

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
НОВОСИБИРСКИЙ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н.Н. ВОРОЖЦОВА
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК**

На правах рукописи



Решетников Данила Владимирович

**Синтез и химические модификации галоген-, amino- и алкинилзамещенных
природных метилксантинов**

1.4.3. Органическая химия

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:

д.х.н., профессор Шульц Эльвира Эдуардовна

Новосибирск, 2023

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	5
Глава 1. Превращения замещенных ксантинов с использованием металлокомплексного катализа (обзор литературы)	10
1.1 Фотокаталитические реакции с применением никелевых и никель-иридиевых комплексов, соединений иридия, золота и рутения	10
1.1.1 Реакции с использованием комплексов никеля	10
1.1.2 Реакции с участием комплексов иридия.....	13
1.1.3 Катализ на основе биметаллической никель-иридиевой системы.....	15
1.1.4 Реакции С-Н-активации на основе комплексов рутения	17
1.1.5 Взаимодействие кофеина с бромалканами в присутствии соединений золота	20
1.1.6 Другие фотокаталитические превращения.....	20
1.2 Реакции кросс-сочетания, катализируемые соединениями палладия и меди.....	23
1.2.1 Катализ соединениями палладия и меди	23
1.2.2 Катализ соединениями палладия.....	41
1.2.3 Катализ соединениями меди	54
1.2.4 Возможность модификации ксантинов в присутствии соединений никеля	61
1.2.5 Окислительное кросс-сочетание кофеина с применением других металлоорганических соединений	64
Вывод по литературному обзору.....	68
Глава 2. Новые трансформации метилксантинов по положениям С-8, N-1 и N-7 (обсуждение результатов)	69
2.1 Выбор объектов и направлений синтетических модификаций	69
2.2 Синтез гибридных структур, содержащих лактонный фрагмент в положении С-8 кофеина	71
2.3 Исследование реакции каталитического аминирования 8-бромксантинов	74
2.4 Исследование трехкомпонентной реакции конденсации ацетиленовых производных метилксантинов с формальдегидом и вторичными аминами.....	78
2.5 Изучение реакции азид-алкинового циклоприсоединения 8-этинилкофеина	83
2.6 Синтез 8-(иодэтинил)кофеина. Изучение альтернативных подходов к получению 1,4-дизамещенных 5-иод-1,2,3-триазолов с фрагментом кофеина	85
2.7 Установление строения некоторых производных	90
2.8 Анализ данных биологической активности	96
2.8.1 Исследование антихолинэстеразной активности.....	96
2.8.2 Молекулярный докинг N-дизамещенных 8-(3-(амино)проп-1-ин-1-ил)кофеинов в сайт связывания АСhE.....	101
2.8.3 Исследование антибактериальной активности	106
Глава 3. Экспериментальная часть	110
Выводы и заключение.....	147
Список литературы	149
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	168

Список сокращений

Acac (Acetylacetonate) – Ацетилацетонат

Acr-Mes⁺ (9-Mesityl-10-methylacridinium) – 9-Мезитил-10-метилакридиний

AlPhos (Di-1-adamantyl(4'-butyl-2'',3'',5'',6''-tetrafluoro-2',4',6'-triisopropyl-2-methoxy-*meta*-terphenyl)phosphine) –

Ди-1-адамантил(4'-бутил-2'',3'',5'',6''-тетрафтор-2',4',6'-триизопропил-2-метокси-*мета*-терфенил)фосфин

Bbbpy (Dtbbpy, Dtbppy) (4,4'-Bis(1,1-dimethylethyl)-2,2'-bipyridine-N1,N1') –

4,4'-Бис(1,1-диметилэтил)-2,2'-бипиридин-N1,N1'

BI-OAc (Acetyloxy benziodoxole) – Ацетилоксибензиодоксол

Boc (*tert*-Butyloxycarbonyl) – *трет*-Бутилоксикарбонил

***t*-BPA** (*tert*-Butyl peracetate) – *трет*-Бутилперацетат

Bpy (2,2'-Bipyridine) – 2,2'-Бипиридин

BQ (1,4-Benzoquinone) – 1,4-Бензохинон

Cbz (Benzyloxycarbonyl) – Бензилоксикарбонил

CM-Phos (2-[2-(Dicyclohexylphosphino)phenyl]-1-methyl-1*H*-indole) –

2-[2-(Дициклогексилфосфино)фенил]-1-метил-1*H*-индол

Cod (1,5-Cyclooctadiene) – 1,5-Циклооктадиен

Cr* (Pentamethylcyclopentadienyl) – Пентаметилциклопентадиенил

Dba (Dibenzylideneacetone) – Дибензилиденацетон

DCE (1,2-Dichloroethane) – 1,2-Дихлорэтан

DIPEA (N,N-Diisopropylethylamine) – N,N-Диизопропилэтиламин

DMA (N,N-Dimethylacetamide) – N,N-Диметилацетамид

DME (Dichloromethane) – Дихлорметан

DMF (N,N-Dimethylformamide) – N,N-Диметилформаид

DMPU (N,N'-Dimethylpropylene urea) – N,N'-Диметилпропиленмочевина

DMSO (Dimethyl sulfoxide) – Диметилсульфоксид

Dppf (1,1'-Ferrocenediyl-bis(diphenylphosphine)) –

1,1'-Ферроцендиил-бис(дифенилфосфин)

Dppm (Bis(diphenylphosphino)methane) – Бис(дифенилфосфино)метан

Dppp (1,3-Bis(diphenylphosphino)propane) – 1,3-Бис(дифенилфосфино)пропан

dF(CF₃)ppy (3,5-Difluoro-2-[5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl-N]phenyl-C) –

3,5-Дифтор-2-[5-(трифторметил)-2-пиридинил-N]фенил-С

dMeO-bpy (4,4'-Dimethoxy-2,2'-bipyridine) – 4,4'-Диметокси-2,2'-бипиридин

[(dmgH)(dmgH₂)₂] ((Dimethylglyoxime)dimethylglyoximate) –

(Диметилглиоксим)диметилглиоксимат

Glyme (DME) (1,2-Dimethoxyethane) – 1,2-Диметоксиэтан

HFIP (Hexafluoro-2-propanol) – Гексафтор-2-пропанол

IPr (1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene) –

1,3-Бис(2,6-диизопропилфенил)имидазол-2-илиден

MOM (Methoxymethyl) – Метоксиметил

NiRe (Raney nickel) – Никель Ренея

NMP (*N*-Methyl-2-pyrrolidone) – *N*-Метил-2-пирролидон

Phen (1,10-Phenanthroline) – 1,10-Фенантролин

PivOH (Pivalic acid) – Пивалевая кислота

Ppy (2-(2-pyridinyl-*N*)phenyl-*C*) – 2-(2-пиридинил-*N*)фенил-*C*

Py (Pyridine) – Пиридин

SPhos (2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl) –

2-Дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил

TBAB (Tetra-*n*-butylammonium bromide) – Тетра-*n*-бутиламмония бромид

TBADT (Tetrakis(tetrabutylammonium) decatungstate) –

Тетракис(тетрабутиламмония) декавольфрамат

TEMPO (2,2,6,6-Tetramethylpiperidine 1-oxyl) – 2,2,6,6-Тетраметилпиперидин-1-оксил

(TES)₃SiH (Tris(triethylsilyl)silane) – Трис(триэтилсилил)силан

TFA (Trifluoroacetic acid) – Трифторуксусная кислота

TFP (Tris(2-furanyl)phosphine) – Трис(2-фуранил)фосфин

THF (Tetrahydrofuran) – Тетрагидрофуран

TMEDA (*N,N,N',N'*-Tetramethyl ethylenediamine) – *N,N,N',N'*-Тетраметилэтилендиамин

TMG (1,1,3,3-Tetramethylguanidine) – 1,1,3,3-Тетраметилгуанидин

TMP (2,2,6,6-tetramethylpiperidiny) – 2,2,6,6-тетраметилпиперидинил

(TMSO)₂ (Bis(trimethylsilyl) peroxide) – Бис(триметилсилил)пероксид

(TMS)₃SiH (Tris(trimethylsilyl)silane) – Трис(триметилсилил)силан

XantPhos (4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene) –

4,5-Бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен

XPhos (2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl) –

2-Дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил

Z-Phe-OH (*N*-(Carbobenzyloxy)-*L*-phenylalanine) – *N*-(Карбобензилокси)-*L*-фенилаланин

Введение

Актуальность темы исследования

Структурный фрагмент ксантина, или имидазо[4,5-*d*]пиримидиндиона, лежит в основе молекул важной группы пуриновых алкалоидов – кофеина, теобромина и теофиллина. Механизм физиологической активности этих соединений связан с угнетением фосфодиэстеразы, блокадой аденозиновых рецепторов и накоплением внутриклеточного медиатора сАМР. Выявлено существенное влияние структурных изменений на биологическую активность метилксантинов. Синтезированы полусинтетические производные пуриновых алкалоидов, представляющие практически ценные бронхолитики, антиоксиданты, нейропротекторы и противовоспалительные агенты. Большое значение приобретает изучение путей целенаправленной химической модификации метилксантинов с использованием достижений современного органического синтеза. В этой связи вполне перспективным представляется применение металлокомплексного катализа или мультикомпонентных подходов. В рамках данной диссертационной работы проведены исследования, направленные на разработку каталитических методов модификации метилксантинов, обеспечивающих селективное введение аминокислотных, алкильных, 1,2,3-триазольных и аминопропаргильных заместителей в положение С-8 кофеина и аминобутильных заместителей в положения N-1 и N-7 теобромина и теофиллина.

Степень разработанности темы

В литературе описан синтез большого ряда N-1, N-7 и С-8-замещенных ксантинов с использованием в качестве исходных соединений высокофункционализированных 1,3-дизамещенных 5,6-диаминопиримидинов, галоген- или амино(диамино)замещенных урацилов. Такие методы имеют определенные ограничения, связанные с несовершенством методов циклизации и возможностью варьирования структуры вводимых заместителей. В последние годы активно развиваются исследования, направленные на прямую модификацию метилксантинов с введением в структуры заместителей по атому С-8 кофеина и N-1, N-7 диметилксантинов. Основные современные подходы направленной модификации метилксантинов основаны на реакциях окислительного кросс-сочетания (арилирование, гетероарилирование и алкилирование различными алкенами) и реакциях С-Н-функционализации в условиях окислительно-восстановительного катализа. Большое разнообразие азот- и серозамещенных по атому С-8 производных кофеина синтезировано на основе превращений 8-бромкофеина, 8-бром-7-замещенных теофиллинов и 8-меркапто-7-замещенных теофиллинов. Синтез некоторых 8-алкинил- и 8-пропинилзамещенных производных кофеина выполнен по реакции Соногаширы 8-галогензамещенных ксантинов.

Выполнены единичные примеры модификации диметилксантинов по атомам азота N-1 и N-7, позволившие синтезировать алкильные, алкеновые, ацетиленовые и 1,2,3-триазольные производные. Превращения кофеина и бутилзамещенных ксантинов с введением в структуру аминокислотных заместителей не изучались. Взаимодействие 8-этинилкофеина, 1-(проп-2-инил)теобромина и 7-(проп-2-инил)теофиллина с формальдегидом и вторичными аминами ранее не изучалось.

Цель работы – разработка эффективных методов синтеза и превращений галоген- и алкинилзамещенных производных кофеина, теобромина и теофиллина.

В соответствии с поставленной целью данная работа сводилась к решению следующих задач:

1. Синтез гибридных структур, содержащих лактонный фрагмент в положении C-8 кофеина.
2. Исследование реакции Бухвальда-Хартвига 8-бромкофеина с производными аминокислот.
3. Разработка метода получения 8-этинилкофеина и его реакция A^3 -сочетания с формальдегидом и вторичными аминами.
4. Исследование Cu-катализируемой трехкомпонентной реакции 1-(проп-2-инил)теобромина и 7-(проп-2-инил)теофиллина с формальдегидом и вторичными аминами.
5. Разработка селективного метода получения 8-[алкил(арил)-1,2,3-триазол-4-ил]-1,3,7-триметил-1*H*-пурин-2,6-дионов на основе CuAAC-реакции 8-этинилкофеина с азидами различного строения.
6. Получение данных по взаимосвязи структура – антихолинэстеразная активность в ряду замещенных по атому азота 8-аминопропаргильных производных кофеина и метилксантинов, содержащих 4-(амино)бут-2-инильный заместитель в положениях N-1 и N-7. Анализ взаимосвязи структура – антибактериальная активность ряда производных кофеина.

Научная новизна

Изучены условия реакции 8-(аминоалкиламино)кофеинов и 8-(пиперазинил)кофеина с сесквитерпеновыми лактонами, содержащими активную метиленовую группу. Установлено, что выход продуктов реакции аза-Михаэля не зависит от строения метиленлактона. Изучены условия реакции кросс-сочетания 8-бромкофеина, 8-бром-1-бутилтеобромина и 8-бром-7-бутилтеофиллина с гидрохлоридами метиловых или *трет*-бутиловых эфиров α -, β -, или ω -аминокислот. Показано, что проведение реакции в толуоле в присутствии каталитической системы $Pd(OAc)_2$ – XantPhos и Cs_2CO_3 в качестве основания в условиях микроволновой активации позволяет с высоким выходом синтезировать соответствующие производные ксантиновых алкалоидов – кофеина, 1-бутилтеобромина и 7-бутилтеофиллина, содержащих в

структуре фрагменты эфиров аминокислот. Исследовано взаимодействие 8-бромкофеина с триметилсилилацетиленом. Определены оптимальные условия реакции Соногаширы и десилилирования для синтеза 8-этинилпроизводных кофеина. Предложен метод получения 8-(иодэтинил)кофеина. Изучена трехкомпонентная реакция 8-этинилкофеина, 1-(проп-2-инил)теобромина и 7-(проп-2-инил)теофиллина со вторичными аминами и формальдегидом в присутствии соединений меди. Синтезирован обширный ряд ранее неизвестных замещенных по атому азота 8-(аминопропинил)-1,3,7-триметил-1*H*-пурин-2,6-дионов. Предложены условия прямого введения 4-(амино)бут-2-инильного заместителя по атому азота N-1 теобромина или N-7 теофиллина. На основе CuAAC-реакции 8-этинилкофеина или 8-(иодэтинил)кофеина с различными азидами предложен региоселективный метод синтеза 8-[алкил(арил)-1,2,3-триазол-4-ил]- или 8-[1-алкил-5-иод-1,2,3-триазол-4-ил]-1,3,7-триметил-1*H*-пурин-2,6-дионов. В ряду синтезированных производных ксантинов найдены соединения, проявляющие свойства обратимых ингибиторов ацетилхолинэстеразы. Выявлены структурные особенности производных ксантинов, обеспечивающие ингибирование фермента в микромолярных и наномолярных концентрациях.

Теоретическая и практическая значимость

Полученный комплекс новых экспериментальных данных по превращениям 8-бромкофеина, 8-этинилкофеина, 1-(проп-2-инил)теобромина и 7-(проп-2-инил)теофиллина открывает новые возможности модификаций остова с селективным введением заместителей в положения C-8, N-1 или N-7 метилксантинов и дополняет теоретические представления о трехкомпонентных реакциях с участием функционализированных ксантинов.

Широкое варьирование заместителей в субстратах и реагентах привело к созданию химических библиотек ранее неизвестных соединений, перспективных в плане изучения биологической активности.

По результатам проведенного изучения биологической активности сотрудниками Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины выявлены соединения, обладающие антихолинэстеразной активностью, и получены данные о влиянии структурных особенностей заместителя при атоме азота пропаргилзамещенных ксантинов на активность, и выявлены перспективные для дальнейшего исследования агенты.

Методология и методы исследования

В ходе выполнения работы использовались современные методы органического синтеза, основанные на реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения, A^3 -сочетания и кросс-сочетания, катализируемых соединениями переходных металлов. Выделение и очистка соединений осуществлялись методами экстракции, осаждения, хроматографии и кристаллизации. В работе использовались физико-химические методы установления структуры

и чистоты химических соединений: ЯМР-, ИК-, УФ-спектроскопия и масс-спектрометрия высокого разрешения.

Положения, выносимые на защиту

1. Взаимодействие 8-(аминоалкиламино)кофеинов и 8-(аминопиперазин-1-ил)кофеина с изоалантолактоном, эпоксиизоалантолактоном или изотелекином.
2. Реакция каталитического аминирования 8-бромкофеина гидрохлоридами эфиров аминокислот.
3. Катализируемые соединениями меди однореакторные трехкомпонентные реакции 8-этинилкофеина, 1-(проп-2-инил)теобромина или 7-(проп-2-инил)теофиллина со вторичными аминами и формальдегидом.
4. Методы синтеза 8-этинилкофеина и 8-(иодэтинил)кофеина и оценка их активности в CuAAC-реакции с различными азидами. Синтез 8-[1-алкил-5-иод-1,2,3-триазол-4-ил]-1,3,7-триметил-1*H*-пурин-2,6-дионов по реакции 8-этинилкофеина с азидами в присутствии окислителей.
5. Строение полученных веществ на основе данных ИК-, УФ-, ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии с привлечением 2D экспериментов, масс-спектрометрии и РСА.
6. Анализ взаимосвязи структура – антихолинэстеразная активность новых ксантинов, содержащих замещенные по атому азота аминопропаргильные фрагменты.

Степень достоверности обеспечена тщательностью проведения эксперимента и применением современных физико-химических методов исследования структур. Строение всех впервые полученных веществ доказано методами ^1H и ^{13}C ЯМР-, ИК-, УФ-спектроскопии (в том числе с привлечением двумерных гомо- и гетероядерных экспериментов ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^1H NOESY), масс-спектрометрии высокого разрешения и элементного анализа.

Структура диссертации

Работа изложена на 177 страницах машинописного текста, содержит 121 схему, 9 рисунков и 12 таблиц. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и заключения, списка цитируемой литературы (222 литературных источника) и 2 приложений.

Апробация работы

Работа выполнялась в соответствии с планами научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук по приоритетному направлению 5.6 «Химические проблемы создания фармакологически активных веществ нового поколения» (программа фундаментальных научных исследований СО РАН №

V.41.1, проект V.41.1.6 и V.48.1.5) и при поддержке гранта РФФ (№ 18-13-00361) и гранта РФФИ (№18-03-01012).

Результаты работы доложены на следующих конференциях: Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней» (Московская обл., Красновиново, 2019), Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «КОСТ-2021» (Сочи, 2021), XIII Российская (итоговая) научно-практическая конференция с международным участием студентов и молодых ученых «Авиценна-2022».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, и 3 сообщения в виде тезисов докладов.

Личный вклад соискателя состоит в поиске, анализе и обобщении научной литературы по теме диссертации. Автор принимал непосредственное участие в планировании и проведении всех химических экспериментов, обработке экспериментальных данных, анализе и интерпретации полученных результатов, подготовке научных статей и тезисов к публикации материала, представленного в диссертационной работе.

Благодарность

Автор выражает глубокую признательность научному руководителю д.х.н., профессору Эльвире Эдуардовне Шульц за постановку задач исследования, неоценимую помощь в написании диссертационной работы, за переданные знания и опыт.

Автор благодарит коллектив Лаборатории медицинской химии НИОХ СО РАН за дружную рабочую атмосферу, а также всех сотрудников Центра спектральных исследований НИОХ СО РАН, в особенности, сотрудников группы ЯМР Скорову А.Б. и Кандаурову В.В. за регистрацию ЯМР-спектров, Стаценко О.Б. за запись масс-спектров, Рыбалову Т.В. за проведение рентгеноструктурных исследований, сотрудников группы оптической спектроскопии за запись ИК-, УФ-спектров и измерение величин удельного вращения, а также сотрудников Лаборатории микроанализа под руководством Тиховой В.Д. за выполнение элементного анализа и определение температур плавления всех соединений.

Отдельные слова благодарности автор выражает сотруднику ЛМХ НИОХ СО РАН к.х.н. Финке Анастасии Олеговне и коллеге Васильевой Дарье Олеговне за огромную поддержку.

Глава 1. Превращения замещенных ксантинов с использованием металлокомплексного катализа (обзор литературы)

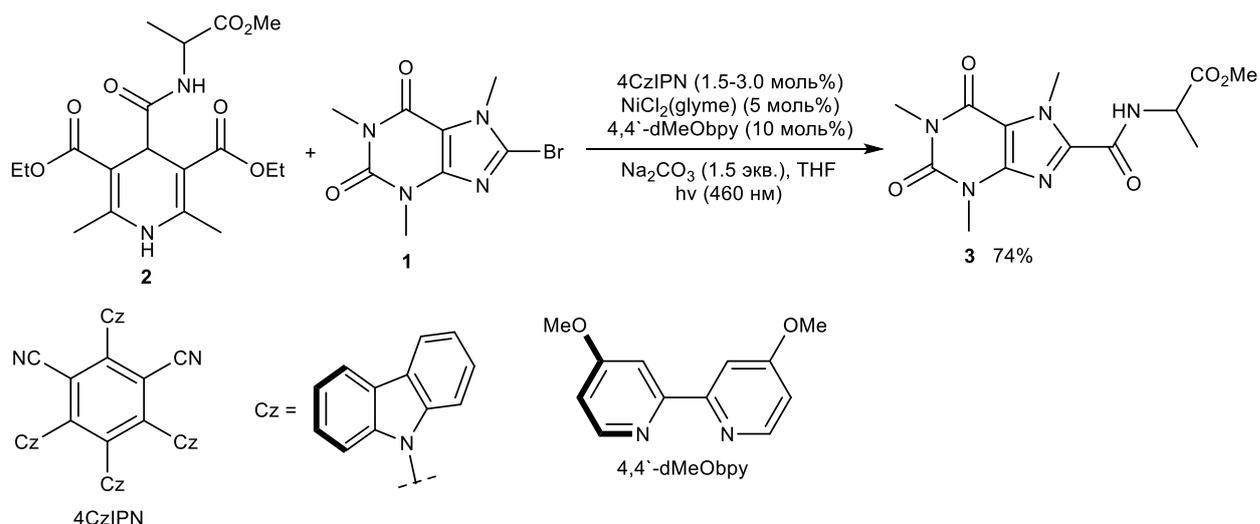
1.1 Фотокаталитические реакции с применением никелевых и никель-иридиевых комплексов, соединений иридия, золота и рутения

1.1.1 Реакции с использованием комплексов никеля

Металлкатализируемый синтез амидов трехкомпонентным сочетанием арилгалогенидов, аминов и монооксида углерода на практике осложнен использованием токсичного угарного газа, большого количества молекулярных сит и, зачастую, жесткими условиями превращения.

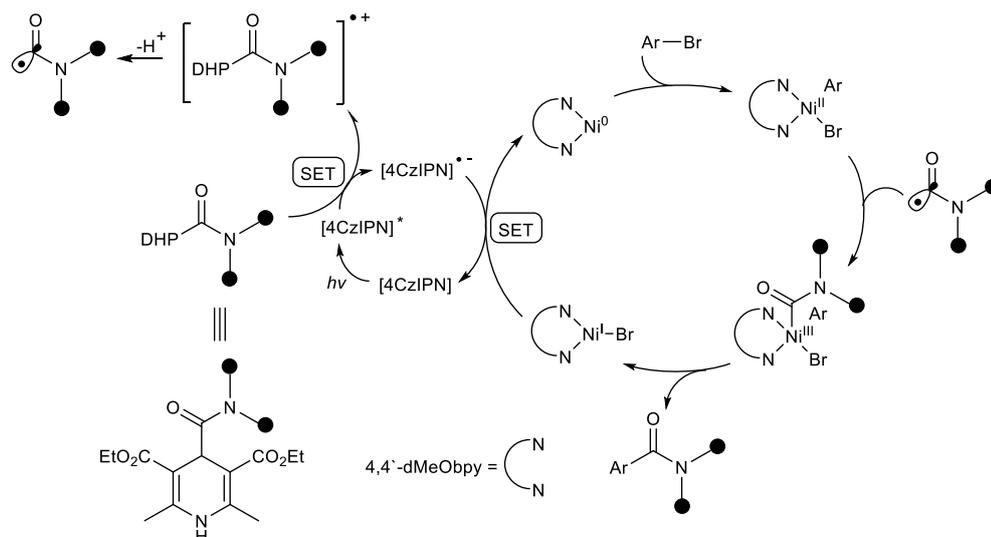
В работе [1] предложен метод радикального кросс-сочетания, основанный на применении двойного никелевого и фотохимического катализа. Карбамоилирование 8-бромкофеина **1** 1,4-дигидропиридином **2** протекает при комнатной температуре в присутствии $\text{Ni}(\text{glyme})\text{Cl}_2$ и органического фотокатализатора 4CzIPN с образованием C-8-замещенного амида **3** (Схема 1).

Схема 1



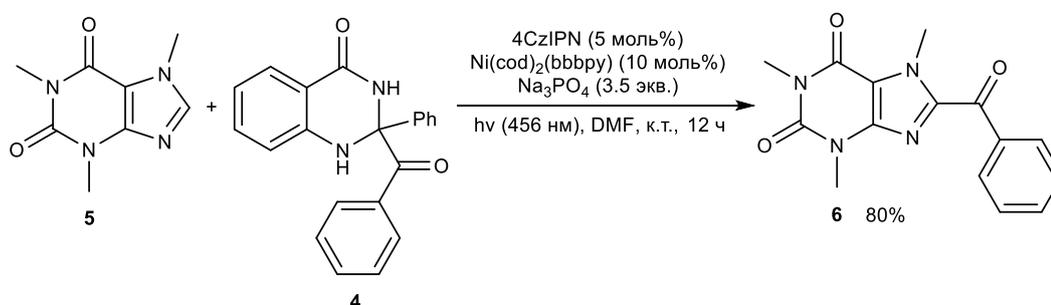
Отмечена высокая толерантность процесса по отношению ко многим функциональным группам в структуре ароматических соединений. Электронные эффекты заместителей не оказывают существенного влияния на протекание данного превращения, включающего в механизм стадию одноэлектронного переноса (Схема 2).

Схема 2



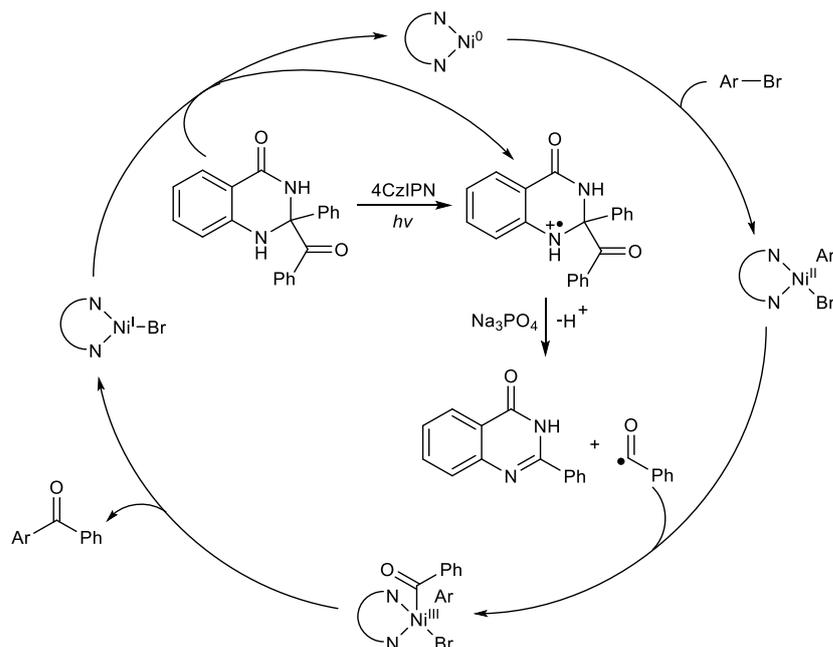
В работе [2] сообщается об использовании кетонов в качестве исходных материалов для радикального кросс-сочетания, протекающего в фотокаталитической системе $\text{Ni}(\text{cod})_2(\text{bbbpy}) / 4\text{CzIPN}$. Конденсацией 2-аминобензамида с бензилом получен 2-бензоил-2-фенил-2,3-дигидрохиназолин-4(1*H*)-он **4**, играющий роль источника активированных радикалов в процессе прямого бензоилирования гетероциклов. Взаимодействие кофеина **5** с **4** приводит к C-8-бензоилированному продукту **6** с выходом 80% (Схема 3).

Схема 3



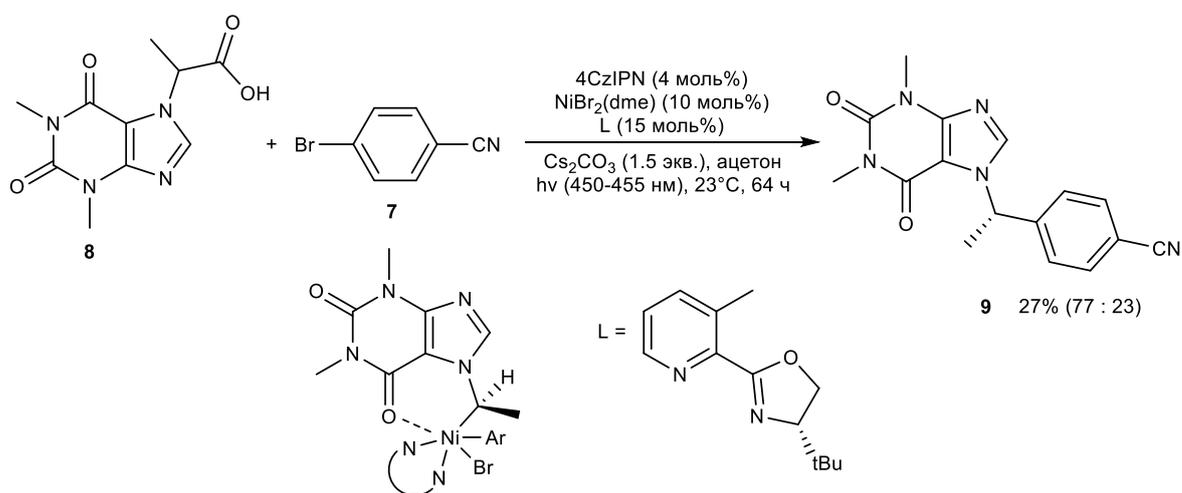
Реакция характеризуется высокой толерантностью к функциональным группам и высокими выходами превращений. Наличие *орто*-заместителей в исходном соединении вследствие стерических затруднений на стадии окислительного присоединения заметно снижает выход превращения. В работе описан предположительный механизм превращения (Схема 4).

Схема 4



Стратегия декарбоксилирования α -гетероциклических карбоновых кислот как подход к синтезу N-бензилзамещенных производных рассмотрена в работе [3]. Взаимодействие 4-бромбензонитрила **7** с N-7-замещенным теофиллином **8** в присутствии хирального пиридиноксазолинового лиганда с применением фотокаталитической системы CzIPN / Ni(dme)Br₂ приводит к получению N-7-бензилзамещенному продукту **9** с невысоким выходом 27% (Схема 5).

Схема 5

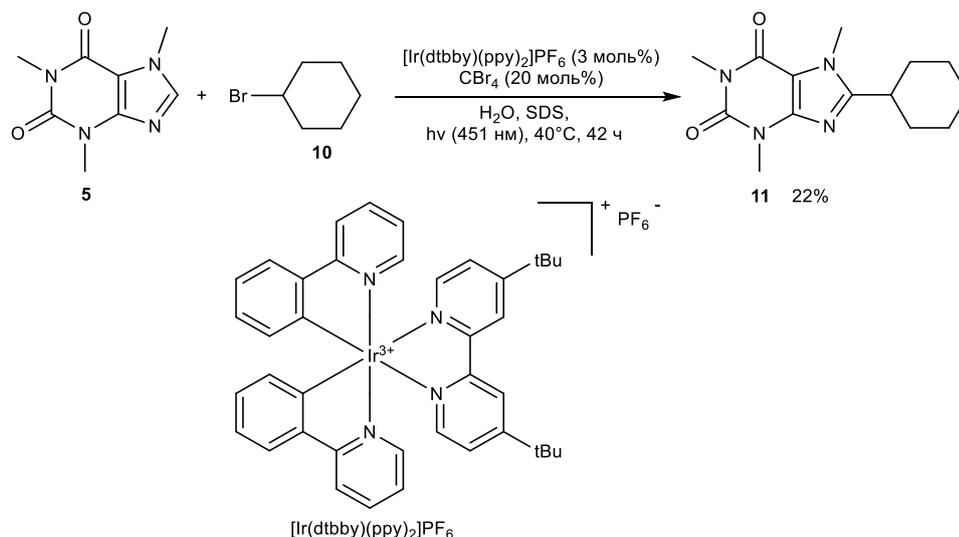


Строение гетероцикла оказывает сильное влияние на соотношение полученных энантиомеров. Показано, что наличие карбонильных фрагментов или гетероатомов обеспечивает дополнительный сайт связывания с никелевым центром, повышая жесткость некоторых промежуточных комплексов каталитического цикла, в то же время это приводит к снижению выходов превращения во многих случаях.

1.1.2 Реакции с участием комплексов иридия

Представлен метод алкилирования гетероциклических соединений по реакции Миниши с применением окислительно-восстановительной фотокаталитической системы [4]. Реакцией кофеина **5** с бромциклогексаном **10** в присутствии иридиевого комплекса, сокатализатора CBr_4 и додецилсульфата натрия в качестве сурфактанта удается получить 8-циклогексилкофеин **11** с выходом 22% (Схема 6). Отмечено, что низкая конверсия превращений наблюдается при использовании бензил- и аллилгалогенидов, а также содержащих альдегидные и кето-группы соединений.

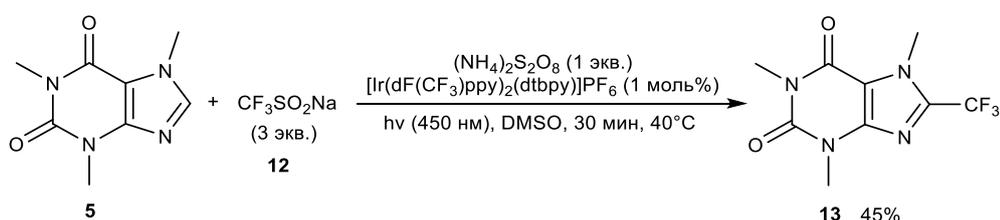
Схема 6



В исследованиях взаимосвязи «структура – активность» введение атомов фтора может сильно повлиять на электронные свойства, кислотность и липофильность кандидатов в лекарственные препараты. Эти эффекты обусловлены высокой электроотрицательностью атома фтора, его малым радиусом и низкой поляризуемостью связи C-F. Таким образом, замена метильных групп на трифторметильные эквиваленты является ценной стратегией для блокировки потенциальных метаболически лабильных участков в биологически активных препаратах, продлевая эффект их действия.

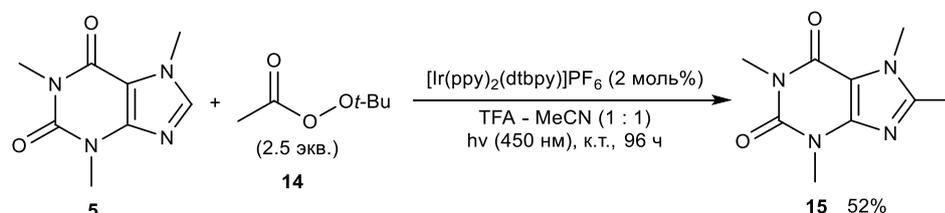
Использование реагента Ланглюа **12** в Ir-катализируемой фоторедокс-системе с $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ в качестве окислителя дает возможность получить трифторметилированный кофеин **13** с выходом 45% (Схема 7) [5].

Схема 7



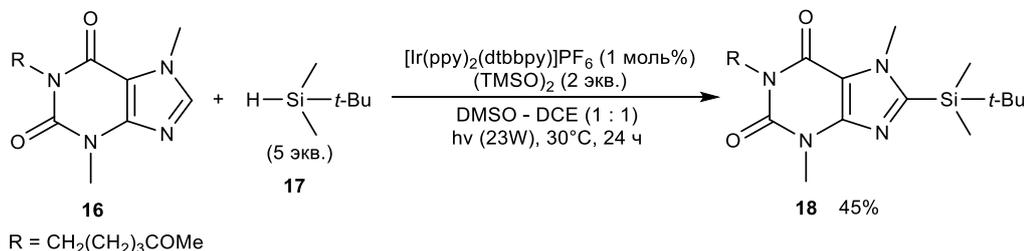
Использование стабильных органических пероксидов для прямого алкилирования биологически активных гетероциклов в условиях фоторедокс-катализа по типу Миниши описано в работе [6]. Реакция кофеина **5** с пероксидом **14** в присутствии иридиевого комплекса дает алкилированный продукт **15** с выходом 52% (Схема 8). В целом, данный метод отмечен невысокими выходами производных и низкой региоселективностью.

Схема 8



Предложена стратегия формирования связей C-Si в гетероциклических аренах, основанная на фотокаталитической реакции типа Миниши [7]. Функционализация пентоксифиллина **16** посредством Ir-катализируемого сочетания с триалкилсиланом **17** в присутствии окислителя $(\text{TMSO})_2$ приводит к продукту C-8-силилирования **18** с выходом 45% (Схема 9).

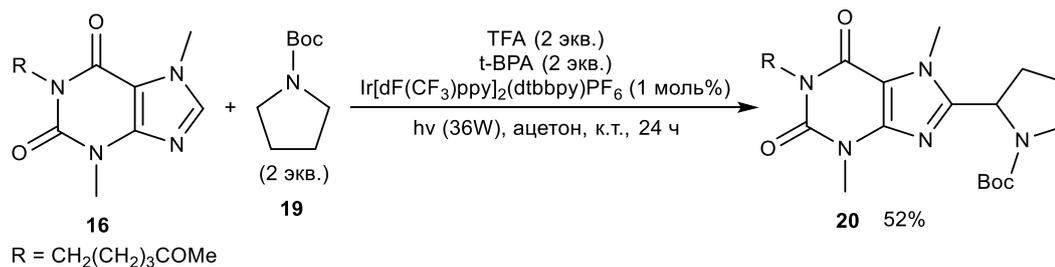
Схема 9



Следует отметить, что замена окислителя на $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ или $i\text{-Pr}_3\text{SiSH}$ не позволяет осуществить превращение ксантина **16**. В целом, изученный подход показал применимость к широкому кругу гетероциклических соединений и хорошую региоселективность процесса.

Предложен метод селективного α -аминометилирования широкого спектра гетероциклических соединений с использованием третичных или N-защищенных вторичных аминов на основе Ir-катализируемого дегидрогенирования-кросс-сочетания [8]. Взаимодействие пентоксифиллина **16** с N-Вос-пирролидином **19** в условиях фоторедокс-катализа приводит к образованию алкилированного производного **20** с выходом 52% (Схема 10).

Схема 10

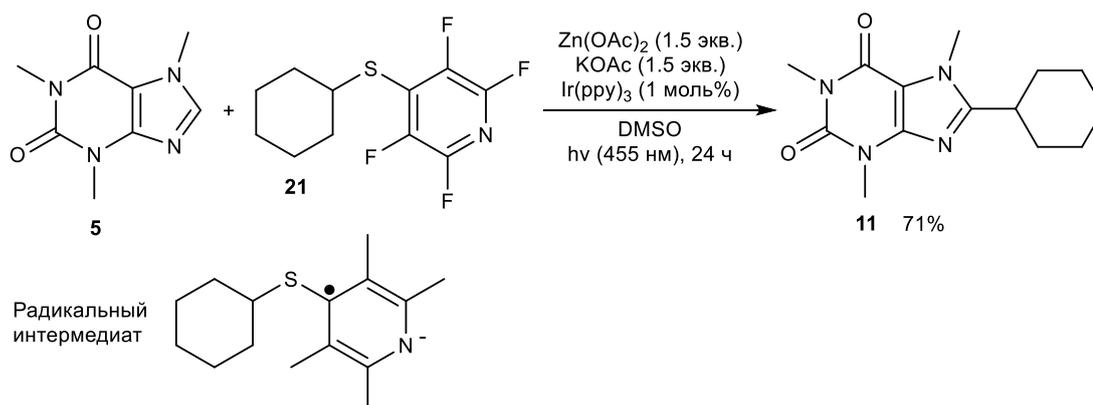


Исследование данного превращения показало применимость простых эфиров, альдегидов и алканов в качестве доноров водорода, а также хорошую переносимость различных защитных групп при атоме азота. Региоселективность реакции определяется наиболее электрофильным атомом углерода гетероцикла.

1.1.3 Катализ на основе биметаллической никель-иридиевой системы

Авторы [9] сообщили о первом синтетическом применении тиольных радикалов для C-H-активации. Использование сульфидов, содержащих перфторированный пиридиновый фрагмент, открывает возможность использования последних в окислительно-восстановительных реакциях, протекающих при облучении видимым светом. Алкилирование кофеина **5** осуществлялось сульфидом **21** в присутствии ацетата цинка и $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ в качестве фотокатализатора, что приводит к образованию 8-циклогексилкофеина **11** с выходом 71% (Схема 11).

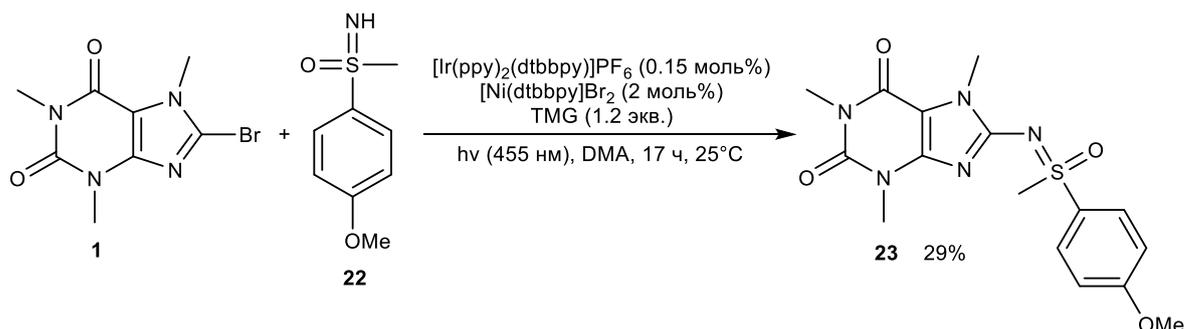
Схема 11



В настоящее время фотокаталитические превращения с применением никелевых комплексов стали очень эффективным инструментом для реакций кросс-сочетания. Особый интерес представляют N-ариллированные сульфоксимины в качестве потенциальных лекарственных препаратов и инсектицидов.

Сульфоксимин **22** реагирует с 8-бромкофеином **1** в присутствии Ir/Ni-комплексов и тетраметилгуанидина как основания с образованием соответствующего производного **23** с низким выходом 29% (Схема 12).

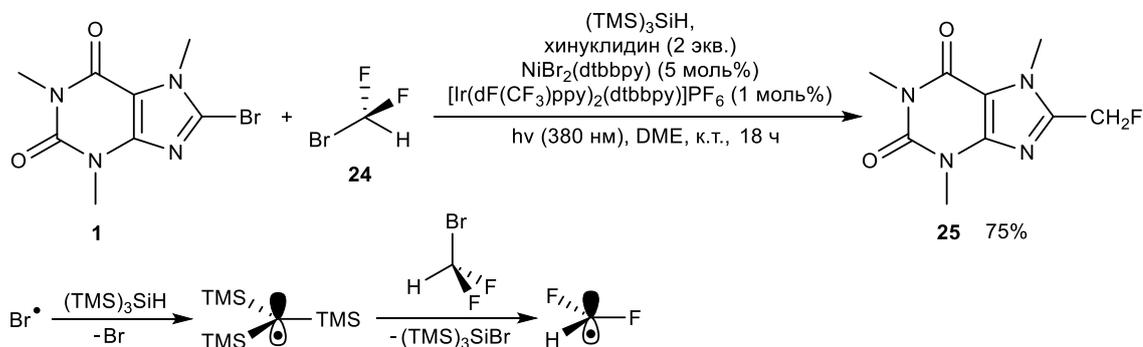
Схема 12



Стоит отметить использование в данном методе крайне низких количеств катализатора, сопряженных с количественным выходом для подавляющего большинства описанных в работе [10] ароматических соединений. Применение энантиомерно чистых сульфоксиминов характеризуется отсутствием рацемизации по результатам хиральной ВЭЖХ.

Авторами [11] разработан новый подход к синтезу дифторметильных производных ароматических соединений в условиях Ni/Ir-фотокатализа. Реакцией 8-бромкофеина **1** с бромдифторметаном **24** в двойной каталитической системе с использованием хинуклидина как основания получен дифторметилированный по положению С-8 ксантин **25** с высоким выходом 75% (Схема 13).

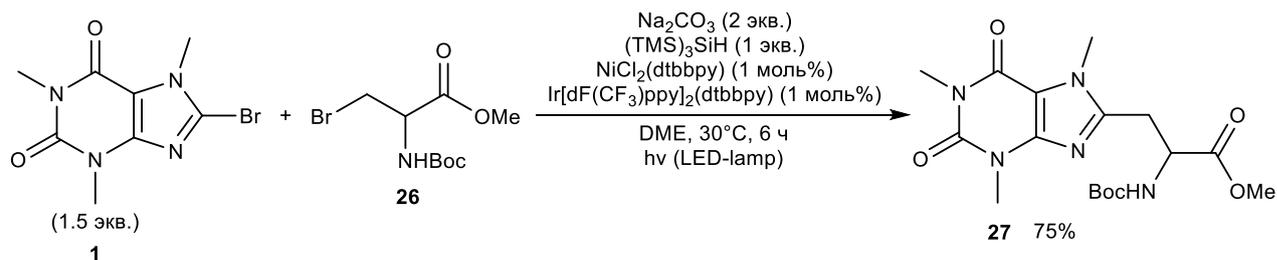
Схема 13



Особенностью предложенного метода является использование силильных радикалов для активации используемых алкилгалогенидов, что облегчает процесс окислительного присоединения и позволяет расширить функционал данного метода для широкого спектра ароматических соединений.

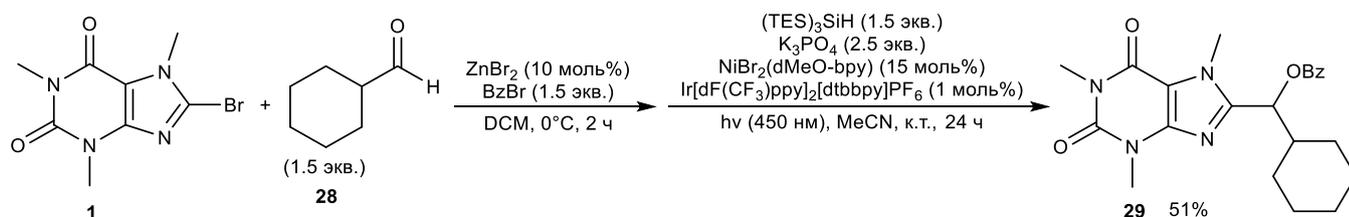
Описан процесс превращения природных аминокислот в широкий спектр оптически чистых неприродных аналогов посредством фотокаталитического кросс-сочетания [12]. 8-Бромкофеин **1** взаимодействует с защищенным по атому азота метиловым эфиром β -бром- α -аланина **26** в Ir/Ni-каталитической системе с Na_2CO_3 в качестве основания и $(\text{TMS})_3\text{SiH}$ как источником стабильных радикалов с образованием алкилированного производного **27** (Схема 14).

