, хотя такого рода функционализация производных пиколинов и родственных им гетероциклических систем в реакции с DMF–DMA широко известна в литературе.<sup>16,20</sup> Важно отметить, что найденные условия конденсации оказались эффективными также для других шестичленных *N*-оксидов 2-аминогетаренов. В частности, с использованием предложенного подхода были успешно синтезированы *N,N*-диметилформаминадиновые производные *N*-оксидов пиримидина и пиазина **2e–h**. Кроме того, в аналогичных условиях удалось ввести в реакцию моно- и ди-*N*-оксидные производные тетразина **1i–l**, причем в случае соединений **1k,l**, содержащих две аминогруппы в тетразиновом цикле, конденсация протекала по обоим реакционным центрам с образованием соответствующих биспродуктов **2k,l**. Учитывая высокий потенциал практического применения производных тетразинов, данный аспект реакционной способности моно- и ди-*N*-оксидов 2-аминотетразинов может найти применение в получении новых энергоемких или флуоресцентных материалов.

Строение всех полученных соединений было доказано методами спектроскопии ИК и ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, элементарным анализом, а структура соединения **2i** была однозначно подтверждена рентгеноструктурным анализом. Результаты поиска подобных структур в Кембриджском банке структурных данных,<sup>21</sup> показали, что соединение **2i** является одним из немногих структурно охарактеризованных диоксопроизводных тетразина. Соединение **2i** кристаллизуется в нецентросимметричной пространственной группе *Pca*2<sub>1</sub> с двумя молекулами в независимой части элементарной ячейки (рис. 1). Молекулярная структура **2i** содержит три ожидаемых плоских структурных фрагмента (пиразольный и тетразиновый циклы и диметилформаминадиновую группу) и отличается весьма незначительно для двух кристаллографически независимых молекул: среднеквадратическое отклонение для неводородных атомов при наилучшем наложении составляет всего 0.13 Å (рис. 2). Обе молекулы фактически находятся в плоской конформации, хотя одна из них и является несколько более уплощенной. Так, торсионные углы N(3)–C(2)–N(7)–N(8) и N(4)–C(1)–N(5)–C(3), описывающие относительный разворот плоскостей пиразольного и тетразинового циклов и диметилформаминадиновой группы, составляют 3.3 и 13.1° в молекуле А и 12.5 и 21.2° в молекуле В, а отклонение от среднеквадратической плоскости, состоящей из неводородных атомов, в среднем составляет 0.135 и 0.170 Å для молекул А и В соответственно. Основными факторами стабилизации наблюдаемых конформаций молекулы **2i**, по всей видимости, являются π-сопряжение между структурными фрагментами

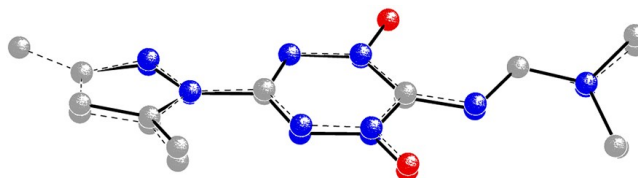


**Рисунок 1.** Общий вид независимой части элементарной ячейки соединения **2i** с указанием внутримолекулярных водородных связей C–H···O (красные пунктиры). Неводородные атомы представлены вероятностными эллипсоидами атомных смещений (р 0.5).