Схема 14



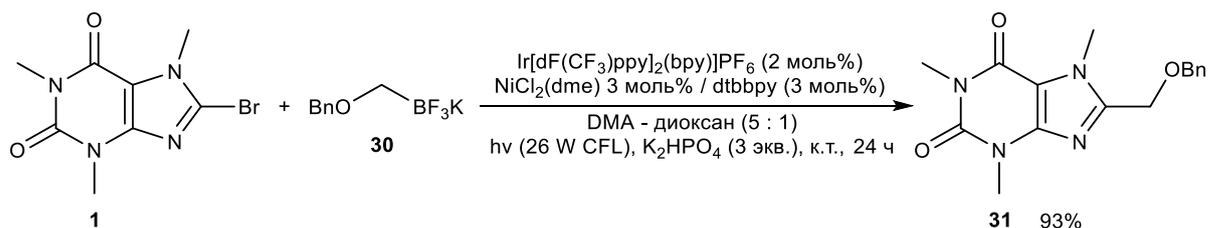
Радикальное арилирование карбонильных соединений с использованием фоторедокс-катализа рассмотрено авторами [13]. Взаимодействие 8-бромкофеина **1** с циклогексанкарбальдегидом **28** осуществляется как двухстадийный процесс образования продуктов присоединения бензилбромида к альдегиду с последующим участием полученного *гем*-бромэфира в каталитическом цикле с гетероареном и получением бензилового эфира **29** (Схема 15).

Схема 15



Фотокатализируемое Ni и Ir кросс-сочетание α -алкоксиметилтрифторборатов с арилгалогенидами указано в работе [14]. На примере трифторбората **30** показана применимость 8-бромкофеина **1** в процессе бензилоксиметилирования с выходом ожидаемого продукта **31** 93% (Схема 16).

Схема 16



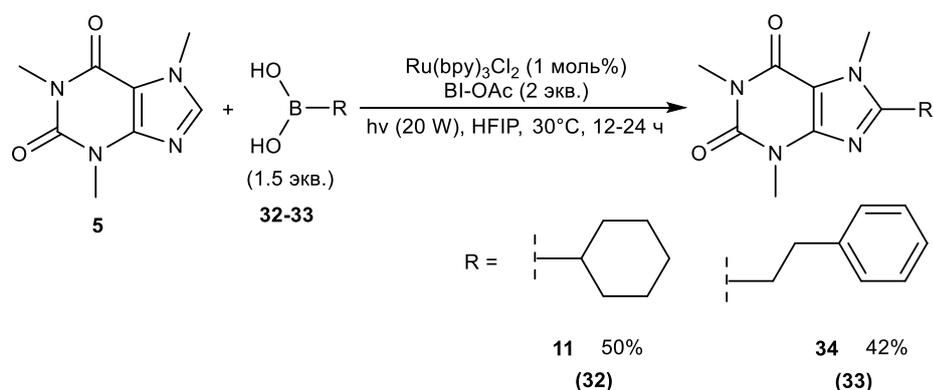
Наличие подвижных протонов в арилгалогениде требует их предварительной защиты. Аллильные и пропаргильные заместители характеризуются хорошей применимостью для данного процесса. Арилхлориды и трифлаты селективно реагируют исключительно по атому брома.

1.1.4 Реакции C-H-активации на основе комплексов рутения

Показана фотокаталитическая реакция Миниши алкилирования гетероциклов алкилборными кислотами **32-33** в присутствии ацетоксибензиодоксола как окислителя [15].

Превращение кофеина **5** в C-8-алкилированные производные **11** и **34** осуществлено с использованием рутениевого комплекса $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ в гексафторизопропанол (Схема 17).

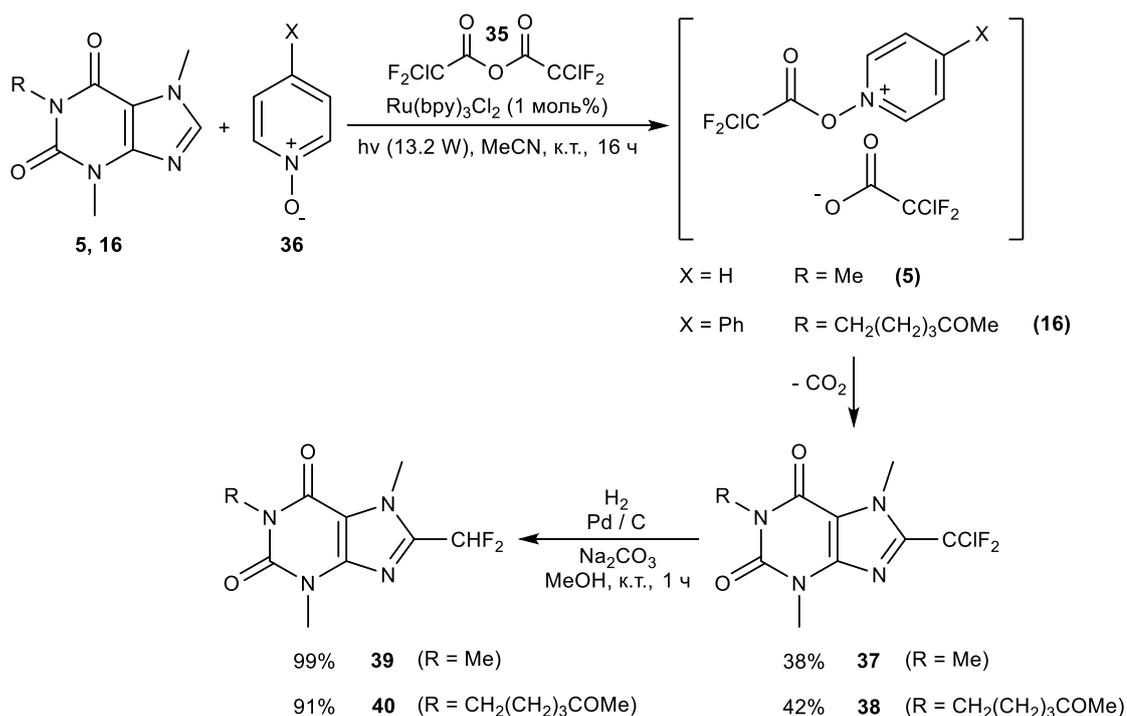
Схема 17



Электронодефицитные гетероарены проявляют более высокую реакционную способность. Отмечена высокая толерантность по отношению к атомам галогенов и терминальным кратным связям.

Фотохимическое радикальное декарбоксилируемое хлордифторметилирование ксантинов **5** и **16** осуществляется хлордифторуксусным ангидридом **35** в присутствии пиридин-N-оксида **36**, необходимого для генерации карбоксилат-аниона, фрагментация которого приводит к образованию ключевого радикала в данном Ru-катализируемом процессе [16]. Гидрирование полученных производных **37-38** протекает селективно с сохранением атомов фтора и приводит к **39-40** (Схема 18).

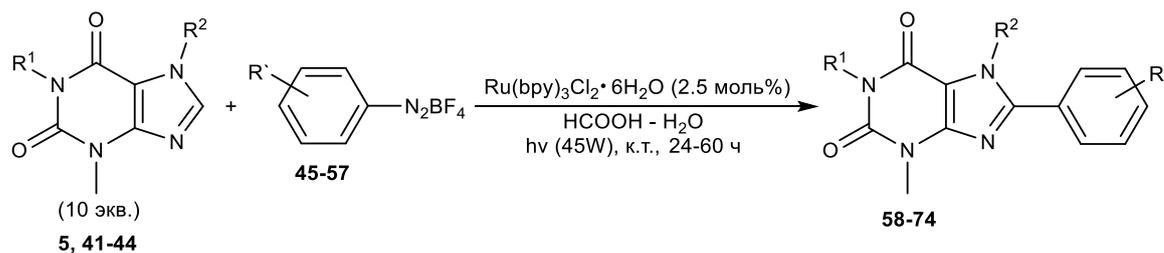
Схема 18



Сообщается о фотокатализируемом арилировании ксантинов **5**, **41-44** с использованием солей арилдiazония [17]. Реакция с широким спектром тетрафторборатов арилдiazония **45-57** хорошо протекает в водной муравьиной кислоте с образованием **58-74** (Схема 19).

Независимо от того, были ли соли арилдiazония электронодефицитными или избыточными, все они давали хорошие выходы продуктов превращения. Протекание реакции зависит от стерических факторов в положении N-7 алкалоидов и *o*-заместителей в используемых солях.

Схема 19



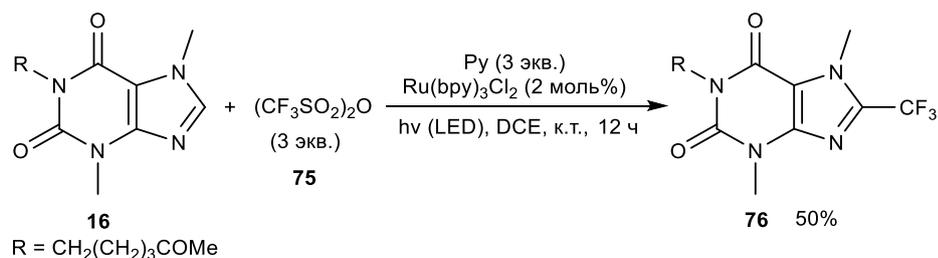
№	R ¹	R ²	R ³	Выход, %
5	Me	Me	<i>p</i> -OCF ₃ (45)	60 (58)
5	Me	Me	<i>p</i> -F (46)	64 (59)
5	Me	Me	<i>p</i> -Cl (47)	70 (60)
5	Me	Me	<i>p</i> -Br (48)	63 (61)
5	Me	Me	<i>p</i> -Me (49)	67 (62)
5	Me	Me	H (50)	56 (63)
5	Me	Me	<i>o</i> -Cl (51)	42 (64)
5	Me	Me	<i>p</i> -CO ₂ Et (52)	69 (65)
5	Me	Me	<i>m</i> -Cl (53)	60 (66)
5	Me	Me	<i>p</i> -CN (54)	70 (67)
5	Me	Me	<i>p</i> -CF ₃ (55)	64 (68)
5	Me	Me	3,4-Me ₂ (56)	60 (69)
5	Me	Me	<i>p</i> -OMe (57)	75 (70)
41	Me	Bn	<i>p</i> -OMe (57)	70 (71)
42	Bn	Me	<i>p</i> -OMe (57)	61 (72)
43	<i>n</i> -Bu	Me	<i>p</i> -OMe (57)	56 (73)
44	Me	<i>n</i> -Bu	<i>p</i> -OMe (57)	52 (74)

В работе [18] обсуждается фотокаталитический метод прямого трифторметилирования (гетеро)аренов с использованием ангидрида трифторметансульфокислоты **75** в качестве

реагента радикального алкилирования с добавлением пиридина в качестве активатора. Использование комплексов Ru позволяет осуществить введение CF₃-группы в имидазольный фрагмент пентоксифиллина **16** с образованием соответствующего C-8-замещенного ксантина **76** со средним выходом продукта реакции (Схема 20).

Существенные ограничения метода основаны на его несовместимости с модификацией фенолов и анилинов, содержащих достаточно подвижные атомы водорода.

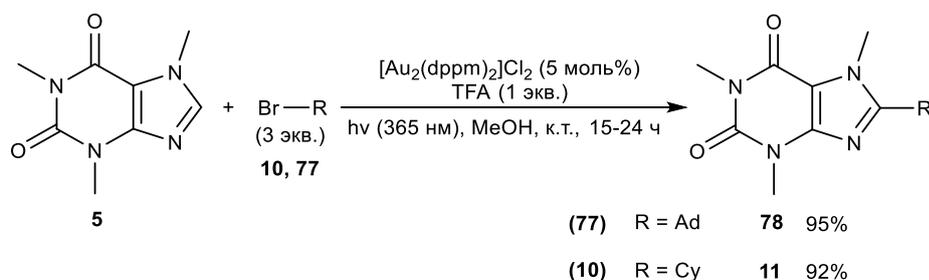
Схема 20



1.1.5 Взаимодействие кофеина с бромалканами в присутствии соединений золота

Фотокаталитическое образование нуклеофильных алкильных радикалов из неактивированных бромалканов является эффективной стратегией кросс-сочетания для прямого алкилирования гетероциклических соединений с использованием Au-катализа [19]. В частности, циклические алканы **10** и **77** показали высокий результат в отношении синтеза алкилированных производных кофеина **11** и **78** (Схема 21).

Схема 21

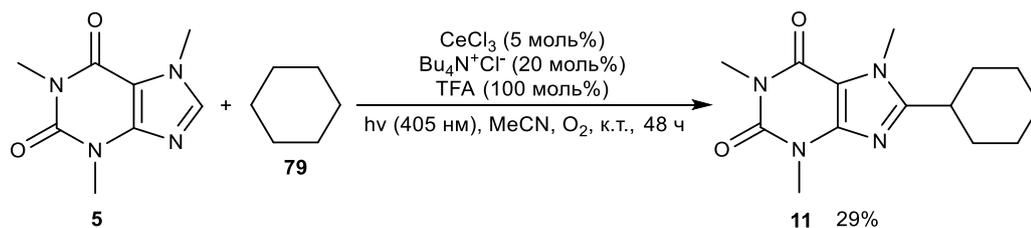


1.1.6 Другие фотокаталитические превращения

Имеет большое значение разработка методов прямой структурной модификации посредством C-H-функционализации.

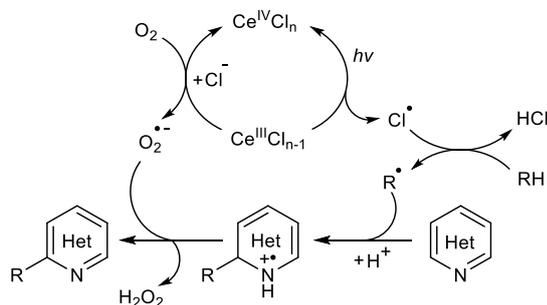
Сообщается о фотокаталитическом алкилировании гетероаренов алканами с участием CeCl₃ и кислорода в качестве окислителя [20]. Реакция кофеина **5** с циклогексаном **79** в условиях дегидрогенирования-кросс-сочетания приводит к продукту **11** с низким выходом 29% (Схема 22).

Схема 22



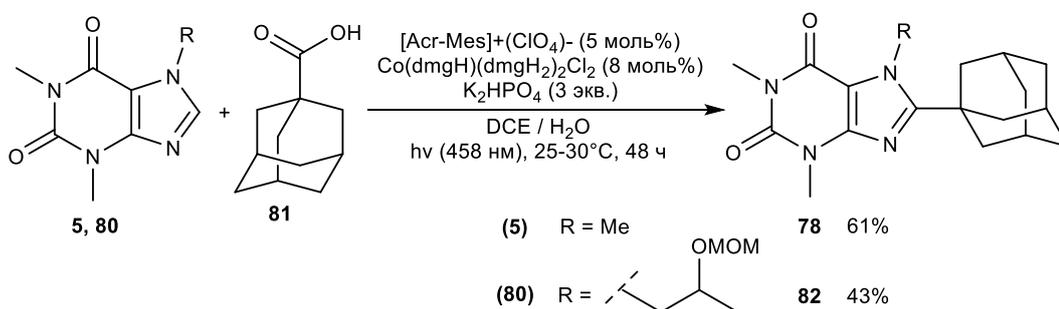
Метод показал применимость к модификации большого спектра замещенных гетероциклов и высокую региоселективность по отношению к третичным С-Н-связям алканов. Авторами приведен предположительный механизм реакции (Схема 23).

Схема 23



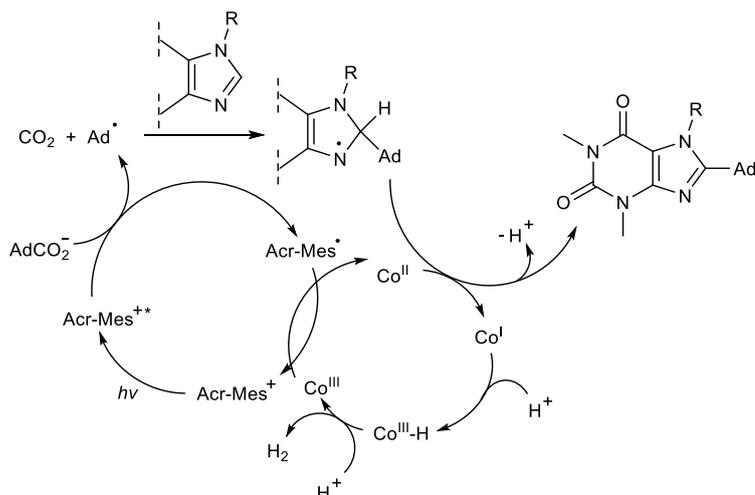
Представлен новый подход к С-Н-функционализации гетероциклических соединений в условиях окислительно-восстановительного катализа, индуцируемого облучением, отличительной особенностью которого является отсутствие окислителей и применение доступных оксимовых комплексов кобальта [21]. Декарбоксилируемое адамантилирование ксантинов **5** и **80** соответствующей кислотой **81** в системе $[\text{Acr-Mes}]^+(\text{ClO}_4)^- / \text{Co}(\text{dmgH})(\text{dmgH}_2)_2\text{Cl}_2$ с использованием основания K_2HPO_4 приводит к продуктам алкилирования **78** и **82** (Схема 24).

Схема 24



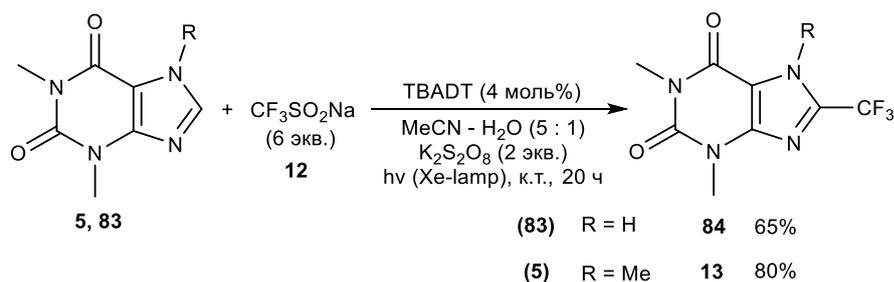
Стерический фактор объемных функциональных заместителей в смежном реакционном центре положения оказывает влияние на выход продуктов реакции. Рассмотрен возможный механизм данного превращения (Схема 25).

Схема 25



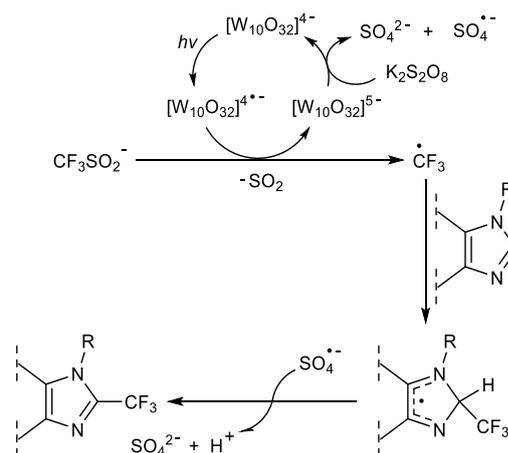
Фотоиндуцируемое декавольфрамом тетрабутиламмония трифторметилирование гетероароматических соединений с использованием реагента Ланглюа **12** в присутствии окислителя $K_2S_2O_8$ представляет собой эффективный метод перфторалкилирования ксантинов **5** и **83** с образованием соответствующих C-8-замещенных производных **13** и **84** (Схема 26) [22].

Схема 26



Сильные окислительные свойства возбужденного аниона декавольфрамата являются основой для протекания реакции. Возбужденный облучением анион способен окислять сульфат-анион, претерпевающий в дальнейшем фрагментацию на SO_2 и трифторметильный радикал. Последний образует радикальные аддукты с гетероциклом, в то время как восстановленный ион декавольфрамата окисляется $K_2S_2O_8$ до первоначальной формы через стадию одноэлектронного переноса. В конечном итоге, образующийся анион-радикал $SO_4^{\cdot-}$ восстанавливается до сульфат-аниона с образованием трифторметилированного продукта (Схема 27).

Схема 27



1.2 Реакции кросс-сочетания, катализируемые соединениями палладия и меди

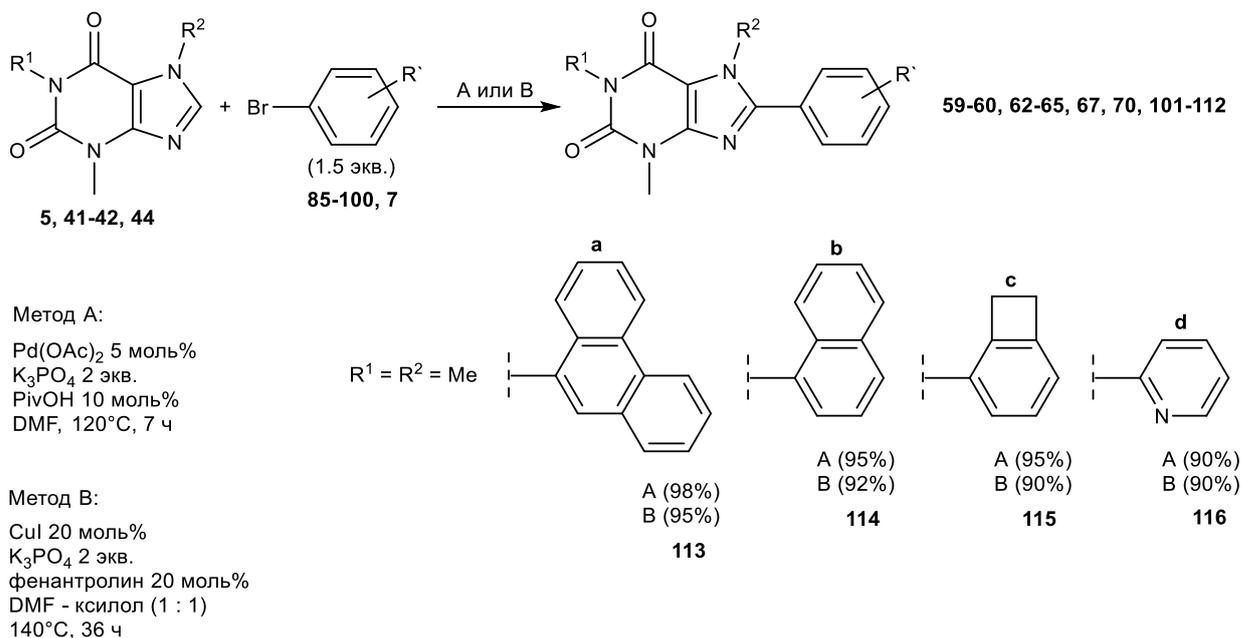
1.2.1 Катализ соединениями палладия и меди

Различные производные 8-арилксантинов **59-60**, **62-65**, **67**, **70**, **101-112** были синтезированы путем Cu- или Pd-катализируемой C-H-активации гетероциклических соединений **5**, **41-42** и **44** в реакции с арилбромидами **85-100**, **7** и **a, b, c, d** (Схема 28) [23].

Метод демонстрирует применимость широкого спектра ароматических бромидов, функционализированных различными заместителями. Превращения ксантинов осуществляются с высокими выходами 8-ариллированных производных.

В целом, предпочтительная региохимия для арилированных реагирующих центров зависит от кислотности связи C-H, а не от гетероциклической нуклеофильности. Использование пивалево́й кислоты в качестве сокатализатора снижает энергию разрыва связи C-H [24].

Схема 28

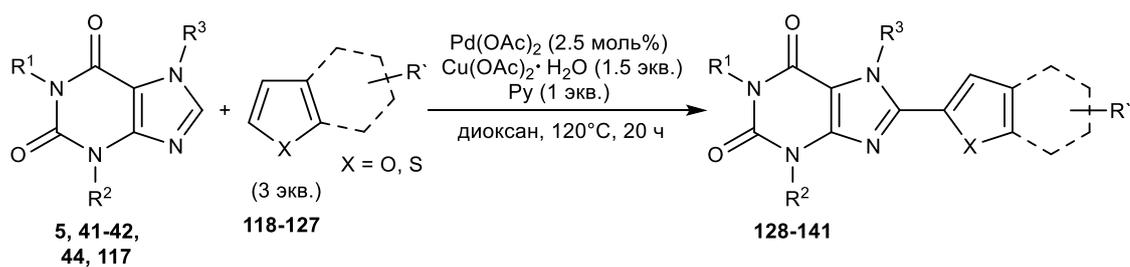


№	R ¹	R ²	R`	Выход, % (A / B)
5	Me	Me	<i>p</i> -Me (85)	96 / 96 (62)
5	Me	Me	<i>o</i> -Me (86)	96 / 88 (101)
5	Me	Me	H (87)	98 / 93 (63)
5	Me	Me	<i>p</i> -F (88)	93 / 80 (59)
5	Me	Me	<i>p</i> -Cl (89)	94 / 94 (60)
5	Me	Me	<i>o</i> -Cl (90)	91 / 80 (64)
5	Me	Me	3,5-(CF ₃) ₂ (91)	90 / 89 (102)
5	Me	Me	<i>p</i> -CO ₂ Et (92)	90 / 91 (65)
5	Me	Me	<i>p</i> -CHO (93)	74 / 80 (103)
5	Me	Me	<i>p</i> -OMe (94)	99 / 98 (70)
41	Me	Bn	<i>p</i> -Me (85)	85 / 81 (104)
42	Bn	Me	<i>p</i> -Me (85)	95 / 90 (105)
44	Me	<i>n</i> -Bu	<i>p</i> -Me (85)	80 / 73 (106)
5	Me	Me	<i>p</i> -CN (7)	75 ^[24 ч] / 76 (67)
5	Me	Me	<i>o</i> -CF ₃ (95)	91 (A) (107)
5	Me	Me	<i>p</i> -NO ₂ (96)	90 (A) (108)
5	Me	Me	4-NO ₂ -2-CF ₃ (97)	81 (A) (109)
5	Me	Me	<i>m</i> -F (98)	94 (B) (110)
5	Me	Me	<i>o</i> -OMe (99)	77 (B) (111)
5	Me	Me	<i>p</i> -OBn (100)	93 (B) (112)

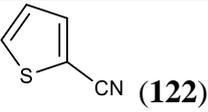
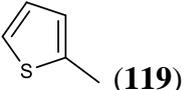
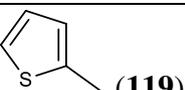
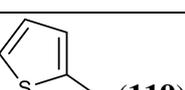
Сообщается о катализируемом палладием окислительном кросс-сочетании гетероароматических соединений путем двукратной C-H-активации [25]. Реакция фуранов и тиофенов **118-127** с ксантинами **5**, **41-42**, **44**, **117** дает исключительно продукты гетероарилирования **128-141** в положение C-2 (Схема 29).

Примечательно, что 1,3-диэтилксантин со свободной NH-группой показывает высокий результат в данном превращении. Добавление CuCl в ряде случаев значительно улучшает каталитическую активность и региоселективность.

Схема 29



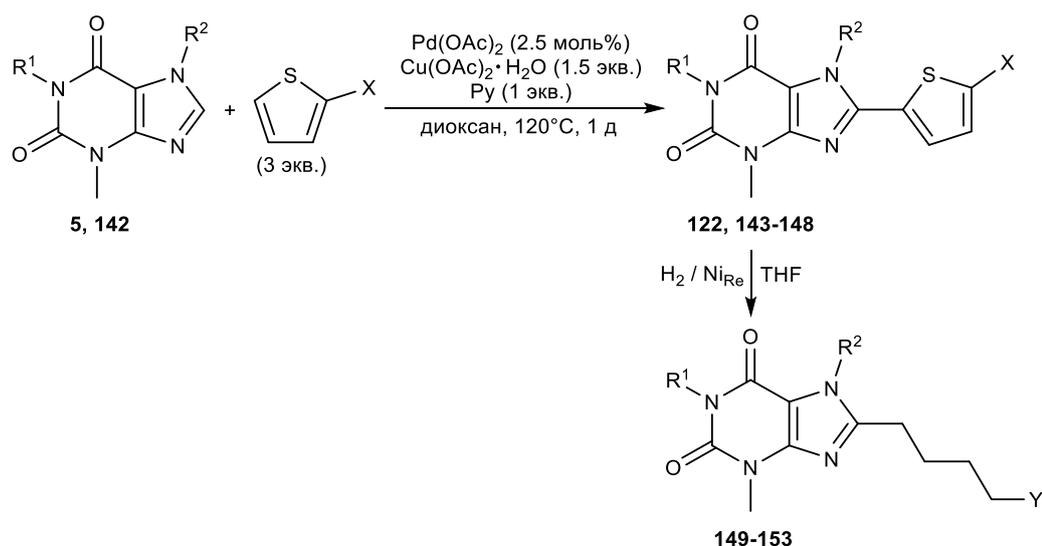
№	R ¹	R ²	R ³		Выход, %
5	Me	Me	Me		93 (128)
5	Me	Me	Me		96 (129)
5	Me	Me	Me		43 / 73 [CuCl 10 моль%] (130)
5	Me	Me	Me		25 / 34 [CuCl 10 моль%] (131)
5	Me	Me	Me		65 (132)
5	Me	Me	Me		96 (133)
5	Me	Me	Me		93 (134)
5	Me	Me	Me		85 (135)
5	Me	Me	Me		59 / 95 [CuCl 10 моль%] (136)
5	Me	Me	Me		66 / 72 [CuCl 10 моль%] (137)

44	Me	Me	<i>n</i> -Bu	 (122)	43 / 47 [CuCl 10 моль%] (138)
41	Me	Me	Bn	 (119)	92 (139)
42	Bn	Me	Me	 (119)	96 (140)
117	Et	Et	H	 (119)	96 (141)

Рассмотрен двухстадийный процесс модификации гетероциклических соединений путем дегидрогенирования-кросс-сочетания аренов **5** и **142** с α -замещенными тиофенами и последующей восстановительной десульфуризацией **122** и **143-148**, позволяющей получить **149-153** (Схема 30) [26].

Наличие акцепторных нитро- и цианогрупп затрудняет процесс образования С-С-связи, и гидрирование полученных соединений дает продукты восстановления в следовых количествах. Амино- и карбоксильная группы, наряду с NH-свободным имидазольным фрагментом, приводят к полному ингибированию катализатора. Добавление CuCl и фенантролина в ряде случаев положительно сказывается на протекание двойной СН/СН-активации. Снятие Вос-защиты проходит с количественным выходом.

Схема 30

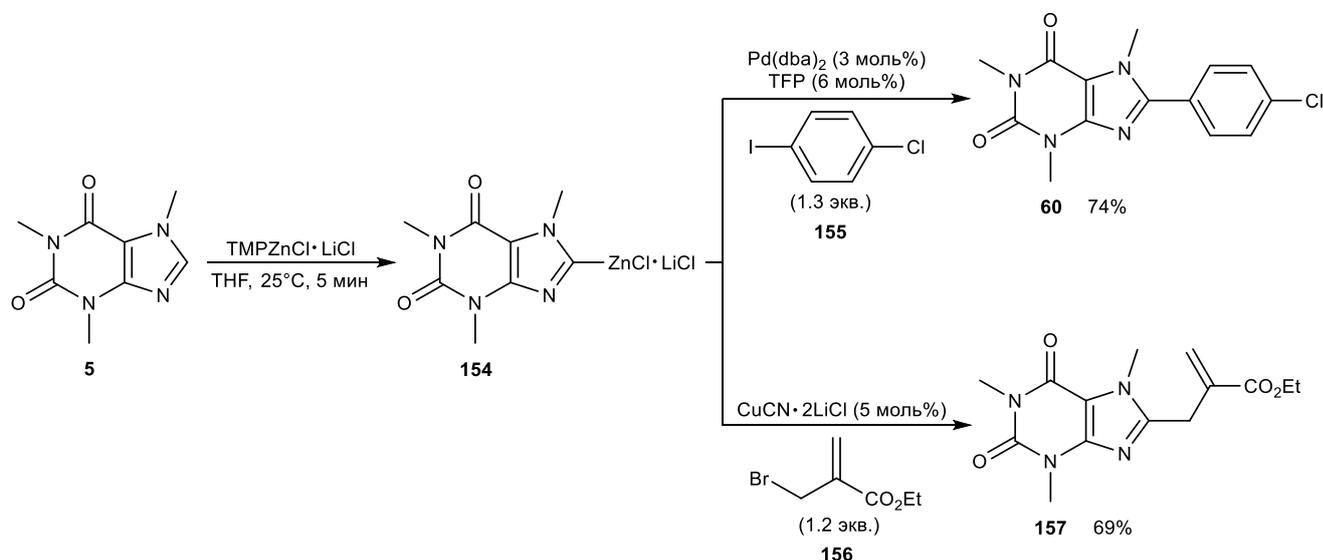


№	R ¹	R ²	X / выход, %	Y / выход, %
5	Me	Me	CN / 50 (122)	CH ₂ NH ₂ / 3 (149)
5	Me	Me	NO ₂ / 25 (143)	NH ₂ / 2 (150)
5	Me	Me	CH ₂ NHBoc / 99 (144)	CH ₂ NHBoc / 83 (151)
5	Me	Me	CH ₂ NHCbz / 87 (145)	CH ₂ NH ₂ / 40 (149)
5	Me	Me	CH ₂ OH / 63 (146)	CH ₂ OH / 40 (152)
5	Me	Me	CH ₂ OBn / 89 (147)	CH ₂ OH / 99 (152)
142	H	Me	CH ₂ NHBoc / 66 (148)	CH ₂ NHBoc / 56 (153)

Металлирование кофеина **5** цинкорганическим основанием с последующим превращением полученного соединения **154** в условиях реакции Негиши с **155** и медь-катализируемого кросс-сочетания с **156** показано авторами [27]. Металлкатализируемые реакции позволяют получить С-8-функционализированные производные **60** и **157** с высоким выходом (Схема 31).

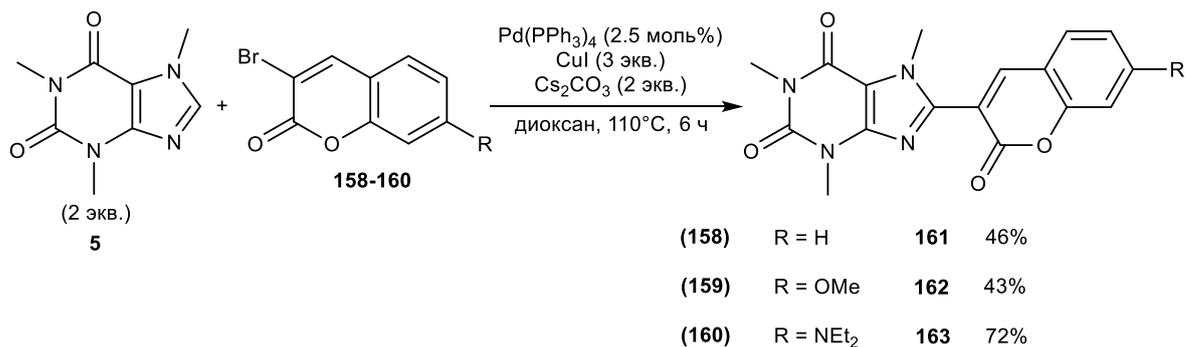
Метод характеризуется толерантностью к атомам галогенов (хлор, фтор), нитро- и альдегидным группам.

Схема 31



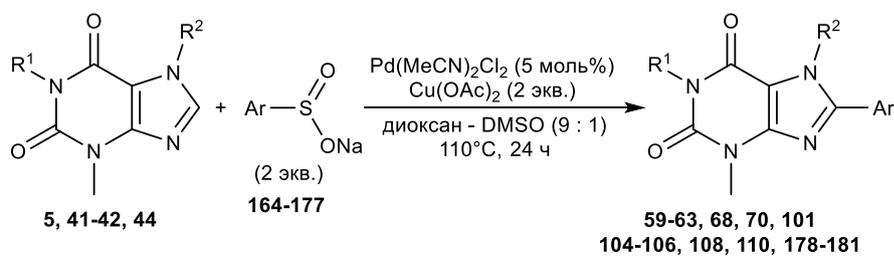
Катализируемое палладием прямое кросс-сочетание 3-бромкумарина с гетероаренами показано в работе [28]. Реакцией кофеина **5** с производными **158-160** удалось синтезировать гибридные структуры **161-163**, содержащие по положению С-8 ксантина фрагмент кумарина (Схема 32).

Схема 32



Катализируемое Pd/Cu-системой десульфитативное арилирование ксантинов **5**, **41-42**, **44** сульфиновыми кислотами **164-177** оказалось превосходным методом С-Н-функционализации, позволяющим с высокими выходами получить С-8-замещенные производные ксантина **59-63**, **68**, **70**, **101**, **104-106**, **108**, **110**, **178-181** (Схема 33) [29].

Схема 33

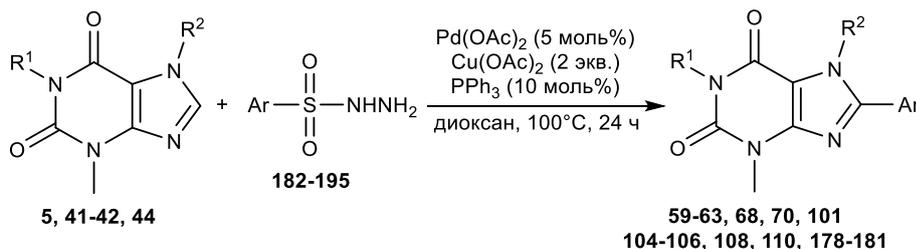


№	R ¹	R ²	Ar	Выход, %
5	Me	Me	Ph (164)	93 (63)
5	Me	Me	<i>o</i> -Tol (165)	72 (101)
5	Me	Me	<i>p</i> -Tol (166)	90 (62)
5	Me	Me	<i>m</i> -Tol (167)	86 (178)
5	Me	Me	3,5-Me ₂ -Ph (168)	88 (179)
5	Me	Me	β-Nh (169)	80 (180)
5	Me	Me	<i>p</i> -MeO-Ph (170)	88 (70)
5	Me	Me	<i>m</i> -CF ₃ -Ph (171)	90 (181)
5	Me	Me	<i>p</i> -CF ₃ -Ph (172)	91 (68)
5	Me	Me	<i>p</i> -Cl-Ph (173)	95 (60)
5	Me	Me	<i>m</i> -F-Ph (174)	92 (110)
5	Me	Me	<i>p</i> -F-Ph (175)	94 (59)
5	Me	Me	<i>p</i> -Br-Ph (176)	91 (61)
5	Me	Me	<i>p</i> -NO ₂ -Ph (177)	70 (108)
41	Me	Bn	<i>p</i> -Tol (166)	82 (104)

42	Bn	Me	<i>p</i> -Tol (166)	91 (105)
44	Me	<i>n</i> -Bu	<i>p</i> -Tol (166)	89 (106)

Катализируемое Pd/Cu прямое С-Н-арилрование пуриновых алкалоидов **5**, **41-42**, **44** с использованием арилсульфонилгидразидов **182-195** приводит к соответствующим С-8-арилрованным производным ксантина **59-63**, **68**, **70**, **101**, **104-106**, **108**, **110**, **178-181** с высокими выходами (Схема 34) [30].

Схема 34



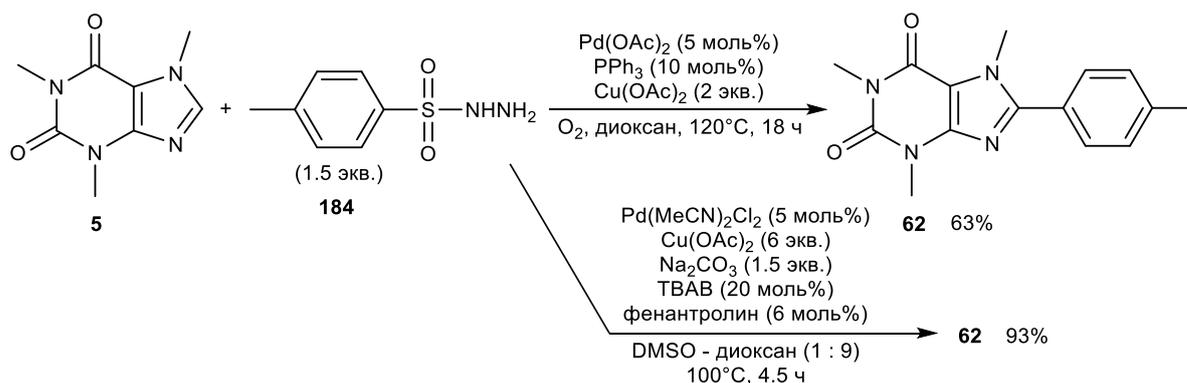
№	R ¹	R ²	Ar	Выход, %
5	Me	Me	Ph (182)	90 (63)
5	Me	Me	<i>o</i> -Tol (183)	71 (101)
5	Me	Me	<i>p</i> -Tol (184)	94 (62)
5	Me	Me	<i>m</i> -Tol (185)	91 (178)
5	Me	Me	3,5-Me ₂ -Ph (186)	92 (179)
5	Me	Me	β-Nh (187)	84 (180)
5	Me	Me	<i>p</i> -MeO-Ph (188)	87 (70)
5	Me	Me	<i>m</i> -CF ₃ -Ph (189)	89 (181)
5	Me	Me	<i>p</i> -CF ₃ -Ph (190)	88 (68)
5	Me	Me	<i>p</i> -Cl-Ph (191)	90 (60)
5	Me	Me	<i>m</i> -F-Ph (192)	91 (110)
5	Me	Me	<i>p</i> -F-Ph (193)	93 (59)
5	Me	Me	<i>p</i> -Br (194)	89 (61)
5	Me	Me	<i>p</i> -NO ₂ -Ph (195)	67 (108)
41	Me	Bn	<i>p</i> -Tol (184)	89 (104)
42	Bn	Me	<i>p</i> -Tol (184)	91 (105)
44	Me	<i>n</i> -Bu	<i>p</i> -Tol (184)	90 (106)

Взаимодействие кофеина **5** с *p*-толуолсульфонилгидразидом **184** при использовании палладиевых катализаторов рассмотрено авторами [31] и [32]. Использование фосфинового лиганда и кислорода в качестве окислителя позволило получить 8-(*p*-толил)кофеин **62** с

выходом 63%. Применение ТВАВ в качестве стабилизатора палладиевых частиц и фенантролинового лиганда привело к образованию 8-(*p*-толил)кофеина с выходом 93% (Схема 35).

Орто-замещенные арилсульфонилгидразиды вследствие стерических затруднений дают сниженные выходы, однако электронные эффекты заместителей не оказывают сильного влияния на протекание реакции.

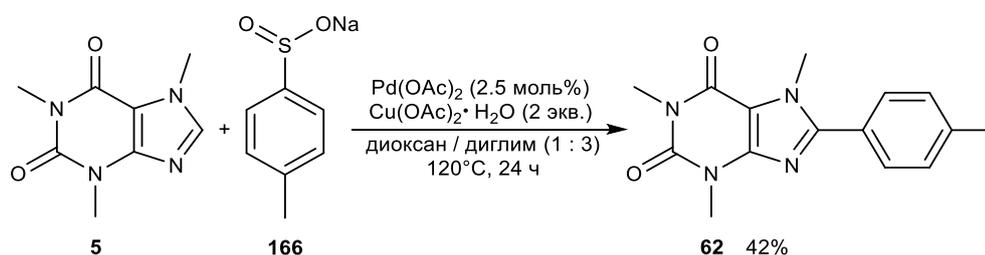
Схема 35



Продемонстрировано катализируемое палладием прямое десульфитативное арилирование азолов [33]. Использование $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ в качестве окислителя и катализатора, соответственно, дает возможность получить *para*-толилзамещенный ксантин **62** реакцией кофеина **5** с *para*-толуолсульфинатом натрия **166** (Схема 36).

Хлорид и бромид палладия оказались неэффективными для данного превращения, в то же время $\text{Pd}(\text{acac})_2$, $\text{Pd}(\text{OH})_2$ и $\text{Pd}(\text{NH}_3)_4\text{Cl}_2$ показали хорошие результаты. Наличие электроноакцепторных заместителей в ароматических кислотах снижают выход продукта превращения.

Схема 36

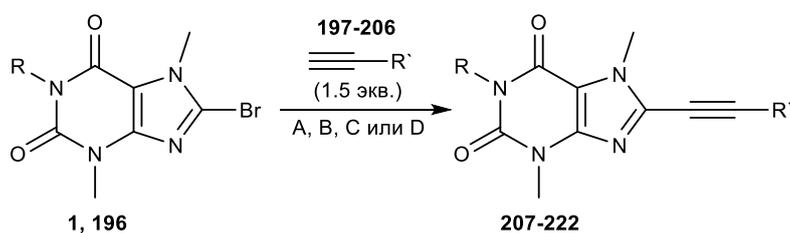


В работе [34] представлен синтез 8-алкинилзамещенных производных кофеина **207-215**, **222** и пентоксифиллина **216-221** с помощью реакции Соногаширы терминальных ацетиленов **197-206** с 8-бромпроизводными ксантинов **1** и **196** (Схема 37).

Проведенный подбор оптимальных условий протекания реакции указал на решающую роль растворителя для данного превращения. Каталитическая система $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{PPh}_3 / \text{CuI}$ с использованием смеси NMP / PhMe позволила получить обширный ряд интернальных

ацетиленов, содержащих в своей структуре фрагмент биологически активных алкалоидов, с умеренными выходами.

Схема 37

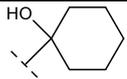
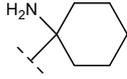
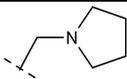
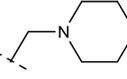
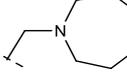
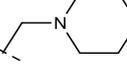
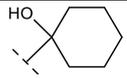
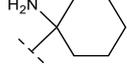
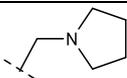
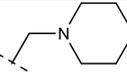


A: PdCl₂ (10 моль%), PPh₃ (20 моль%), CuI (20 моль%), NMP или DMF, DIPEA (3.3 экв.), 50°C, 24 ч

B: Pd(OAc)₂ (10 моль%), PPh₃ (20 моль%), CuI (20 моль%), NMP или AcNMe₂, DIPEA (5 экв.), 55°C, 24 ч

C: Pd(OAc)₂ (10 моль%), PPh₃ (20 моль%), CuI (20 моль%), NMP - PhMe (1 : 1), DIPEA (5 экв.), 50°C, 24 ч

D: Pd(PPh₃)₄ (2 моль%), PdCl₂ (2 моль%), PPh₃ (4 моль%), CuI (2 моль%), EtOAc, DIPEA (1.5 экв.), 40°C, 2-4 ч

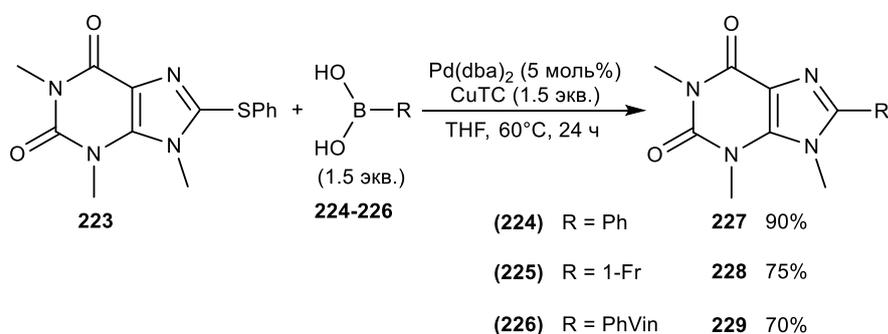
№	R	R'	Выход, %				Продукт
			A	B	C	D	
1	Me	C(Me) ₂ OH (197)	42	31	72	55	207
1	Me	 (198)	-	11	49	54	208
1	Me	 (199)	7	16	43	48	209
1	Me	CH ₂ NMe ₂ (200)	-	4	47	58	210
1	Me	CH ₂ N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂ (201)	-	10	30	33	211
1	Me	 (202)	8	-	52	57	212
1	Me	 (203)	-	-	35	30	213
1	Me	 (204)	-	-	34	-	214
1	Me	 (205)	-	-	38	-	215
196	(CH ₂) ₄ COMe	C(Me) ₂ OH (197)	-	-	44	47	216
196	(CH ₂) ₄ COMe	 (198)	-	-	42	-	217
196	(CH ₂) ₄ COMe	 (199)	-	-	45	-	218
196	(CH ₂) ₄ COMe	CH ₂ N(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂ (201)	-	-	35	-	219
196	(CH ₂) ₄ COMe	 (202)	-	-	41	-	220
196	(CH ₂) ₄ COMe	 (203)	-	-	39	-	221

1	Me	Ph (206)	-	-	36	-	222
---	----	----------	---	---	----	---	-----

Дальнейшие биологические исследования синтезированных соединений показали высокую ингибирующую активность по отношению к кальциевым каналам некоторых производных.

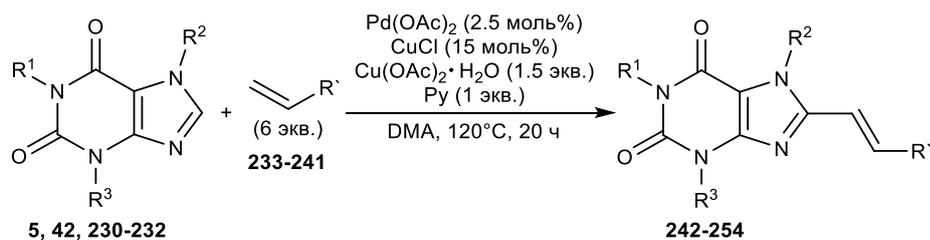
Синтез 8-(гетеро)арил- и алкенилзамещенных производных ксантинов в условиях реакции Либескинда-Срогля рассмотрен авторами [35]. Взаимодействием борных кислот **224-226** с ксантинзамещенным сульфидом **223** в присутствии каталитической системы на основе комплексов палладия и меди удается получить с высоким выходом продукты C-8-(гетеро)арилрования и винилирования **227-229** (Схема 38).

Схема 38



В работе [36] представлен синтез винилированных производных ксантинов **242-254** на основе окислительной реакции Хека пуриновых алкалоидов **5, 42, 230-232** с замещенными стиrolами и акрилатами **233-241** (Схема 39).

Схема 39



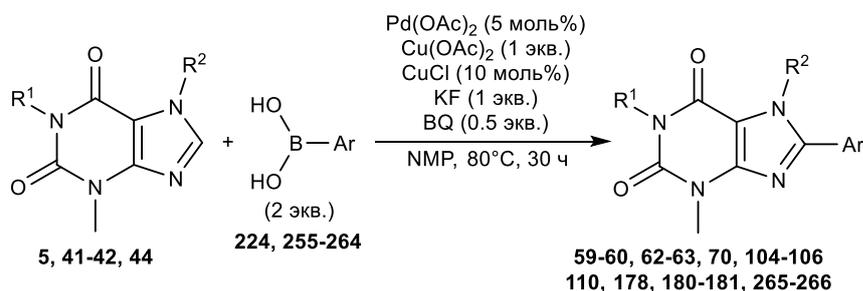
№	R ¹	R ²	R ³	R'	Выход, %
5	Me	Me	Me	CO ₂ <i>n</i> -Bu (233)	81 (242)
5	Me	Me	Me	CO ₂ Me (234)	66 (243)
5	Me	Me	Me	CO ₂ <i>t</i> -Bu (235)	62 (244)
5	Me	Me	Me	CONMe ₂ (236)	84 (245)
5	Me	Me	Me	Ph (237)	68 (246)
5	Me	Me	Me	<i>p</i> -F-Ph (238)	82 (247)
5	Me	Me	Me	<i>p</i> -Cl-Ph (239)	70 (248)

5	Me	Me	Me	<i>p</i> -Tol (240)	62 (249)
5	Me	Me	Me	<i>p</i> -OAc-Ph (241)	58 (250)
230	Me	<i>t</i> -Bu	Me	CO ₂ <i>n</i> -Bu (233)	83 (251)
231	All	Me	Me	CO ₂ <i>n</i> -Bu (233)	51 (252)
42	Bn	Me	Me	CO ₂ <i>n</i> -Bu (233)	58 (253)
232	Et	Me	Et	CO ₂ <i>n</i> -Bu (233)	71 (254)

Наличие акцепторных функциональных групп в бензольном кольце способствует протеканию процесса, в то же время диметиламид акриловой кислоты **236** превосходит по активности сложные эфиры **233-235**.

Прямое С-Н-арилрование пуриновых алкалоидов **5**, **41-42**, **44** по типу Сузуки-Мияуры арилборными кислотами **224**, **255-264** с использованием Pd/Cu-каталитической системы в присутствии бензохинона и Cu(OAc)₂ как окислителя позволило получить ряд арилированных производных **59-60**, **62-63**, **70**, **104-106**, **110**, **178**, **180-181**, **265-266** с высокими выходами (Схема 40) [37].

Схема 40

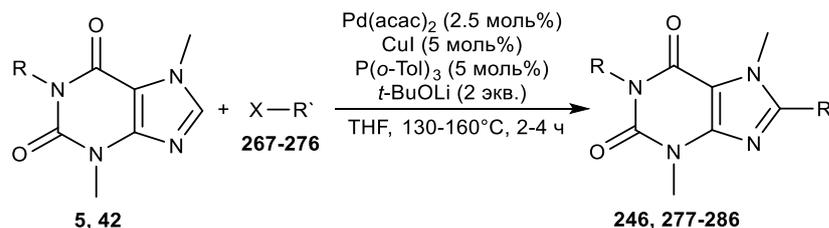


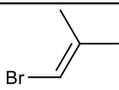
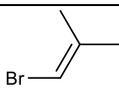
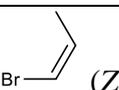
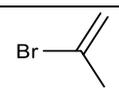
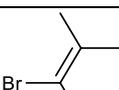
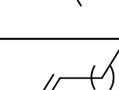
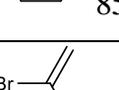
№	R ¹	R ²	Ar	Выход, %
5	Me	Me	Ph (224)	82 (63)
5	Me	Me	<i>p</i> -Tol (255)	94 (62)
5	Me	Me	<i>m</i> -Tol (256)	93 (178)
5	Me	Me	β-Nh (257)	68 (180)
5	Me	Me	<i>p</i> -MeO-Ph (258)	61 (70)
5	Me	Me	<i>p</i> -NMe ₂ -Ph (259)	78 (265)
5	Me	Me	<i>m</i> -CF ₃ -Ph (260)	83 (181)
5	Me	Me	<i>p</i> -Cl-Ph (261)	70 (60)
5	Me	Me	<i>m</i> -F-Ph (262)	86 (110)
5	Me	Me	<i>p</i> -F-Ph (263)	75 (59)
5	Me	Me	3,4-F ₂ -Ph (264)	80 (266)

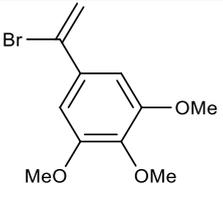
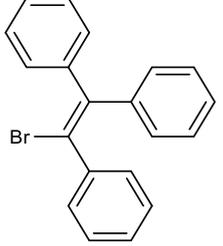
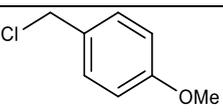
41	Me	Bn	<i>p</i> -Tol (255)	81 (104)
42	Bn	Me	<i>p</i> -Tol (255)	95 (105)
44	Me	<i>n</i> -Bu	<i>p</i> -Tol (255)	86 (106)

Разработана высокоэффективная и универсальная реакция С-Н-алкенилирования, катализируемая Pd/Cu, широкого спектра гетероциклов [38]. Различные моно-, ди- или тризамещенные алкенилбромиды **267-276** показывают применимость в реакции с ксантинами **5**, **42** для синтеза С-8-винилированных производных **246**, **277-286** (Схема 41).

Схема 41



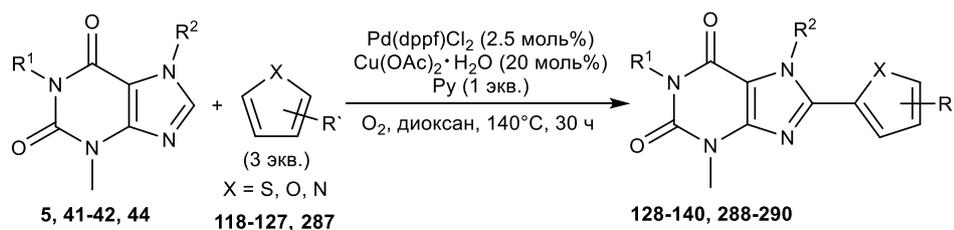
№	R	X-R'	Выход, %
42	Bn	 (267)	82 (277)
5	Me	 (267)	87 (278)
5	Me	 (<i>Z</i>) (268)	42 (<i>E</i>) (279)
5	Me	 (269)	53 (280)
5	Me	 (270)	85 (281)
5	Me	 (271)	55 (282)
5	Me	 85:15 (<i>E/Z</i>) (272)	60 (<i>E</i>) (246)
5	Me	 (273)	48 (283)

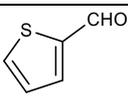
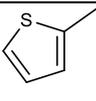
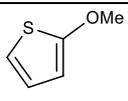
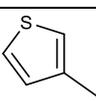
5	Me	 (274)	40 (284)
5	Me	 (275)	88 (285)
5	Me	 (276)	56 ^[16 ч] (286)

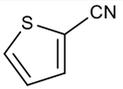
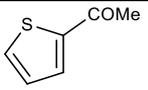
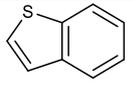
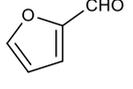
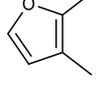
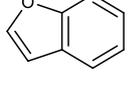
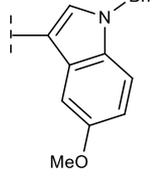
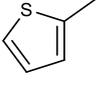
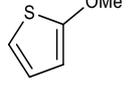
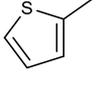
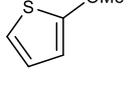
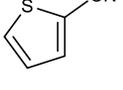
Разработано катализируемое Pd/Cu окислительное C-H/C-H-кросс-сочетание пятичленных гетероциклов, богатых электронами, **118-127**, **287** с различными N-содержащими гетероаренами **5**, **41-42**, **44** с использованием молекулярного кислорода в качестве окислителя [39] (Схема 42). Синтезированные гибридные структуры **128-140**, **288-290** были получены со средними и высокими выходами.

Наличие заместителей в положении N-7 ксантинов оказывает стерические затруднения, сказывающиеся на выходе продуктов реакции.

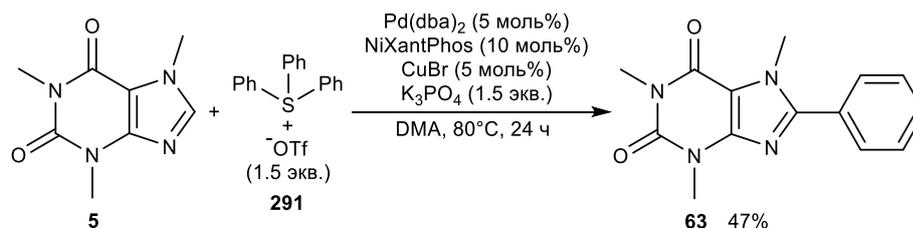
Схема 42



№	R ¹	R ²	R'	Выход, %
5	Me	Me	 (118)	95 (128)
5	Me	Me	 (119)	89 (129)
5	Me	Me	 (121)	87 (131)
5	Me	Me	 (120)	52 (130)

5	Me	Me	 (122)	74 (132)
5	Me	Me	 (123)	91 (133)
5	Me	Me	 (124)	82 (134)
5	Me	Me	 (125)	43 (135)
5	Me	Me	 (126)	76 (136)
5	Me	Me	 (127)	41 (137)
5	Me	Me	 (287)	40 (288)
42	Bn	Me	 (119)	45 (140)
42	Bn	Me	 (121)	78 (289)
41	Me	Bn	 (119)	36 (139)
41	Me	Bn	 (121)	83 (290)
44	Me	<i>n</i> -Bu	 (122)	65 (138)

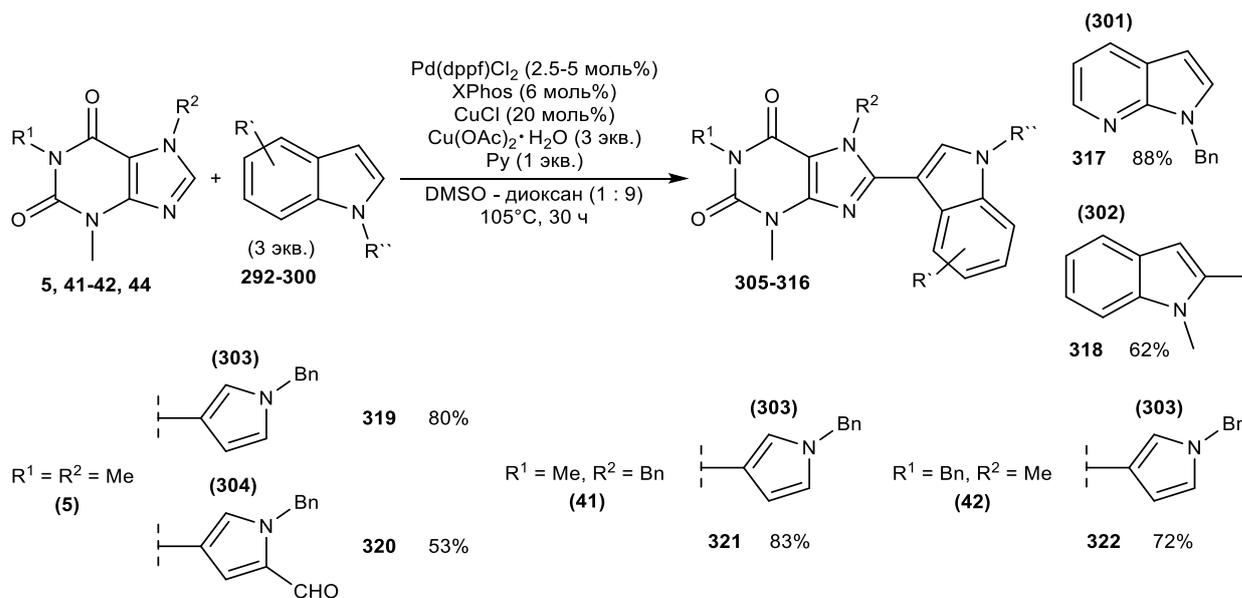
Арилирование гетероциклов с использованием арилсульфониевых солей в условиях металкатализа упоминается в работе [40]. Строение сульфониеских солей играет решающую роль в активности данных соединений, которая увеличивается пропорционально количеству фенильных заместителей. Отмечаются высокие выходы продуктов превращения с различными функциональными заместителями. 8-Фенилкофеин **63** получен с выходом 47% взаимодействием кофеина **5** с трифлатом **291** (Схема 43).



Разработана катализируемая Pd/Cu двойная C-H-активация, позволяющая провести региоселективное C-3-гетероариллирование индолов **292-302** и пирролов **303-304** рядом N-гетероциклов, включая пуриновые алкалоиды **5**, **41-42**, **44**, с образованием гибридных структур **305-322** (Схема 44) [41].

Использование фосфинового лиганда предотвращает разложение N-алкилиндолов. Роль DMSO предположительно связана с ингибированием образования палладиевой черни за счет комплексообразования. Хлорид меди повышает C-2/C-3 региоселективность. Индолы и пирролы с акцепторными группами, а также замещенные по положению C-2, требуют повышенных температур реакции.

Схема 44

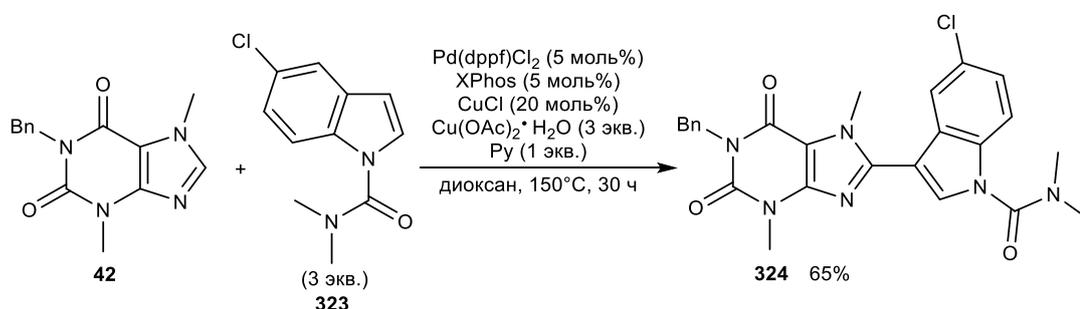


№	R ¹	R ²	R' / R''	Выход, %
5	Me	Me	H / Bn (292)	88 (305)
5	Me	Me	H / Me (293)	89 (306)
5	Me	Me	H / MOM (294)	91 (307)
5	Me	Me	H / H (295)	49 (308)
42	Bn	Me	H / Bn (292)	90 (309)
41	Me	Bn	H / Bn (292)	86 (310)
44	Me	<i>n</i> -Bu	H / Bn (292)	85 (311)

5	Me	Me	5-OBn / Bn (296)	92 (312)
5	Me	Me	5-Me / Bn (297)	85 (313)
5	Me	Me	7-Me / Bn (298)	93 (314)
5	Me	Me	5-NO ₂ / Bn (299)	70 (315)
5	Me	Me	5-Cl / Bn (300)	80 (316)

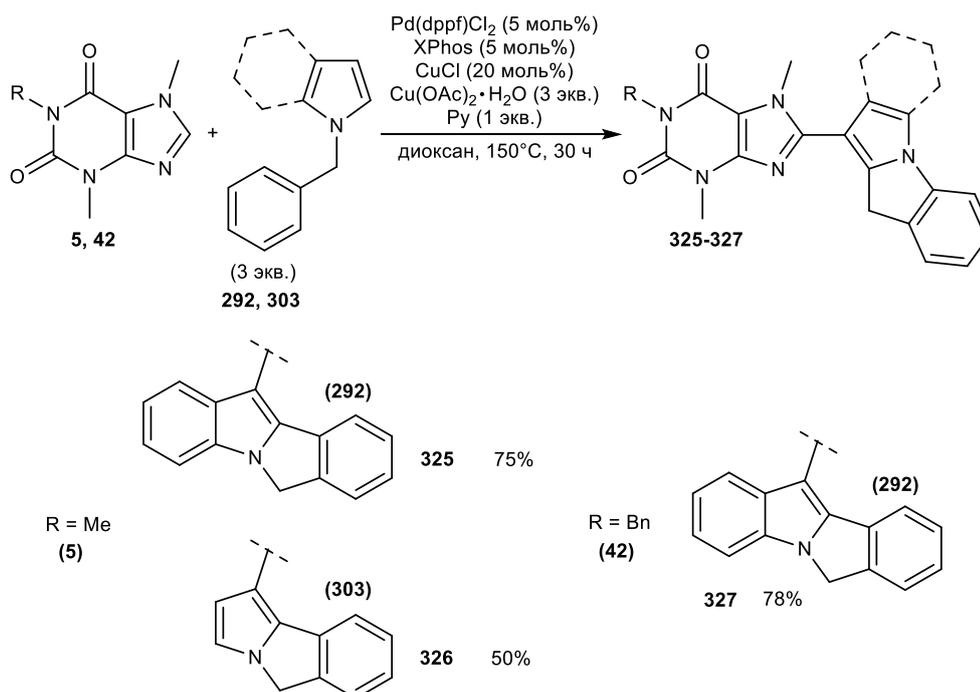
Использование стандартных условий Pd(dppf)Cl₂ / XPhos / CuCl с окислителем на основе ацетата меди при взаимодействии ксантина **42** с индолом **323**, содержащим направляющую N,N-диметилкарбамоильную группу, позволяет получить селективно С-3-замещенный продукт **324** (Схема 45).

Схема 45



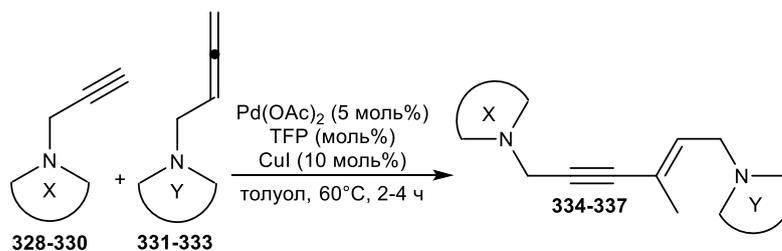
N-бензилзамещенные производные пиррола **303** и индола **292** показали применимость для тандемной C-H-активации в синтезе конденсированных три- и тетрациклических гетероаренов **325-327** на примере пуриновых алкалоидов **5**, **42** (Схема 46) [42].

Схема 46



Сообщается о Pd/Cu-катализируемой реакции кросс-сочетания гетероциклических терминальных алкинов с алленами, приводящей с хорошим результатом к образованию новых тризамещенных енинов [43]. Превращение ацетиленов **328-330** и соответствующих функционализированных 1,2-диенов **331-333** с использованием системы Pd(OAc)₂ / CuI / TFP в толуоле при 80°C в течение 16 ч позволяет получить тризамещенные 1,3-енины **334-337** исключительной (*E*)-конфигурации (Схема 47).

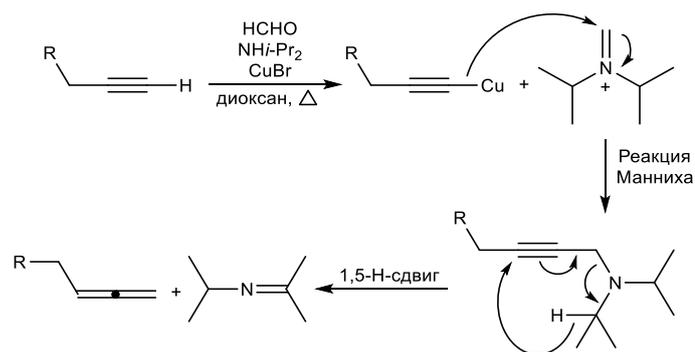
Схема 47



X	Y	Выход, %
<p>(328)</p>	<p>(331)</p>	75 (334)
<p>(329)</p>	<p>(332)</p>	50 (335)
<p>(330)</p>	<p>(333)</p>	70 (336)
<p>(330)</p>	<p>(332)</p>	64 (337)

Алленилгетероциклические соединения в данной работе были получены по реакции Краббе из соответствующих терминальных ацетиленов, DIPEA, CuBr и параформальдегида при кипячении в диоксане (Схема 48).

Схема 48

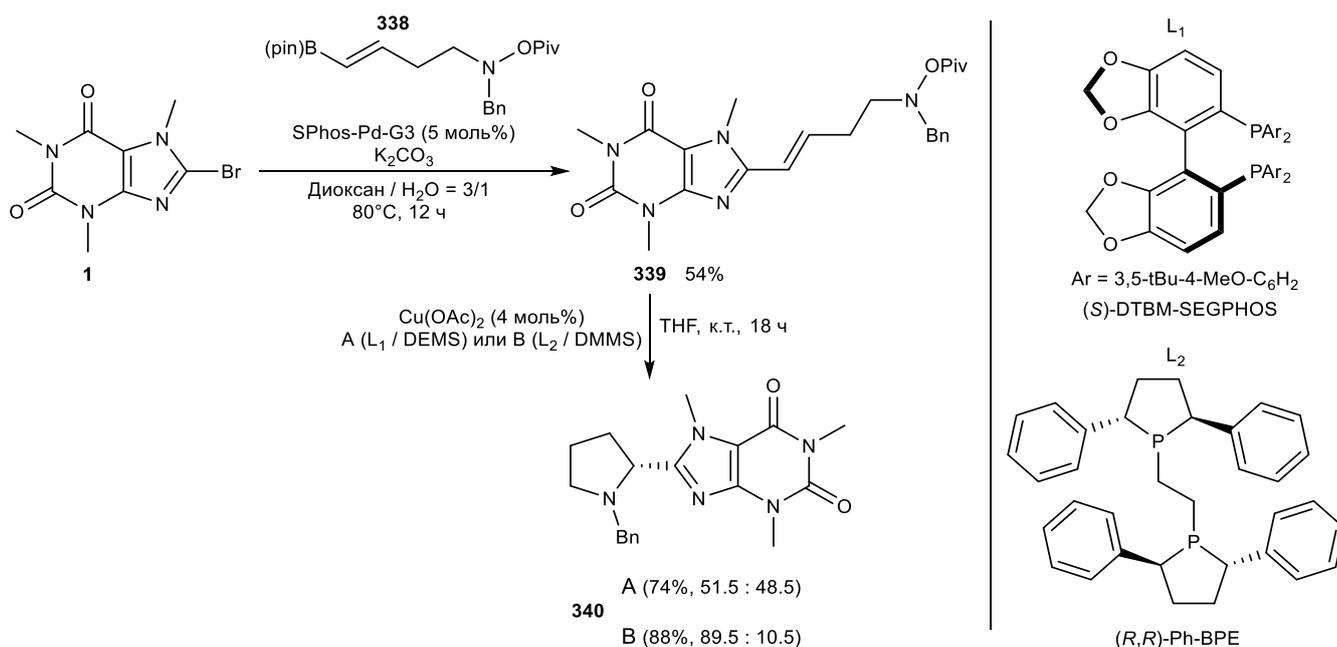


Гетероциклические соединения с насыщенным атомом азота являются одними из наиболее распространенных структурных субъединиц в лекарственных препаратах, а также находят применение в качестве хиральных контроллеров асимметрического катализа.

Авторы работы [44] сообщают о двухстадийном энантиоселективном синтезе α-арилпирролидинов на примере широкого спектра гетероарилбромидов. Взаимодействие 8-бромкофеина **1** с винилборным эфиром **338** в условиях реакции Сузуки-Мияуры приводит к пивалату гидроксилamina **339** с выходом 54%. Последующее Cu-катализируемое внутримолекулярное аминирование дает желаемый α-гетарилпирролидин **340**. На примере использования (*S*)-DTBM-SEGPHOS и (*R,R*)-Ph-BPE показана ключевая роль строения фосфинового лиганда в соотношении образующихся стереоизомеров (Схема 49).

Структурно пиразолы, фураны и пиридины показывают более высокие результаты в применимости указанного превращения по сравнению с имида- и тиазолами.

Схема 49

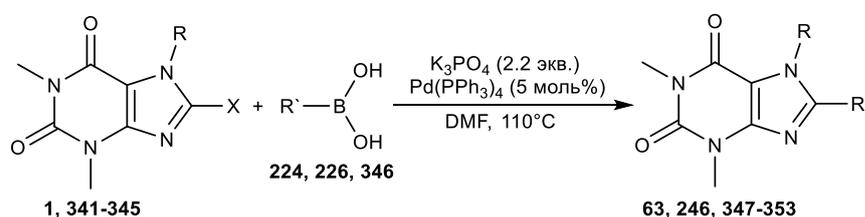


1.2.2 Катализ соединениями палладия

Изучена возможность введения арильных и стирильных заместителей по положению С-8 ксантинов с использованием реакции Сузуки их 8-галогензамещенных производных **1**, **341-345** [45]. Взаимодействие с замещенными борными кислотами **224**, **226**, **346** в присутствии Pd-катализатора и K_3PO_4 позволяет получить продукты кросс-сочетания **63**, **246**, **347-353** с низкими и средними выходами (Схема 50).

Бромпроизводные оказываются более предпочтительными в данном превращении. Наличие свободного атома азота имидазольного фрагмента препятствует превращению исходных соединений.

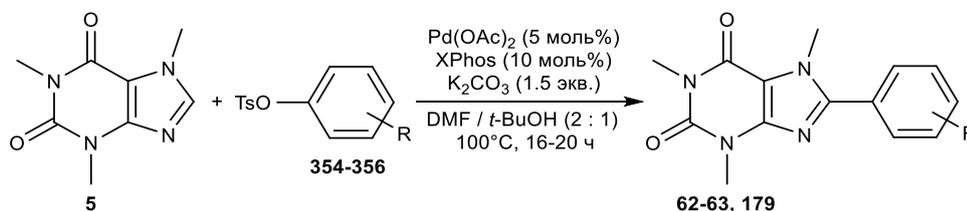
Схема 50



№	X	R	R'	Время, дни	Выход, %
341	Br	H	Ph (224)	3	19 (347)
1	Br	Me	Ph (224)	6	63 (63)
342	Br	Bn	Ph (224)	5	48 (348)
343	Cl	H	Ph (224)	7	6 (347)
344	Cl	Me	Ph (224)	4	49 (63)
345	Cl	Bn	Ph (224)	5	38 (348)
341	Br	H	(<i>E</i>)-стирил (226)	2	27 (349)
1	Br	Me	(<i>E</i>)-стирил (226)	1	58 (246)
342	Br	Bn	(<i>E</i>)-стирил (226)	1	42 (350)
343	Cl	H	(<i>E</i>)-стирил (226)	2	-
344	Cl	Me	(<i>E</i>)-стирил (226)	1	44 (246)
345	Cl	Bn	(<i>E</i>)-стирил (226)	1	45 (350)
341	Br	H	Бифенил-4-ил (346)	1	-
1	Br	Me	Бифенил-4-ил (346)	1	48 (352)
342	Br	Bn	Бифенил-4-ил (346)	1	54 (353)
343	Cl	H	Бифенил-4-ил (346)	2	11 (351)
344	Cl	Me	Бифенил-4-ил (346)	1	71 (352)
345	Cl	Bn	Бифенил-4-ил (346)	1	48 (353)

Авторы работы [46] сообщают о первом использовании палладиевых катализаторов в прямом арилировании посредством С-Н-функционализации тозилатами в качестве электрофилов. Арилирование кофеина **5** тозилатами **354-356** в системе Pd(OAc)₂ / XPhos проходит с хорошими выходами соответствующих производных **62-63, 179** (Схема 51).

Схема 51

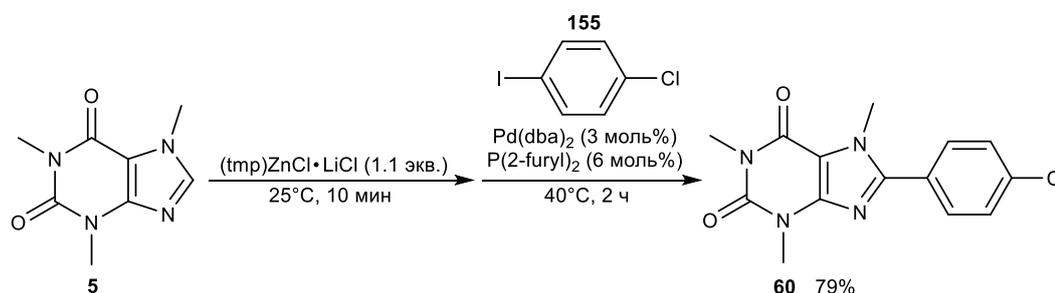


R	Выход, %
H (354)	58 (63)
4-Me (355)	76 (62)
3,5-Me ₂ (356)	80 (179)

Использование реактивов Гриньяра для С-Н-функционализации ароматических соединений характеризуется значительными ограничениями, связанными как с условиями проведения реакций, так и с невысокой толерантностью по отношению ко многим функциональным заместителям.

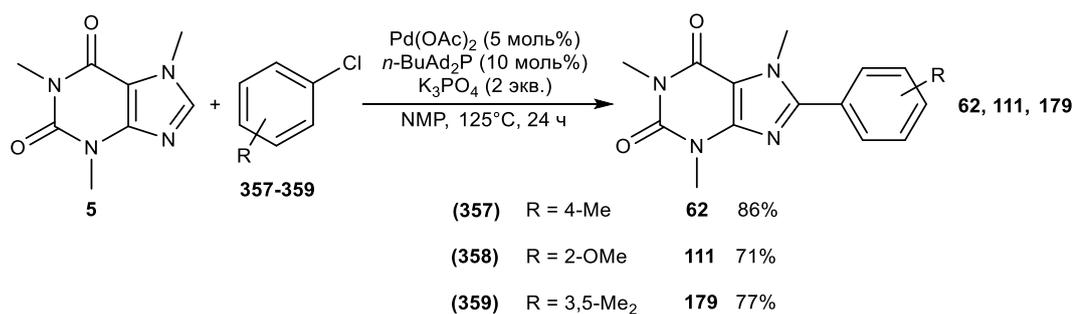
В работе [47] показана применимость комплекса (tmp)ZnCl для металлирования гетероаренов. Кофеин **5** в мягких условиях образует цинкорганическое соединение, дальнейшая трансформация которого в Pd-катализируемой реакции Негиши с *para*-хлоридбензолом **155** приводит к арилированному продукту **60** с выходом 79% (Схема 52).

Схема 52



Катализируемое палладием арилирование гетероциклических соединений арилхлоридами продемонстрировано в работе [48]. Кофеин **5** в присутствии основания K₃PO₄ и каталитической системы Pd(OAc)₂ / *n*-BuAd₂P с высоким выходом образует продукты кросс-сочетания **62, 111, 179** при взаимодействии с замещенными хлорбензолами **357-359** (Схема 53).

Схема 53

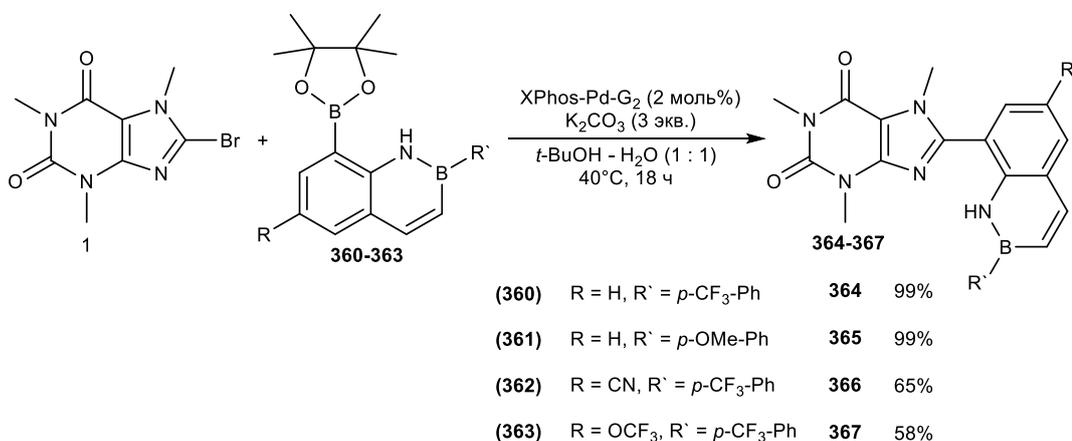


Изучение реакции показало, что наиболее активны в данном превращении трифлаты и хлориды, в то время как иодиды и бромиды реагируют медленнее всего, и можно заключить, что окислительное присоединение не является лимитирующей стадией процесса. Соли цезия также показали хороший результат в качестве основания.

Кросс-сочетание Сузуки-Мияуры 8-борилированных 2,1-боразаронафталинов **360-363** с 8-бромкофеином **1** приводит к получению азаборинов **364-367** с высоким выходом (Схема 54) [49]. Реакция протекает в системе XPhos-Pd-G2 / K₂CO₃ с использованием смеси растворителей *t*-BuOH / H₂O в гладких условиях.

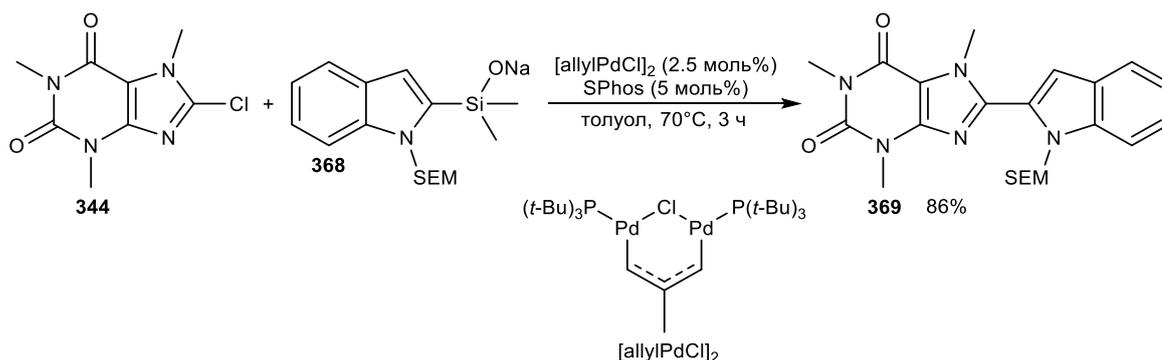
Отмечено, что наличие заместителей в *мета*-положении к атому бора эфирного фрагмента снижает выходы желаемых производных.

Схема 54



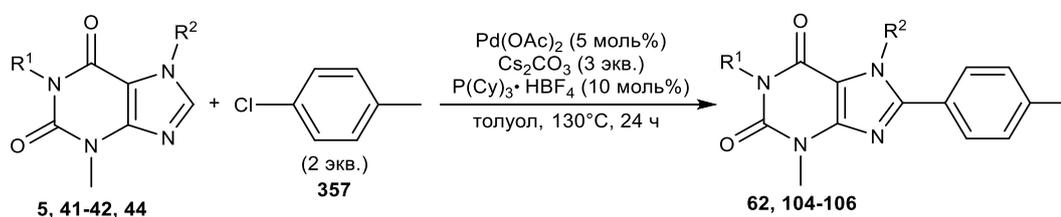
Известен пример использования силанолятов различных пятичленных гетероциклов в Pd-катализируемом кросс-сочетании [50]. Применимость данного метода к синтезу гетероариллированных производных ксантинов показана на примере 8-хлоркофеина **344**, взаимодействие которого с индолом **368** в присутствии [allylPdCl]₂ / SPhos позволяет с высоким выходом получить желаемый продукт **369** (Схема 55).

Схема 55



Прямое каталитическое арилирование ксантинов **5**, **41-42**, **44** *p*-хлортолуолом **357** в системе $Pd(OAc)_2 / P(Cy)_3 \cdot HBF_4 / Cs_2CO_3$ с количественным выходом приводит к арилзамещенным пуриновым алкалоидам **62**, **104-106** (Схема 56).

Схема 56

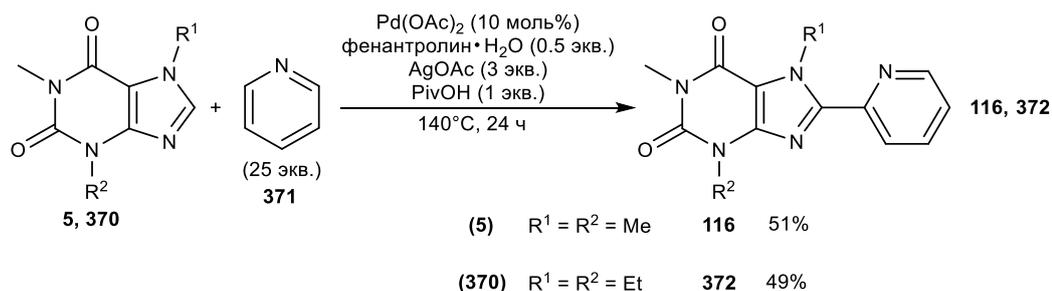


№	R ¹	R ²	Выход, %
5	Me	Me	99 (62)
41	Me	Bn	99 (104)
42	Bn	Me	99 (105)
44	Me	<i>n</i> -Bu	99 (106)

Катализируемое палладием СН/СН-окислительное кросс-сочетание гетероариллов описано в работе [51]. Реакция ксантинов **5**, **370** региоселективна по положению С-2 пиридина **371**. Соответствующие производные **116**, **372** получены со средними выходами (Схема 57).

Добавление пивалевой кислоты основано на ее способности благоприятствовать согласованному процессу металлирования-депротонирования.

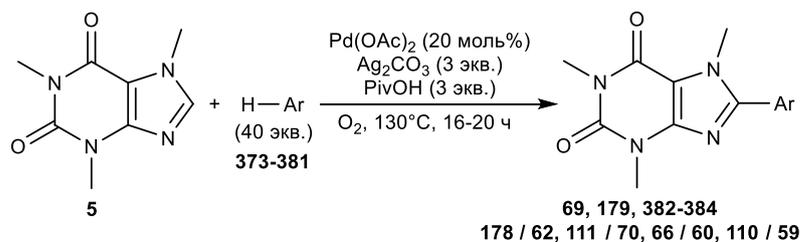
Схема 57

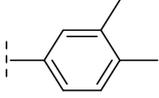
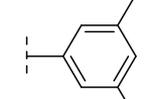
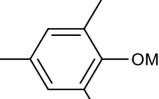
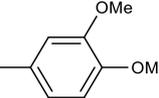
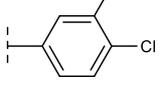
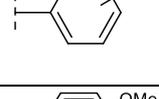
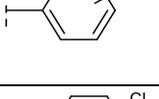
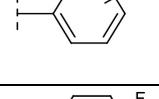
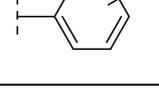


Прямое С-Н-арилрование кофеина **5** аренами **373-381** с использованием Pd-катализируемой системы с добавлением окислителя Ag_2CO_3 и PivOH в качестве лиганда рассмотрено в работе [52]. Конечные продукты **69, 179, 382-384, 178 / 62, 111 / 70, 66 / 60, 110 / 59** получены с хорошими выходами (Схема 58).

Стоит отметить, что монозамещенные арены реагируют нерегиоселективно.

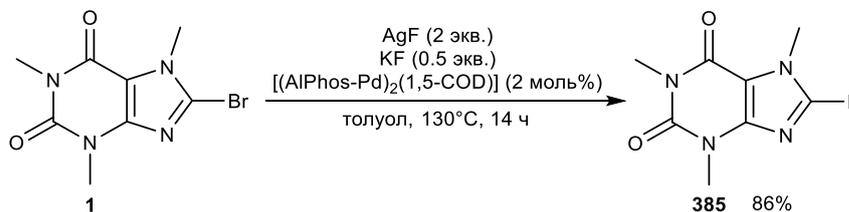
Схема 58



№	Ar	Выход, %
5	 (373)	70 (69)
5	 (374)	69 (179)
5	 (375)	58 (382)
5	 (376)	71 (383)
5	 (377)	56 (384)
5	 (378)	73 ($m/p = 1.25 / 1$) (178 / 62)
5	 (379)	41 ($o/p = 1 / 4$) (111 / 70)
5	 (380)	56 ($m/p = 3 / 2$) (66 / 60)
5	 (381)	47 ($m/p = 2.5 / 1$) (110 / 59)

Исследование Pd-катализируемого фторирования пятичленных гетероарилбромидов указано в работе [53]. Фторирование кофеина **1** осуществлено AgF_2 с использованием Pd-катализа и позволило получить С-8-фторзамещенный ксантин **385** (Схема 59).

Схема 59

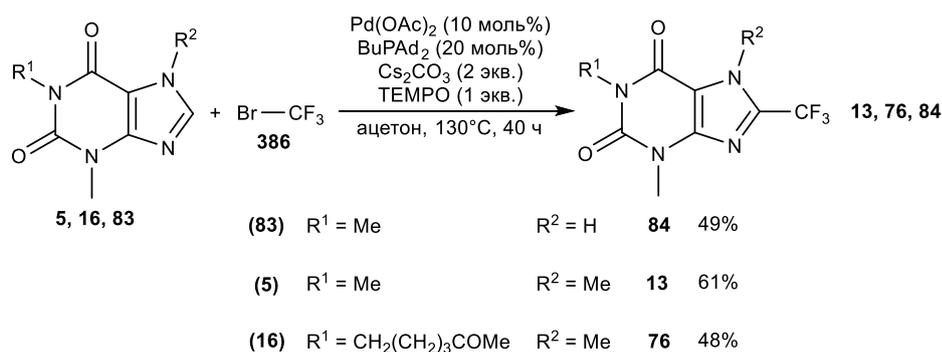


Сложность данного превращения обусловлена высоким кинетическим барьером стадии восстановительного элиминирования С-Ф от $\text{Pd}^{(\text{II})}$ и дезактивацией катализатора комплексообразованием с гетероатомами. Показано, что электронодефицитные или активированные акцепторными группами гетероциклы, наряду с *орто*-фенилзамещенными производными, проявляют высокую активность в данном превращении.

Сообщается о трифторметилировании аренов в условиях палладиевого катализа [54]. Ксантины **5**, **16**, **83** реагируют с трифторметилбромидом **386** с образованием перфторалкилированных производных **13**, **76**, **84** (Схема 60).

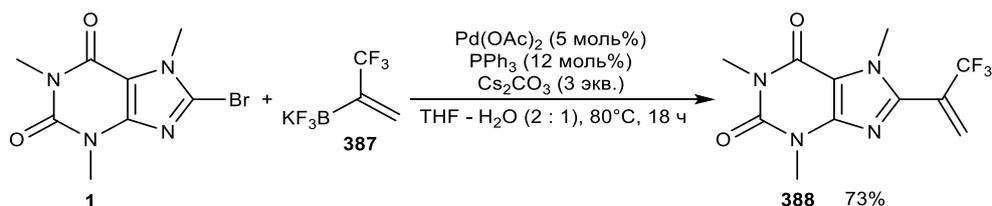
Наилучшие результаты наблюдаются для электроноизбыточных соединений. Отмечается возможность использования функциональных групп с подвижным протоном без предварительной защиты, а также атомов галогенов – фтора, хлора, брома.

Схема 60



Известно одностадийное трифторметилвинилирование арилбромидов с помощью трифторметилвинилтрифторбората калия в условиях реакции Сузуки [55]. Реакция 8-бромкофеина **1** с **387** дает высокий выход ожидаемого производного **388** (Схема 61).