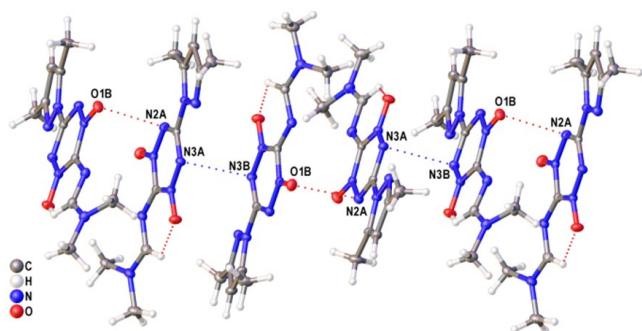
(большее между пиразольным и тетразиновым циклами и меньшее между тетразиновым циклом и диметилформаминадиновой группой) и образование внутримолекулярной водородной связи C(3)–H···O(2) (с учетом нормировки длины связи C–H на идеализированное значение расстояния H···O составляют 2.061 и 2.074 Å, углы C–H–O – 117.5 и 115.9° в молекулах А и В соответственно). Внутримолекулярная водородная связь такого рода присутствует, по-видимому, и в растворах синтезированных соединений **2a–l**, что объясняется образованием только одного геометрического изомера (отсутствуют два набора сигналов в спектрах ЯМР).

Интересно, что наблюдаемая в кристалле анизотропия степени π-сопряжения между структурными фрагментами оказывается качественно иной в газовой фазе. Так, согласно моделированию PBE0-D3/def2tzvp равновесная геометрия изолированной молекулы **2i** характеризуется меньшим сопряжением между пиразольным и тетразиновым циклами (угол N(3)–C(2)–N(7)–N(8) равен 22.0°) и большим сопряжением между тетразиновым циклом и диметилформаминадиновой группой (угол N(4)–C(1)–N(5)–C(3) равен 0.8°), что однако фактически не влияет на характеристики внутримолекулярной водородной связи (расстояние H···O составляет 2.079 Å, угол C–H–O равен 113.8°). Близкое распределение торсионных углов (22.4 и 1.2°) наблюдается в изолированной молекуле и при учете эффектов неспецифической сольватации (SCRf-PCM, ε 72), что указывает на важную роль межмолекулярных невалентных взаимодействий в стабилизации конформации независимых молекул в кристалле.

Анализ кристаллической упаковки соединения **2i** показал наличие достаточно прочных π–π-стекинг-взаимодействий, стабилизирующих упаковку чередующихся



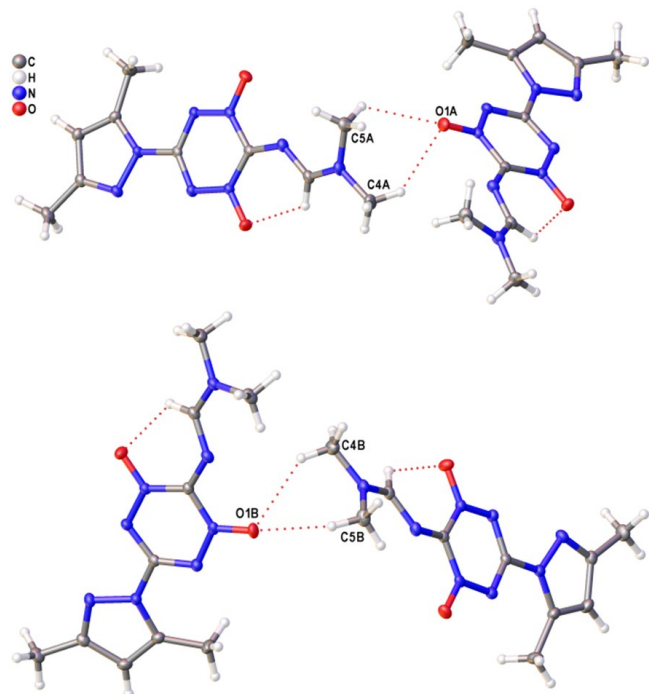
**Рисунок 2.** Наилучшее среднеквадратическое наложение неводородных атомов двух кристаллографически независимых молекул **2i**.



**Рисунок 3.** Фрагмент бесконечной колонны в кристаллической упаковке соединения **2i** с указанием кратчайших геометрических контактов, описывающих  $\pi$ - $\pi$ -стекинг-взаимодействие, и внутримолекулярных водородных связей (пунктиры).