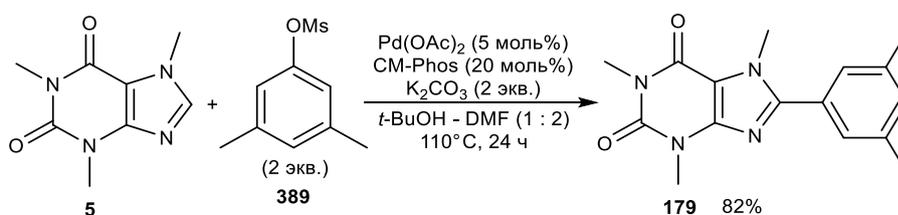
Схема 61



Прямое арилирование гетероциклов, в том числе и кофеина **5**, арилмесилатом **389** в условиях палладиевого катализа протекает с высоким выходом продукта **179** (Схема 62) [56].

Электроноизбыточные месилаты показывают несколько сниженные результаты. Использование некоторых оснований приводит к гидролизу месилатов. Подобранные условия реакции не требуют дополнительных добавок солей меди или кислот, несмотря на трудность активации месилатов по сравнению с трифлатами и тозилатами, связанную с повышенной прочностью C_{Ar}-O связи.

Схема 62



Прямое арилирование гетероциклов арилиодидами в присутствии фенантролинового палладиевого комплекса протекает с высокими выходами [57]. Реакция характеризуется выраженной независимостью протекания процесса от электронных и стерических эффектов в арилиодидах. Арилирование кофеина **5** *p*-трифторметилиодбензолом **390** дает соответствующий продукт **68** с высоким выходом (Схема 63).

Отмечена применимость каталитической системы для селективного полиарилирования простых гетероциклов, не наблюдаемого в случае использования классических фосфиновых лигандов.

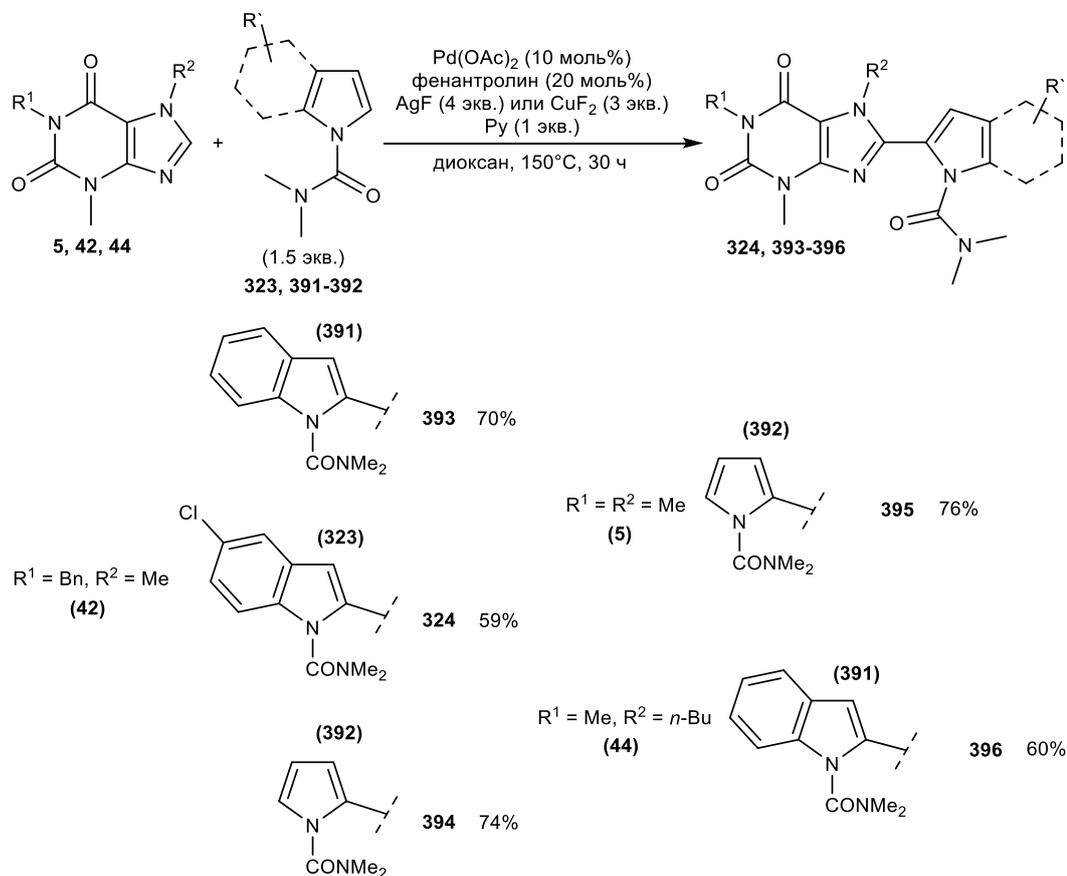
Схема 63



Изучены стратегии «контроля хелатирования» и «контроля каталитической системы» в арилировании индолов **323**, **391** и пиррола **392** различными N-гетероциклами **5**, **42**, **44**, позволяющие эффективно изменять селективность сайтов C-2/C-3 в реакциях C-H-активации [42]. Использование направляющей N,N-диметилкарбамоильной группы, замена окислителя с

карбоната серебра на фторид и добавление фенантролина позволяют добиться соотношения региоселективности C-2/C-3 = 4.1:1, при этом C-2-гетероариллированные продукты **324**, **393-396** были получены с выходами 59-76% (Схема 64).

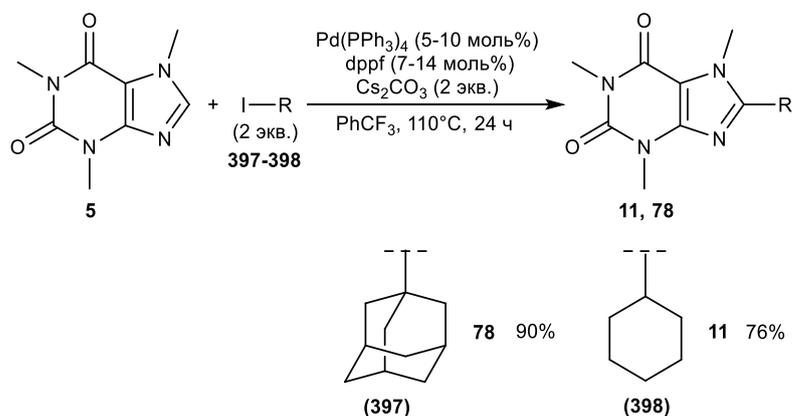
Схема 64



Катализируемое палладием алкилирование кофеина **5** арилиодидами **397-398** в системе Pd(PPh₃)₄ / dppf / Cs₂CO₃ позволяет получить с высокими выходами соответствующие производные **11** и **78** (Схема 65) [58].

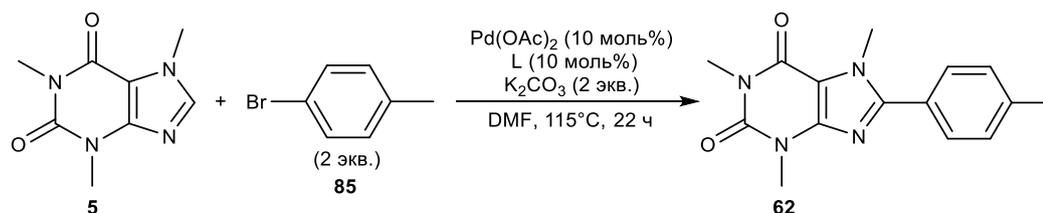
Наличие акцепторных заместителей играет важную роль в активации исходных гетероциклических соединений для данного превращения.

Схема 65



Исследование каталитической эффективности N-гетероциклических карбенов в опосредованной палладием реакции арилирования гетероароматических соединений, на примере кофеина **5**, показало применимость триазолиевых солей **399-403** в качестве предшественников эффективных лигандов рассматриваемого процесса. Использование данного метода позволило получить с хорошими выходами арилированный продукт **62** реакцией **5** с *p*-бромтолуолом **85** (Схема 66) [59].

Схема 66

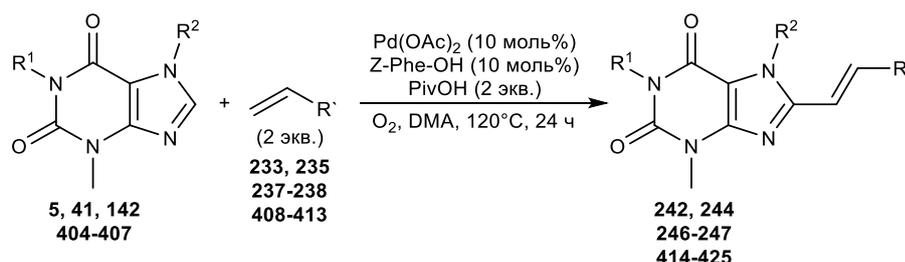


L					
Выход, %	60	94	46	75	70

Авторы [60] разработали катализируемую палладием окислительную реакцию Хека ксантинов **5**, **41**, **142**, **404-407** с использованием кислорода в качестве единственного окислителя. Этот простой и эффективный подход обеспечивает процесс получения различных каркасов из винил- или стирилзамещенных пуриновых алкалоидов **242**, **244**, **246-247**, **414-425** реакцией с различными функционализированными терминальными алкенами **233**, **235**, **237-238**, **408-413** (Схема 67).

И акрилаты, и стиролы участвовали в реакции алкенилирования с хорошими выходами желаемых производных и превосходными показателями (*E*)-стереоселективности. Стерические факторы также оказывают влияние на протекание процесса.

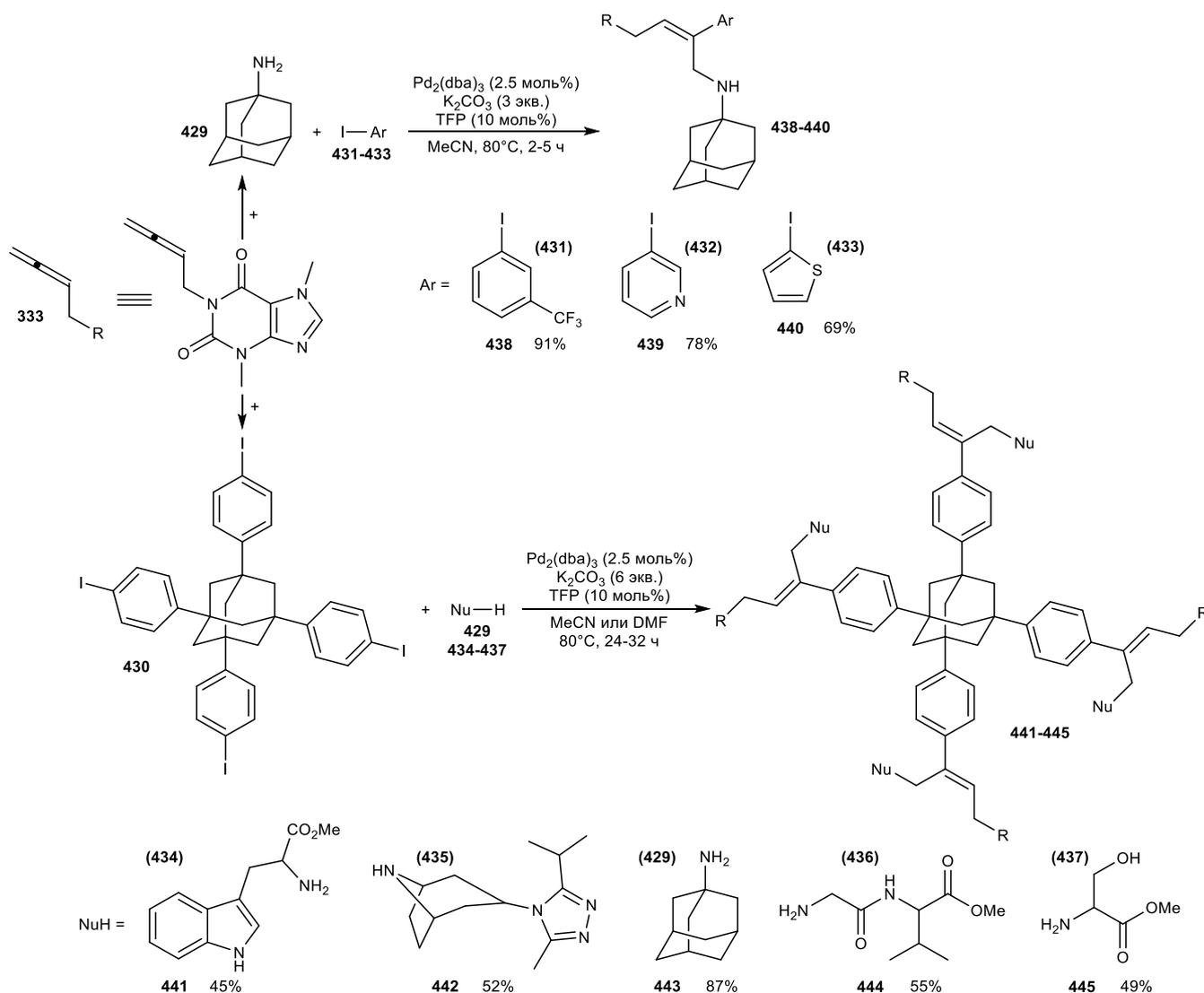
Схема 67



Изучение Pd-катализируемых многокомпонентных каскадных реакций сочетания алленов с арилиодидами и N-нуклеофилами, направленных на формирование трехзамещенных алкенов, рассмотрено авторами работы [62]. Модификация 1,2-диена на основе N-1-замещенного теобромина **333** взаимодействием с 1-аминоадамантаном **429** и ароматическими иодидами **431-433** в присутствии каталитической системы $\text{Pd}_2(\text{dba})_2 / \text{TFP} / \text{K}_2\text{CO}_3$ протекает стереоселективно и приводит к образованию функционализированных (Z)-алкенов **438-440** с высокими выходами.

Аналогичная трансформация аллена **333** с 1,3,5,7-тетракис(4-иодфенил)адамантаном **430** в присутствии различных азотсодержащих нуклеофилов **429**, **434-437** позволяет осуществить синтез сложных гибридных структур, включающих в состав четыре фрагмента трехзамещенных (Z)-алкенов **441-445** (Схема 69).

Схема 69



Процесс подвержен стерическому контролю со стороны первичных алифатических аминов, реагирующих единожды по атому азота. Наличие гидроксильных групп, вследствие

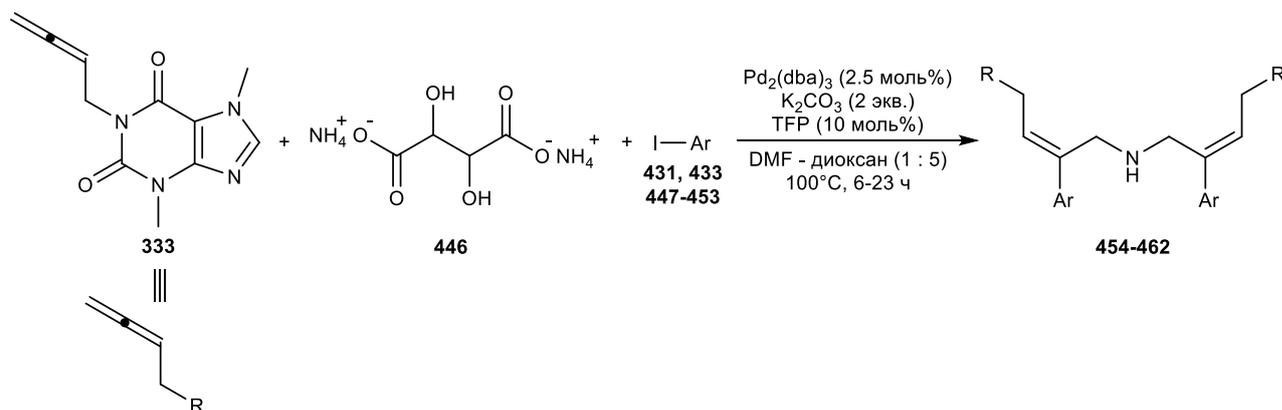
меньшей нуклеофильности атома кислорода, не оказывает конкурентного влияния на превращение. Соотнесение значений рKa нуклеофилов с выходом конечных продуктов также дает возможность заключить о прямой корреляции реакционной способности от основности азотсодержащих соединений.

Введение (*Z*)-двойных связей не только придает дополнительную жесткость структурному каркасу, но и предоставляет возможность дальнейших трансформаций. Аминокислотные и пептидные фрагменты в новых соединениях указывают на значимость предложенного подхода в поиске потенциальных фармакологически активных препаратов.

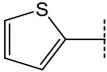
В продолжение исследований каталитических каскадных превращений, авторы [63] предлагают эффективный стерео- и региоселективный подход к синтезу функционализированных *Z,Z*-бисаллиламинов с использованием тартрата аммония в качестве источника аммиака. Данный выбор основан на технических трудностях лабораторного использования газообразного аммиака, а также относительной термической стабильности органической соли в сравнении с используемым для этих целей $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, что значительно уменьшает количество используемого реагента.

На примере ранее используемого аллена **333** в присутствии **446** и широкого спектра арилиодидов **431**, **433**, **447-453** с использованием системы $\text{Pd}_2(\text{dba})_2 / \text{TFP} / \text{K}_2\text{CO}_3$ был получен с высокими выходами ряд замещенных (*Z,Z*)-бисаллиламинов **454-462** (Схема 70).

Схема 70

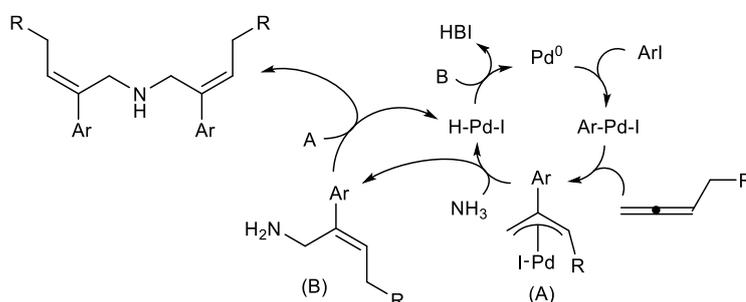


Ar	Выход, %
<i>p</i> -NO ₂ (447)	82 (454)
<i>p</i> -CO ₂ Me (448)	80 (455)
<i>p</i> -COMe (449)	67 (456)
<i>m</i> -CF ₃ (431)	63 (457)
3,5-(CF ₃) ₂ (450)	86 (458)
3,4-(Cl) ₂ (451)	81 (459)

3,5-(Cl) ₂ (452)	87 (460)
3,4-(F) ₂ (453)	93 (461)
 (433)	66 [(NH ₄) ₂ C ₄ H ₄ O ₆ 3 экв.] (462)

Значительный вклад на протекание реакции оказывает используемый растворитель. Наиболее эффективным было проведение превращений в системе DMF / диоксан (1:5), в то время как толуол и ацетонитрил проявили полную неэффективность. В работе исследователи предложили механизм рассматриваемого превращения (Схема 71).

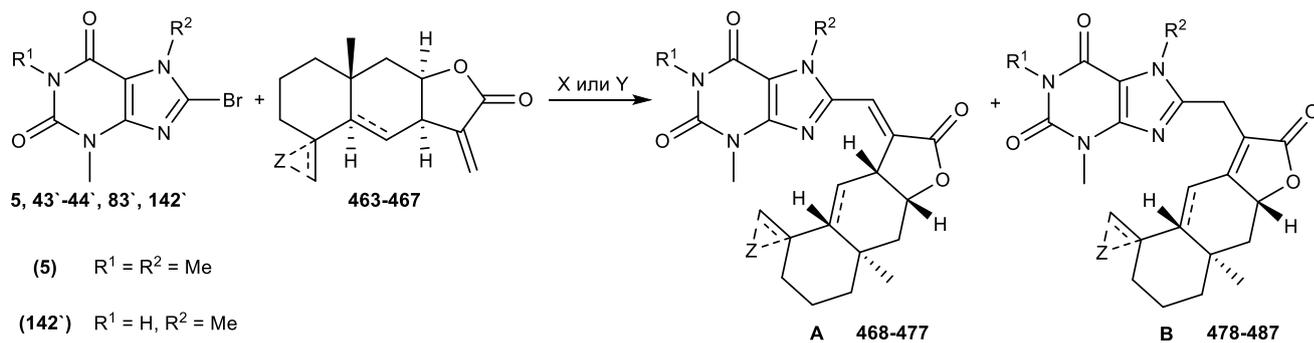
Схема 71



Разработка каталитических методов трансформации сесквитерпеновых лактонов с образованием 13-арилзамещенных гибридных структур обсуждается в работе [64]. Проведение реакции Хека 8-бромксантинов **5**, **43'**-**44'**, **83'**, **142'** с лактонами **463-467** с использованием модифицированных каталитических систем позволяет осуществить синтез изомерных экзо-**468-477** и эндоциклических **478-487** производных (Схема 72).

Превращение осуществляется селективно по активированной двойной связи. Увеличение доли продукта сдвига двойной связи в результате C-7/C-11-элиминирования позволяют добиться повышение времени и температуры реакции с добавлением стехиометрического количества ТВАВ. Примечательно, что превращение эпоксида **464** с теобромином **142'** сопровождается частичным раскрытием оксиранового цикла^(*). Наименее реакционноспособным эудесманолоидом оказался алантолактон, в случае которого образование экзоциклического продукта не было обнаружено.

Схема 72

(5) R¹ = R² = Me(142[′]) R¹ = H, R² = Me(43[′]) R¹ = *n*-Bu, R² = Me(83[′]) R¹ = Me, R² = H(44[′]) R¹ = Me, R² = *n*-BuX: Pd(OAc)₂ (4 моль%), P(*o*-Tol)₃ (16 моль%), NEt₃ (1.5 экв.)
DMF, 120°C, 20 чY: X + ТВАВ (1 экв.)
140°C, 40 ч

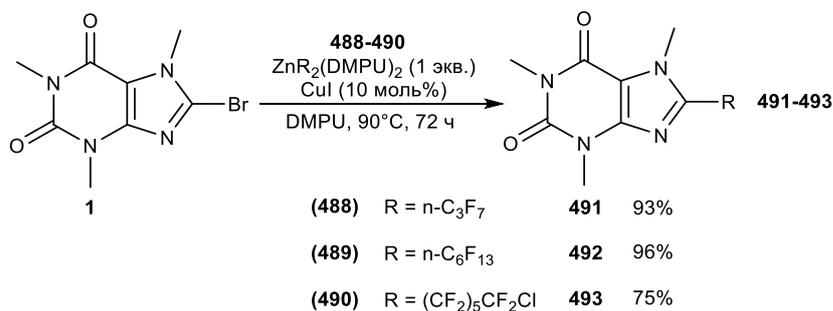
Лактон	Ксантин	Выход, %		Продукт (A / B)
		Метод X (A / B)	Метод Y (A / B)	
 (463)	5	52 / 32	0 / 92	(468 / 478)
	142 [′]	44 / 32	8 / 87	(469 / 479)
	83 [′]	20 / 6	22 / 48	(470 / 480)
	44 [′]	39 / 34	14 / 75	(471 / 481)
	43 [′]	44 / 32	4 / 92	(472 / 482)
 (464)	5	53 / 27	3 / 46	(473 / 483)
	142 [′]	38 / 28 / 30 ^(*)	-/-	(474 / 484)
 (465)	5	52 / 31	8 / 76	(475 / 485)
 (466)	5	-/-	26 / 46	(476 / 486)
 (467)	5	0 / 26	0 / 46	(477 / 487)

1.2.3 Катализ соединениями меди

Катализируемое медью перфторалкилирование арилгалогенидов с использованием перфторалкилцинковых реагентов *in situ* описано в работе [65]. Взаимодействие 8-бромкофеина **1** с предварительно полученными реакцией ZnEt₂ и фторированными иодалканов

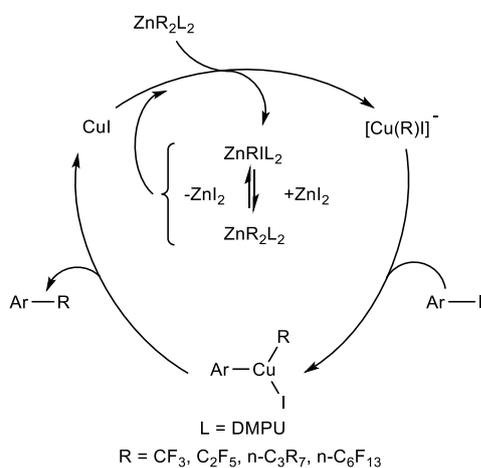
цинкорганическими соединениями **488-490** позволяет провести алкилирование с высокими выходами конечных производных **491-493** (Схема 73).

Схема 73



Преимущество метода заключается в стабильности исследуемых цинковых комплексов и отсутствии лигандов. Предложен механизм данной реакции (Схема 74).

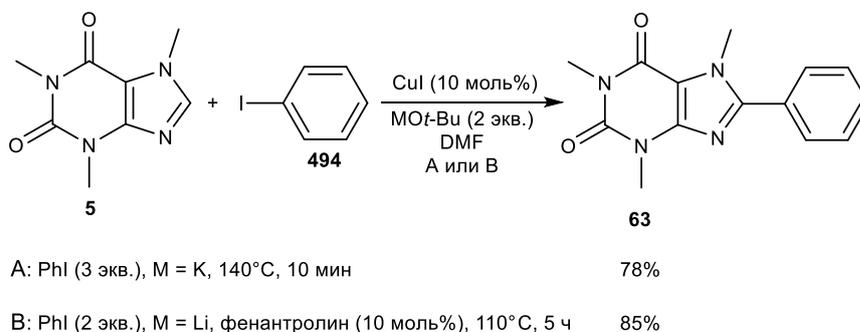
Схема 74



Общий метод катализируемого медью арилирования гетероциклов арилиодидами описан авторами [66] и [67]. Кофеин **5** реагирует с иодбензолом **494** в присутствии CuI и сильного основания с образованием продукта арилирования **63** (Схема 75).

Ариновый механизм требует повышенной кислотности С-Н-связи в цикле.

Схема 75

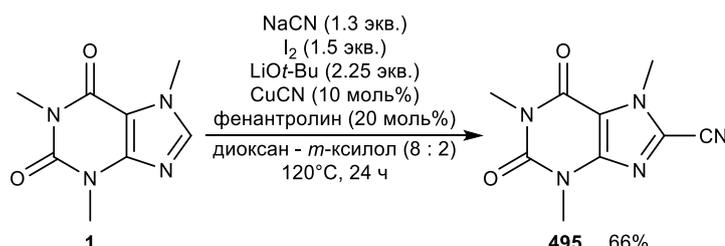


Описан метод катализируемого медью цианирования гетероциклов с использованием иода в качестве окислителя [68]. Цианирование кофеина **1** NaCN в присутствии I₂, CuCN и

сильного основания дает соответствующий 8-CN-замещенный ксантин **495** с хорошим выходом (Схема 76).

Особую роль в протекании превращения отводят соотношению растворителей, что связано с высокой растворимостью цианида натрия в диоксане и дезактивацией катализатора вследствие чрезмерного комплексообразования. Отсутствие фенантролина в качестве лиганда смещает процесс в сторону димеризации гетероцикла.

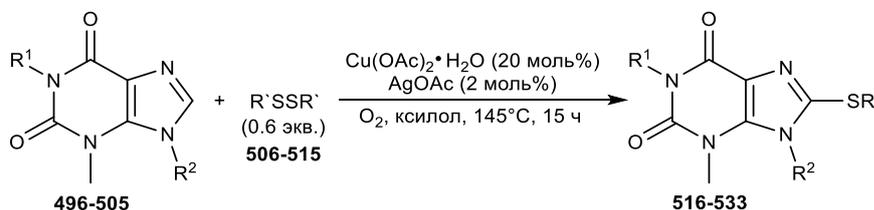
Схема 76



Прямое Cu-катализируемое тиолирование ксантинов без использования оснований описано в работе [35]. Использование Cu(OAc)₂ с добавкой AgOAc в присутствии кислорода позволяет осуществить синтез несимметричных сульфидов **516-533** взаимодействием алкалоидов **496-505** с различными симметричными дисульфидами **506-515** (Схема 77).

Метод применим к арил- и алкилдисульфидам.

Схема 77



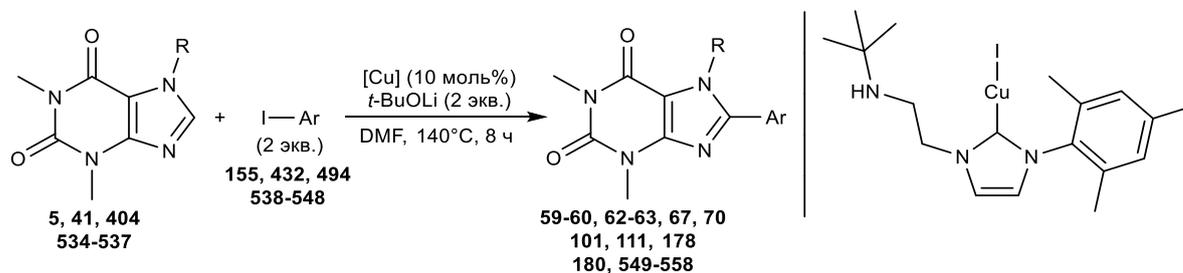
№	R ¹	R ²	R ³	Выход, %
496	Me	Me	<i>p</i> -Tol (506)	95 (516)
496	Me	Me	β-Nh (507)	70 (517)
496	Me	Me	<i>p</i> -Cl-Ph (508)	85 (518)
496	Me	Me	<i>p</i> -Br-Ph (509)	92 (519)
496	Me	Me	<i>m</i> -NO ₂ -Ph (510)	75 (520)
496	Me	Me	Bn (511)	65 (521)
496	Me	Me	Et (512)	78 (522)
496	Me	Me	<i>n</i> -Pr (513)	70 (523)
496	Me	Me	Cy (514)	75 (524)
497	Me	Bn	Ph (515)	95 (525)
498	Me	<i>n</i> -Bu	Ph (515)	87 (526)

499	Me	<i>i</i> -Bu	Ph (515)	70 (527)
500	Me	All	Ph (515)	83 (528)
501	Me	пиримидин-2-ил	Ph (515)	75 (529)
502	Bn	Me	Ph (515)	81 (530)
503	<i>n</i> -Bu	Me	Ph (515)	73 (531)
504	<i>i</i> -Bu	Me	Ph (515)	65 (532)
505	All	Me	Ph (515)	68 (533)

Авторы работы [69] исследовали применимость N-гетероциклических карбенов в процессе арилирования N-7-замещенных теofilлинов **5**, **41**, **404**, **534-537** функционализированными арилидами **155**, **432**, **494**, **538-548** в реакции Ульмана, что позволило получить широкий ряд C-8-замещенных производных **59-60**, **62-63**, **67**, **70**, **101**, **111**, **178**, **180**, **549-558** с преимущественно высокими выходами (Схема 78).

Наличие электронодонорных заместителей в галогениде увеличивает выход желаемого продукта. Разветвленные алкильные радикалы в положении N-7 теofilлина создают стерические препятствия, понижая выход конечных соединений, в отличие от бензильных фрагментов, способных выполнять роль направляющей группы в каталитическом цикле.

Схема 78

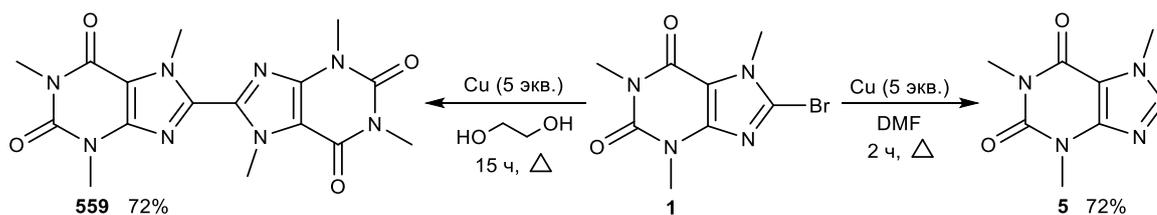


№	R	Ar	Выход, %
5	Me	<i>o</i> -Tol (538)	80 (101)
5	Me	<i>m</i> -Tol (539)	92 (178)
5	Me	<i>p</i> -Tol (540)	90 (62)
5	Me	<i>o</i> -OMe-Ph (541)	95 (111)
5	Me	<i>m</i> -OMe-Ph (542)	50 (549)
5	Me	<i>p</i> -OMe-Ph (543)	97 (70)
5	Me	<i>p</i> -Cl-Ph (155)	54 (60)
5	Me	<i>m</i> -Br-Ph (544)	30 (550)
5	Me	<i>p</i> -F-Ph (545)	54 (59)
5	Me	<i>p</i> -CN-Ph (546)	50 (67)

5	Me	β -Nh (547)	99 (180)
5	Me	пиридин-3-ил (432)	53 (551)
5	Me	<i>o</i> -(CH ₂ Br)-Ph (548)	32 (552)
5	Me	Ph (494)	80 (63)
404	Et	Ph (494)	91 (553)
534	<i>i</i> -Pr	Ph (494)	71 (554)
41	Bn	Ph (494)	99 (555)
535	<i>p</i> -Me-Bn	Ph (494)	98 (556)
536	<i>p</i> -Cl-Bn	Ph (494)	99 (557)
537	<i>p</i> -F-Bn	Ph (494)	93 (558)

Кипячение 8-бромкофеина **1** с порошкообразной медью может приводить к продуктам гидродегалогенирования **5** и димеризации **559** в результате реакции Ульмана в зависимости от используемого растворителя (Схема 79).

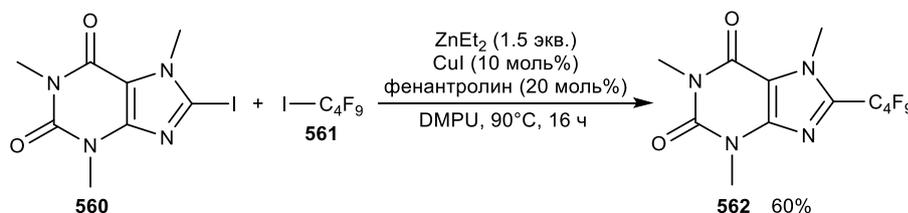
Схема 79



Взаимодействие перфторалкилиодидов с арилиодидами в условиях реакции кросс-сочетания рассмотрено авторами [70]. Использование ZnEt₂ в присутствии CuI и фенантролина позволяет осуществить превращение 8-йодкофеина **560** в С-8-перфторалкилированное производное **562** действием фторированного иодбутана **561** (Схема 80).

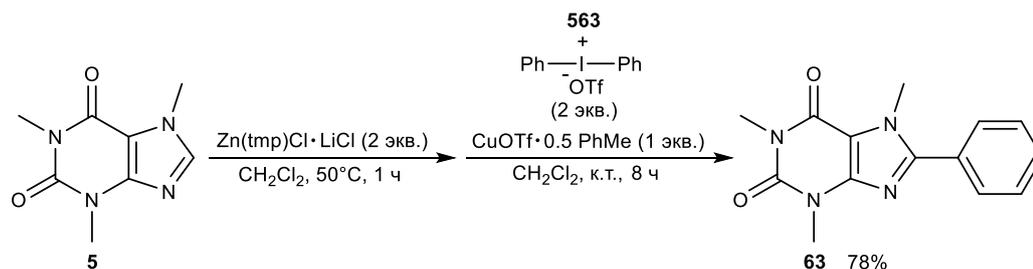
Апротонные сольватирующие растворители оказались наиболее эффективными для проведения указанной реакции.

Схема 80



Арилирование кофеина **5** путем селективного депротонирования цинкорганическим основанием с последующим Cu-катализируемым кросс-сочетанием с иодониевой солью **563** приводит к соединению **63** с высоким выходом (Схема 81) [71].

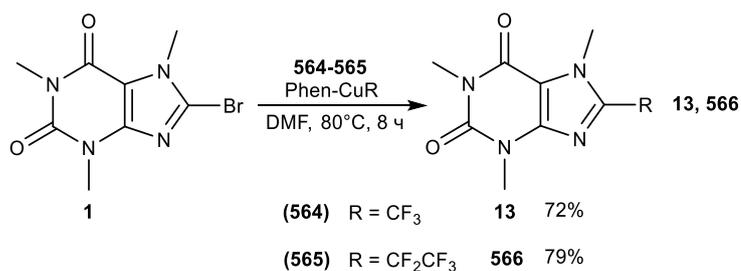
Схема 81



Синтез перфторалкилгетероаренов реакцией гетероарилбромидов с алкилмедными комплексами показан авторами [72]. Взаимодействие 8-бромкофеина **1** с фенантролиновыми комплексами трифторметил- **564** и пентафторэтилмеди **565** дает соответствующие производные **13**, **566** с высокими выходами (Схема 82).

Наличие донорных заместителей в гетероцикле снижает выход продукта данной реакции. Трифторметилмедный комплекс термически менее стабилен, в отличие от этильного аналога, что также отражается на более высоких выходах производных в случае последнего.

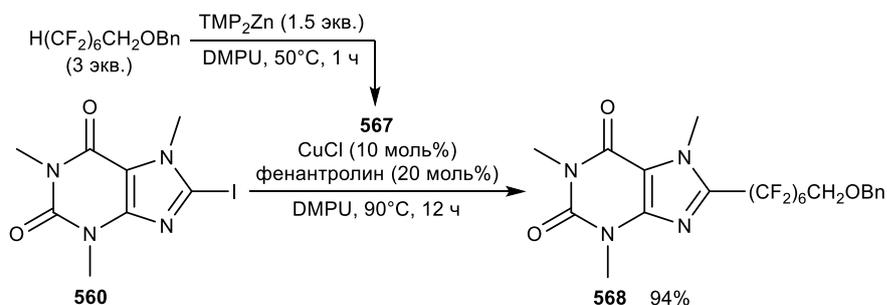
Схема 82



Медь-катализируемое арилирование перфторалканов арилиодидами рассмотрено в работе [73]. 8-Иодкофеин **560** в присутствии CuCl взаимодействует с перфторалкилцинком **567** с образованием C-8-перфторалкилированного производного ксантина **568** с высоким выходом 94% (Схема 83).

Наличие донорных заместителей в арене снижает выход продукта и требует использования фенантролинового лиганда.

Схема 83

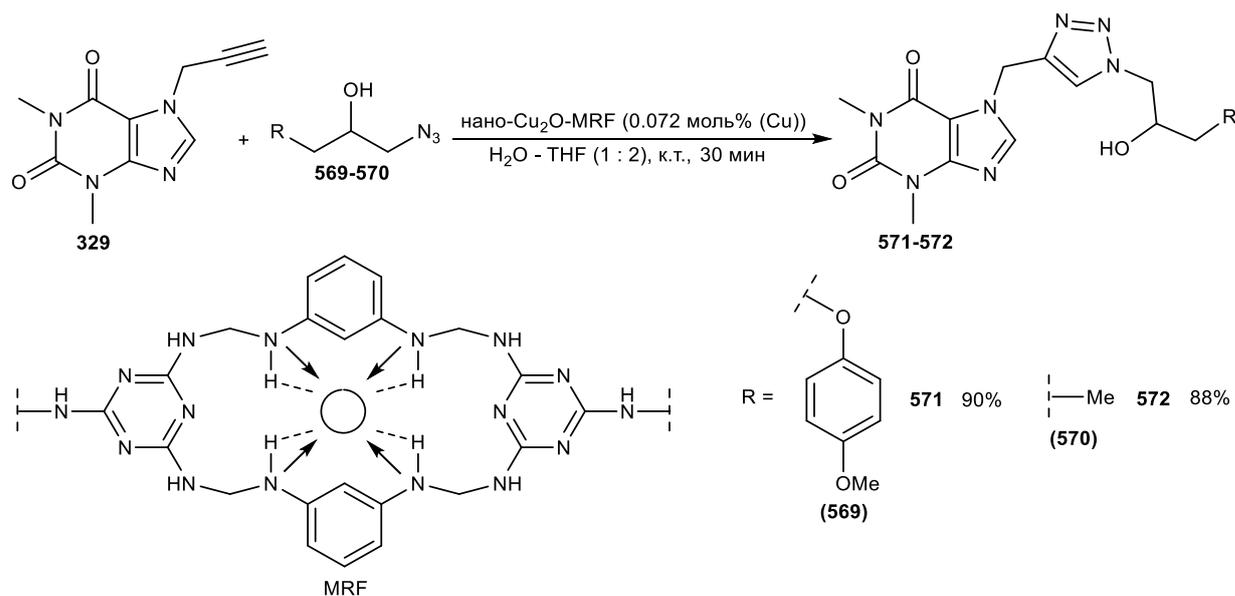


Рассмотрена перспектива использования меламиноформальдегидной смолы, легированной наночастицами Cu₂O, в реакциях азид-алкинового циклоприсоединения [74].

Взаимодействие терминального ацетилена на основе N-7-замещенного теофиллина **329** с азидами **569-570** в присутствии легированного полимера с содержанием 0.072 моль% (Cu) в течение 30 мин позволяет получить 1,2,3-триазолизамещенные ксантины **571-572** с высокими выходами (Схема 84).

Наличие полостей между триазиновыми ядрами полимера и координирующих атомов азота способствует эффективному встраиванию и удержанию катионов металлов, что позволяет получить потенциально эффективные гетерогенные катализаторы.

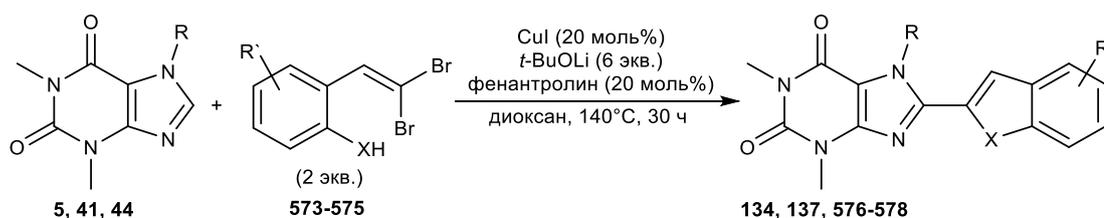
Схема 84



В работе [75] рассмотрен синтез бензоконденсированных гетероарилазолов с использованием Cu-катализируемого кросс-сочетания типа Ульмана. Взаимодействие гем-дибромалкенов **573-575** с N-7-замещенными производными теофиллина **5**, **41**, **44** в системе CuI / *t*-BuOLi / фенантролин приводит к образованию соответствующих конденсированных производных **134**, **137**, **576-578** с хорошими выходами (Схема 85).

Данный метод показал хорошие результаты для трансформации бензофуранов, бензотиофенов и индолов, а также широкого спектра азолов.

Схема 85

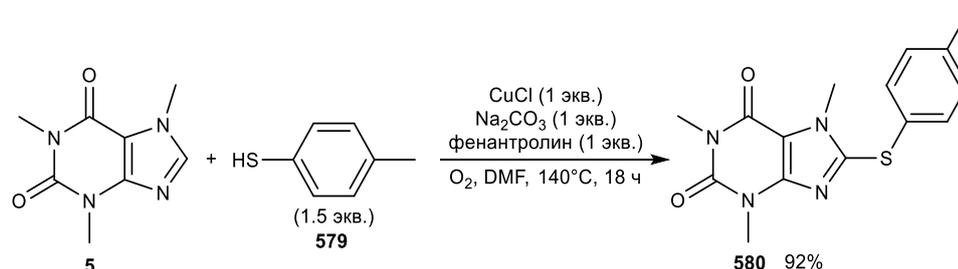


№	R	R` / X	Выход, %
5	Me	H / O (573)	86 (137)
41	Bn	H / O (573)	91 (576)
44	<i>n</i> -Bu	H / O (573)	78 (577)
5	Me	5-Cl / O (574)	56 (578)
5	Me	H / S (575)	63 (134)

Авторы работы [76] предлагают эффективный и региоселективный метод образования C-S-связи в производных пурина путем окислительного сочетания гетероциклов с тиофенолами при использовании кислорода воздуха, стехиометрических количеств CuCl и основания Na₂CO₃ в присутствии фенантролина. Функционализация кофеина **5** *p*-толилтиолом **579** протекает в достаточно жестких условиях при 140°C в течение 18 ч и приводит к образованию дисульфида **580** с высоким выходом (Схема 86).

Ход реакции подвержен влиянию электронных эффектов заместителей в структуре тиола. Снижение выхода продуктов реакции наблюдается при наличии электронных акцепторов.

Схема 86

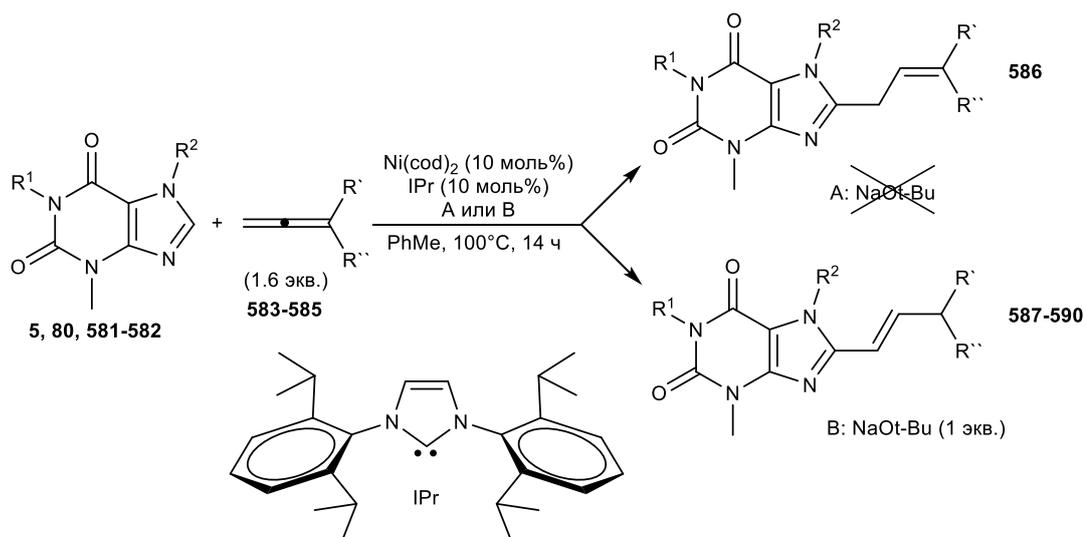


1.2.4 Возможность модификации ксантинов в присутствии соединений никеля

Стратегия Ni-катализируемого аллилирования и алкенилирования посредством гидроариллирования алленов рассмотрена в работе [77]. Использование N-гетероциклических карбенов в качестве лигандов позволяет осуществить трансформацию C-H-связей производных имидазола и пурина с полным контролем регио- и хемоселективности (Схема 87). Взаимодействие алкалоидов **5**, **80**, **581-582** с замещенными алленами **583-585** приводит к образованию продуктов **586-590** с высокими выходами.

Образование алкенилированных продуктов наблюдается при использовании стехиометрических количеств NaOt-Bu, в то же время применение NaOMe или отсутствие основания дает исключительно продукт аллилирования.

Схема 87

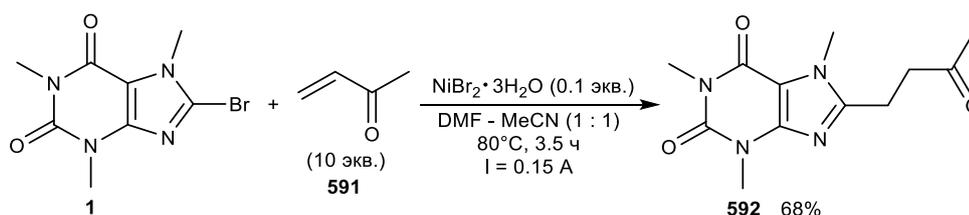


№	R ¹	R ²	R' / R''	Выход, % (A или B)
5	Me	Me	<i>t</i> -Bu / <i>n</i> -Bu (583)	90 (A) (586)
5	Me	Me	<i>t</i> -Bu / <i>n</i> -Bu (583)	86 (B) (587)
581	Me		<i>t</i> -Bu / <i>n</i> -Hex (584)	86 (B) (588)
80	Me		<i>t</i> -Bu / <i>n</i> -Hex (584)	87 (B) (589)
582		Me	1-Ad / <i>n</i> -Bu (585)	82 (B) (590)

Катализируемое никелем электрохимическое гетероариллирование активированных олефинов, описанное в работе [78], показало хороший результат в отношении кофеина **1**, электролиз которого с NiBr_2 и избытком α,β -непредельного кетона **591** в смеси DMF / MeCN позволяет получить кетон **592** с выходом 68% (Схема 88).

Данный подход показывает хорошие результаты, однако сильно осложнен универсальностью условий для используемых арилгалогенидов, строение которых оказывает сильное влияние на комплексообразование с катионом никеля, что в ряде случаев не позволяет получить желаемый продукт.

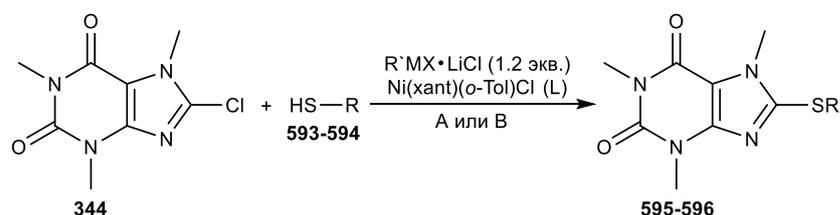
Схема 88



Катализируемое никелем кросс-сочетание Мигиты арилхлоридов с алифатическими и ароматическими тиолами описано в работе [79]. Превращение 8-хлоркофеина **344** осуществляется реакцией с алкил- **593** или арилтиолом **594** при использовании никелевого комплекса и металлоорганического основания и приводит к желаемым дисульфидам **595-596** (Схема 89).

Третичные алкантиолы показывают более низкий результат в данном превращении. Использование арилтиолов требует более жестких условий реакции с цинкорганическими основаниями, в то время как реактивы Гриньяра приводят к десульфенилируемому сочетанию по типу Кумады и образованию симметричных сульфидов.

Схема 89



A: R = (CH₂)₆CH₃ (**593**) **595** 54%

R'MX = PhMgBr
L (0.5 моль%)
THF, к.т., 1 ч

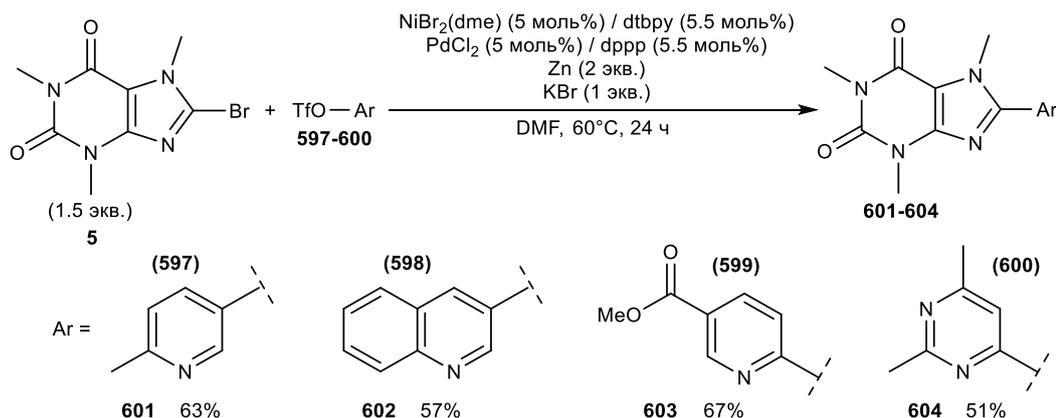
B: R = Ph (**594**) **596** 67%

R'MX = n-BuZnCl
L (2 моль%)
THF - толуол (1 : 1), 110°C, 1 ч

Катализируемое никелем и палладием кросс-сочетание Ульмана гетероарилгалогенидов с трифлатами показано в работе [80]. Взаимодействие 8-бромкофеина **5** с N-гетероциклическими трифлатами **597-600** в условиях Ni/Pd-катализа с добавлением Zn в качестве восстановителя в мягких условиях позволяет синтезировать C-8-арилзамещенные производные **601-604** (Схема 90).

Данный метод показывает совместимость с содержащими кето-, альдегидную и сложноэфирную группы субстратами, вызывающими определенные сложности при использовании реактивов Гриньяра. Аллильные заместители также демонстрируют устойчивость для указанного превращения.

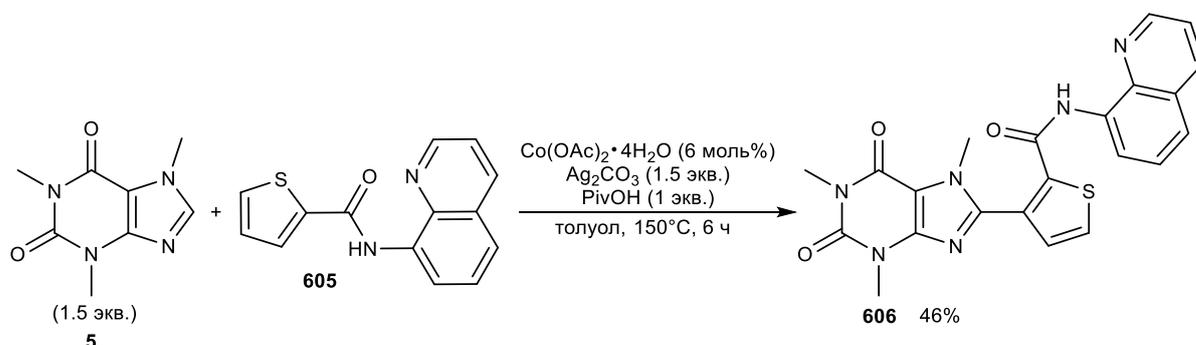
Схема 90



1.2.5 Окислительное кросс-сочетание кофеина с применением других металлоорганических соединений

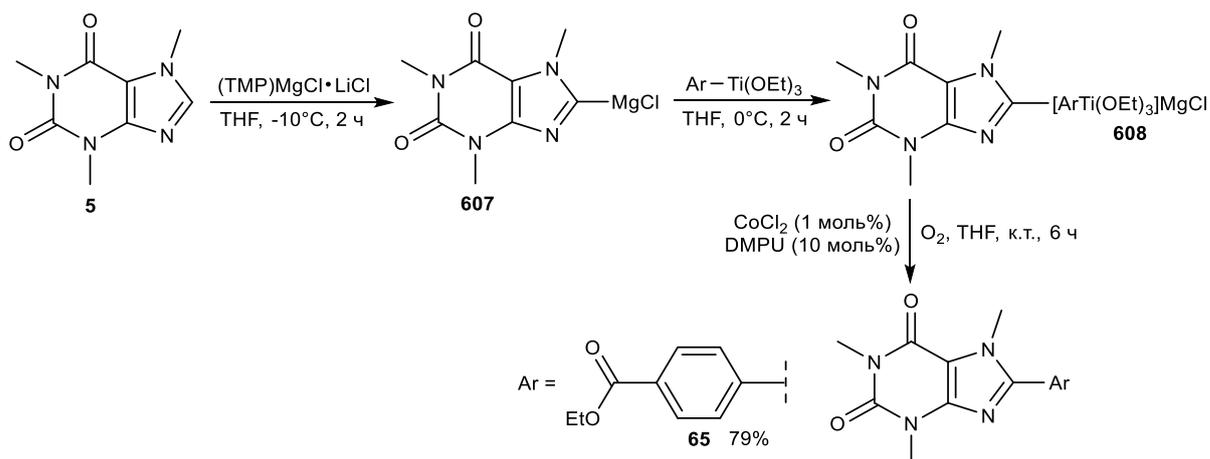
Катализируемое кобальтом окислительное кросс-сочетание кофеина **5** с замещенным тиофеном **605** продемонстрировано в работе [81] (Схема 91). Соли серебра оказались наиболее эффективными окислителями по сравнению с другими распространенными соединениями, приводящими к продуктам гомосочетания (пероксодисульфат калия, диацетоксиидобензол, кислород). Пивалевая кислота в качестве добавки значительно увеличивает выход желаемого продукта **606** до 46%.

Схема 91



Катализируемое кобальтом окислительное кросс-сочетание гетероциклических реактивов Гриньяра на основе кофеина **5** осуществлялось его предварительным металлизированием $(\text{TMP})\text{MgCl}\text{-LiCl}$ до **607** с последующим образованием комплексного соединения **608**, окисление которого CoCl_2 в присутствии DMPU привело к продукту **65** с высоким выходом (Схема 92) [82].

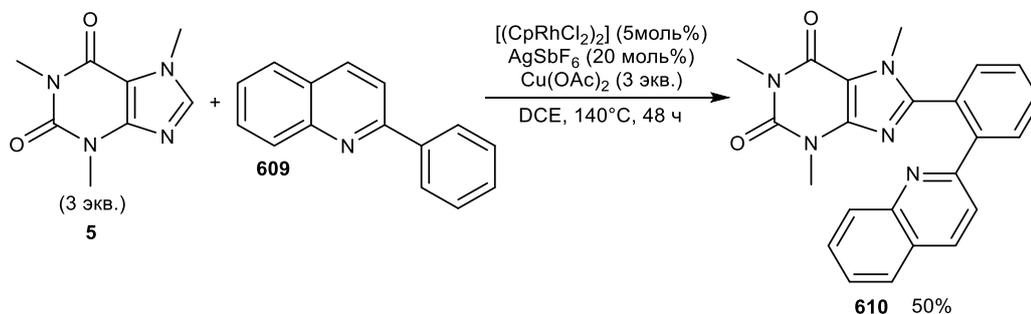
Схема 92



В работе [83] сообщается о Rh-катализируемом окислительном кросс-сочетании между различными гетероаренами путем двукратной C-H-активации, что обеспечивает прямой путь к расширению π -сопряженных систем. Арилирование кофеина **5** 2-Ph-хинолином **609** в достаточно жестких условиях с применением $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ / AgSbF_6 позволяет получить C-8-замещенный ксантин **610** с умеренным выходом (Схема 93).

Метод отмечен высокой региоселективностью и толерантностью к функциональным заместителям.

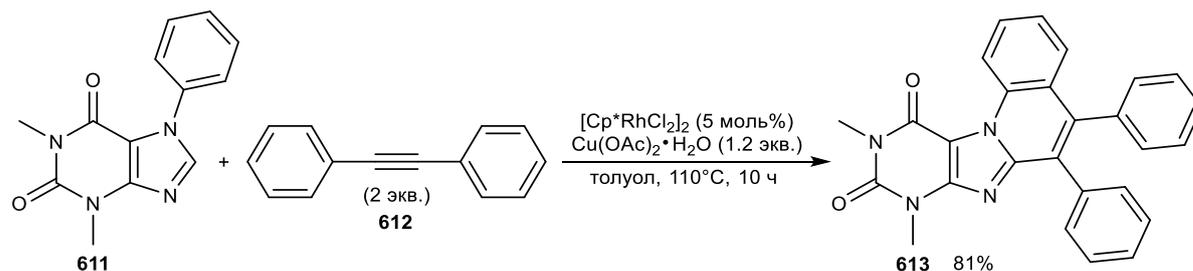
Схема 93



Метод эффективного конструирования сложных азаконденсированных полициклических хинолинов из N-арилазолов и дизамещенных алкинов разработали авторы [84]. Превращение N-7-фенилированного теofilлина **611** с дифенилацетиленом **612** проводилось с использованием катализатора $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ в присутствии окислителя $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ и протекало с образованием желаемого хинолинового производного **613** с выходом 81% (Схема 94).

Отмечена непереносимость терминальных ацетиленов в данном превращении. Несимметричные алкины дают продукты со скромной региоселективностью.

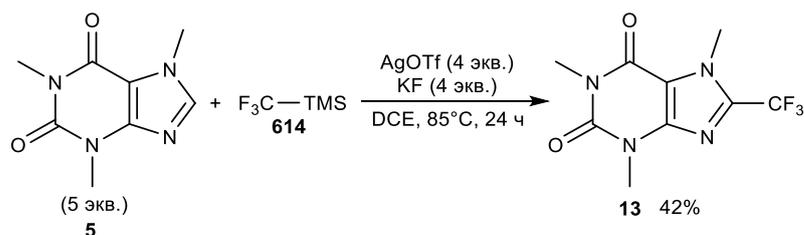
Схема 94



Описывается опосредованное серебром трифторметилирование ароматических субстратов с помощью TMS-CF₃ **614** [85]. Превращение кофеина **5** в данных условиях приводит к продукту 8-трифторметилирования **13** с выходом 42% (Схема 95).

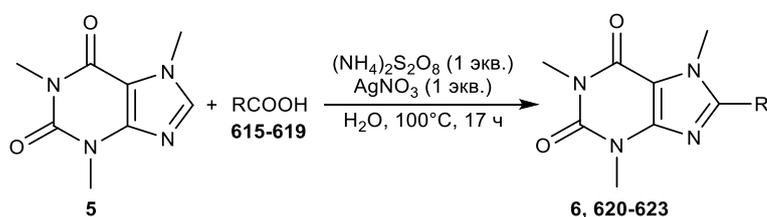
Важно отметить, что реакция характеризуется слабой региоселективностью, с преобладанием *орто*- и *пара*-изомеров по отношению к донорным заместителям. Подход демонстрирует ортогональную реакционную способность со связями C-H по сравнению с C-I, что позволяет использовать арилиодиды для трансформации.

Схема 95



Метод радикального ацилирования и алкилирования кофеина **5** карбоновыми кислотами **615-619** предложен авторами работы [86]. Используя AgNO_3 в качестве катализатора и $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ как окислитель, удалось добиться низкой конверсии исходного алкалоида в желаемые производные **6**, **620-623** (Схема 96).

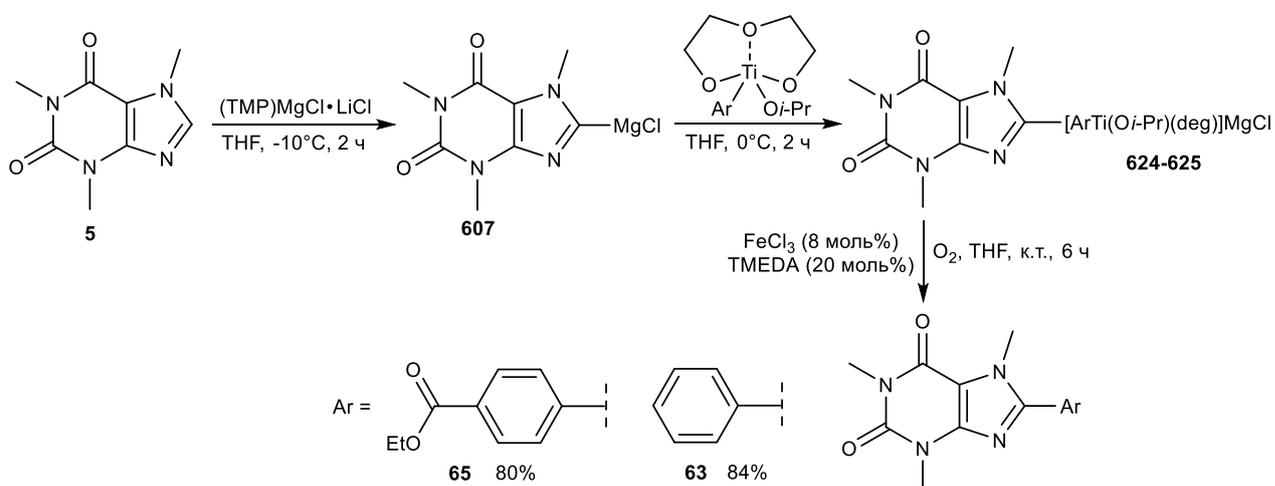
Схема 96



R	Конверсия, %	Выход, % (относительно прореагировавшего количества)
<i>t</i> -Bu (615)	32	27 (620)
MeCO (616)	27	46 (621)
EtCO (617)	20	46 (622)
<i>n</i> -PrCO (618)	14	52 (623)
PhCO (619)	23	78 (6)

Катализируемое железом окислительное кросс-сочетание гетероциклических реактивов Гриньяра на основе кофеина **5** приводит к продуктам арирования **63**, **65** с высокими выходами (Схема 97) [87].

Схема 97



Вывод по литературному обзору

Приведенные данные представляют собой обзор типов реакций, посвященных синтетическим модификациям ксантинов, с применением методов металлокомплексного катализа. Как видно, активно разрабатываются методы С-Н-функционализации ксантинового остова.

Важное место для направленной модификации отводится реакциям кросс-сочетания кофеина и его С-8-замещенных производных. Катализируемые соединениями палладия реакции кросс-сочетания – Сузуки, Хека, Соногаширы, Кумады – находят значительное применение и развитие для модификации ксантинов. Изучение методов С-арилрования ксантинов привело к разработке каталитических систем, показавших свою эффективность в окислительных реакциях. Разработаны практичные методы синтеза несимметричных бисгетарильных соединений – пуринотиофеновой и пуринофурановой, пурининдольной структур. Показано, что биметаллическая каталитическая система Pd/Cu представляет собой эффективный универсальный метод дегидрогенирования-кросс-сочетания, позволяющий синтезировать широкий ряд 8-алкенилксантинов. Значимые избирательные примеры модификации по атому С-8 ксантинов осуществлены с помощью фотокаталитических превращений в присутствии соединений никеля и рутения, иридиевых или никель-иридиевых комплексов. Использование таких стратегий к модификации ксантинов активно развивается.

Описанные и суммированные в обзоре каталитические подходы к модификации ксантинового остова значительно дополняют и расширяют возможности классических методов органической химии для модификации природных пуриновых алкалоидов, направленных на получение широкого спектра биологически ценных соединений.

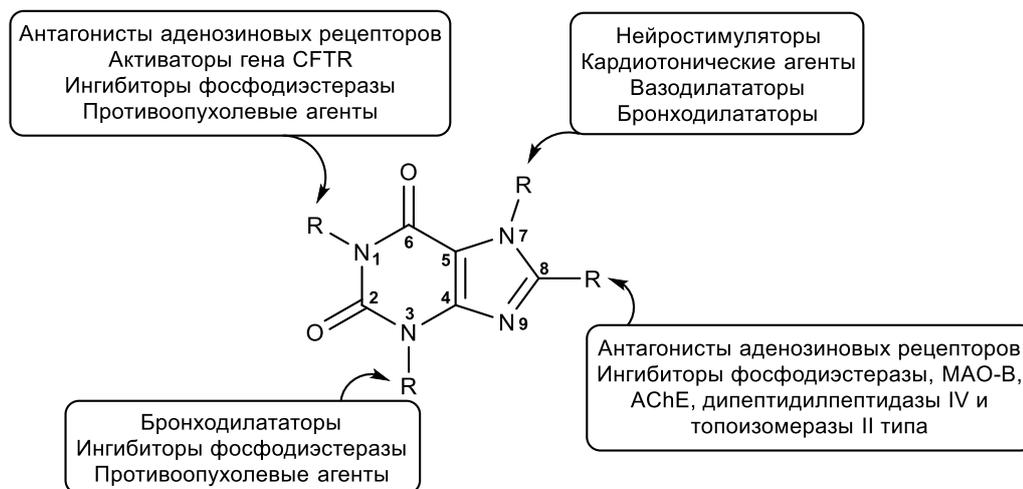
Глава 2. Новые трансформации метилксантинов по положениям С-8, N-1 и N-7 (обсуждение результатов)

2.1 Выбор объектов и направлений синтетических модификаций

Практическое значение пуриновых алкалоидов в качестве лекарственных агентов (кофеин **5**, обладающий сильным стимулирующим действием на ЦНС, сердечные и скелетные мышцы, входит в состав психомоторных стимуляторов и противовоспалительных средств – пенталгин и пираминал. Теофиллин **83** и теобромин **142** являются мочегонными и расширяющими коронарные сосуды агентами и входят в состав различных антигипертензивных и антиастматических средств – например, теофедрин, эуфиллин) вызывает большой интерес к разработке способов синтеза их производных и аналогов, обладающих большей специфичностью биологического действия. Общий способ синтеза пуринов основан на использовании метода Траубе, который заключается в получении 5,6-диаминоурацилов из мочевины или N-замещенных мочевины с последующей циклизацией [88]. Многочисленные модификации метода Траубе лежат в основе синтеза разнообразных С-8-замещенных ксантинов.

Синтез и биологическое изучение широкого круга С-8-замещенных производных кофеина (введение ароматических, гетероароматических, стирильных и др. заместителей), а также модифицированных по положениям N-1 и N-7 ксантинов (N-замещение в щелочных и нейтральных условиях, N-алкилирование в присутствии солей металлов, реакция Манниха) позволило сделать определенные заключения о фармацевтическом значении различных участков замены ксантинового каркаса для создания селективных и эффективных агентов, таких как антагонисты аденозиновых рецепторов (A_1 , A_{2A} или A_{2B}), противоастматические, психостимулирующие, противоопухолевые и антибактериальные агенты [89-95]. Полученные в настоящее время данные по взаимосвязи структура – активность позволяют определить фармацевтическое значение модификаций различных положений ксантинового остова и предложить определенные направленные изменения в молекуле ксантина для разработки эффективных и селективных агентов (Рис. 1).

Рисунок 1. Биологическое значение производных ксантина. Модификации заместителей остова с целью повышения специфичности и эффективности действия



Наряду с предложенными методами синтеза большого ряда С-8-замещенных ксантинов, основанных на использовании модификации метода Траубе [96], все больший интерес привлекают синтетические методы, основанные на непосредственной модификации ксантинового остова. Следует отметить, что развитие методов направленных превращений пуриновых алкалоидов **5**, **83**, **142** приобретает интерес в связи с тем, что практическая потребность в них в настоящее время удовлетворяется, главным образом, не путем выделения из растительного сырья, а за счет синтетического получения.

Анализ приведенных в главе 1 литературных данных показал, что бициклическая структурно жесткая ксантиновая система оказалась не только оригинальной моделью для изучения теоретических вопросов приложения методов металлокомплексного катализа, но и открыла возможности разработки более эффективных синтетических методов и подходов к новым лекарственным веществам.

Таким образом, изучение превращений пуриновых алкалоидов с направленным введением фрагментов сесквитерпеноидов, эфиров аминокислот и 1,2,3-триазолов, а также пропаргильных заместителей по положению С-8 и 4-(амино)бут-2-инильных заместителей по положениям N-1 и N-7 и получение новых данных по взаимосвязи структура – биологическая активность представляет важную и актуальную задачу.

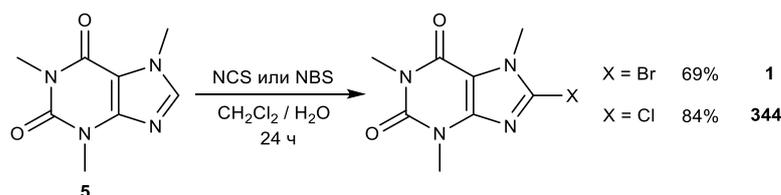
2.2 Синтез гибридных структур, содержащих лактонный фрагмент в положении С-8 кофеина

Изучение взаимосвязи структура – активность позволяет сделать вывод о перспективности химических трансформаций ксантинового остова путем введения функциональных заместителей по положению С-8 имидазольного фрагмента. Включение арильного, гетарильного и стирильного заместителей увеличивает антагонистическую активность по отношению к аденозиновым рецепторам [97]. Наличие винильного, (циклопентилокси)фенильного и (*E*)-8-стирильного заместителей ассоциировано с высокой селективностью к рецепторам A_{2A} типа, что определяет значительный интерес соответствующих производных в качестве потенциальных терапевтических препаратов для лечения моторных нарушений, связанных с болезнью Паркинсона [98-99]. (*E,E*)-8-(4-Фенилбутadiен-1-ил)- и функционализированные электронодефицитные С-8-стирилзамещенные ксантины описаны в качестве мощных конкурентных ингибиторов МАО-В [96, 100].

Наиболее распространенным подходом к синтезу С-8-замещенных производных кофеина является реакция нуклеофильного замещения в соответствующих 8-галогенксантинах с использованием различных нуклеофилов [101-105].

Синтез 8-бромкофеина **1** был осуществлен по известной литературной методике взаимодействием кофеина **5** с N-бромсукцинимидом в смеси H_2O / CH_2Cl_2 [106]. Показано, что использование порционного добавления NBS позволяет сократить количество реагента (с 2 экв. до 1.5 экв.) и время проведения реакции (с 120 ч до 24 ч). Выход конечного продукта реакции после перекристаллизации из EtOH составляет 69%. Галогенирование кофеина N-хлорсукцинимидом в аналогичных условиях позволяет получить 8-хлоркофеин **344** с выходом 84% (Схема 98). Данный подход демонстрирует высокий результат и позволяет избежать использования катализаторов на основе три-*n*-бутилфосфинсульфида и Fast Green FCF [107-108].

Схема 98



В работе [104] рассмотрен синтез 8-аминопроизводных кофеина нагреванием 8-хлоркофеина **344** с избытком (5 экв.) аминов до температуры 175-180°C и последующей обработкой уксусной кислотой. Представлено получение диаминопроизводных кофеина **627a-d**

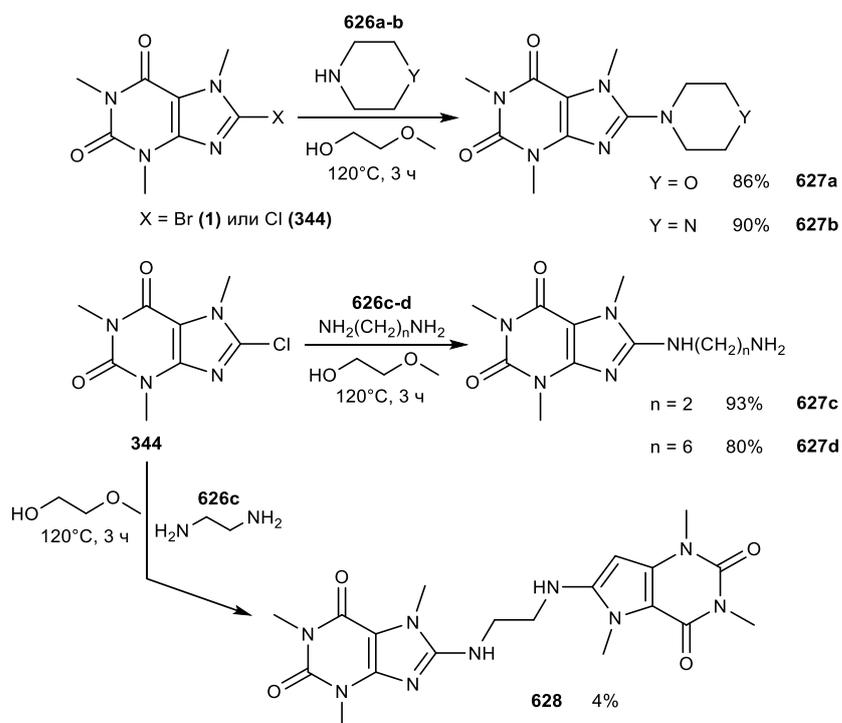
при кипячении 2-бромкофеина **1** с избытком этилендиамина **626c** или гексаметилендиамина **626d** в этаноле [109].

Известно, что микроволновая активация (MAOS) обладает значительными преимуществами перед конвекционным нагревом, обусловленными упрощением проведения процесса, увеличением скорости реакции и выхода продуктов превращения [110].

На примере взаимодействия 8-бромкофеина **1** с морфолином **626a** в EtOH при 95°C (MAOS) было установлено, что в течение 3 ч превращение проходит с конверсией 50%. Увеличение времени реакции до 18 ч позволило достичь полной конверсии с выходом желаемого 8-(морфолино)кофеина **627a** 80%. Примечателен факт отсутствия влияния природы атома галогена в 8-замещенном кофеине на выход производного в указанных условиях превращения. Увеличение температуры реакции до 120°C с использованием более высококипящего 2-метоксиэтанола позволило значительно сократить время протекания реакции и добиться полной конверсии за 3 ч.

Синтез соответствующих 8-аминозамещенных производных кофеина **627a-d** проводили действием избытка первичных или вторичных аминов (4 экв.) **626a-d** на 8-хлоркофеин **344** в оптимизированных условиях. Выходы конечных продуктов после колоночной хроматографии составили 80-93%. Следует отметить, что при использовании этилендиамина **626c** наблюдалось образование нерастворимого продукта дизамещения **628** (4%) (Схема 99).

Схема 99



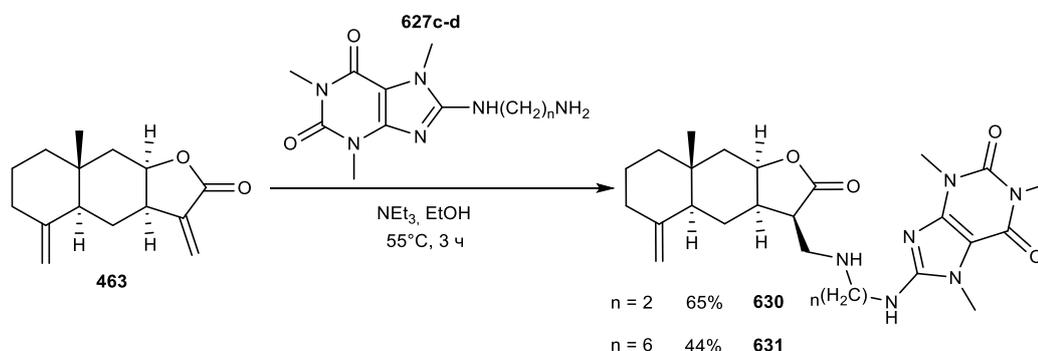
Одним из современных подходов в синтезе фармакологически ценных препаратов является получение гибридных структур, образованных несколькими фрагментами

биологически активных соединений, соединенных функциональными линкерами. Наше внимание было сосредоточено на разработке эффективных методов построения структурного каркаса кофеина с 3-(метил)бутенолидным заместителем по положению С-8, соединенным циклическим и ациклическим диаминым линкером. Присутствие α -бутиролактонного фрагмента считается основным фактором разнообразной биологической активности, наблюдаемой для сесквитерпеновых лактонов эудесманового типа, важнейшим представителем которых является изоалантолактон [111-113] и его производные эпоксиизоалантолактон [114], [115] и гидроксиизоалантолактон [116].

Превращения изоалантолактона **463** с алифатическими первичными и вторичными аминами по реакции аза-Михаэля протекает в этаноле при пониженной температуре без катализатора [117]. Показано, что при использовании аминов **627c-d** в данной реакции для достижения полной конверсии требуется повышение температуры и использование избытка NEt_3 в качестве основания.

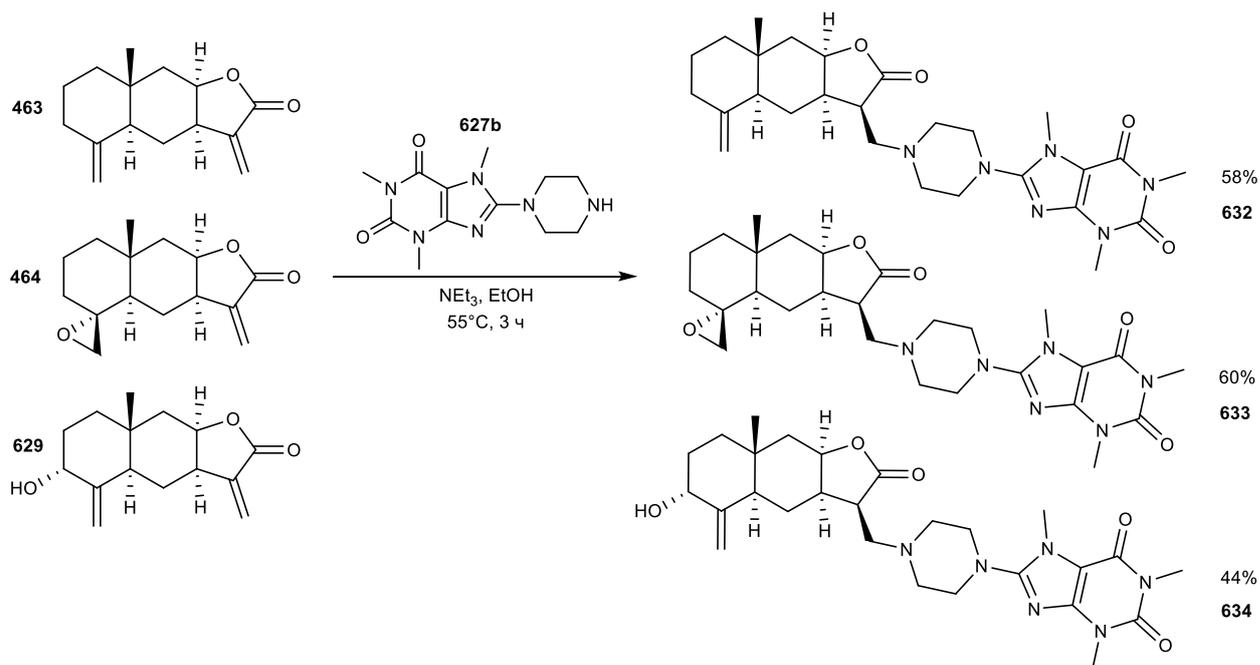
Синтез производных кофеина **5**, содержащих по положению С-8 соединенный этилен- и гексаметилендиаминным линкером фрагмент сесквитерпенового лактона, осуществлен взаимодействием изоалантолактона **463** с 8-(2-аминоэтиламино)кофеином **627c** и 8-(6-аминогексиламино)кофеином **627d** в этаноле с (2 экв.) Et_3N при нагревании до 55°C (MAOS) в течение 3 ч с образованием **630** и **631** с выходами 65% и 44%, соответственно (Схема 100).

Схема 100



Аналогичные указанным выше трансформации эудесманолидов – изоалантолактона **463**, эпоксиизоалантолактона **464** и гидроксиизоалантолактона **629** – с 8-(пиперазин-1-ил)кофеином **627b** позволили получить производные **632-634** с выходами 44-60% после колоночной хроматографии (Схема 101). Важно отметить устойчивость оксиранового цикла соединения **464** к нуклеофильной атаке и раскрытию в данном превращении, что является следствием стерического фактора *цис*-расположения С-С-связи эпоксида и метильной группы декалинового остова.

Схема 101



Таким образом, синтезирован ряд гибридных соединений, сочетающих в структуре два биологически активных фрагмента – сесквитерпеновый лактон и кофеин, соединенные по положению С-8 ксантина и С-13 эудесманоида диаминым линкером, на основе реакции аза-Михаэля α,β -непредельных лактонов и 8-(амино)триметилксантинов.

2.3 Исследование реакции каталитического аминирования 8-бромксантинов

Распространенность ароматических аминов и их гетероциклических аналогов в природных соединениях, наряду со значимостью данного класса соединений в создании ряда фармакологических препаратов, побуждает научный интерес к исследованию и разработке новых синтетических подходов создания С-N-связей [118-121]. Использование нуклеофильного ароматического замещения и Cu-катализируемых превращений, впервые разработанных И. Голдберг и Ф. Ульманом [122-123], в настоящее время вытеснены наиболее эффективными методами каталитического аминирования с применением соединений палладия и широкого спектра органических лигандов [124-127].

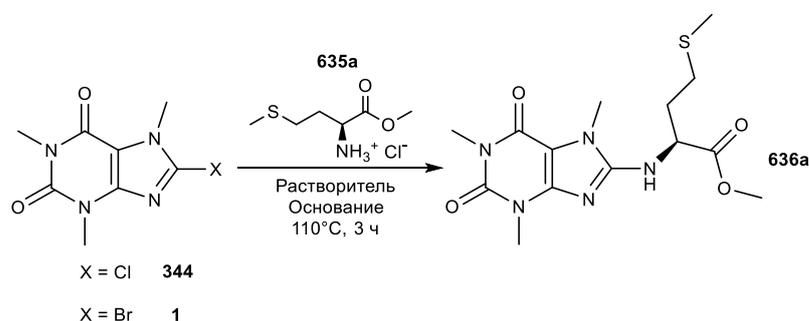
Азотистые гетероциклы, содержащие пуриновый остов, заслуживают особое внимание со стороны исследователей ввиду значимости биологического потенциала данных соединений и роли в структуре нуклеиновых кислот. Модификация положений С-2, С-6 и С-8 пуринового фрагмента с применением реакций кросс-сочетания находит широкое синтетическое применение [128-131].

Природные α -аминокислоты представляют собой важнейшие строительные блоки большого спектра органических систем, при этом химические превращения с их участием во

многим ограничены использованием классических методов нуклеофильного замещения и реакций конденсации, циклизации [132-135]. В свою очередь, исследовательская актуальность и доступность указанных соединений открывает возможность изучения синтетических модификаций с использованием современных подходов на основе металлкаatalизируемых превращений для получения новых препаратов медицинского назначения.

В данной работе нами изучено превращение 8-галогенкофеинов **1** и **344** с эфирами α -, β - и ω -аминокислот на примере взаимодействия с гидрохлоридом метилового эфира метионина **635a** при 110°C в условиях микроволнового нагрева (MAOS) в течение 3 ч с использованием различных оснований и растворителей [136] (Схема 102).

Схема 102



Проведение ароматического нуклеофильного замещения с использованием Cs_2CO_3 и NaOH в полярных растворителях не привело к желаемому результату. Обнаружено, что для протекания реакции требуется наличие каталитической системы. Так, использование $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 моль%) и лиганда BINAP (15 моль%) в присутствии Cs_2CO_3 в ДМФА позволило достигнуть конверсии 35% (Табл. 1).

Таблица 1. Подбор условий нуклеофильного замещения в ряду галогенкофеинов

Галогенид	Основание	Растворитель	Каталитическая система	Конверсия, %
Br	NaOH	Диоксан / H_2O	-	-
Cl	Cs_2CO_3	ДМФА	-	-
Br	Cs_2CO_3	ДМФА	-	-
Br	Cs_2CO_3	ДМФА	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ / BINAP	35

Для увеличения выхода продукта каталитического аминирования был апробирован ряд растворителей. Проведение реакции в толуоле позволяет увеличить конверсию до 60%, с выходом конечного продукта кросс-сочетания **636a** 17%. В случае замены карбоната цезия на триэтиламин или NaOtBu конверсии не наблюдалось (Табл. 2).

Таблица 2. Подбор оптимального растворителя и основания для реакции Бухвальда-Хартвига 8-бромкофеина с гидрохлоридом метилового эфира метионина

№	Растворитель	Основание	Конверсия, %	Выход, %
1	Толуол	Cs ₂ CO ₃	60	17
2	ДМФА	Cs ₂ CO ₃	35	-
3	Диоксан	Cs ₂ CO ₃	-	-
4	Толуол	NaOtBu	-	-
5	Толуол	NEt ₃	-	-

В последующем было решено изучить влияние каталитической системы на протекание реакции. Ацетат палладия в присутствии (*o*-Tol)₃P, бисхинолиновый комплекс Pd^{II} и Pd(PPh₃)₄ оказались неэффективными для данного превращения. В свою очередь, системы на основе бидентатных фосфиновых лигандов Dppf, BINAP и XantPhos позволили добиться значительной конверсии. Наилучший результат с конверсией 90% и выходом продукта **636a** 85% наблюдался при использовании Pd(OAc)₂ (10 моль%) / XantPhos (15 моль%) (Табл. 3).

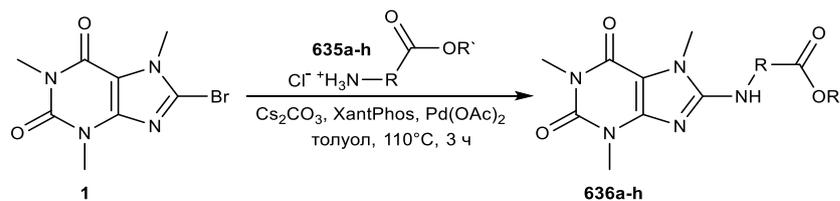
Наблюдаемый результат связан с особенностями каталитического цикла подобных превращений. Наличие бидентатных лигандов способствует стабилизации наименее энергетически выгодного *цис*-расположения заместителей в палладиевом комплексе на стадии окислительного присоединения, вследствие чего протекание процесса смещается в сторону восстановительного элиминирования с образованием ожидаемого продукта реакции и уменьшением вероятности побочных процессов за счет β-гидридного сдвига [137].

Таблица 3. Влияние каталитической системы на проведение реакции Бухвальда-Хартвига 8-бромкофеина с гидрохлоридом метилового эфира метионина

№	Каталитическая система	Конверсия, %	Выход, %
1	Pd(OAc) ₂ / (<i>o</i> -Tol) ₃ P	-	-
2	Pd(PPh ₃) ₄	-	-
3	Pd(quinoline) ₂ Cl ₂	-	-
4	Pd(dppf)Cl ₂	2	-
5	Pd(OAc) ₂ / BINAP	60	17
6	Pd(OAc) ₂ / XantPhos	90	85

Таким образом, нами были подобраны оптимальные условия каталитического аминирования по реакции Бухвальда-Хартвига. Разработанный подход (Схема 103) показал хорошие результаты в синтезе ряда производных кофеина **636a-h**, содержащих аминокислотные фрагменты в положении С-8 (Табл. 4).

Схема 103



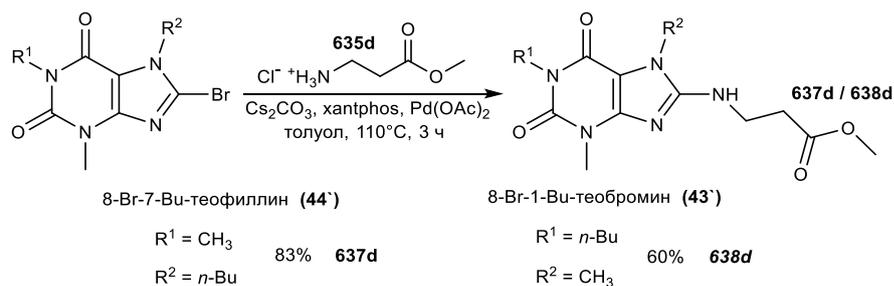
Используемые эфиры аминокислот **635a-h** были получены в виде гидрохлоридов по известной литературной методике взаимодействием аминокислот с хлористым тионилем в метаноле при кипячении в течение 12 ч [138].

Таблица 4. Взаимодействие 8-бромкофеина с гидрохлоридами метиловых эфиров аминокислот в оптимальных условиях реакции Бухвальда-Хартвига

Гидрохлорид эфира аминокислоты	Конверсия, %	Выход, %
635a 	90	85 (636a)
635b 	70	68 (636b)
635c 	43	20 (636c)
635d 	100	90 (636d)
635e 	95	65 (636e)
635f 	60	50 (636f)
635g 	95	90 (636g)
635h 	90	80 (636h)

На примере взаимодействия алкилированных ксантинов – 8-бром-7-Ви-теофиллина **44** и 8-бром-1-Ви-теобромина **43** – с гидрохлоридом метилового эфира аланина **635d** также показана применимость рассмотренного выше превращения в синтезе C-8-аминозамещенных производных **637d** и **638d** с выходами 83% и 60%, соответственно (Схема 104).

Схема 104



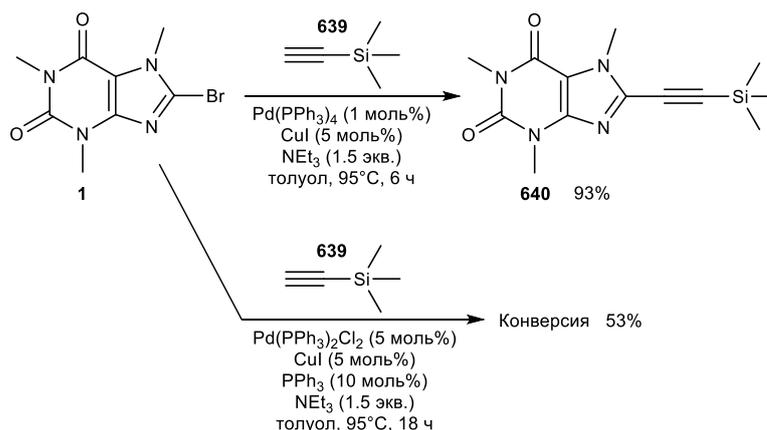
Таким образом, нами разработан каталитический вариант получения С-8-замещенных производных ксантиновых алкалоидов – кофеина **5**, 1-*n*-Бу-теобромина **142** и 7-*n*-Бу-теофиллина **83**, содержащих в структуре фрагменты эфиров аминокислот.

2.4 Исследование трехкомпонентной реакции конденсации ацетиленовых производных метилксантинов с формальдегидом и вторичными аминами

Известно, что синтетические модификации биологически активных соединений путем введения в структуру фрагментов как интернальных, так и терминальных алкинов оказывает существенное влияние не только на выраженность фармакологического эффекта, но и позволяет получить производные с принципиально новыми свойствами. Вследствие чего имеет большой интерес синтез С-8-замещенных ксантинов, содержащих алкинильный линкер [139-140]. В ряду замещенных ацетиленов представляют интерес пропаргиламины, которые находят широкое применение в медицинской и фармацевтической химии [141].

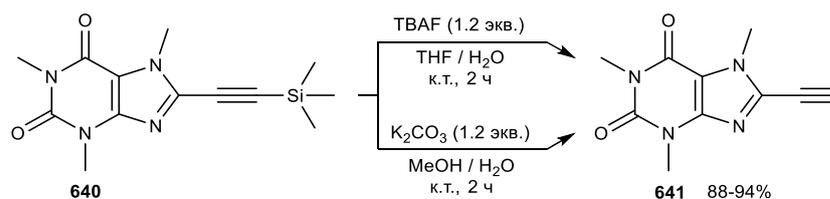
Нами разработан подход к синтезу производных кофеина, содержащих замещенный по атому азота пропаргиламинный фрагмент, с использованием реакции аминотетирования. Для этой цели был осуществлен синтез производного кофеина **641**, содержащего ацетиленовый фрагмент по положению С-8, реакцией 8-бромкофеина **1** с триметилсилилацетиленом **639** в условиях реакции Соногаширы с использованием системы Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 моль%) / CuI (5 моль%) / PPh₃ (10 моль%). Проведением реакции в толуоле с добавлением NEt₃ в качестве основания при 95°C в течение 18 ч удалось добиться конверсии 53%. Замена катализатора на Pd(PPh₃)₄ существенно повлияла на ход превращения, что позволило в конечном итоге получить 8-(триметилсилил)кофеин **640** с выходом 93% (Схема 105).