независимых молекул в колонны (рис. 3, кратчайшие межмолекулярные контакты N(2A)···O(1B) и N(3A)···N(3B) составляют 2.953 и 3.077 Å соответственно). По всей видимости, подобные стекинг-взаимодействия и приводят к уплощению пиразолилтетразинового фрагмента при переходе из газовой фазы в кристалл. В свою очередь, обе метильные группы диметилформамидинового заместителя оказываются вовлечены в бифуркатные водородные связи C–H···O с атомами кислорода молекул из соседних стекинг-колонн (рис. 4). Эти взаимодействия являются достаточно прочными (расстояния H···O составляют 2.333–2.568 Å) и могут выступать в качестве фактора, стабилизирующего нарушение сопряжения между тетразиновым циклом и диметилформамидиновой группой.

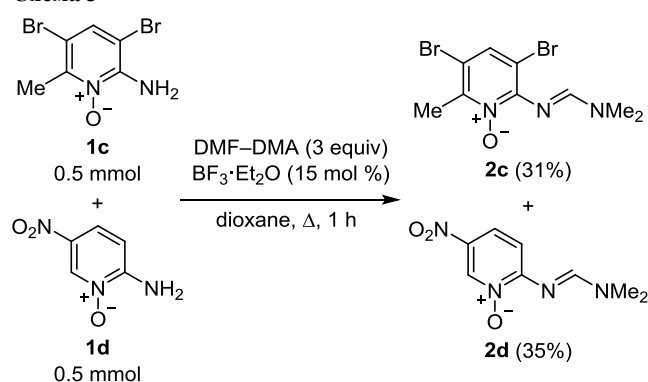
Для оценки влияния заместителей в пиридиновом цикле на скорость реакции нами был проведен перекрестный эксперимент на примере *N*-оксидов 2-амино-



**Рисунок 4.** Межмолекулярные бифуркатные связи C–H···O в кристаллической упаковке соединения **2i**.

пиридинов **1c,d**, содержащих донорные и акцепторные группы в гетероцикле. Кипячение смеси обоих субстратов с DMF–DMA в течение 1 ч (что недостаточно для полной конверсии исходных соединений) привело к почти эквимольной смеси диметилформамидинов **2c,d** по данным спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  реакционной смеси (схема 3). Также на примере соединения **2c** нами была оценена стабильность *N,N*-диметилформамидинового фрагмента в качестве защитной группы. Соединение **2c** не претерпело никаких изменений в основных реакционных средах ( $\text{Et}_3\text{N}$ , MeCN,  $50^\circ\text{C}$ , 8 ч или NaOH, MeOH,  $20^\circ\text{C}$ , 8 ч), а также при нагревании до  $50^\circ\text{C}$  в AcOH в течение 10 ч. При этом *N,N*-диметилформамидиновая защитная группа в структуре **2c** легко снималась при действии 10% HCl в течение 1 ч при  $20^\circ\text{C}$  с количественным выходом амина **1c**.

### Схема 3



Таким образом, в настоящей работе разработан метод введения *N,N*-диметилформамидиновой группы в ряду шестичленных *N*-оксидов 2-аминогетаренов. Предложенный подход успешно реализован на различных производных азинов (пиридинах, пиримидинах, пиразинах и тетразинах) и толерантен к широкому набору заместителей в гетероцикле, позволяя получать целевые соединения с высокими выходами. Проведенный перекрестный эксперимент показал отсутствие существенного влияния электронных эффектов заместителей в конденсации *N*-оксидов 2-аминопиридинов с DMF–DMA. Кроме того, показано, что *N,N*-диметилформамидиновая защита достаточно устойчива в щелочных и слабокислых средах, но легко снимается в сильноокислых средах, приводя к исходным *N*-оксидам 2-аминогетаренов с количественными выходами. Поэтому *N,N*-диметилформамидиновая группа может быть рекомендована как эффективная защитная группа для *N*-оксидов 2-аминогетаренов, что может найти применение в получении новых фармакологически активных веществ, а также флуоресцентных или высокоэнергетических материалов на их основе.

### Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе Bruker Alpha в таблетках с KBr. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на спектрометре Bruker Fourier AM-300 (300 и 76 МГц соответственно) в  $\text{DMCO}-d_6$  или  $\text{CDCl}_3$ .

Элементный анализ выполнен на анализаторе EuroVector EA. Температуры плавления определены на столике Stuart SMP20 и не исправлены. ТСХ проведена на алюминиевых пластинах с силикагелем Merck 60 с флуоресцентным индикатором F<sub>254</sub>, элюент EtOAc–MeOH, 2:1, визуализация пластин в УФ свете при 254 нм. Колоночная хроматография осуществлена на силикагеле Merck 60 (размер частиц 63–200 мкм) в качестве стационарной фазы.

Перед использованием все растворители очищены и высушены по стандартным методикам. Синтез исходных соединений **1a–d, f–h**, **2e**, **1i**, **1j** и **1k** осуществлен в соответствии с опубликованными методиками.

**Синтез *N,N*-диметилформамина 2a–l** (общая методика). К перемешиваемому раствору 0.5 ммоль соответствующего *N*-оксида гетарена **1a–l** в 1.5 мл диоксана последовательно добавляют 212 мкл (1.5 ммоль) (для субстратов **1k** – 414 мкл (3.0 ммоль)) DMF–DMA и 9.5 мкл (0.075 ммоль) BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O. Реакционную смесь кипятят в течение 3–5 ч до полного исчезновения исходного субстрата **1** (контроль методом ТСХ, элюент EtOAc–MeOH, 2:1). Затем растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток очищают методом колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub> (элюент EtOAc–MeOH, 2:1).

***N'*-(3,5-Дибром-1-оксипиридин-2-ил)-*N,N*-диметилимидоформамид (2a)**. Выход 77 мг (95%), бежевый порошок, т. пл. 127–128°C, *R*<sub>f</sub> 0.59. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2907, 2857, 1606, 1565, 1500, 1401, 1161, 1108, 938, 830. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>, 304K),  $\delta$ , м. д.: 9.17 (1H, с, CH); 8.36 (1H, с, N пиридин); 7.82 (1H, с, N пиридин); 3.07 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.01 (3H, с, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>, 300K),  $\delta$ , м. д.: 157.4; 150.0; 139.7; 132.3; 116.4; 107.4; 40.6; 33.8. Найдено, %: C 29.42; H 2.98; N 12.78. C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено, %: C 29.75; H 2.81; N 13.01.

***N'*-(5-Бром-6-метил-1-оксипиридин-2-ил)-*N,N*-диметилимидоформамид (2b)**. Выход 128 мг (99%), белый порошок, т. пл. 67–69°C, *R*<sub>f</sub> 0.23. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2957, 2928, 1712, 1641, 1563, 1499, 1352, 1285, 1217, 1102, 954, 849. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>, 300K),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 8.80 (1H, с, CH); 7.35 (1H, д, *J* = 8.8, N пиридин); 6.80 (1H, д, *J* = 8.8, N пиридин); 3.05 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.96 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.49 (3H, с, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>, 298K),  $\delta$ , м. д.: 156.8; 153.1; 147.8; 128.9; 116.9; 110.7; 40.5; 34.0; 18.4. Найдено, %: C 42.12; H 4.88; N 15.95. C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub>O. Вычислено, %: C 41.88; H 4.69; N 16.28.

***N'*-(3,5-Дибром-6-метил-1-оксипиридин-2-ил)-*N,N*-диметилимидоформамид (2c)**. Выход 175 мг (99%), бежевый порошок, т. пл. 113–114°C, *R*<sub>f</sub> 0.64. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2958, 2927, 1728, 1609, 1570, 1515, 1398, 1287, 1112, 903. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>, 300K),  $\delta$ , м. д.: 9.20 (1H, с, CH); 7.82 (1H, с, N пиридин); 3.09 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.02 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.46 (3H, с, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>, 300K),  $\delta$ , м. д.: 157.3; 149.9; 147.4; 131.7; 112.9; 109.0; 40.6; 33.8; 18.3. Найдено, %: C 31.82; H 3.57; N 12.11. C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено, %: C 32.08; H 3.29; N 12.47.