Схема 105



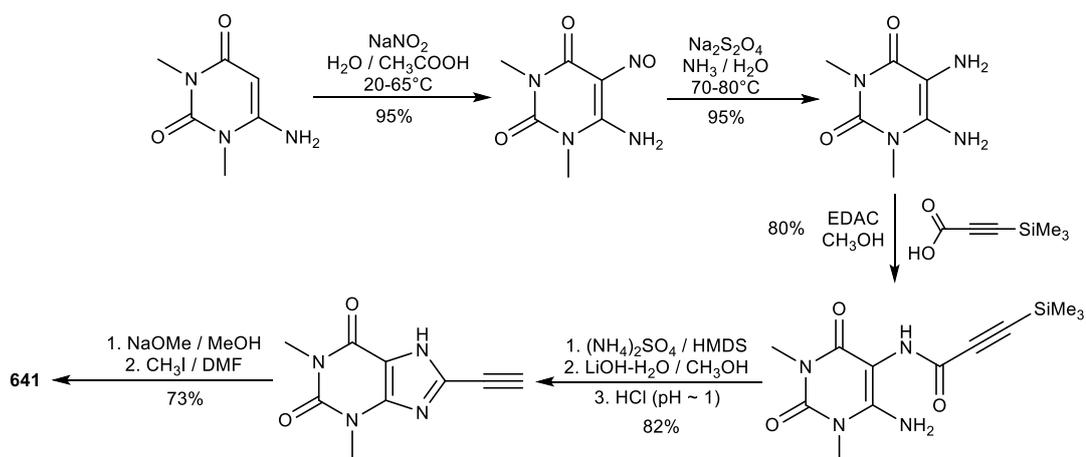
Десилилирование **640** с использованием TBAF в тетрагидрофуране [142] протекает при комнатной температуре в течение 2 ч с полной конверсией и выходом терминального ацетилена **641** 88%. Аналогичный результат получен при использовании K_2CO_3 в MeOH (Схема 106). Применение NH_4F в тех же условиях не позволяет достичь высокой конверсии.

Схема 106



Предложенный нами подход к синтезу 8-этинилкофеина **641** признан более удобным и экономичным по сравнению с ранее описанной процедурой циклизации 4-аминоурацила в 8-этинилтеофиллин и последующим метилированием последнего (Схема 107) [102].

Схема 107



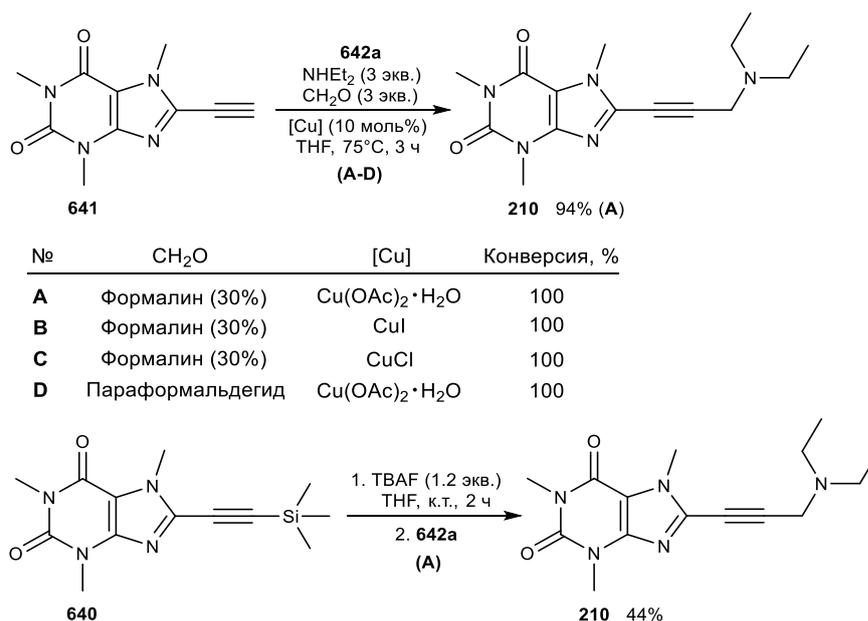
Наше внимание было сосредоточено на введении различных азотзамещенных аминопропаргильных функциональных фрагментов по положению С-8 метилксантинов. Известным методом синтеза данных соединений является Pd/Cu-катализируемая реакция кросс-сочетания азотзамещенных пропаргиламинов с 8-иод- [143] или 8-бромксантинами [34, 144].

Однако ни один из вышеуказанных способов не нашел широкого применения для получения производных 8-(аминопропаргил)ксантина, вероятно, по причине умеренных выходов и низкой доступности функционализированных по атому азота пропаргиламинов.

Катализируемая Cu^{I} трехкомпонентная реакция ($\text{A}^3\text{-coupling}$) между терминальным алкином, формальдегидом и амином (реакция Манниха) стала популярным подходом к синтезу пропаргиламинов [141, 145]. Известно, что механизм указанного процесса включает стадию активации алкина с образованием ацетиленида меди. Последующее нуклеофильное присоединение к диалкилметилениминиевому катиону, образующемуся в результате взаимодействия формальдегида и вторичного амина, приводит к образованию производных пропаргиламина [145].

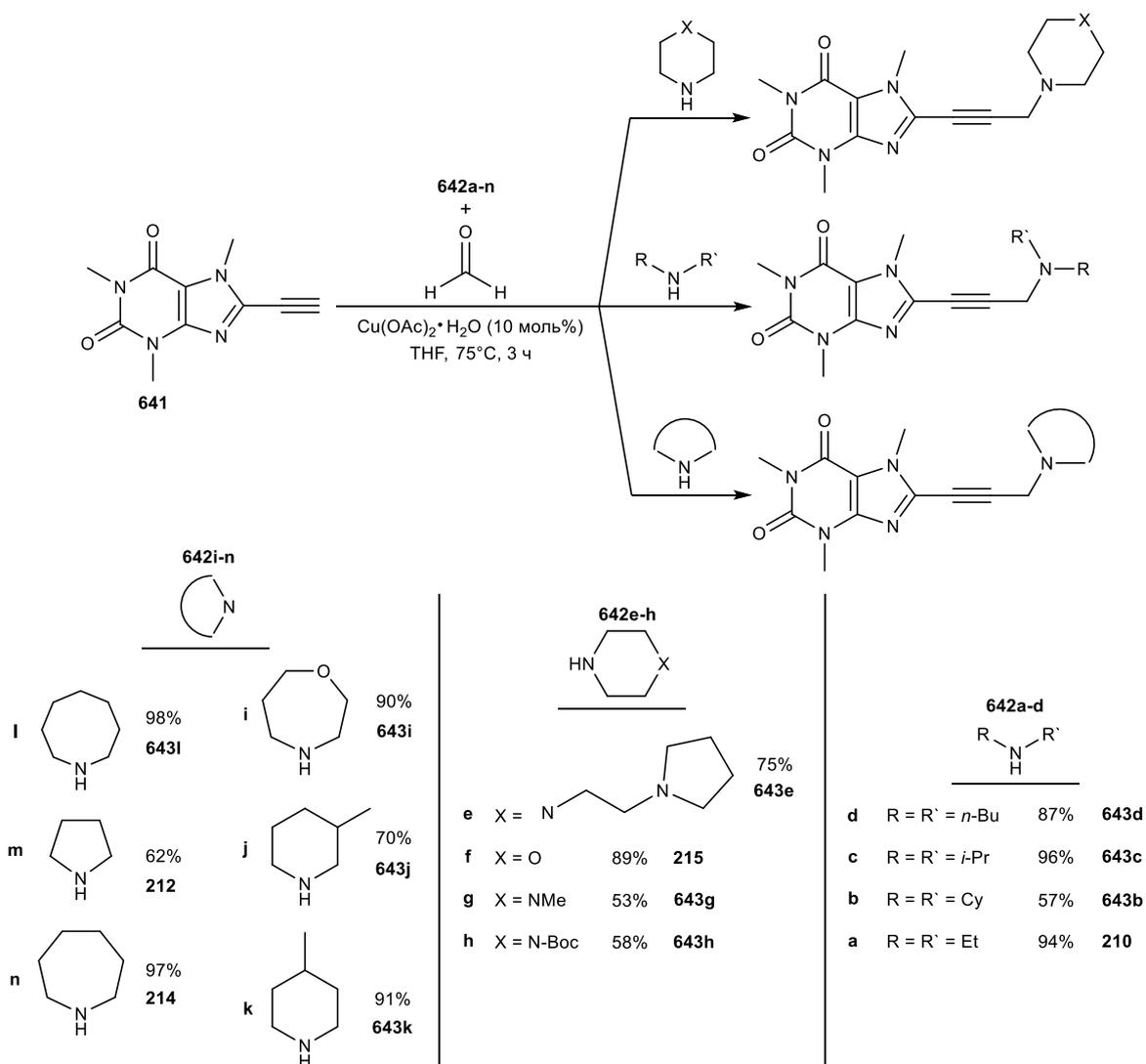
На примере взаимодействия 8-этинилкофеина **641** с диэтиламином **642a** (3 экв.) и формальдегидом (3 экв.) в присутствии различных солей меди (10 моль%) при 75°C в тетрагидрофуране показано, что во всех случаях полная конверсия достигается за 3 ч. Основанный на использовании моногидрата $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ и формалина подход оказался наиболее практичным с точки зрения выделения индивидуального продукта **210**, выход которого составил 94%. Нами также проведена one-pot процедура снятия защитной группы с последующим трехкомпонентным сочетанием для получения производного **210**. Обнаружено, что обработка 8-(триметилсилил)кофеина **640** TBAF (1.2 экв.) в THF и дальнейшее добавление амина **642a** (3 экв.), формалина (3 экв.) и $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10 моль%) в качестве катализатора позволяет выделить конечный продукт аминотетирования с выходом 44%. Образование побочных продуктов реакции десилилирования – терминального алкина **641** и димерного бутадиена – не наблюдалось в рассматриваемых условиях превращения (Схема 108).

Схема 108



В рамках изученного нами подхода [146] расширен ряд C-8-производных кофеина, содержащих аминопропаргильный фрагмент, с использованием различных циклических и ациклических аминов. Реакция 8-этинилкофеина **641** со вторичными аминами **642a-d** приводит к получению соответствующих продуктов **210**, **643b-d** с выходами 57-96%. Использование гомоморфолина, азокана, азепана, пирролидина **642i, l-n** и метилпиперидинов **642j-k**, наряду с N-замещенными пиперазинами **642e-h**, позволяет с высокими выходами 53-98% синтезировать N-замещенные 8-(1-(аминопропаргил))кофеины (Схема 109).

Схема 109

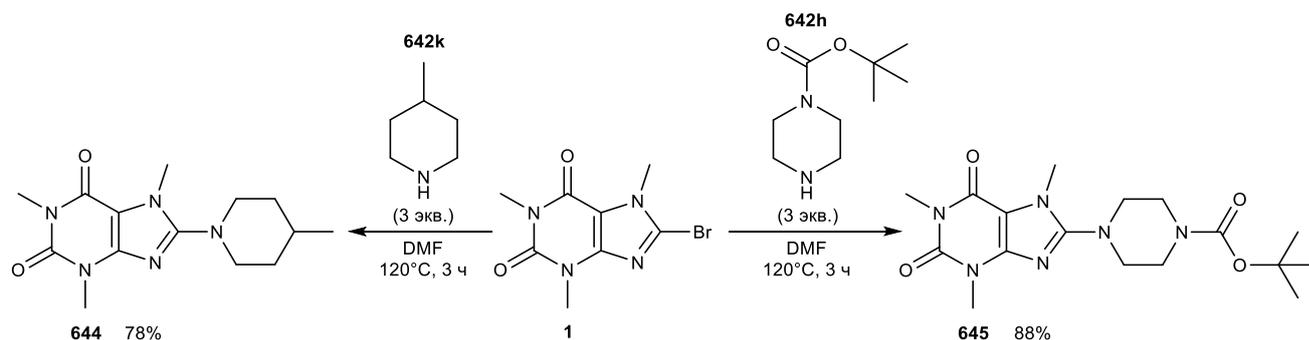


Следует отметить, что производные **210**, **212**, **214** и **215** являются известными соединениями, которые были синтезированы реакцией Соногаширы 8-бромкофеина с N-замещенными пропаргиламинами (38-57%) [34, 144]. Использование реакции трехкомпонентного аминотилирования (A^3 -coupling) между 8-этинилкофеином **641**, формальдегидом и вторичными аминами **642a-n** представляется в качестве более эффективного метода синтеза рассматриваемых соединений вследствие высокого выхода целевых

производных и применения более доступных и стабильных вторичных аминов, в отличие от N-замещенных проп-2-ин-1-аминов.

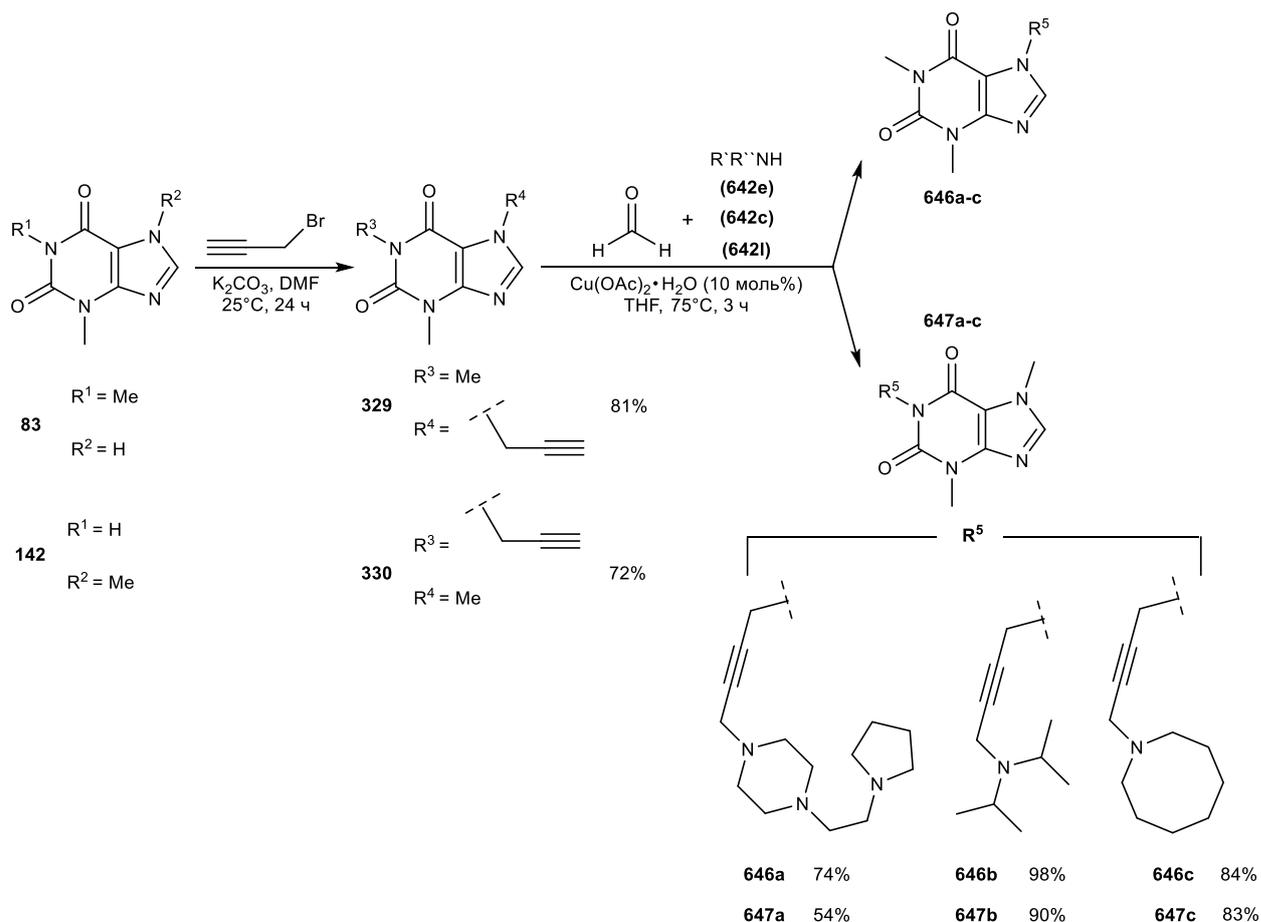
Согласно данным биологических испытаний для соединений **643h** и **643k** в отношении ингибирования фермента ацетилхолинэстеразы, синтезированы соответствующие C-8-аминозамещенные производные кофеина, с целью изучения влияния пропилильного линкера на активность новых соединений. Реакция 8-бромкофеина **1** с 4-метилпиперидином **642k** (3 экв.) и N-Вос-пиперазином **642h** (3 экв.) в DMF при 120°C с высокими выходами позволяет получить функционализированные производные **644** и **645** [147] (Схема 110).

Схема 110



Представляет интерес синтез производных пурина, содержащих замещенный по атому азота аминобут-2-инильный фрагмент в положении N-1 или N-7 метилксантинового остова. Синтез алкинильных производных **329** и **330** осуществлен взаимодействием теofilлина **83** и теобромина **142** с пропаргилбромидом и карбонатом калия в ДМФА при 25°C в течение 24 ч [148]. Трехкомпонентная реакция конденсации **329** и **330** с формалином и вторичными аминами, включая диизопропиламин **642с**, азокан **642i** и 1-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперазин **642е**, в присутствии моногидрата ацетата меди (II) в THF при 75°C оказалась эффективным способом синтеза 1-(4-(амино)бут-2-инил)диметилксантинов **646a-c** и **647a-c** с соответствующими выходами 74-98% и 54-90% новых соединений (Схема 111).

Схема 111



Таким образом, нами показано, что изученный подход Cu-катализируемого трехкомпонентного сочетания (A^3 -coupling) позволяет напрямую устанавливать N-функционализированный аминопропаргильный заместитель по положениям C-8, N-1 и N-7, обеспечивая эффективный доступ к различным 8-(аминопропаргил)триметилксантинам, а также 1-(аминобут-2-инил)- и 7-(аминобут-2-инил)диметилксантинам.

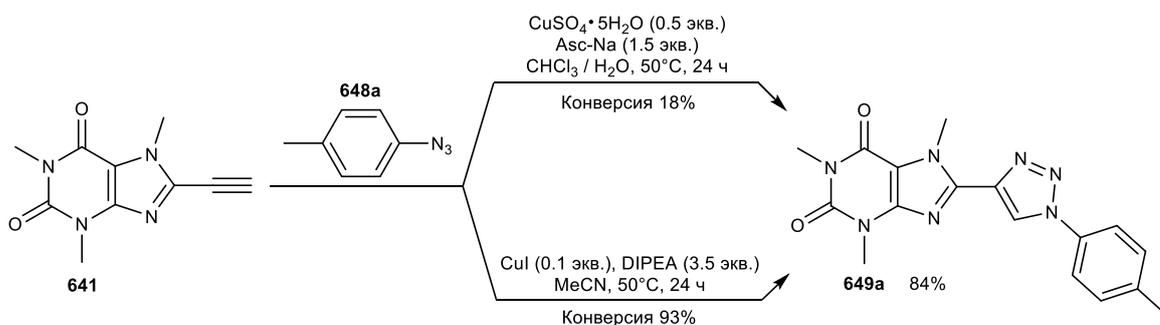
2.5 Изучение реакции азид-алкинового циклоприсоединения 8-этинилкофеина

Наше внимание привлекла возможность прямой модификации 8-этинилкофеина **641** по тройной связи с образованием 1,2,3-триазольного фрагмента. Данный гетероцикл принадлежит к ряду биоизостеров пептидомиметиков, при этом 1,5-дизамещенные триазолы являются хорошими изостерами *цис*-амидов, тогда как 1,4-дизамещенные триазолы имитируют наиболее распространенные *транс*-амиды [149]. Важно отметить стабильность 1,2,3-триазолов в окислительно-восстановительных условиях и при гидролизе, что придает указанному фрагменту более выраженную устойчивость к метаболизму в живых клетках по сравнению с амидной связью [150]. Авторами патента [151] описано получение триазолильных производных 8-этинилтеофиллина и их изучение в качестве антагонистов аденозиновых A_2 рецепторов.

Основным синтетическим подходом к построению 1,4-дизамещенного 1,2,3-триазольного цикла является Cu-катализируемая реакция азид-алкинового 1,3-диполярного циклоприсоединения (CuAAC). Региоселективность процесса и доступность исходных азидов позволяют синтезировать 1,4-дизамещенные 1,2,3-триазолы на основе широкого спектра природных соединений, включая алкалоиды пуринового ряда [152].

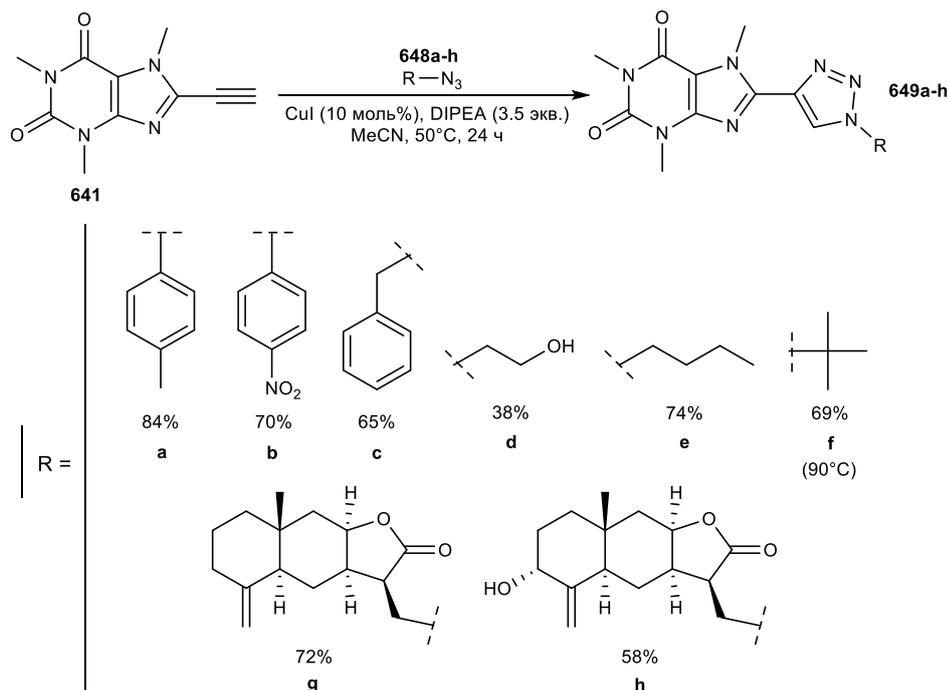
Нами изучена CuAAC-реакция в отношении 8-этинилкофеина **641** с азидами различного строения. Обнаружено, что при использовании $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.5 экв.) / Asc-Na (1.5 экв.) в качестве каталитической системы и *p*-толилазида **648a** при 50°C в среде $\text{CHCl}_3 / \text{H}_2\text{O}$ в течение 24 ч не удастся достичь высокой конверсии. В то же время, нами обнаружено, что проведение реакции с использованием CuI (10 моль%) и DIPEA (3.5 экв.) в ацетонитриле при аналогичных условиях характеризуется высокой степенью превращения исходного ацетилена **641** в соответствующий 1,4-дизамещенный 1,2,3-триазол **649a** с выходом 84% (Схема 112).

Схема 112



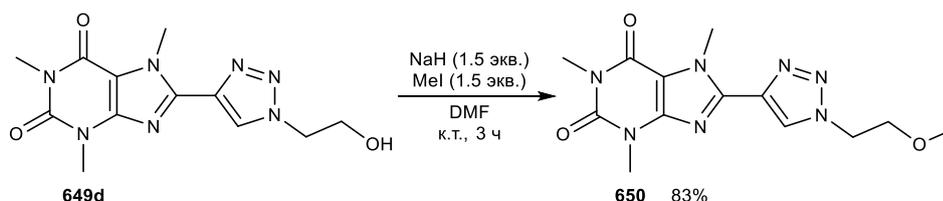
Использование оптимальных условий в реакции 8-этинилкофеина **641** с ароматическими **648a-b** и алифатическими **648c-f** азидами, в том числе функционализированными по положению C-13 производными изоалантолактона и изотелекина **648g-h**, позволяет синтезировать ряд C-8-гетероциклических продуктов **649a-h**, содержащих 1,4-дизамещенный 1,2,3-триазольный заместитель, с хорошими выходами 38-84% (Схема 113). Особенность превращения в случае **648f** заключается в необходимости повышения температуры реакции до 90°C для достижения полной конверсии, что сопряжено, по всей видимости, со стерическим фактором *tert*-бутильной группы азида.

Схема 113



Наличие 1-гидроксиэтильного заместителя в 1,2,3-триазольном цикле **649d** позволяет осуществлять превращения по ОН-фрагменту. Взаимодействие **649d** с MeI (1.5 экв.) в присутствии гидрида натрия (1.5 экв.) в DMF приводит к образованию метилового эфира **650** с высоким выходом 83% (Схема 114). Полученный результат согласуется с влиянием водородных связей на растворимость и адсорбцию силикагелем, сопряженными с низким выходом конечного продукта **649d** 38%.

Схема 114



Таким образом, использование Cu-катализируемой реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения открывает новые синтетические возможности селективной модификации 8-этинилкофеина **641** с введением 1,4-дизамещенного 1,2,3-триазольного фрагмента по положению С-8 триметилксантина.

2.6 Синтез 8-(иодэтинил)кофеина. Изучение альтернативных подходов к получению 1,4-дизамещенных 5-иод-1,2,3-триазолов с фрагментом кофеина

Значительная роль в синтетической химии, базирующейся на использовании реакций кросс-сочетания, отводится применению функционализированных атомом иода субстратов. Выраженная поляризуемость связи С-И, облегчающая стадию окислительного присоединения

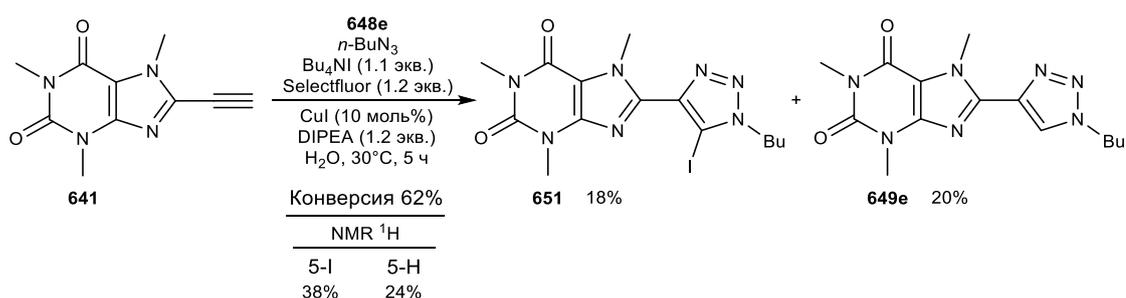
металлкатализируемых превращений, позволяет развить данный подход в отношении трансформаций сложных структур. В то же время, относительная устойчивость и сложности, связанные с препаративным доступом к данному типу соединений, накладывают сильные ограничения на использование современных методов органической химии [153]. Таким образом, синтез иодзамещенных производных пуриновых алкалоидов представляет интерес не только с точки зрения практической ценности, но и открывает возможности для изучения широкого спектра последующих модификаций указанных соединений.

Известно несколько подходов к синтезу 5-*I*-замещенных 1,2,3-триазолов [154-155]. Прямое иодирование **649e** *N*-иодсукцинимидом в системе AcOH / MeCN и в трифторуксусной кислоте не протекает. Использование монохлорида иода ICl в AcOH и иодида натрия в присутствии Oxone в MeCN / H₂O [156] также характеризуется отсутствием конверсии.

В настоящее время особое внимание уделяется получению 5-галогензамещенных 1,2,3-триазолов с использованием CuAAC-реакции в присутствии источников иода и окислителей [157-159]. Данный подход характеризуется образованием нескольких продуктов превращения – 5-*I*- и 5-*H*-замещенных 1,2,3-триазолов, селективность образования которых достигается подбором условий и реагентов многокомпонентной системы.

Проведение реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения 8-этинилкофеина **641** с *n*-BuN₃ **648e** при добавлении Bu₄NI (1.1 экв.) и Selectfluor (1.2 экв.) в водной среде при 30°C в течение 5 ч [160] отличается неполной конверсией 62% (Схема 115). Соотношение продуктов 5-*I* и 5-*H* по данным ¹H NMR составило 38% и 24%, а выходы целевых соединений **651** и **649e** после колоночной хроматографии 18% и 20%, соответственно.

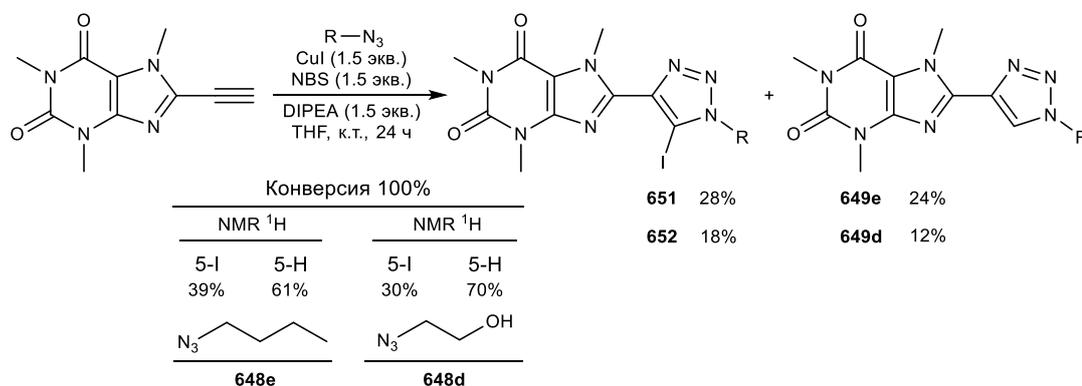
Схема 115



Далее нами изучен подход, включающий использование *N*-бромсукцинимида в качестве окислителя и избытка CuI, выполняющего функцию катализатора и источника иода, что уменьшает количество используемых реагентов и упрощает выделение конечных соединений [161]. Взаимодействие 8-этинилкофеина **641** с азидами **648d** и **648e** в присутствии CuI (1.5 экв.) и NBS (1.5 экв.) в THF при комнатной температуре в течение 24 ч характеризуется полной конверсией (Схема 116). Соотношение продуктов 5-*I* и 5-*H* по данным ¹H NMR составило 39% /

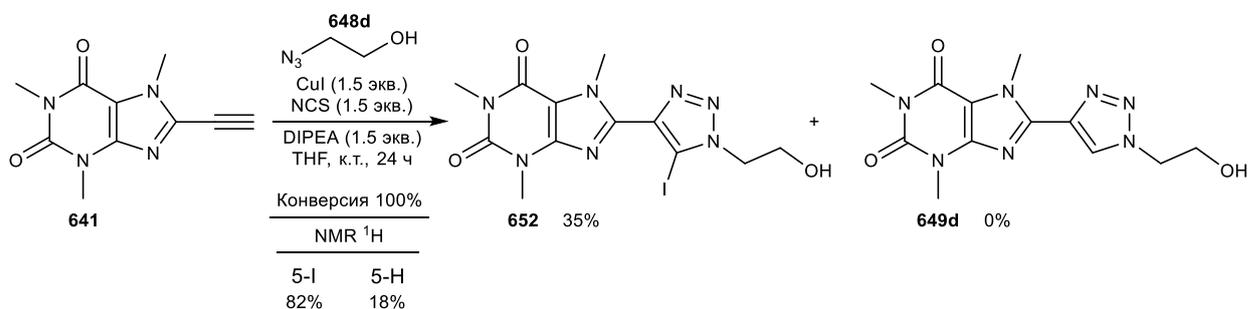
61% для *n*-BuN₃ **648e** и 30% / 70% для 2-азидоэтанола **648d**, соответственно. Выходы целевых продуктов 5-И и 5-Н составили **651** 28% / **649e** 24% и **652** 18% / **649d** 12%.

Схема 116



Мы нашли, что замена окислителя на *N*-хлорсукцинимид, в аналогичных вышеуказанным условиях, на примере реакции 8-этинилкофеина **641** с азидом **648d**, позволяет существенно увеличить селективность процесса в сторону образования 5-И-замещенного производного **652** (Схема 117). Соотношение продуктов 5-И и 5-Н по данным ¹H NMR составило 82% и 18%, соответственно. Соединение **649d** выделить с использованием колоночной хроматографии не удалось, при этом выход желаемого 5-И-1,2,3-триазола **652** составил 35%.

Схема 117

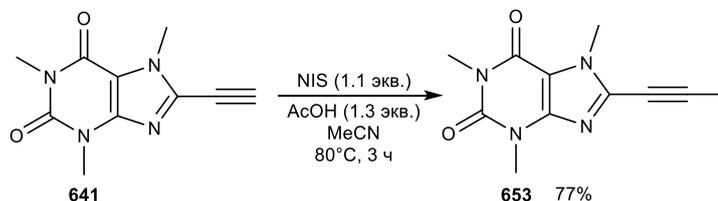


Важную роль в построении 5-галогензамещенного 1,2,3-триазольного фрагмента имеют последовательные превращения, основанные на галогенировании терминальных ацетиленов с последующим Cu-катализируемым азид-алкиновым 1,3-диполярным циклоприсоединением полученных галогеналкинов с различными азидами [162]. Предварительная функционализация атомом иода значительно облегчает проведение реакции и позволяет избежать некоторых трудностей, связанных с образованием побочных соединений и выделением целевых продуктов превращения.

Попытка иодирования 8-этинилкофеина **641** действием NaI (1.1 экв.) и *tert*-бутилгидропероксида (1.5 экв.) в течение 24 ч при комнатной температуре [163] не привела к успеху. При использовании комплексов с переносом заряда на основе молекулярного иода и морфолина или DMAP [164] достигается невысокая конверсия со следовыми количествами 8-

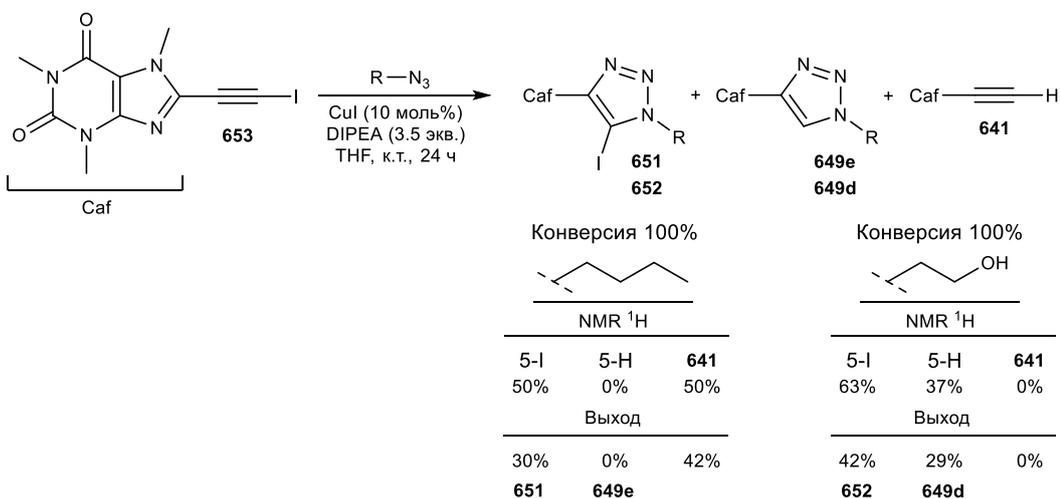
(иодэтинил)кофеина **653**. Применение N-иодсукцинимида (1.1 экв.) в среде AcOH / MeCN [165] позволяет добиться полной конверсии 8-этинилкофеина **641** при 80°C в течение 3 ч. Выход 8-(иодэтинил)кофеина **653** в данном превращении составляет 77% (Схема 118).

Схема 118



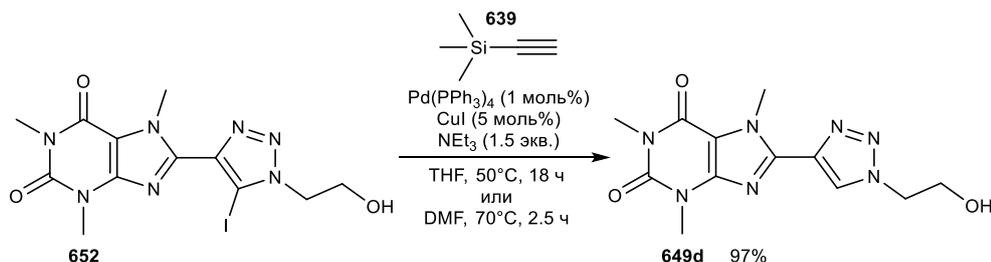
Проведение CuAAC-реакции 8-(иодэтинил)кофеина **653** с азидами **648d** и **648e** в присутствии CuI (10 моль%) и DIPEA (3.5 экв.) в THF при комнатной температуре в течение 24 ч показывает полную конверсию. Соотношение продуктов 5-I и 5-H в случае 2-азидоэтанола **648d** составляет по данным ¹H NMR 63% и 37%, соответствующий выход соединений **652** и **649d** равен 42% и 29% (Схема 119). Особое внимание приобретает превращение с *n*-BuN₃ **648e**, результатом которого является полное отсутствие 5-H-замещенного 1,2,3-триазола **649e**, при этом наблюдается образование 8-этинилкофеина **641** в результате побочного гидродегалогенирования исходного иодацетиленового соединения в условиях реакции (Схема 119). Соотношение продуктов 5-I и терминального ацетиленового соединения составило 50% / 50%, с конечными выходами индивидуальных соединений **651** 30% и **641** 42%, соответственно.

Схема 119



Наличие атома иода в положении С-5 1,2,3-триазольного цикла позволяет осуществлять дальнейшую модификацию соединений с применением реакций на основе металлокомплексного катализа [166-167]. Реакция Соногаширы **652** с триметилсилилацетиленом **639** (1.5 экв.) в присутствии Pd(PPh₃)₄ (5 моль%) / CuI (5 моль%) и NEt₃ (2.5 экв.) в различных условиях приводит к исключительному продукту гидродегалогенирования **649d** с выходом 97% (Схема 120).

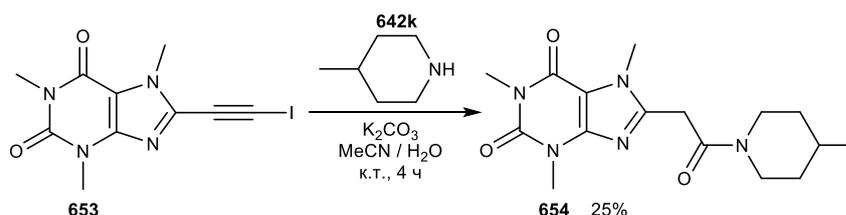
Схема 120



Как видно, 1,4-дизамещенные 5-иод-1,2,3-триазолы с фрагментом кофеина могут быть получены с умеренными выходами в результате одnoreакторной мультикомпонентной реакции 8-этинилкофеина **641** с азидами в присутствии окислителя или по CuAAC-реакции 8-(иодэтинил)кофеина с азидами. Выход целевых 1,4-дизамещенных 5-иод-1,2,3-триазолов существенно зависит от природы азида.

Учитывая возрастающий интерес к иодалкинам в качестве эффективных реагентов в органическом синтезе [168-169] и принимая во внимание интерес к получению разнообразных производных на основе доступного 8-(иодэтинил)кофеина **653**, нами исследовано катализируемое основанием аминирование. Мы обнаружили, что взаимодействие с 4-метилпиперидином **642k** (1.1 экв.) в присутствии K₂CO₃ (2 экв.) в среде MeCN при комнатной температуре в течение 4 ч не привело к ожидаемому 8-((4-метилпиперидин-1-ил)этинил)триметилксантину. В результате превращения был выделен 8-[2-(4-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил]кофеин **654** с выходом 25% (Схема 121). Имеющийся результат, по всей видимости, обусловлен наличием воды в этаноле, применявшемся в качестве элюента при колоночной хроматографии.

Схема 121



Таким образом, предложен эффективный метод получения 8-(иодэтинил)кофеина. Использование различных подходов металлкатализируемых превращений, в том числе и Cu-катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения, открывает новые возможности синтетических трансформаций пуриновых алкалоидов для получения C-8-функционализированных производных, содержащих в структуре 5-иодзамещенный 1,2,3-триазольный гетероциклический фрагмент.

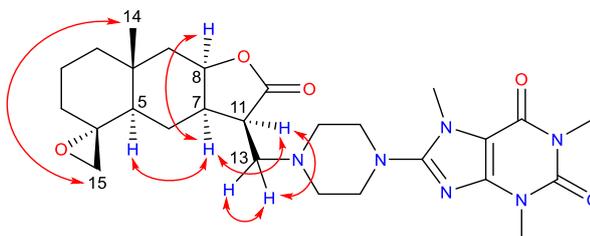
2.7 Установление строения некоторых производных

Данные спектров ЯМР ^1H и ^{13}C подтверждают строение фрагмента (11*R*)-эудесма-4(15)-ен-8 β ,12-олида (11,13-дигидроизоалантолактона) в молекулах гибридных соединений **633-634** и **649g-h**. В спектрах ЯМР ^1H наблюдаются сигналы протонов Н-14 метильной группы в виде синглета (δ 0.68-0.92 м.д.) и характерный слабополюный сигнал протона Н-8 (δ 4.44-4.55 м.д.) в виде д.д.д. ($J = 4.6-5.1, 3.9-4.2$ и $1.5-1.9$ Гц).

Цис-сочленение лактонного и декагидронафталинового циклов подтверждается значением КССВ ($J_{7,8} = 4.0-4.4$ Гц). Протон при атоме С-7 имеет характерное взаимодействие с протоном при атоме С-11 ($^3J_{7,11} = 5.2-6.0$ Гц). Характеристичные сигналы метиленовой группы при атоме С-13 соединений **633-634** располагаются в интервале 2.68-3.10 м.д. и имеют вид АВ-системы д.д. с *гем*-КССВ ($^2J = 11.7-13.2$ Гц) и *виц*-КССВ ($^3J_{11,13} = 4.1-7.7$ Гц и $^3J_{11,13} = 7.0-10.5$ Гц). Для соединений **649g-h** метиленовые протоны при С-13 расположены в интервале 4.67-4.80 м.д. с *гем*-КССВ ($^2J = 14.2-14.6$ Гц) и *виц*-КССВ ($^3J_{11,13} = 5.2-5.3$ Гц и $^3J_{11,13} = 8.6-8.9$ Гц).

R-Конфигурация центра С-11 однозначно установлена по наличию NOE-эффекта между протонами Н⁵-Н⁷, Н⁷-Н¹¹ и Н⁸-Н¹¹ (Рис. 2).

Рисунок 2. Ключевые кросс-пики лактона **631** в спектре NOESY



ИК-спектры рассматриваемых в работе соединений характеризуются наличием интенсивных полос поглощения карбонильных групп ксантинового и лактонного фрагментов в области 1770-1647 см^{-1} . Валентные колебания связи $\text{C}\equiv\text{C}$ алкинов **640-641** и **653** находятся в области 2118-2166 см^{-1} , для С-8-аминопропаргилзамещенных производных кофеина поглощение наблюдается в интервале 2226-2245 см^{-1} и отсутствует для ацетиленов **329-330** и их аминометилированных производных **646a-c** и **647a-c**. Валентные колебания связи $\equiv\text{C}_{\text{sp}}-\text{H}$ ацетиленов **329-330** и **641** проявляются интенсивной полосой поглощения в области 3219-3280 см^{-1} .

Отличительной особенностью спектров ЯМР ^1H 8-замещенных производных кофеина является сигнал протонов метильной группы 7- NCH_3 имидазольного фрагмента, имеющего вид синглета, химсдвиг которого зависит от заместителей в положении С-8. В ряду amino-, алкинил-, 5-*I*-триазилил-, 5-*H*-триазилилзамещенных производных наблюдается смещение сигнала ^1H в слабое поле – 3.54-3.76 м.д. – 3.95-4.00 м.д. – 4.22-4.25 м.д. – 4.36-4.50 м.д. Положение атома С-8 в спектрах ЯМР ^{13}C ряда amino-, 5-*I*-триазилил-, 5-*H*-триазилил-,

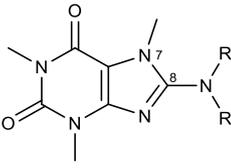
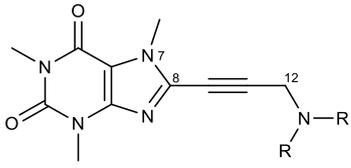
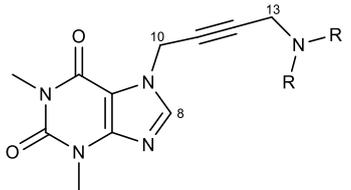
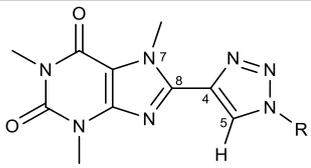
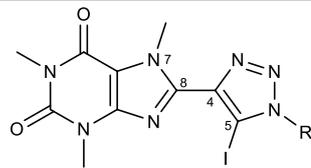
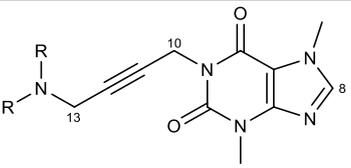
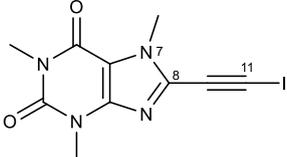
алкинилзамещенных кофеинов характеризуется смещением в сильное поле и имеет следующие значения – 151.7-154.9 м.д. – 140.7-140.8 м.д. – 138.5-140.3 м.д. – 134.3-136.0 м.д. (Табл. 5).

Региоселективность формирования 1,4-дизамещенных 5-Н-1,2,3-триазольных производных **649a-h** определяли положением сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C атомов углерода С-5 (122.3-126.3 м.д.) и С-4 (141.7-143.1 м.д.). Из литературных данных известно, что сигнал ^{13}C -5 в спектрах ЯМР 1,4-дизамещенного 1,2,3-триазола расположен в области 120 м.д., в то время как для 1,5-дизамещенных 1,2,3-триазолов ^{13}C -5 атом расположен при 133 м.д. [170]. Спектры ^1H ЯМР **649a-h** имеют характерный сигнал в виде синглета протонов 5-Н 1,2,3-триазольного фрагмента в области 8.06-8.72 м.д. (Табл. 5).

Особенность спектров ^{13}C ЯМР 5-И-1,2,3-триазольных производных **651-652** и 8-(иодэтинил)кофеина **653** заключается в сильном смещении атома углерода связи С-1 в сильное поле. Значения сигналов С-5 для соединений **651-652** расположены в области 81.6-83.0 м.д., в отличие от 126.3-124.7 м.д. для 5-Н-1,2,3-триазолов **649d-e**. Положение сигнала атома С-11 связи С-1 в спектре ЯМР ^{13}C соединения **653** имеет значение 23.5 м.д., при этом 8-этинилкофеин **641** характеризуется химсдвигом атома С-11 в 71.4 м.д. (Табл. 5).

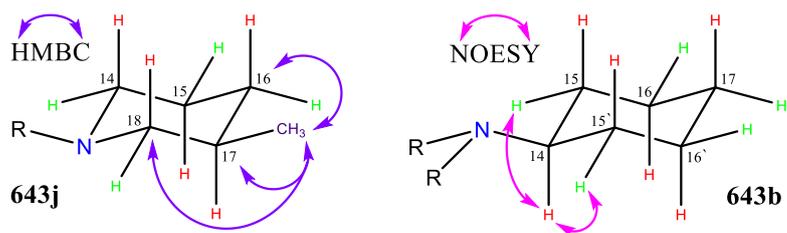
Протоны аминопропаргильного заместителя аминометилированных производных 8-этинилкофеина, 7-(проп-2-инил)теофиллина и 1-(проп-2-инил)теобромина имеют вид синглета и расположены в области 3.58-3.75 м.д. – 3.32-3.40 м.д. – 3.17-3.34 м.д. спектра ^1H ЯМР в указанном ряду (Табл. 5).

Таблица 5. Характеристичные диапазоны химсдвигов ^1H и ^{13}C для новых соединений

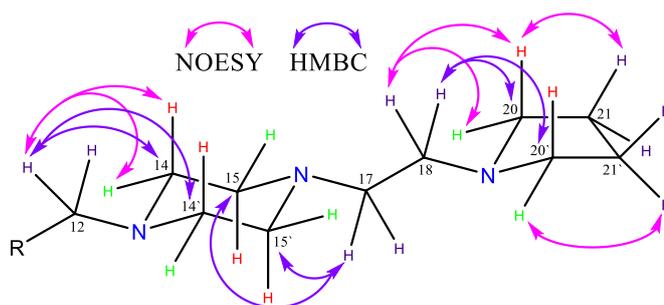
 <p>^1H (CH_3, δ, м.д.) 3.54-3.76 ^{13}C-8 (δ, м.д.) 151.7-154.9</p>	 <p>^1H (CH_3, δ, м.д.) 3.95-4.00 ^1H (12-Н, δ, м.д.) 3.58-3.75 ^{13}C-8 (δ, м.д.) 134.3-136.0</p>	 <p>^1H (8-Н, δ, м.д.) 7.77-7.85 ^1H (10-Н, δ, м.д.) 5.07-5.15 ^1H (13-Н, δ, м.д.) 3.32-3.40 ^{13}C-8 (δ, м.д.) 140.2-140.4</p>
 <p>^1H (CH_3, δ, м.д.) 4.36-4.50 ^1H (5-Н, δ, м.д.) 8.06-8.72 ^{13}C-8 (δ, м.д.) 138.5-140.3 ^{13}C-5 (δ, м.д.) 122.3-126.3 ^{13}C-4 (δ, м.д.) 141.7-143.1</p>	 <p>^1H (CH_3, δ, м.д.) 4.22-4.25 ^{13}C-8 (δ, м.д.) 140.7-140.8 ^{13}C-5 (δ, м.д.) 81.6-83.0 ^{13}C-4 (δ, м.д.) 141.9-142.1</p>	 <p>^1H (8-Н, δ, м.д.) 7.47-7.48 ^1H (10-Н, δ, м.д.) 4.68-4.72 ^1H (13-Н, δ, м.д.) 3.17-3.34 ^{13}C-8 (δ, м.д.) 141.4-141.5</p>
 <p>^1H (CH_3, δ, м.д.) 3.92 ^{13}C-8 (δ, м.д.) 135.2 ^{13}C-11 (δ, м.д.) 23.5</p>		

Строение С-8-аминированного триметилксантина **644**, аминотетилированных производных кофеина, содержащих фрагмент 3-метилпиперидина **643j**, дициклогексиламина **643b** и 1-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперазина **643e**, а также ацетамидного производного **654** доказано с привлечением данных двумерной ЯМР-спектроскопии. Структура соединений установлена на основании спектров HSQC (^1H - ^{13}C).

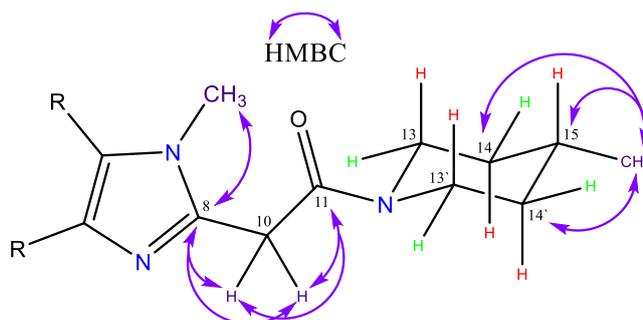
В спектре NOESY **643b** наблюдается кросс-пик между аксиальными протонами Н-14 (т.т, 2.81 м.д., $J = 3.3, 10.8$ Гц) и экваториальными протонами Н-15, 15' (м, 1.84-1.91 м.д.), что согласуется с пространственным *цис*-расположением. Для производного **643j** в спектре НМВС наблюдаются кросс-пики протонов метильной группы амина (0.85 м.д.) с атомами С-16, 17, 18 (Рис. 3).

Рисунок 3. Ключевые кросс-пики фрагментов **643b** и **643j** в спектрах NOESY и HMBC

Характерными химсдвигами в сильном поле обладают атомы Н-21, 21' (м, 2.00-2.09 м.д.) и С-21, 21' (23.1 м.д.) пирролидинового цикла **643e**. В спектре HMBC проявляются кросс-пики между протонами пропаргильного фрагмента Н-12 (с, 3.58 м.д.) и атомами С-14, 14' пиперазина, а также углеродами С-15, 15' последнего с протонами Н-17 этиленового заместителя. Атомы Н-20, 20' (м, 3.17-3.27 м.д.) и С-20, 20' (54.2 м.д.) пирролидина являются слабополярными, при этом имеется кросс-пик между С-20, 20' и протонами Н-18. Строение согласуется с данными NOESY-корреляции (Рис. 4).

Рисунок 4. Ключевые кросс-пики фрагмента **643e** в спектрах NOESY и HMBC

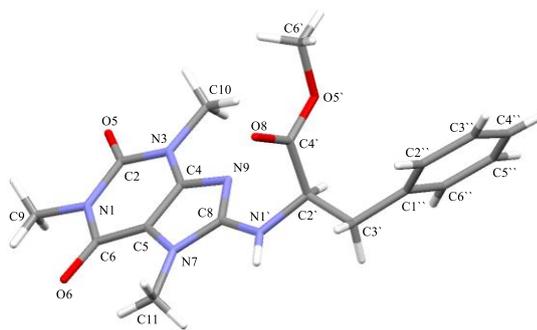
Присутствие амидного фрагмента в соединении **654**, затрудняющего вращение 4-метилпиперидинового цикла относительно связи С-N, обуславливает неэквивалентность атомов С-13 – С-13' (46.4 и 42.5 м.д.) и С-14 – С-14' (34.4 и 33.5 м.д.). В спектре HMBC присутствуют кросс-пики между протонами Н-10 (3.86 м.д., АВ-система, 2×д, $J = 15.8$ Гц) и атомом С-8 имидазольного цикла, а также углеродом С-11 карбонильной группы (164.4 м.д.). Протоны СН₃-группы (0.93 м.д.) амина имеют кросс-пики с атомами С-14, 14' и С-15 цикла (Рис. 5).

Рисунок 5. Ключевые кросс-пики фрагмента **654** в спектре HMBC

Исследована структура монокристаллов **636g** и **649d** с привлечением рентгеноструктурного анализа¹.

В независимую часть элементарной ячейки **636g** входят две молекулы, имеющие противоположную конфигурацию асимметрического центра C2'(C2A') и, следовательно, противоположную абсолютную конфигурацию. Распределение длин связей в двух независимых молекулах одинаково в пределах точности эксперимента и согласуется со среднестатистическими значениями [171]. Величины соответствующих валентных и торсионных углов также различаются незначительно (Рис. 6).

Рисунок 6. Молекулярная структура соединения **636g**



Бициклический кофеиновый фрагмент плоский в пределах ± 0.013 Å для обеих независимых молекул. Конформация цепочки атомов C8N1'C2'C3'C1'' близка к линейной, несмотря на наличие sp^3 -гибридизованных атомов, и описывается значениями торсионных углов – $174.7(4)$ [$-175.7(3)$], $164.3(4)$ [$-165.6(3)$], $-174.5(4)$ [$(174.2(3))$] (в скобках указаны значения для второй независимой молекулы). Ориентация плоскости эфирного фрагмента C(=O)-OCH₃ к кофеиновому близка к перпендикулярной, межплоскостной угол равен $86.7(91.5)^\circ$. Ориентацию фенильного заместителя можно описать торсионным углом C2'C3'C1''C2'', равным $-100.5(5)$ ($108.2(6)$)°.

В обеих независимых молекулах имеются внутримолекулярные водородные связи, определяющие ориентацию метильных групп в кофеиновом фрагменте. Кристаллическая структура соединения характеризуется наличием молекулярных димеров, образованных независимыми молекулами одного типа посредством межмолекулярных водородных связей и $\pi \dots \pi$ -взаимодействия кофеиновых фрагментов (Табл. 6). Димеры связаны водородными связями в слои, параллельные кристаллографической плоскости ($a-c$), причем, с чередованием слоев из разных независимых молекул.

¹ Исследование выполнено Рыбаловой Т.В., н.с. ГРСА НИОХ СО РАН

Таблица 6. Внутри- и межмолекулярные Н-связи и $\pi \dots \pi$ -взаимодействия для двух независимых молекул **636g**

Взаимодействие	Н...О (Å)	С...О (Å)	С-Н...О (°)
Водородные связи	внутримолекулярные		
С9-Н9С...О6	2.27 / 2.24	2.714(5) / 2.702(8)	108 / 107
С11 -Н11В...О6	2.54 / 2.49	3.186(4) / 3.175(6)	125 / 129
С10 -Н10В...N9	2.46 / 2.47	2.894(4) / 2.907(7)	107 / 108
	межмолекулярные (внутри димеров)		
С3' -Н3'В...О6	2.57 / 2.60	3.324(7) / 3.324(7)	134 / 131
С6' -Н6'А...О6	2.42 / 2.47	3.335(5) / 3.312(7)	160 / 146
Взаимодействия $\pi \dots \pi$	Сg... Сg*	Dpln**	α ***
π ^(имидазол) ... π ^(пиримидин)	3.564(2) / 3.553(2)	3.540(2) / 3.543(1) 3.513(2) / 3.515(1)	4.2(2) / 5.3(2)
	водородные связи (между димерами)		
Н1' -Н1' ...О5	2.33 / 2.33	3.151(4) / 3.142(6)	160 / 158
С10 -Н10А...О8	2.54	3.182(6)	125

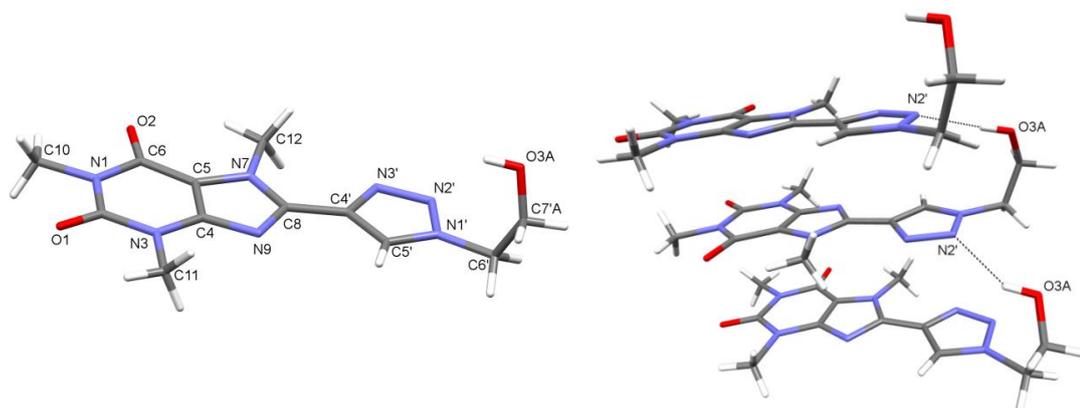
* Сg...Сg – расстояние между центрами ароматических гетероциклов.

** Dpln – расстояние от центра до плоскости соседнего цикла.

*** α – межплоскостной угол, взаимодействующие π -системы не параллельны.

Примечательно, что триазольный цикл **649d** лежит практически в плоскости кофеина, межплоскостной угол между циклами равен 1.3° , при этом длина связи С8-С4 равна 1.455 Å (аналогично одинарной связи в сопряженном С=C-C=C [171]). Протяженность ароматической системы и наличие гидроксильной группы приводят к образованию 1-D мотивов вдоль оси *c* за счет взаимодействий π -системы с межцентроидными расстояниями, равными 3.497(2)-3.581(2), и расстояниями от центроидов к плоской укладке в интервале 3.337(2)-3.366(2) Å, вместе с водородной связью О3А-Н...N2' с параметрами Н...N 2.21, О...N 2.912(8) Å и О-Н...N 144° [172] (Рис. 7).

Рисунок 7. Молекулярная структура **649d** и фрагмент кристаллической упаковки



2.8 Анализ данных биологической активности

2.8.1 Исследование антихолинэстеразной активности

В последние годы широко изучено влияние метилксантинов на нейродегенеративные заболевания, что позволило выявить несколько новых аспектов [173]. Кофеин **5** оказался относительно мощным неконкурентным обратимым ингибитором ацетилхолинэстеразы AChE. Связывание данного алкалоида происходит вне каталитического сайта холинэстеразы, но в непосредственной близости от так называемого анионного сайта, в то же время кофеин **5** проявляет минимальное сродство ко второму типу холинэстеразы – бутирилхолинэстеразе, обнаруженной в плазме и сыворотке крови [174-179]. Дальнейшие исследования подтвердили, что кофеин **5** является агонистом *n*AChRs [180-181].

Модификации заместителей в положении С-8 структуры ксантинового ядра привели к высокой активности и селективности производных в отношении аденозиновых рецепторов A_{2A} и A_{2B} [182-183]. Синтез и биологическая оценка ксантинов с N-бензил-(пиперидиновым или пирролидиновым) заместителем и метоксиметильным линкером в положениях С-8, N-7 или N-9 выявили двойные ингибиторы ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы [184-185]. Введение 5-оксогексильного фрагмента в положение N-1 теобромина **142** приводит к пентоксифиллину, проявляющему селективное ингибирование *h*AChE, с отсутствием влияния на *h*BuChE (IC₅₀ > 50 мкМ), по сравнению с эталонным препаратом донепезилом [186]. Производные теofilлина **83** с пирролидиновым заместителем в положении N-1, соединенным метиленовым линкером разной длины (от 3 до 7), проявляют ингибирующий эффект в отношении AChE, при этом наибольший эффект ассоциирован с максимальной длиной цепи. Электрофизиологические исследования показали, что все соединения ведут себя как агонисты мышечного и нейронального $\alpha 7$ *n*AChR с большей эффективностью, чем триметилксантин **5** [187].

Сообщается, что пропаргиламин является важным функциональным компонентом различных лигандов, направленных на ЦНС и лечение нейродегенеративных расстройств [188-197]. Установлено, что в таких модифицированных препаратах, как ладостигил, гибрид на основе донепезила ASS234, мемантин-пропаргиламин, такрин-селегилин и хромен-пропаргиламин, фрагмент пропаргиламина обладает ключевым влиянием на их биологическую активность [198-202].

Рассмотренные данные об активности природных метилксантинов побудили к исследованию полученных нами новых соединений на наличие ингибирующей активности по отношению к ферменту ацетилхолинэстеразе (AChE) с целью поиска кандидатов, обладающих избирательным действием и представляющих фармакологический интерес.

Синтезированные нами производные метилксантинов, функционализированные по положениям С-8, N-1 и N-7, изучены на предмет их способности ингибировать фермент АСhЕ электрического угря с использованием метода Элмана² [203]. Оценка ферментативной активности осуществлялась путем спектрофотометрического определения концентрации 5-тио-2-нитробензоата, образующегося в результате реакции между 5,5'-дитио-бис(2-нитробензойной) кислотой и тиохолином – продуктом гидролиза ацетилтиохолина, катализируемого холинэстеразами. Эффективность ингибиторов выражена в IC_{50} на основании результатов трех независимых экспериментов. Галантамин, клинический ингибитор АСhЕ, использовался в качестве стандарта для сравнения значений IC_{50} .

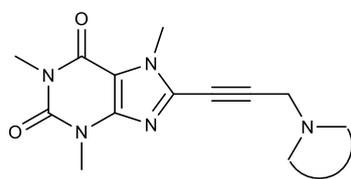
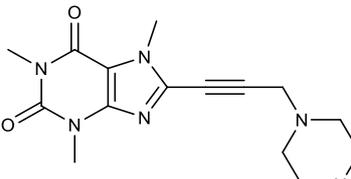
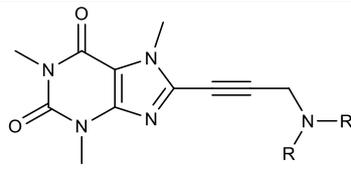
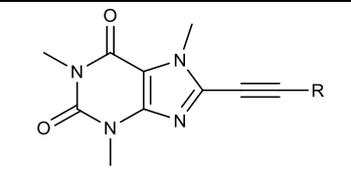
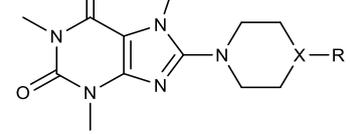
Проводя сравнение между N-замещенными 8-(аминопропаргил)кофеинами **643b-e**, **643g-1**, **210**, **212**, **214** и **215**, можно выделить ряд особенностей взаимосвязи структура – активность (Табл. 7). Для ингибирования АСhЕ существенно наличие циклического заместителя в пропаргиламинном фрагменте. Заметное усиление ингибирующего эффекта наблюдалось для соединения **643i** с объемным 3-(азокан-1-ил)пропаргильным фрагментом по положению С-8 триметилксантинового остова – наномолярный ингибитор АСhЕ с $IC_{50} = 0.25 \pm 0.001$ (мкМ). Наличие гомоморфолинового атома кислорода в соединении **643i** ($IC_{50} = 124.0 \pm 9.0$ мкМ) приводит к снижению активности по сравнению с карбоциклическим азапановым аналогом **214** ($IC_{50} = 12.28 \pm 0.31$ мкМ). Производное 4-Ме-пиперидина **643k** ($IC_{50} = 2.5 \pm 0.01$ мкМ) значительно превосходит эффективность изомера **643j** ($IC_{50} = 26.3 \pm 0.5$ мкМ) и азотсодержащего аналога **643g** на примере N-Ме-пиперазина ($IC_{50} = 60.0 \pm 1.0$ мкМ). Функционализация положения С-8 кофеина 1-(2-(пирролидин-1-ил)этил)- и N-Вос-пиперазиновым заместителями приводит к эффективным ингибиторам АСhЕ **643e** ($IC_{50} = 0.552 \pm 0.004$ мкМ) и **643h** ($IC_{50} = 1.20 \pm 0.01$ мкМ), превосходящими активность галантамина ($IC_{50} = 3.9 \pm 0.2$ мкМ).

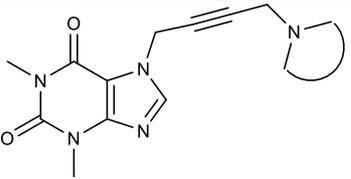
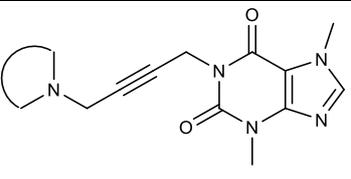
Влияние пропаргильного линкера на увеличение активности исследуемых соединений **643k** и **643h** показано на примере соответствующих 8-аминозамещенных производных кофеина **644** ($IC_{50} = 113.0 \pm 2.0$ мкМ) и **645** ($IC_{50} = 42.0 \pm 1.0$ мкМ). Примечательно, что ингибирующий эффект 8-(иодэтинил)кофеина **653** ($IC_{50} = 2.1 \pm 0.1$ мкМ) значительно превышает показатели терминального ацетилена **641** и триметилсилильного производного **640** и находится на уровне галантамина ($IC_{50} = 3.9 \pm 0.2$ мкМ).

Введение 4-(амино)бут-2-инильного заместителя в положение N-7 теофиллинового остова приводит к соответствующим производным **646a-646c**. Примечательно, что в указанном ряду соединение **646c** с 4-(азокан-1-ил)бут-2-инильным заместителем более эффективно – наномолярный ингибитор с $IC_{50} = 0.121 \pm 0.001$ (мкМ), чем производные **646a** и **646b**, ингибирует АСhЕ.

Введение 4-(амино)бут-2-инильного заместителя в положение N-1 теоброминового остова значительно увеличивает ингибирующий эффект новых соединений. Наиболее эффективным показан диметилксантин, содержащий в структуре фрагмент азокана **647c** – наномолярный ингибитор с $IC_{50} = 0.089 \pm 0.001$ (мкМ). Характерно, что все 1-(4-(амино)бут-2-инил)диметилксантины **647a-647c** превосходят галантамин в ингибировании АСhE. Представленные соединения обладают значимым интересом, поскольку исходный 3,7-диметил-1-пропаргилксантин (DMPX) **330** является первым указанным в литературе A_{2A} антагонистом аденозиновых рецепторов с (hA_{2A}) $K_i = 4.1$ мкМ [204].

Таблица 7. Данные IC_{50} аминокпропаргильных производных метилксантинов в отношении ингибирования фермента ацетилхолинэстеразы

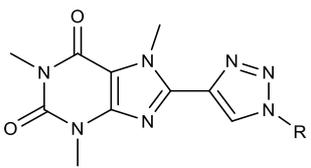
Структура	Шифр	IC_{50} (мкМ)
	643l	0.25 ± 0.001
	643k	2.5 ± 0.01
	214	12.28 ± 0.31
	643j	26.3 ± 0.5
	212	43.7 ± 3.6
	643i	124.0 ± 9.0
	643e	0.552 ± 0.004
	643h	1.20 ± 0.01
	643g	60.0 ± 1.0
	215	224.0 ± 5.0
	643c	11.7 ± 0.1
	643b	26.3 ± 0.5
	643d	50.1 ± 4.5
	210	4.7 ± 0.1
	640	102.0 ± 4.3
	641	101.0 ± 1.7
	653	2.1 ± 0.1
	645	42.0 ± 1.0
	644	113.0 ± 2.0

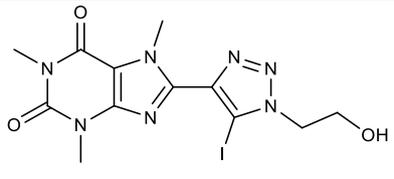
	646c	0.121 ± 0.001
	646a	1.8 ± 0.1
	646b	14.9 ± 0.4
	647c	0.089 ± 0.002
	647a	0.746 ± 0.003
	647b	2.4 ± 0.1
Кофеин	5	30.0 ± 2.4
Галантамин*		3.9 ± 0.2

Полученные данные свидетельствуют о влиянии природы азотсодержащих заместителей на ингибирующую активность 8-аминопропинил-, 1- и 7-аминобутинилметилксантинов. Насколько известно, рассматриваемый структурный тип ингибиторов АСhЕ представлен впервые, и наши результаты подтверждают потенциальную ценность изученного класса биологически активных веществ.

Анализ ингибирующей активности 8-(1,2,3-триазол-4-ил)замещенных производных кофеина **649a-649h** позволяет сделать вывод о значительном влиянии природы заместителя при атоме N-1 триазольного цикла. Наличие линейных бутильного и гидроксиэтильного заместителей в соединениях **649e** и **649d** приводит к значениям IC_{50} на уровне кофеина **5** ($IC_{50} = 30.0 \pm 2.4$ мкМ), в то время как функционализированные лактонным **649h** и ароматическими фрагментами **649a-с** соединения проявляют незначимую ингибирующую активность. Стоит отметить, что введение атома иода по положению С-5 1,2,3-триазола **649d** ($IC_{50} = 35.3 \pm 0.9$ мкМ) приводит к снижению активности полученного 5-И-1,2,3-триазолилзамещенного производного кофеина **652** ($IC_{50} = 152.0 \pm 2.0$ мкМ) (Табл. 8).

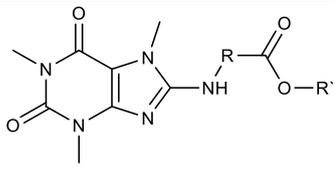
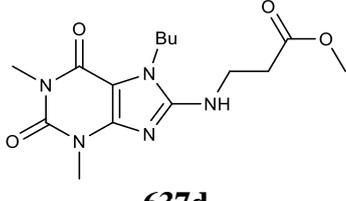
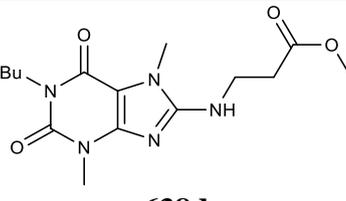
Таблица 8. Данные IC_{50} 1,2,3-триазолилпроизводных кофеина в отношении ингибирования фермента ацетилхолинэстеразы

Структура	Шифр	IC_{50} (мкМ)
	649e	21.3 ± 0.4
	649d	35.3 ± 0.9
	649f	42.4 ± 1.0
	649c	242.0 ± 2.0
	649b	279.0 ± 6.0
	649h	316.0 ± 5.0
	649a	531.0 ± 7.5

	652	152.0 ± 2.0
Галантамин*		3.9 ± 0.2

Аминокислотные производные метилксантинов **637d**, **638d** и **636a-636h** обладали слабовыраженной ингибирующей активностью в отношении ацетилхолинэстеразы по сравнению с галантамином. Анализируя результаты в данном ряду, можно выделить производные кофеина **5**, содержащие в положении С-8 фрагменты метиловых эфиров β-фенил-β-аланина **636e** и фенилглицина **636f**. Значение IC₅₀ первого соединения показывает лучший результат в отличие от незамещенного триметилксантина, при этом ингибирующая концентрация второго находится на уровне исходного кофеина **5** (IC₅₀ = 30.0 ± 2.4 мкМ). Стоит отметить, что N-1-*n*-Bu- и N-7-*n*-Bu-замещенные производные теобромина **638d** и теофиллина **637d**, содержащие β-аланиновый заместитель в положении С-8, характеризуются значительной разницей в активности, при этом эфир на основе 7-*n*-Bu-теофиллина **637d** проявляет больший ингибирующий эффект (Табл. 9).

Таблица 9. Данные IC₅₀ аминокислотных производных метилксантинов в отношении ингибирования фермента ацетилхолинэстеразы

	IC ₅₀ (мкМ)	N-1- <i>n</i> -Bu- и N-7- <i>n</i> -Bu-диметилксантины	IC ₅₀ (мкМ)
636e	14.3 ± 6.3		17.6 ± 4.5
636f	31.1 ± 1.2		
636a	43.0 ± 2.4		
636c	58.9 ± 1.3		
636g	157.0 ± 1.0		252.0 ± 15.0
636d	183.0 ± 1.0		
636b	320.0 ± 3.0		
636h	503.0 ± 5.0		

² Исследование выполнено к.б.н. Ивановым И.Д., с.н.с. МЕЛФа НИИМББ ФИЦ ФТМ

Таким образом, анализ данных взаимосвязи структура – антихолинэстеразная активность новых производных метилксантинов выявил перспективные для дальнейшего изучения обратимые ингибиторы ацетилхолинэстеразы на основе функционализированных по положениям С-8, N-1 и N-7 пуриновых алкалоидов, включающих N-дизамещенные пропаргиламинный и 4-(амино)бут-2-инильный фрагменты.

2.8.2 Молекулярный докинг N-дизамещенных 8-(3-(амино)проп-1-ин-1-ил)кофеинов в сайт связывания AChE

С целью получения некоторой информации о возможных взаимодействиях производных метилксантина с ферментом, которые, в свою очередь, могут быть полезны при разработке более мощных ингибиторов, было проведено исследование молекулярного моделирования в сравнении с донепезилом – наномолярным ингибитором AChE³. Расчет энергии взаимодействия донепезила в координатах модели XRD (режим оценки на месте) дал оценочную энергию связывания -14.806 ккал/моль. Молекулярный докинг минимизированной молекулы донепезила к активному центру AChE показал очень близкое значение -14.817 ккал/моль (Табл. 10). Соединения **647a**, **647b**, **647c**, **646b** показали теоретическое сродство к активному центру AChE на уровне донепезила.

Таблица 10. Значения энергий связывания и лигандной эффективности

Соединение	Лигандная эффективность	Энергия связывания*, ккал/моль	Соединение	Лигандная эффективность	Энергия связывания*, ккал/моль
647b	-0.634	-15.207	646a	-0.356	-10.542
Донепезил	-0.529	-14.817	643b	-0.351	-9.562
647c	-0.590	-14.742	214	-0.382	-9.561
646b	-0.614	-14.733	649d	-0.319	-7.712
647a	-0.486	-14.590	649e	-0.235	-7.053
646c	-0.554	-13.840	641	-0.407	-6.512
643e	-0.429	-12.860	5	-0.449	-6.284
643k	-0.529	-12.693	*Значения не являются истинной энергией связывания и рассматриваются как оценочное значение докинга		
643h	-0.518	-12.432			
643c	-0.493	-11.833			
643l	-0.417	-10.691			

При сравнении конформаций донепезила в модели XRD и полученной в результате докинга было определено RMSD координат атомов, равное 0.363. Таким образом, процедура молекулярного докинга в условиях выбранной модели позволяет достаточно точно прогнозировать положение и конформацию ингибитора. Молекулярные взаимодействия донепезила и активных производных ксантина показаны на Рис. 8.

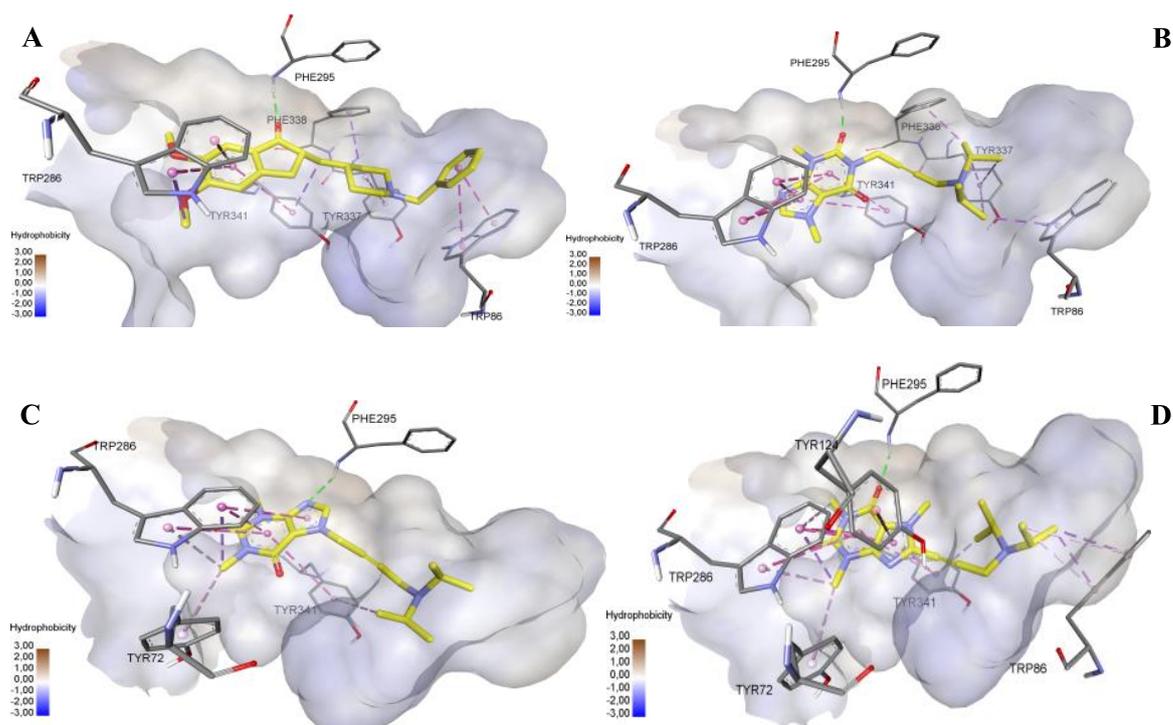
Активный центр AChE насыщен ароматическими аминокислотами, что обеспечивает основной тип нековалентных взаимодействий с ингибиторами – взаимодействия π -систем аминокислот Trp286, Tyr341, Phe338, Tyr337, Trp86 с π -системами и отдельными атомами ингибиторов, в связи с чем ароматические системы бензильного и дигидроинденового колец донепезила активно участвуют во взаимодействиях (Рис. 8А). По-видимому, водородная связь между кислородом кетогруппы дигидроинденового кольца и аминокислотным остатком Phe295 ответственна за формирование стабильного взаимодействия между ингибитором и активным центром AChE. Ксантиновый остов новых производных активно стэкируется с π -системами Trp286 и Tyr341 (кроме соединения **647a**). Общим признаком всех наиболее активных соединений является способность карбонильных групп пуринового цикла образовывать водородную связь с Phe295. Благодаря высокой насыщенности ксантина полярными атомами, данная связь может возникнуть при любой ориентации пурина в активном центре AChE в зависимости от места присоединения линкера.

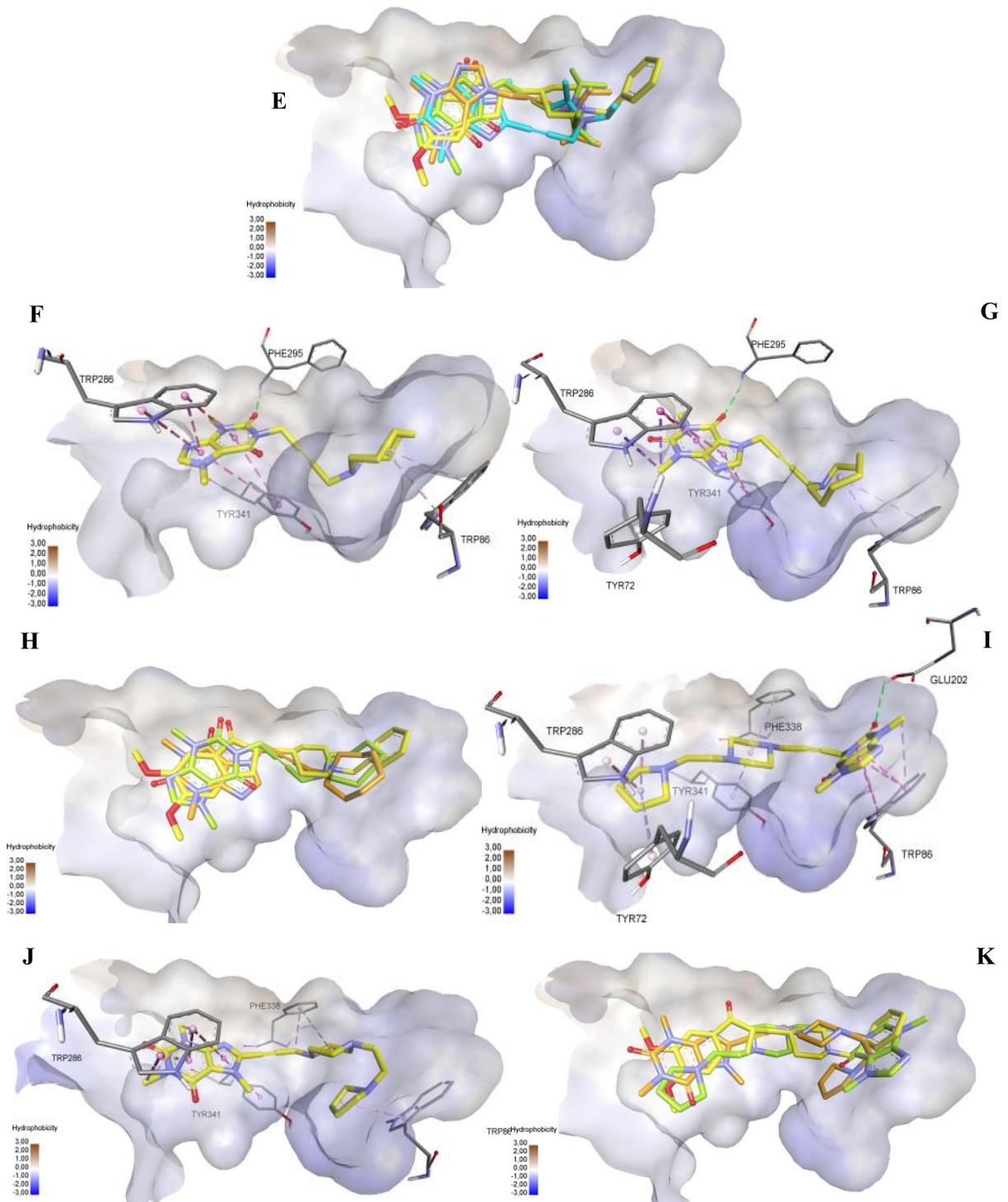
Анализ зависимости структура – активность различающихся положением однотипного заместителя в ксантиновом остове соединений показывает, что, по-видимому, в ряду соединений с фрагментом диизопропиламина – **643c**, **646b** и **647b** – наличие свободного вращения связи перед пропаргиламиновым заместителем оказывает значительное влияние на теоретическое сродство к AChE (Рис. 8Е). Наиболее аффинные соединения данной серии (**646b** и **647b**) модифицируются путем добавления 4-(амино)бут-2-инильного линкера к фрагменту диизопропиламина в положениях N-1 или N-7 ксантинового остова (Рис. 8В-С), что позволяет рассматриваемому заместителю занимать более выгодное положение по сравнению с соединением **643c** (Рис. 8D), отличающегося менее лабильным аминопаргильным заместителем при атоме С-8. Наличие структурно жесткой ацетиленовой связи в соединении **643c** обуславливает единственно возможное положение линейной части молекулы, при этом изопропиламинопропинильный заместитель приобретает возможность образования гидрофобных взаимодействий изопропиловым фрагментом с Trp86. Сравнение соединений **646c** и **647c** с объемным азокановым фрагментом в 4-(амино)бут-2-инильном заместителе показывает, что связывание более эффективно при функционализации положения N-1 ксантинового остова по сравнению с положением N-7 (Рис. 8F-H). Различия в оценках энергий связи могут быть обусловлены тем, что водородная связь с Phe295 образована разными карбонильными группами. В случае производного **647c** участие принимает карбонильная группа положения С-2, а для соединения **646c** – карбонильная группа в позиции С-6. Азокановый заместитель обеспечивает гидрофобное взаимодействие с Trp86.

Для соединения **647a** с 1-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперазинилбутильным заместителем в положении N-1 наиболее энергетически выгодная конформация возникает в

«обратном» положении диметилксантинового скелета по сравнению с таковым для других активных производных (Рис. 8I). При такой ориентации не происходит характерного для ингибиторов АСhE стэкинга с аминокислотами, и не образуется водородная связь с Phe295, однако карбонильная группа при атоме С-2 образует водородную связь с Glu202. В этом случае стоит рассмотреть другие менее энергетически выгодные конформации. Гидрофобные взаимодействия пиперазинового кольца с Phe338 и пирролидинового кольца с Tyr341 и Trp286 сохраняются (Рис. 8I). Соединение **643e** с 1-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперазинил-пропинильным заместителем в положении С-8 не образует водородной связи с Phe295 (Рис. 8J). Способ связывания кармана hAChE характеризуется π - π -взаимодействиями ксантинового скелета с Tyr341. Внутренний этилпиперазинильный фрагмент при алкине образует гидрофобное взаимодействие с Phe338. 1-(2-(Пирролидин-1-ил)этил)пиперазинильный заместитель производного имеет U-образную укладку. По сравнению с донепезилом изучаемая структура менее гибкая из-за наличия жесткого пропаргиламинового линкера (Рис. 8K). Однако пирролидиновое кольцо аминного фрагмента способно взаимодействовать с Trp86 (Рис. 8I).

Рисунок 8. Особенности расположения и нековалентных взаимодействий аминотетилированных производных в активном сайте АСhE в сравнении с донепезилом по результатам докиннга





А – донепезил, В – **647b**, С – **646b**, D – **643c**, E – суперпозиция новых производных и донепезила в активном центре AChE (желтый – донепезил, зеленый – **647b**, оранжевый – **646b**, синий – **643c**).

F – **647c**, G – **646c**, H – суперпозиция новых производных и донепезила в активном центре AChE (желтый – донепезил, зеленый – **647c**, оранжевый – **646c**).

I – **647a**, J – **643e**, K – суперпозиция новых производных и донепезила в активном центре AChE (желтый – донепезил, зеленый – **647a**, оранжевый – **643e**).

Пунктирными линиями обозначены нековалентные взаимодействия: зеленый – водородные связи, фиолетовый – стэкинг-взаимодействия, розовый – гидрофобные взаимодействия.

Молекулярное моделирование помогло выделить ключевые взаимодействия замещенных метилксантинов и АСhЕ. Проведена молекулярная динамика для исследования стабильности комплексов белок-лиганд во времени⁴ (в течение 100 наносекунд) (Рис. 9).

Донепезил. Во время моделирования комплекс белок-лиганд был стабилен, но, что интересно, на основе зависимости RMSD-время можно было выделить два сегмента: первый – от 5 до 38 (нс) и второй – от 54 до 100 (нс). Следует отметить, что результат соответствует конформационной инверсии «кресло-кресло» пиперидинового фрагмента донепезилового лиганда (Рис. 9А).

Соединение 643e. В целом, комплекс белок-**643e** был стабилен при моделировании, незначительные отклонения RMSD лиганда от 2 до 3 Å соответствуют конформационной гибкости N-алкилпирролидинового фрагмента **643e** (Рис. 9В).

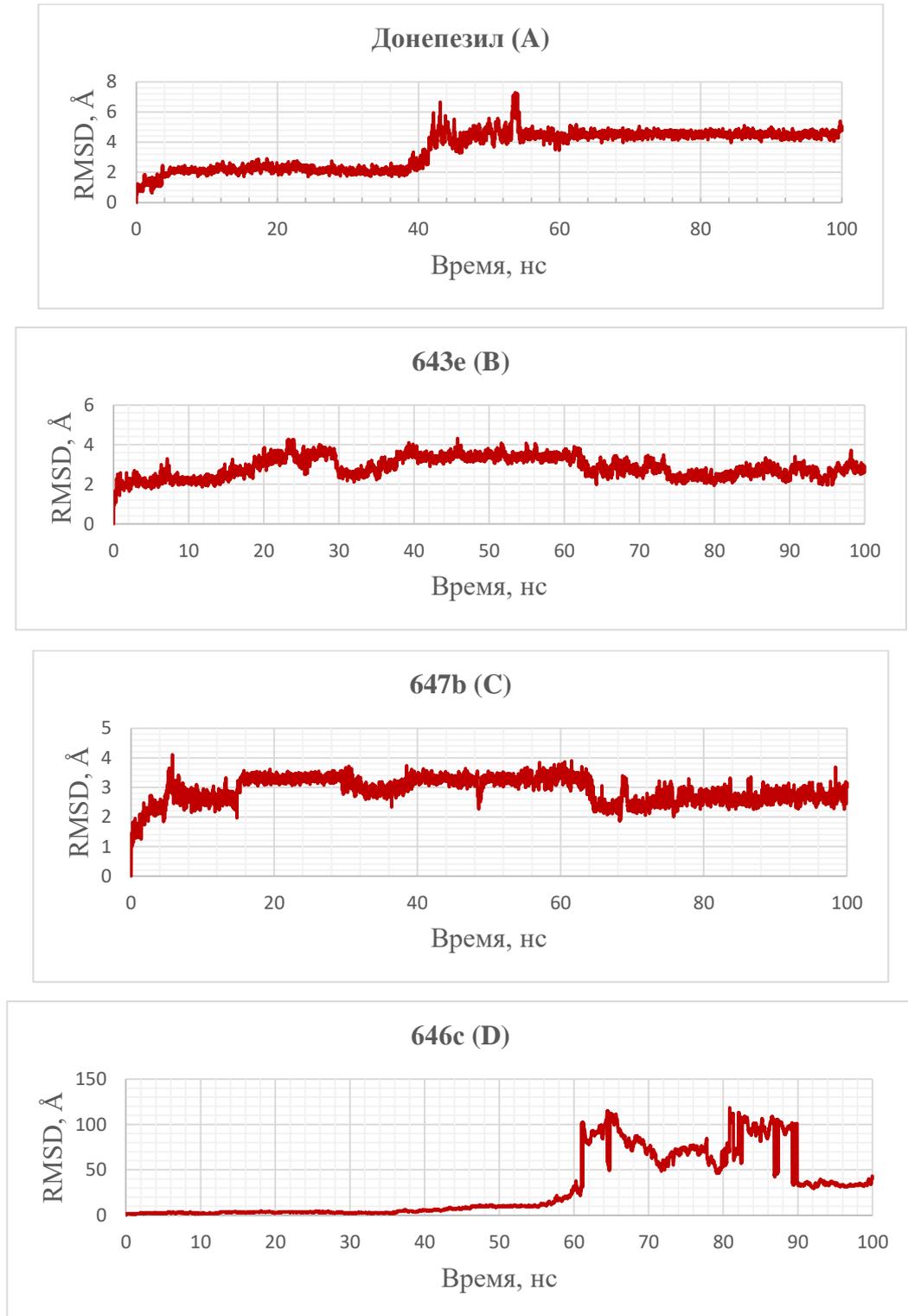
Соединение 647b. Подобно **643e**, комплекс белок-**647b** также был стабилен во время моделирования. Как видно из зависимости RMSD-время, произошло обратимое изменение конформации лиганда. Анализируя траекторию белково-лигандного комплекса, мы пришли к выводу, что это обусловлено результатом конформационного взаимопревращения N-диизопропильного фрагмента **647b**, в частности, произошло вращение по связи C-N с соответствующим конформационным изменением N-диизопропильного фрагмента от «анти-гош» к «гош-анти» (Рис. 9С).

Соединение 646c. Как видно, комплекс белок-**646c** был стабилен первые 35 (нс) моделирования, после чего соединение **646c** частично покинуло карман связывания. В период от 35 до 55 (нс) лиганд связывался с белком азоцильным фрагментом. По-видимому, эффект связан с образованием π -катионного взаимодействия между протонированной третичной аминогруппой и боковой цепью Trp286. С другой стороны, возможно образование водородной связи между гидроксильной группой Tyr77 и карбонильным фрагментом атома С-6 пуринового скелета. При последующем моделировании через 55 (нс) произошла диссоциация комплекса белок-лиганд. Интересно, что через 90 (нс) лиганд связывается с противоположной стороной белка в районе 61-64 аминокислот с последующей диссоциацией через 98 (нс) (Рис. 9D).

³ Исследование выполнено к.б.н. Баевым Д.С., с.н.с. ЛФИ НИОХ СО РАН

⁴ Исследование выполнено к.х.н. Можайцевым Е.С., н.с. ЛНТПС НИОХ СО РАН

Рисунок 9. Молекулярная динамика стабильности комплексов белок-лиганд



2.8.3 Исследование антибактериальной активности

Развитие резистентности возбудителей инфекционных заболеваний к имеющимся на данный момент химиотерапевтическим агентам, сопряженное с высоким уровнем токсичности и слабо выраженной направленностью последних, поднимает актуальную задачу разработки фармакологических препаратов нового поколения.