***N,N*-Диметил-*N'*-(5-нитро-1-оксипиридин-2-ил)-имидоформамид (2d)**. Выход 96 мг (91%), оранжевое твердое вещество, т. пл. 175–176°C, *R*<sub>f</sub> 0.17. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2959, 2929, 1728, 1637, 1544, 1504, 1386, 1333, 1264, 1212, 1122, 1091, 960, 812, 743. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>, 298K),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 9.18 (1H, с, CH); 8.86 (1H, д, *J* = 2.5, N пиридин); 7.94 (1H, д, *J* = 9.2, <sup>2</sup>*J* = 2.5, N пиридин); 7.10 (1H, д, *J* = 9.2, N пиридин); 3.16 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.06 (3H, с, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>, 298K),  $\delta$ , м. д.: 158.0; 157.9; 138.1; 135.9; 122.0; 117.5; 41.1; 34.4. Найдено, %: C 45.47; H 5.08; N 26.29. C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 45.71; H 4.80; N 26.66.

***N,N*-Диметил-*N'*-(6-хлор-1-оксипиримидин-4-ил)-имидоформамид (2e)**. Выход 74 мг (74%), бежевое масло, *R*<sub>f</sub> 0.16. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2952, 1702, 1640, 1582, 1452, 1350, 1222, 1115, 1050, 826. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 298K),  $\delta$ , м. д.: 9.85 (1H, с, CH); 8.63 (1H, с, N пиримидин); 6.89 (1H, с, N пиримидин); 3.19 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.14 (3H, с, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 300K),  $\delta$ , м. д.: 158.3; 155.9; 149.3; 147.5; 114.7; 41.4; 34.2. Найдено, %: C 42.15; H 4.28; N 27.64. C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>4</sub>O. Вычислено, %: C 41.91; H 4.52; N 27.93.

***N'*-(4,6-Диметил-1-оксипиримидин-2-ил)-*N,N*-диметилимидоформамид (2f)**. Выход 77 мг (79%), белое твердое вещество, разлагается без плавления при 188°C, *R*<sub>f</sub> 0.26. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2960, 2924, 1706, 1643, 1600, 1448, 1376, 1214, 1170, 1084, 794. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>, 298K),  $\delta$ , м. д.: 8.56 (1H, с, CH); 6.91 (1H, с, N пиримидин); 3.15 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.06 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.28 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.27 (3H, с, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>, 300K),  $\delta$ , м. д.: 158.5; 158.0; 155.0; 150.7; 114.5; 40.9; 35.0; 23.1; 18.2. Найдено, %: C 55.39; H 7.56; N 28.49. C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено, %: C 55.65; H 7.27; N 28.85.

***N,N*-Диметил-*N'*-(1-оксипиразин-2-ил)имидоформамид (2g)**. Выход 74 мг (89%), темно-желтый порошок, т. пл. 64–65°C, *R*<sub>f</sub> 0.16. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2958, 2927, 1727, 1632, 1574, 1520, 1434, 1394, 1272, 1117, 875. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>, 300K),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 8.91 (1H, с, CH); 8.18 (1H, с, N пиразин); 8.12 (1H, д, *J* = 4.0, N пиразин); 7.92 (1H, д, *J* = 4.0, N пиразин); 3.07 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.99 (3H, с, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>, 300K),  $\delta$ , м. д.: 156.7; 149.3; 141.7; 137.9; 133.6; 40.3; 33.7. Найдено, %: C 50.36; H 6.23; N 33.35. C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено, %: C 50.59; H 6.07; N 33.71.

***N'*-(5-Бром-1-оксипиразин-2-ил)-*N,N*-диметилимидоформамид (2h)**. Выход 117 мг (96%), светло-желтое твердое вещество, т. пл. 129–130°C, *R*<sub>f</sub> 0.50. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2925, 1715, 1624, 1568, 1512, 1423, 1280, 1105, 846. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>, 298K),  $\delta$ , м. д.: 8.79 (1H, с, CH); 8.52 (1H, с, N пиразин); 8.03 (1H, с, N пиразин); 3.10 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.00 (3H, с, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>, 298K),  $\delta$ , м. д.: 157.0; 150.0; 140.1; 135.2; 129.0; 40.7; 34.2. Найдено, %: C 34.03; H 3.96; N 22.53. C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>4</sub>O. Вычислено, %: C 34.31; H 3.70; N 22.86.

***N'*-[6-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-2,4-диоксидо-1,2,4,5-тетразин-3-ил]-*N,N*-диметилимидоформамид (2i)**. Выход 93 мг (67%), оранжевые кристаллы, т. пл.

178–179°C,  $R_f$  0.57. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2958, 2924, 1612, 1526, 1410, 1336, 1130, 1008, 852, 756. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ , 298K),  $\delta$ , м. д.: 9.18 (1H, с, CH); 6.20 (1H, с, H пиразол); 3.23 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.12 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.46 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.20 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ , 300K),  $\delta$ , м. д.: 157.9; 151.4; 148.6; 146.4; 142.7; 110.3; 41.4; 34.8; 13.8; 13.6. Найдено, %: С 43.39; Н 5.31; N 39.89.  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_8\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 43.16; Н 5.07; N 40.27.

***N,N*-Диметил-*N'*-(6-циано-2,4-диоксидо-1,2,4,5-тетразин-3-ил)имидоформамид (2j)**. Выход 70 мг (67%), желтое твердое вещество, т. пл. 175–176°C,  $R_f$  0.70. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2925, 2251, 1715, 1634, 1578, 1483, 1420, 1364, 1291, 1151, 1070. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ , 298K),  $\delta$ , м. д.: 9.40 (1H, с, CH); 3.32 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.17 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ , 298K),  $\delta$ , м. д.: 158.3; 149.5; 132.1; 112.4; 42.0; 35.5. Найдено, %: С 34.65; Н 3.52; N 46.57.  $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_7\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 34.45; Н 3.37; N 46.88.

***N',N''*-(1-Оксидо-1,2,4,5-тетразин-3,6-диил)бис-[*N,N*-диметил(имидоформамид)] (2k)**. Выход 207 мг (87%), желтое твердое вещество, т. пл. 186–187°C,  $R_f$  0.34. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2921, 1606, 1495, 1422, 1351, 1327, 1109, 1029. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ , 302K),  $\delta$ , м. д.: 8.53 (1H, с, CH); 8.47 (1H, с, CH); 3.20 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.16 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.08 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.04 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ , 298K),  $\delta$ , м. д.: 163.0; 157.5; 157.2; 154.6; 41.0; 40.9; 35.1; 34.9. Найдено, %: С 40.69; Н 6.16; N 50.38.  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_8\text{O}$ . Вычислено, %: С 40.33; Н 5.92; N 47.03.

***N',N''*-(1,4-Диоксидо-1,2,4,5-тетразин-3,6-диил)бис-[*N,N*-диметил(имидоформамид)] (2l)**. Выход 65 мг (71%), красное твердое вещество, т. пл. 227–228°C,  $R_f$  0.14. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2924, 1602, 1500, 1426, 1346, 1320, 1112, 1018. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ , 300K),  $\delta$ , м. д.: 8.42 (2H, с, 2CH); 3.19 (6H, с, 2 $\text{CH}_3$ ); 3.06 (6H, с, 2 $\text{CH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ , 300K),  $\delta$ , м. д.: 157.6; 150.1; 41.1; 35.2. Найдено, %: С 37.47; Н 5.79; N 43.70.  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_8\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 37.79; Н 5.55; N 44.07.

**Рентгенодифракционное исследование монокристаллов соединения 2i** выполнено с использованием дифрактометра Bruker D8 Quest ( $\lambda(\text{MoK}\alpha)$  0.71072 Å, графитовый монохроматор,  $\omega$ -сканирование,  $2\theta < 60^\circ$ ). При 100K кристаллы соединения 2i ( $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_8\text{O}_2$ ,  $M$  278.29) ромбические, пространственная группа  $Pca2_1$ ;  $a$  9.8284(2),  $b$  15.8902(3),  $c$  15.8797(3) Å;  $V$  2480.02(8) Å<sup>3</sup>;  $Z$  4 ( $Z'$  2);  $d_{\text{calc}}$  1.491 г·см<sup>-3</sup>;  $F(000)$  1168. Интегрирование интенсивностей 32799 брегговских отражений проведено при помощи программы SAINT,<sup>25</sup> эффекты поглощения учтены полуэмпирически по интенсивностям 7200 эквивалентных отражений в программе SADABS<sup>26</sup> ( $R_{\text{int}}$  0.0462). Структурная модель получена прямыми методами в программе SHELXS<sup>27</sup> и уточнена относительно  $F^2$  в программе SHELXL-2018.<sup>28</sup> Положения всех неводородных атомов уточнены с индивидуальными анизотропными параметрами атомных смещений. Положения водородных атомов найдены в разностном фурье-синтезе остаточной электронной

плотности и уточнены в изотропном приближении по модели "наездник". Финальные значения факторов расходимости составляют  $wR_2$  0.0972, GOOF 1.014 (по всем эквивалентным отражениям) и  $R_1$  0.036 (по 6777 отражениям с  $I > 2\sigma(I)$ ). Основные кристаллографические данные и детали уточнения депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2105682).

**Квантово-химические расчеты изолированной молекулы 2i** проведены в программе Gaussian 09<sup>29</sup> (D01) с использованием функционала PBE0<sup>30,31</sup> и стандартного базисного набора def2TZVP. Для учета в ходе оптимизации геометрии дисперсионных взаимодействий использована полуэмпирическая поправка Гримме D3 с демпфированием по Беке и Джонсону.<sup>32</sup> При оптимизации использованы стандартные критерии сходимости и сетки интегрирования с большим количеством точек. Согласно расчету частот нормальных колебаний, на том же уровне теории полученные структуры отвечают минимуму энергии.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  синтезированных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Москвы в рамках научного проекта № 21-33-70056.*

*Рентгенодифракционные исследования и квантово-химические расчеты проведены при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации с использованием научного оборудования Центра исследования строения молекул Института элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН.*

### Список литературы

- Makhova, N. N.; Belen'kii, L. I.; Gazieva, G. A.; Dalinger, I. L.; Konstantinova, L. S.; Kuznetsov, V. V.; Kravchenko, A. N.; Krayushkin, M. M.; Rakitin, O. A.; Starosotnikov, A. M.; Fershtat, L. L.; Shevelev, S. A.; Shirinian, V. Z.; Yarovenko, V. N. *Russ. Chem. Rev.* **2020**, *89*, 55. [*Успехи химии* **2020**, *89*, 55.]
- (a) Zlotin, S. G.; Dalinger, I. L.; Makhova, N. N.; Tartakovsky, V. A. *Russ. Chem. Rev.* **2020**, *89*, 1. [*Успехи химии* **2020**, *89*, 1.] (b) Gulyaev, D. A.; Klenov, M. S.; Churakov, A. M.; Strelenko, Yu. A.; Pivkina, A. N.; Tartakovsky, V. A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2021**, *70*, 1599. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2021**, 1599.] (c) Zlotin, S. G.; Churakov, A. M.; Egorov, M. P.; Fershtat, L. L.; Klenov, M. S.; Kuchurov, I. V.; Makhova, N. N.; Smirnov, G. A.; Tomilov, Yu. V.; Tartakovsky, V. A. *Mendeleev Commun.* **2021**, *31*, 731.
- (a) Zyryanov, G. V.; Kopchuk, D. S.; Kovalev, I. S.; Santra, S.; Rahman, M.; Khasanov, A. F.; Krinochkin, A. P.; Taniya, O. S.; Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N. *Mendeleev Commun.* **2020**, *30*, 537. (b) Sedenkova, K. N.; Nazarova, A. A.; Zverev, D. V.; Zharmuhambetova, Zh. T.; Vasilenko, D. A.; Grishin, Yu. K.; Kuznetsova, T. S.; Averina, E. B. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2021**, *70*, 1311. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2021**, 1311.]
- Volkova, Yu. M.; Makarov, A. Yu.; Pritchina, E. A.; Gritsan, N. P.; Zibarev, A. V. *Mendeleev Commun.* **2020**, *30*, 385.
- Das, P.; Delost, M. D.; Qureshi, M. H.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 4265.

6. Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 10257.
7. Koukal, P.; Ulč, J.; Nečas, D.; Kotora, M. *Top. Heterocycl. Chem.* **2017**, 53, 29.
8. Mfuh, A. M.; Larionov, O. V. *Curr. Med. Chem.* **2015**, 22, 2819.
9. Stephens, D. E.; Larionov, O. V. *Top. Heterocycl. Chem.* **2017**, 53, 59.
10. Kutasevich, A. V.; Perevalov, V. P.; Mityanov, V. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 357.
11. Bystrov, D. M.; Zhilin, E. S.; Fershtat, L. L.; Romanova, A. A.; Ananyev, I. V.; Makhova, N. N. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 3157.
12. Brown, E. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 3565.
13. Zhang, L.-B.; Hao, X.-Q.; Zhang, S.-K.; Liu, Z.-J.; Zheng, X.-X.; Gong, J.-F.; Niu, J.-L.; Song, M.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 272.
14. Krasnokutskaya, E. A.; Chudinov, A. A.; Filimonov, V. D. *Synthesis* **2018**, 1368.
15. Kidjemet, D. *Synlett* **2002**, 1741.
16. Gümüş, M.; Koca, İ. *ChemistrySelect* **2020**, 5, 12377.
17. Wolińska, E.; Pucko, W. *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, 50, 590.
18. Wolińska, E. *Heterocycl. Commun.* **2012**, 18, 227.
19. Wolińska, E. *Heterocycl. Commun.* **2016**, 22, 85.
20. Hovhannisyan, A.; Pham, T. H.; Bouvier, D.; Piroyan, A.; Dufau, L.; Qin, L.; Cheng, Y.; Melikyan, G.; Reboud-Ravaux, M.; Bouvier-Durand, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 1571.
21. Groom, C. R.; Bruno, I. J.; Lightfoot, M. P.; Ward, S. C. *Acta Crystallogr., Sect. B* **2016**, 72, 171.
22. Deady, L. W. *Synth. Commun.* **1977**, 7, 509.
23. Wei, H.; Gao, H.; Shreeve, J. M. *Chem.–Eur. J.* **2014**, 20, 16943.
24. Coburn, M. D.; Hiskey, M. A.; Lee, K.-Y.; Ott, D. G.; Stinecipher, M. M. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, 30, 1593.
25. Bruker APEX-III; Bruker AXS, Inc.: Madison, 2018.
26. Krause, L.; Herbst-Irmer, R.; Sheldrick, G. M.; Stalke, D. *J. Appl. Crystallogr.* **2015**, 48, 3.
27. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.* **2015**, A71, 3.
28. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, C71, 3.
29. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. *Gaussian 09, Revision D.01*; Gaussian, Inc.: Wallingford, 2016.
30. Perdew, J. P.; Ernzerhof, M.; Burke, K. *J. Chem. Phys.* **1996**, 105, 9982.
31. Adamo, C.; Barone, V. *J. Chem. Phys.* **1999**, 110, 6158.
32. Grimme, S.; Ehrlich, S.; Goerigk, L. *J. Comput. Chem.* **2011**, 32, 1456.