В отношении ряда метилксантинов имеются данные об их противогрибковой активности. Изучение способности кофеина **5**, теофиллина **83** и теобромина **142** подавлять роста древоразрушающих грибов *Serpula lacrymans*, *Coniophora puteana*, *Gleophyllum sepiarium*, *Trametes versicolor* позволило сделать вывод о перспективности исследования пуринового алкалоида **5** в данном направлении [205]. Метилксантин **5**, пентоксифиллин **16** и аминофиллин (аддукт **83** с этилендиамином) проявили способность к ингибированию активности хитиназ *Cryptococcus neoformans*, *C. neoformans* и *Aspergillus fumigatus* [206].

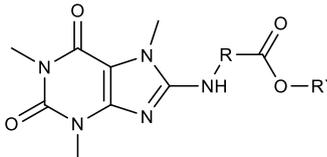
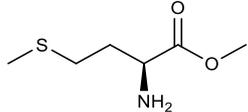
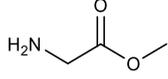
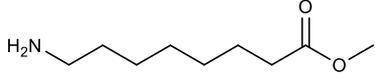
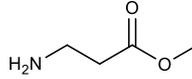
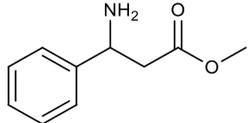
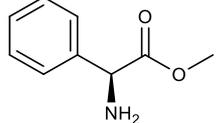
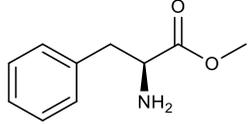
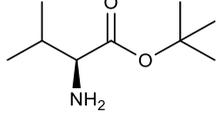
Кофеин **5** увеличивает ингибирующий эффект пенициллина и тетрациклина против *Staphylococcus aureus*, а его 8-алкоксизамещенные производные известны как антибактериальные агенты в отношении ряда патогенов человека *Klebsiella pneumonia*, *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* [94, 207-208].

Синтез гибридных структур пуринов с природными аминокислотами является перспективным направлением поиска новых эффективных терапевтических препаратов. Анализ литературных данных свидетельствует о наличии широкого спектра биологической активности данных соединений, включая противовирусную активность в отношении HSV [209], HIV [210], гепатита С [211], гриппа [212] и антимикобактериальные свойства [213-215].

На базе Кафедры микробиологии Новосибирского государственного медицинского университета⁵ проведено изучение антибактериальной активности модифицированных производных кофеина **636a-h**, а также алкилированных ксантинов – 7-бутилтеофиллина **637d** и 1-бутилтеобромина **638d**, содержащих по положению С-8 фрагменты эфиров аминокислот.

В работе применялся метод серийных разведений в жидкой питательной среде. В качестве тест-культур использовались штаммы *S. aureus* (АТСС 6538 FDA 209Р) в дозе $(6,39 \pm 0,87) \times 10^3$ КОЕ, *B. cereus* (АТСС 10702) – $(6,5 \pm 0,76) \times 10^3$ КОЕ, *E. coli* (АТСС 25922) – $(6,61 \pm 0,70) \times 10^3$ КОЕ, *P. aeruginosa* (АТСС 9027) – $(6,06 \pm 1,11) \times 10^3$ КОЕ. Посевная доза суточной культуры бактерий определялась по стандарту McFarland и контролировалась высевом на плотную питательную среду с дальнейшим подсчетом количества колониеобразующих единиц (КОЕ). Наименьшая доза вещества, при которой наблюдалось полное подавление роста тест-культур, считалась минимальной ингибирующей концентрацией (МИК) (Табл. 11). Для соединений, проявивших антибактериальные свойства в отношении *S. aureus* в наименьшей дозе, изучен процесс пленкообразования. Обработка результатов проводилась с использованием пакета Biostatistics.

Таблица 11. Данные МИК С-8-аминокислотных производных кофеина

		Минимальная ингибирующая концентрация (мкг/мл)	
		<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus cereus</i>
636a		850 ± 76	150 ± 18
636b		917 ± 60	583 ± 83
636c		483 ± 44	233 ± 17
636d		866 ± 67	150 ± 25
636e		408 ± 92	367 ± 67
636f		>1000	225 ± 25
636g		583 ± 63	150 ± 25
636h		333 ± 58	206 ± 30

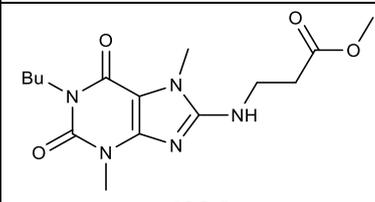
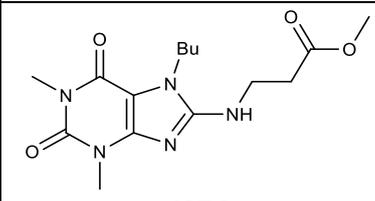
Среди подавлявших рост *S. aureus* соединений наименьший показатель МИК отмечен у **636h**, содержащего остаток *трет*-бутилового эфира L-валина, – 333 ± 58 (мкг/мл) и имеющего в структуре фрагмент β-фенил-β-аланина производного **636e** – 408 ± 92 (мкг/мл). Изучение способности данных соединений к подавлению пленкообразования привело к следующим значениям для **636h** – 267 ± 17 (мкг/мл) и **636e** – 275 ± 25 (мкг/мл).

Наилучший результат при ингибировании роста *B. cereus* выявлен у соединений **636a**, **636d**, **636g**, являющихся производными метиловых эфиров метионина, β-аланина и β-фенил-α-аланина, соответственно. Значения МИК в данном случае составили для **636a** – 150 ± 18 (мкг/мл), **636d** – 150 ± 25 (мкг/мл) и **636g** – 150 ± 25 (мкг/мл). Интересно отметить, что увеличение длины алкильного заместителя в аминокислотных производных **636b-с** сопровождается уменьшением значения МИК в отношении штамма *S. aureus*.

Изучение ингибирующей активности производных кофеина **636a-636h** в отношении штамма *P. aeruginosa*, характеризующегося высокой степенью устойчивости к широкому спектру химиотерапевтических препаратов, приводит к значениям МИК > 1000 (мкг/мл).

С целью выявления зависимости антибактериальной активности от структуры пуринового алкалоида представляется интерес исследовать таковую на примере алкилированных производных – 7-*n*-Бу-теофиллине **44** и 1-*n*-Бу-теобромине **43** (Табл. 12). Так, синтезированные нами ранее производные **637d** и **638d**, замещенные по положению С-8 фрагментом β-аланина, позволили сделать вывод о влиянии алкильных заместителей в положениях N-7 и N-1 на ингибирующую активность в отношении рассматриваемых штаммов.

Таблица 12. Значения МИК алкилированных С-8-замещенных ксантинов

N-1- <i>n</i> -Бу- и N-7- <i>n</i> -Бу-диметилксантины	Минимальная ингибирующая концентрация (мкг/мл)	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus cereus</i>
 <p>638d</p>	667 ± 60	708 ± 42
 <p>637d</p>	>1000	>1000

Наличие 1-*n*-Бу-заместителя в соединении **638d** незначительно улучшает ингибирующую активность в отношении роста *S. aureus* с МИК = 667 ± 60 (мкг/мл) по сравнению с **636d**. Характерно, что такая модификация приводит к значительному снижению антибактериальных свойств для культуры *B. cereus* с МИК = 708 ± 42 (мкг/мл). Производное 7-*n*-Бу-теофиллина **637d** не проявило значимой активности ингибирования роста штаммов обеих культур с МИК > 1000 (мкг/мл). Аналогичный результат имеет место в случае кофеина **5** и 7-*n*-Бу-теофиллина **44**.

Синтетические трансформации алкалоидов пуринового ряда – кофеина, 7-*n*-Бу-теофиллина и 7-*n*-Бу-теобромина, сопряженные с введением в структуру фрагментов эфиров α-, β-, ω-аминокислот, открывают перспективы исследования новых соединений в качестве потенциальных антибактериальных препаратов.

⁵ Исследование выполнено к.м.н. Буровой Л.Г, Кафедра микробиологии ФГБОУ ВО НГМУ

Глава 3. Экспериментальная часть

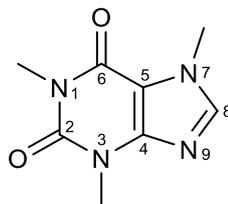
Спектральные и аналитические исследования проводились в Химическом сервисном центре коллективного пользования НИОХ СО РАН. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометрах Bruker AV-300, AV-400, DRX-500, AV-600. Химические сдвиги сигналов (δ) приведены в миллионных долях (м.д.), а значения констант спин-спинового взаимодействия (J) в герцах (Гц). В качестве внутреннего стандарта использовали сигналы CDCl_3 (δH 7.24, δC 77.00 м.д.), CD_3OD (δH 3.31, δC 49.00 м.д.). Мультиплетность сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C определяли при записи спектров в режиме J-модуляции (JMOD). Строение полученных соединений устанавливали на основе анализа спектров ЯМР ^1H , ^{13}C с привлечением в некоторых случаях двумерных спектров гомоядерной корреляции (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOESY) и двумерных спектров гетероядерной корреляции (^{13}C - ^1H HSQC, ^{13}C - ^1H HMBC). Для записи масс-спектров, определения молекулярных масс и элементного состава использовали масс-спектрометр высокого разрешения DFS Thermo Scientific (в режиме полного сканирования в диапазоне m/z : 0-800, ионизация электронным ударом 70 эВ, прямой ввод образца). Температуры плавления определяли на приборе METTLER TOLEDO FP900. Величины удельного вращения $[\alpha]_{\text{D}}^T$ измеряли на поляриметре PolAa 3005. Удельное вращение выражено в $(\text{град}\cdot\text{мл})\cdot(\text{г}\cdot\text{дм})^{-1}$, концентрация раствора выражена в $\text{г}\cdot(100\text{ мл})^{-1}$. Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе (модель 1106 фирмы Carlo Erba).

Рентгеноструктурное исследование монокристаллов соединений **636g** и **649d** проведено при температуре 296(2) К на дифрактометре Bruker Каппа APEX II (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, CCD-детектор). Интенсивность отражения скорректирована на поглощение с использованием программы SADABS [216]. Структуры расшифрованы прямым методом по программе SHELXS-97 [217] (**636g**) и SHELXT-2014/5 [218] (**649d**) и уточнены анизотропным (изотропным для всех атомов H) полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 всех отражений по SHELXL-2018/3 [219]. Положения водорода рассчитаны геометрически и уточнены в модели наездника.

Протекание реакций контролировали методом ТСХ на пластинах Sorbfil и Fluka. Продукты реакции выделяли перекристаллизацией реакционной смеси или колоночной хроматографией на силикагеле (20:1) Merck KGaA (0.063-0.200 мм). Проявление осуществлялось в парах иода и УФ-свете.

Растворители – диэтиловый эфир, этанол, метанол, хлористый метилен, этилацетат, диоксан, ацетонитрил, диметилформамид, хлороформ, тетрагидрофуран – очищены по стандартным методикам. Молекулярные сита прокаливали при 350°C 3 ч. В работе использовали кофеин фирмы Рапгас, вторичные амины, триметилсилилацетилен и Cs_2CO_3

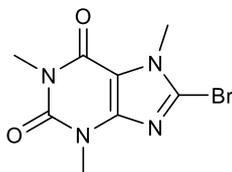
фирмы Alfa Aesar, иодид меди (I), моногидрат ацетата меди (II), параформальдегид фирмы РеаХим, тетрабутиламмония фторид фирмы Acros Organics.



Нумерация ксантинового остова на примере кофеина **5**

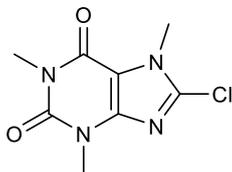
Синтез 8-галогенкофеинов. Общая методика

К раствору 3000 мг кофеина **5** (15.5 ммоль) в 50 мл CH_2Cl_2 добавляют N-хлорсукцинимид (5.2 ммоль) или N-бромсукцинимид (5.2 ммоль) и 30 мл H_2O . Смесь перемешивают в течение 6 ч при температуре 25°C , далее вносят дополнительную порцию N-галогенсукцинимид (5.2 ммоль) и выдерживают смесь в указанных условиях, с последующим повторением процедуры (5.2 ммоль NCS или NBS). Реакционную смесь разбавляют 50 мл H_2O и экстрагируют CH_2Cl_2 (3×30 мл). Органические фракции объединяют, сушат над MgSO_4 и удаляют растворитель при пониженном давлении. Продукты очищали перекристаллизацией из EtOH .



8-бром-1,3,7-триметил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (**1**)

Белый порошок. Выход 69%. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (*J*, Гц): 3.94 (с, 3H, NMe), 3.53 (с, 3H, NMe), 3.37 (с, 3H, NMe) [45].



8-хлор-1,3,7-триметил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (**344**)

Белый порошок. Выход 84%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (*J*, Гц): 3.93 (с, 3H, NMe), 3.53 (с, 3H, NMe), 3.37 (с, 3H, NMe) [45].

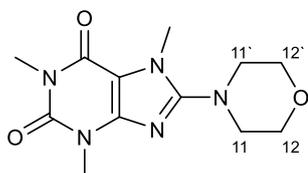
Синтез C-8-аминозамещенных производных кофеина. Общая методика

Метод А. 8-Хлоркофеин **344** 100 мг (0.44 ммоль) и соответствующий амин **626a-b** (0.88 ммоль) растворяют в 3.5 мл метоксиэтанола. Реакционную смесь перемешивают в микроволновом реакторе «AntonPaarMonowave 300» при 120°C в течение 3 ч. Далее

реакционную смесь охлаждают и упаривают под вакуумом, полученный остаток обрабатывают 10 мл H₂O и экстрагируют CHCl₃ (3 × 10 мл). Органические фракции объединяют, сушат над MgSO₄ и удаляют растворитель при пониженном давлении. Продукты очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: хлороформ – этанол, 100:0 → 70:30).

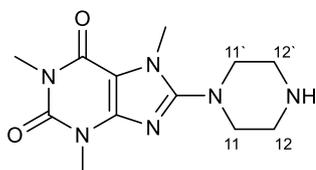
Метод В. 8-Хлоркофеин **344** 100 мг (0.44 ммоль) и соответствующий амин **626c-d** (0.88 ммоль) растворяют в 3.5 мл метоксиэтанола. Реакционную смесь перемешивают в микроволновом реакторе «AntonPaarMonowave 300» при 120°C в течение 3 ч. Далее реакционную смесь охлаждают, образующийся осадок **628** отфильтровывают и промывают EtOH (3 × 5 мл). Удаляют смесь растворителей при пониженном давлении. Продукты очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: хлороформ – этанол, 100:0 → 75:25) без стандартной обработки реакционной смеси.

Метод С. К раствору 100 мг 8-бромкофеина **1** (0.37 ммоль) в DMF добавляют соответствующий амин **642h** или **642k** (1.1 ммоль) и перемешивают закрытую систему при 120°C в течение 3 ч на масляной бане. Далее реакционную смесь переносят на чашу Петри для удаления растворителя. Продукты очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: хлороформ) без стандартной обработки реакционной смеси.



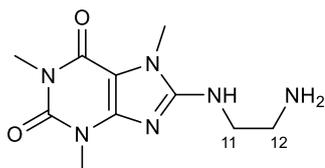
1,3,7-триметил-8-морфолино-1H-пурин-2,6(3H,7H)-дион (**627a**)

Белый порошок. Выход 86% ^[A]. Т. пл. 152.0-155.9°C [160.9-161.7 [220]]. УФ (EtOH), λ_{max}/нм (lgε): 206 (4.18), 222 (4.29), 291 (4.19). ИК (KBr), ν, см⁻¹: 1701 (C=O), 1653 (C=O), 1612, 1514, 1445, 1284, 1263, 1117, 912, 748. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 3.82 (д.д, 4H, H-12, 12', J = 4.6, 6.2), 3.73 (с, 3H, NMe), 3.50 (с, 3H, NMe), 3.36 (с, 3H, NMe), 3.23 (д.д, 4H, H-11, 11', J = 4.6, 6.2). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 155.7 (C-6), 154.8 (C-8), 151.5 (C-2), 147.1 (C-4), 105.3 (C-5), 66.1 (C-12, C-12'), 49.8 (C-11, C-11'), 32.2 (NMe), 29.4 (NMe), 27.5 (NMe). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 279 (100), 222 (19), 264 (11), 221 (8), 220 (8), 67 (7), 234 (6), 42 (6), 194 (6), 193 (4). Найдено, m/z: 279.1320 [M]⁺. C₁₂H₁₇N₅O₃. Вычислено, m/z: 279.1326.



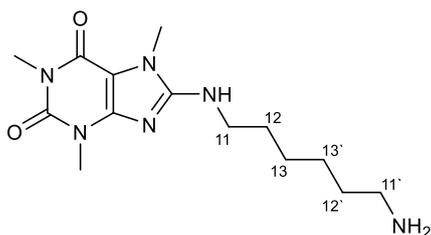
1,3,7-триметил-8-(пиперазин-1-ил)-1H-пурин-2,6(3H,7H)-дион (**627b**)

Белый порошок. Выход 90% ^[A]. Т. пл. 173.7°C. УФ (EtOH), $\lambda_{\max}/\text{нм}$ ($\lg\epsilon$): 206 (4.20), 223 (4.26), 293 (4.19). ИК (KBr), ν , см^{-1} : 3317 (N-H), 1695 (C=O), 1657 (C=O), 1610, 1516, 1446, 1433, 746. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 3.72 (с, 3H, NMe), 3.50 (с, 3H, NMe), 3.36 (с, 3H, NMe), 3.20 – 3.22 (м, 4H, H-11, 11'), 2.99 – 3.01 (м, 4H, H-12, 12'), 1.69 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 156.5 (C-6), 154.9 (C-8), 151.7 (C-2), 147.4 (C-4), 105.2 (C-5), 50.8 (C-11, C-11'), 45.5 (C-12, C-12'), 32.4 (NMe), 29.5 (NMe), 27.6 (NMe). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 278 (100), 222 (100), 209 (48), 236 (28), 223 (26), 67 (20), 56 (20), 57 (20), 42 (13), 207 (12). Найдено, m/z : 278.1485 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 278.1486.



8-(2-аминоэтиламино)-1,3,7-триметил-1H-пурин-2,6(3H,7H)-дион (627c)

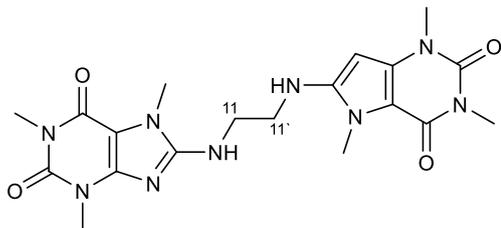
Белый порошок. Выход 93% ^[B]. Т. пл. 167-170°C [166-170°C [109]]. УФ (EtOH), $\lambda_{\max}/\text{нм}$ ($\lg\epsilon$): 213 (4.57), 293 (4.44). ИК (KBr), ν , см^{-1} : 3309 (N-H), 2947, 1697 (C=O), 1649 (C=O), 1608, 1574, 1549, 1489, 1446, 1387, 1217, 1028, 754. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD), δ , м.д. (J , Гц): 3.76 (д.д, 2H, H-11, $J = 5.5, 7.1$), 3.70 (с, 3H, NMe), 3.51 (с, 3H, NMe), 3.35 (с, 3H, NMe), 3.27 (д.д, 2H, H-12, $J = 5.5, 7.1$), 2.75 (уш.с, 2H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CD_3OD), δ , м.д.: 153.8 (C-6), 153.8 (C-8), 151.5 (C-2), 148.4 (C-4), 103.0 (C-5), 42.1 (C-11), 40.0 (C-12), 29.4 (NMe), 29.3 (NMe), 27.3 (NMe). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 222 (100), 252 (47), 209 (18), 67 (18), 223 (17), 36 (14), 82 (13), 42 (12), 165 (10), 195 (9). Найдено, m/z : 252.1331 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 252.1329.



8-(6-аминогексиламино)-1,3,7-триметил-1H-пурин-2,6(3H,7H)-дион (627d)

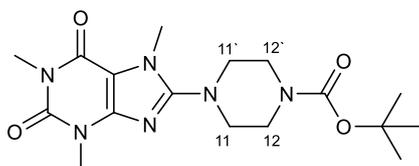
Белый порошок. Выход 80% ^[B]. Т. пл. 153-156°C [155-157°C [109]]. УФ (EtOH), $\lambda_{\max}/\text{нм}$ ($\lg\epsilon$): 217 (4.56), 297 (4.49). ИК (KBr), ν , см^{-1} : 3369 (N-H), 2935, 1703 (C=O), 1661 (C=O), 1614, 1580, 1545, 1479, 1460, 1431, 1221, 1036, 750. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$), δ , м.д. (J , Гц): 3.54 (с, 3H, NMe), 3.43 (с, 3H, NMe), 3.34 (д.д, 2H, H-11, $J = 7.1, 8.0$), 3.27 (с, 3H, NMe), 2.65 (д.д, 2H, H-11', $J = 7.1, 8.5$), 1.52 – 1.60 (м, 2H, H-12), 1.41 – 1.49 (м, 2H, H-12'), 1.28 – 1.35 (м, 4H, H-13, 13'). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$), δ , м.д.: 154.1 (C-6), 153.8 (C-8), 151.6 (C-2), 148.9 (C-4), 102.8 (C-5), 42.6 (C-11), 40.6 (C-11'), 30.9 (C-12), 29.4 (NMe), 29.2 (NMe), 29.2 (C-12'), 27.3 (NMe), 26.0 (C-13), 25.9 (C-13'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 308 (100),

222 (65), 209 (40), 236 (21), 278 (16), 82 (13), 223 (11), 67 (9), 165 (7), 42 (7). Найдено, m/z : 308.1958 $[M]^+$. $C_{14}H_{24}N_6O_2$. Вычислено, m/z : 308.1955.



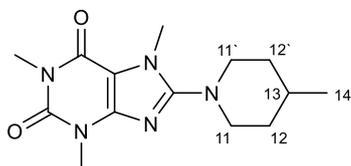
8,8'-(этан-1,2-диамино)бис(1,3,7-триметил-1H-пурин-2,6(3H,7H)-дион) (628)

Белый порошок. Выход 4% ^[B]. Т. пл. 370°C (с разложением). Найдено, %: С 49.30, Н 6.05, N 30.60. $C_{18}H_{24}N_{10}O_4$. Вычислено, %: С 48.64, Н 5.44, N 31.51.



трет-бутил 4-(1,3,7-триметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-ил)-пиперазин-1-карбоксилат (645)

Белый порошок. Выход 88% ^[C]. Т. пл. 160.9-166.9°C. УФ (EtOH), λ_{max}/nm (lgε): 205 (4.26), 222 (4.29), 291 (4.20). ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3462, 2974, 2928, 2860, 1697 (C=O), 1657 (C=O), 1508, 1452, 1425, 1365, 1282, 1250, 1169, 1130, 741. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 3.73 (с, 3H, NMe), 3.56 (т, 4H, H-12, 12', $J = 5.0$), 3.49 (с, 3H, NMe), 3.35 (с, 3H, NMe), 3.18 (т, 4H, H-11, 11', $J = 4.9$), 1.45 (с, 9H, *t*-Bu). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 155.7 (C=O, *t*-Bu), 154.8 (C-6), 154.4 (C-8), 151.5 (C-2), 147.1 (C-4), 105.3 (C-5), 80.1 (C-12, C-12'), 49.4 (C-11, C-11'), 32.2 (NMe), 29.5 (NMe), 28.2 (3×Me, *t*-Bu), 27.6 (NMe). Найдено, %: С 52.82, Н 6.82, N 22.42. $C_{17}H_{26}N_6O_4$. Вычислено, %: С 53.96, Н 6.93, N 22.21. Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 378 (69), 322 (62), 305 (19), 278 (16), 223 (19), 222 (100), 209 (56), 67 (12), 57 (31), 41 (14). Найдено, m/z : 378.2011 $[M]^+$. $C_{17}H_{26}N_6O_4$. Вычислено, m/z : 378.2010.



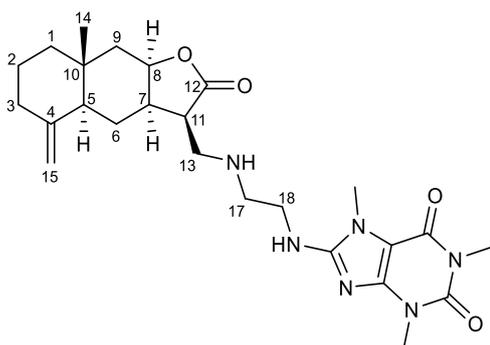
1,3,7-триметил-8-(4-метилпиперидин-1-ил)-1H-пурин-2,6(3H,7H)-дион (644)

Белый порошок. Выход 78%. Т. пл. 131.6-131.7°C. УФ (EtOH), λ_{max}/nm (lgε): 203 (4.16), 225 (4.28), 295 (4.21). ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 2947, 2926, 2910, 2843, 1703 (C=O), 1659 (C=O), 1612, 1520, 1452, 1383, 1223, 1034, 972, 904, 748. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 3.68 (с, 3H, NMe), 3.49 (с, 3H, NMe), 3.47 (уш.д, 2H, eq H-11, 11', $J = 12.4$), 3.34 (с, 3H, NMe), 2.91 (т.д, 2H, ax H-11, 11', $J = 1.6, 12.4$), 1.72 (уш.д, 2H, eq H-12, 12', $J = 12.4$), 1.49 – 1.61 (м, 1H,

H- 13), 1.32 (квар.д, 2H, ах H-12, 12', $J = 3.5, 12.4$), 0.97 (д, 3H, H-14, $J = 6.6$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 157.0 (C-6), 154.7 (C-8), 151.6 (C-2), 147.4 (C-4), 105.0 (C-5), 50.1 (C-11, C-11'), 33.6 (C-12, C-12'), 32.5 (NMe), 30.4 (C-13), 29.5 (NMe), 27.6 (NMe), 21.7 (C-14). Найдено, %: C 58.49, H 7.61, N 24.37. $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: C 57.71, H 7.27, N 24.04. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 291 (100), 276 (27), 262 (10), 248 (15), 222 (24), 221 (25), 209 (12), 208 (12), 194 (16), 69 (15). Найдено, m/z : 291.1689 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 291.1690.

Синтез C-13-замещенных эудесманолидов, содержащих фрагмент 8-(амино)триметилксантина. Общая методика

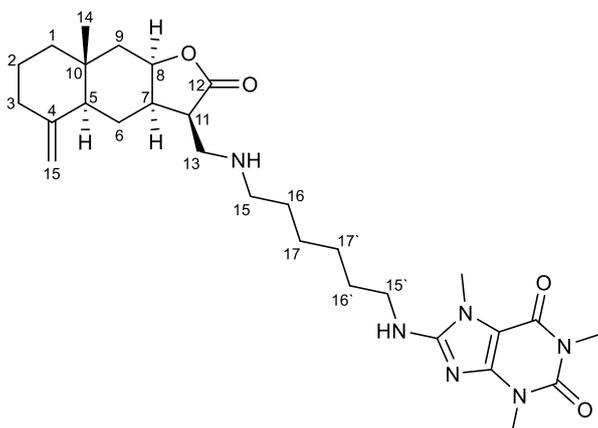
Аминопроизводные кофеина **627b-d** (1.0 ммоль), соответствующий лактон **463-464** или **629** (0.90 ммоль) и NEt_3 (2.0 ммоль) растворяют в 10 мл EtOH . Реакционную смесь перемешивают в микроволновом реакторе «AntonPaarMonowave 300» при 55°C в течение 3 ч, далее 12 ч при комнатной температуре. По окончании реакции растворитель удаляют при пониженном давлении. Продукты очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: хлороформ – этанол, 100:0 \rightarrow 75:25) без стандартной обработки реакционной смеси.



1,3,7-триметил-8-(2-(((3R,3aR,4aS,8aR,9aR)-8a-метил-5-метилен-2-оксодекагидронафто[2,3-b]фуран-3-ил)метиламино)этиламино)-1H-пурин-2,6(3H,7H)-дион (630)

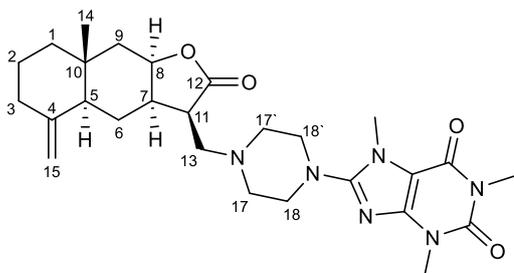
Белый порошок. Выход 65%. Т. пл. 194°C . $[\alpha]_{589}^{23} +44^\circ$ (c 0.37, CHCl_3). УФ (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg\epsilon$): 216 (4.54), 296 (4.45). ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3431 (N-H), 2931, 1763 (C=O), 1697 (C=O), 1653 (C=O), 1622, 1578, 1549, 1489, 1456, 1221, 1165. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$), δ , м.д. (J , Гц): 4.67 (д, 1H, H-15, $J = 1.5$), 4.52 (д.д.д, 1H, H-8, $J = 1.7, 4.2, 5.1$), 4.32 (д, 1H, H-15, $J = 1.5$), 3.65 (т, 2H, H-18, $J = 4.6$), 3.60 (с, 3H, NMe), 3.40 (с, 3H, NMe), 3.26 (с, 3H, NMe), 3.20 (д.т, 1H, H-11, $J = 6.4, 7.0$), 3.07 – 3.12 (м, 3H, H-13, H-17), 3.04 (д.д, 1H, H-13, $J = 5.8, 12.1$), 2.57 (д.т.д, 1H, H-7, $J = 4.0, 6.0, 6.1, 12.5$), 2.24 (д, 1H, H-3, $J = 13.6$), 2.08 (д.д, 1H, H-9, $J = 1.8, 15.5$), 1.89 (д.д.д, 1H, H-3, $J = 5.1, 12.6, 14.5$), 1.72 (д, 1H, H-5, $J = 12.0$), 1.43-1.50 (м, 4H, H-1, 2×H-2, H-6), 1.41 (д.д, 1H, H-9, $J = 4.0, 15.5$), 1.15 (д.д.д, 1H, H-1, $J = 4.3, 13.2, 14.3$), 1.06 (д.д, 1H, H-6, $J = 12.6, 12.8$), 0.68 (с, 3H, H-14). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$), δ ,

м.д.: 177.5 (C-12), 153.6 (C-6'), 152.8 (C-8'), 151.3 (C-2'), 148.5 (C-4), 148.0 (C-4'), 106.0 (C-15), 103.0 (C-5'), 78.6 (C-8), 48.3 (C-13), 45.7 (C-11), 44.6 (C-5), 44.1 (C-18), 41.6 (C-1), 40.6 (C-9), 39.7 (C-17), 38.6 (C-7), 36.1 (C-3), 34.2 (C-10), 29.4 (NMe), 29.2 (NMe), 27.2 (NMe), 22.1 (C-2), 20.7 (C-6), 17.2 (C-14). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 222 (100), 190 (60), 252 (57), 232 (46), 209 (40), 93 (34), 91 (32), 223 (32), 79 (32), 484 (6). Найдено, m/z : 484.2790 $[M]^+$. $C_{25}H_{36}N_6O_4$. Вычислено, m/z : 484.2793.



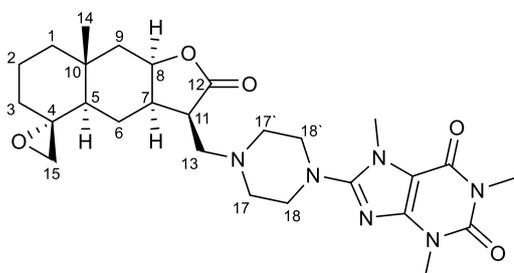
1,3,7-триметил-8-(6-(((3*R*,3*aR*,4*aS*,8*aR*,9*aR*)-8*a*-метил-5-метилден-2-оксодекагидронафто[2,3-*b*]фуран-3-ил)метиламино)гексиламино)-1*H*-пурин-2,6(3*H*,7*H*)-дион (631)

Белое аморфное вещество. Выход 44%. $[\alpha]_{589}^{23} +23^\circ$ (c 1.50, $CHCl_3$). УФ (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 217 (4.60), 297 (4.54). ИК (KBr), ν , см^{-1} : 3348 (N-H), 2928, 2858, 1751 (C=O), 1709 (C=O), 1661 (C=O), 1614, 1581, 1547, 1481, 1454, 1373, 1221, 1161, 1032, 968, 744. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 4.71 (д, 1H, H-15, $J = 1.3$) 4.61 (уш.с, 1H, NH), 4.44 (д.д.д, 1H, H-8, $J = 1.5, 3.9, 4.7$), 4.39 (д, 1H, H-15, $J = 1.3$), 3.59 (с, 3H, NMe), 3.45 (с, 3H, NMe), 3.39 (д.т, 2H, H-15', $J = 6.2, 7.0$), 3.30 (с, 3H, NMe), 2.95 (д.д, 1H, H-13, $J = 7.7, 11.7$), 2.86 (д.т, 1H, H-11, $J = 6.7, 7.0$), 2.71 (д.д, 1H, H-13, $J = 7.0, 11.7$), 2.56 – 2.63 (м, 2H, H-15), 2.44 (д.т.д, 1H, H-7, $J = 4.4, 6.0, 6.3, 12.2$), 2.26 (д, 1H, H-3, $J = 13.6$), 2.12 (уш.с, 1H, NH), 2.09 (д.д, 1H, H-9, $J = 1.8, 15.4$), 1.92 (д.д.д, 1H, H-3, $J = 5.4, 12.5, 14.0$), 1.72 (д, 1H, H-5, $J = 12.0$), 1.57 – 1.62 (м, 2H, H-16'), 1.46 – 1.53 (м, 6H, H-1, 2×H-2, H-6, 2×H-16), 1.41 (д.д, 1H, H-9, $J = 4.1, 15.5$), 1.33 – 1.35 (м, 4H, H-17, 17'), 1.16 – 1.18 (м, 1H, H-1), 1.16 (д.д, 1H, H-6, $J = 12.8, 13.1$), 0.73 (с, 3H, H-14). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 178.3 (C-12), 153.9 (C-6'), 153.5 (C-8'), 151.6 (C-2'), 149.1 (C-4), 148.6 (C-4'), 106.2 (C-15), 102.8 (C-5'), 78.2 (C-8), 49.7 (C-13), 47.2 (C-11), 46.3 (C-5), 45.2 (C-15'), 43.0 (C-15), 42.0 (C-1), 41.2 (C-9), 39.0 (C-7), 36.5 (C-3), 34.6 (C-10), 29.6 (C-16'), 29.5 (C-16), 29.4 (NMe), 29.3 (NMe), 27.4 (NMe), 26.6 (C-17'), 26.3 (C-17), 22.4 (C-2), 21.0 (C-6), 17.6 (C-14). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 308 (100), 222 (57), 209 (32), 236 (19), 190 (18), 278 (15), 309 (14), 541 (13), 232 (13), 41 (12). Найдено, m/z : 540.3416 $[M]^+$. $C_{29}H_{44}N_6O_4$. Вычислено, m/z : 540.3419.



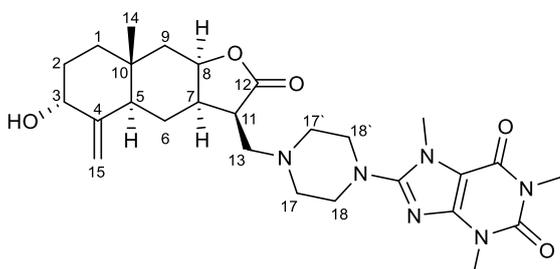
1,3,7-триметил-8-(4-(((3R,3aR,4aS,8aR,9aR)-8a-метил-5-метилен-2-оксодекагидронафто[2,3-*b*]фуран-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1H-пурин-2,6(3H,7H)-дион (632)

Белый порошок. Выход 58%. Т. пл. 144.9°C. $[\alpha]_{589}^{23} +53^\circ$ (c 0.24, CHCl_3). УФ (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 202 (4.25), 222 (4.25), 293 (4.15). ИК (KBr), ν , см^{-1} : 2937, 2843, 1757 (C=O), 1707 (C=O), 1662 (C=O), 1610, 1520, 1448, 1375, 1311, 1281, 1219, 1175, 1157, 1142, 986, 964, 750. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 4.75 (д, 1H, H-15, $J = 1.1$), 4.47 (д.д.д, 1H, H-8, $J = 1.7, 4.0, 4.9$), 4.43 (д, 1H, H-15, $J = 1.1$), 3.71 (с, 3H, NMe), 3.48 (с, 3H, NMe), 3.34 (с, 3H, NMe), 3.20 – 3.28 (м, 4H, H-18, 18'), 2.95 (д.д.д, 1H, H-11, $J = 4.4, 6.1, 10.4$), 2.80 (д.д, 1H, H-13, $J = 4.4, 13.0$), 2.71 – 2.73 (м, 2H, H-17, 17'), 2.69 (д.д, 1H, H-13, $J = 4.4, 13.0$), 2.52 – 2.57 (м, 2H, H-17, 17'), 2.51 (д.т.д, 1H, H-7, $J = 4.2, 6.0, 6.1, 12.2$), 2.32 (д, 1H, H-3, $J = 12.8$), 2.15 (д.д, 1H, H-9, $J = 1.7, 15.5$), 1.97 (д.д.д, 1H, H-3, $J = 7.0, 12.4, 14.1$), 1.78 (д, 1H, H-5, $J = 12.0$), 1.68 (д.д.д, 1H, H-6, $J = 2.0, 5.7, 13.2$), 1.50 – 1.58 (м, 3H, H-1, 2×H-2), 1.45 (д.д, 1H, H-9, $J = 4.2, 15.5$), 1.21 (д.д.д, 1H, H-1, $J = 6.0, 12.7, 13.4$), 1.14 (д.д, 1H, H-6, $J = 12.6, 13.0$), 0.77 (с, 3H, H-14). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 177.4 (C-12), 156.0 (C-6'), 154.8 (C-8'), 151.6 (C-2'), 149.3 (C-4), 147.2 (C-4'), 106.3 (C-15), 105.3 (C-5'), 78.2 (C-8), 53.0 (C-13), 52.5 (C-18, C-18'), 49.5 (C-17, C-17'), 46.4 (C-11), 45.2 (C-5), 42.1 (C-1), 41.4 (C-9), 39.2 (C-7), 36.6 (C-3), 34.7 (C-10), 32.4 (NMe), 29.5 (NMe), 27.6 (NMe), 22.5 (C-2), 20.8 (C-6), 17.7 (C-14). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 222 (100), 209 (90), 278 (67), 510 (58), 84 (28), 302 (27), 288 (25), 190 (25), 223 (22), 91 (21). Найдено, m/z : 510.2944 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 510.2949.



1,3,7-триметил-8-(4-(((2'R,3R,3aR,4aR,8aR,9aR)-8a-метил-2-оксодекагидро-2H-спиро[нафто[2,3-*b*]фуран-5,2'-оксиран]-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1H-пурин-2,6(3H,7H)-дион (633)

Белый порошок. Выход 60%. Т. пл. 108.5°C. $[\alpha]_{589}^{23} +9^\circ$ (*c* 0.11, CHCl₃). УФ (EtOH), $\lambda_{\max}/\text{нм}$ (lgε): 204 (4.13), 222 (4.22), 293 (4.12). ИК (KBr), ν , см⁻¹: 2937, 2839, 1759 (C=O), 1707 (C=O), 1662 (C=O), 1510, 1448, 1437, 1377, 1313, 1284, 1217, 1194, 1146, 1009, 987, 970, 752. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 4.45 (д.д.д, 1H, H-8, *J* = 1.9, 4.2, 4.6), 3.70 (с, 3H, NMe), 3.48 (с, 3H, NMe), 3.34 (с, 3H, NMe), 3.19 – 3.28 (м, 4H, H-18, 18'), 2.93 (д.д.д, 1H, H-11, *J* = 4.3, 6.1, 9.6), 2.75 (д.д, 1H, H-13, *J* = 4.1, 13.2), 2.66 – 2.70 (м, 2H, H-17, 17'), 2.64 (д.д, 1H, H-15, *J* = 1.6, 4.5), 2.57 (д.д, 1H, H-13, *J* = 9.9, 13.1), 2.54 – 2.56 (м, 2H, H-17, 17'), 2.53 (д, 1H, H-15, *J* = 4.5), 2.43 (д.т.д, 1H, H-7, *J* = 4.1, 5.7, 6.0, 12.4), 2.14 (д.д, 1H, H-9, *J* = 1.6, 15.5), 1.85 (д.д, 1H, H-3, *J* = 10.0, 10.6), 1.53 – 1.69 (м, 5H, H-1, 2×H-2, H-5, H-6), 1.44 (д.д, 1H, H-9, *J* = 4.3, 15.5), 1.32 (д, 1H, H-3, *J* = 12.6), 1.16 (д.д.д, 1H, H-1, *J* = 8.0, 9.3, 13.2), 0.92 (с, 3H, H-14), 0.65 (д.д, 1H, H-6, *J* = 12.4, 12.7). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 177.3 (C-12), 156.0 (C-6'), 154.8 (C-8'), 151.6 (C-2'), 147.2 (C-4'), 105.2 (C-5'), 77.8 (C-8), 58.5 (C-4), 52.8 (C-13), 52.4 (C-18, C-18'), 50.6 (C-15), 49.3 (C-17, C-17'), 45.4 (C-11), 44.3 (C-5), 41.8 (C-1), 41.2 (C-9), 39.3 (C-7), 35.1 (C-3), 34.7 (C-10), 32.4 (NMe), 29.5 (NMe), 27.6 (NMe), 20.2 (C-2), 18.5 (C-14), 14.4 (C-6). Масс-спектр, *m/z* (I_{отн}, %): 209 (100), 526 (88), 278 (83), 222 (76), 233 (34), 318 (30), 290 (29), 304 (21), 422 (19), 223 (18). Найдено, *m/z*: 526.2899 [M]⁺. C₂₇H₃₈N₆O₅. Вычислено, *m/z*: 526.2898.



8-(4-(((3*R*,3*aR*,4*aR*,6*R*,8*aR*,9*aR*)-6-гидрокси-8*a*-метил-5-метиле-2-оксодекагидронафто[2,3-*b*]фуран-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1,3,7-триметил-1*H*-пурин-2,6(3*H*,7*H*)) (634)

Белый порошок. Выход 44%. Т. пл. 100.5-103.2°C. $[\alpha]_{589}^{23} +40^\circ$ (*c* 1.36, CHCl₃). УФ (EtOH), $\lambda_{\max}/\text{нм}$ (lgε): 202 (4.18), 222 (4.25), 292 (4.16). ИК (KBr), ν , см⁻¹: 3446 (O-H), 2931, 2850, 1765 (C=O), 1699 (C=O), 1657 (C=O), 1612, 1520, 1448, 1391, 1375, 1313, 1283, 1221, 1167, 1051, 1038, 987, 966, 910, 750. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 4.98 (с, 1H, H-15), 4.57 (с, 1H, H-15), 4.48 (д.д.д, 1H, H-8, *J* = 1.6, 4.0, 4.9), 4.31 (т, 1H, H-3, *J* = 2.4), 3.71 (с, 3H, NMe), 3.48 (с, 3H, NMe), 3.34 (с, 3H, NMe), 3.19 – 3.28 (м, 4H, H-18, 18'), 2.95 (д.д.д, 1H, H-11, *J* = 4.6, 6.1, 10.3), 2.80 (д.д, 1H, H-13, *J* = 4.3, 13.2), 2.70 – 2.72 (м, 2H, H-17, 17'), 2.68 (д.д, 1H, H-13, *J* = 10.5, 13.2), 2.51 – 2.56 (м, 3H, H-7, H-17, 17'), 2.36 (д, 1H, H-5, *J* = 12.1), 2.16 (д.д, 1H, H-9, *J* = 1.4, 15.4), 1.64 – 1.82 (м, 4H, H-1, 2×H-2, H-6), 1.52 (д.д, 1H, H-9, *J* = 4.2, 15.5), 1.30 (д.т, 1H, H-1,

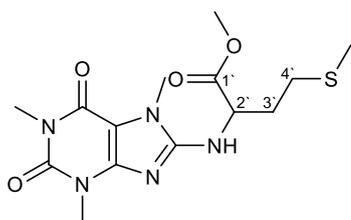
$J = 3.2, 12.7$), 1.12 (д.д, 1H, H-6, $J = 12.6, 12.8$), 0.76 (с, 3H, H-14). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 177.4 (C-12), 156.0 (C-6'), 154.8 (C-8'), 151.6 (C-2'), 150.4 (C-4), 147.2 (C-4'), 109.5 (C-15), 105.2 (C-5'), 78.1 (C-8), 73.0 (C-3), 53.0 (C-13), 52.5 (C-18, C-18'), 49.4 (C-17, C-17'), 45.2 (C-11), 41.0 (C-9), 40.3 (C-5), 39.2 (C-7), 35.6 (C-1), 34.6 (C-10), 32.4 (NMe), 29.6 (NMe), 29.0 (C-2), 27.6 (NMe), 20.4 (C-6), 16.9 (C-14). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 278 (100), 222 (98), 209 (72), 248 (26), 223 (19), 362 (17), 138 (15), 123 (14), 236 (14), 526 (11). Найдено, m/z : 526.2903 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_5$. Вычислено, m/z : 526.2898.

Синтез С-8-замещенных ксантинов, содержащих аминокислотный фрагмент.

Общая методика

8-Бромкофеин **1** 100 мг (0.37 ммоль), XantPhos (0.055 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.036 ммоль) и Cs_2CO_3 (0.95 ммоль) загружают в ампулу, добавляют 4 мл дегазированного толуола и гидрохлорид эфира аминокислоты **635a-h** (1.2 экв.). По мере загрузки реагентов ампулу тщательно продувают аргоном. Реакционную смесь перемешивают в микроволновом реакторе «AntonPaarMonowave 300» при 110°C в течение 3 ч, далее охлаждают, обрабатывают водой и экстрагируют EtOAc (3×15 мл). Органические фракции объединяют, сушат над MgSO_4 , отфильтровывают и удаляют растворитель при пониженном давлении. Продукты реакции очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: хлороформ – этанол, 100:0 \rightarrow 95:5).

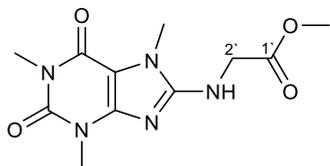
Реакцией 100 мг 8-бром-1-бутилтеобромина **43'** или 8-бром-7-бутилтеофиллина **44'** (0.32 ммоль) с гидрохлоридом метилового эфира β -аланина **635d** (0.38 ммоль) в присутствии $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.03 ммоль), XantPhos (0.05 ммоль) и Cs_2CO_3 (0.83 ммоль) по описанной методике получают соединения **637d-638d**.



Метил 4-(метилтио)-2-(1,3,7-триметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-иламино)бутаноат (**636a**)

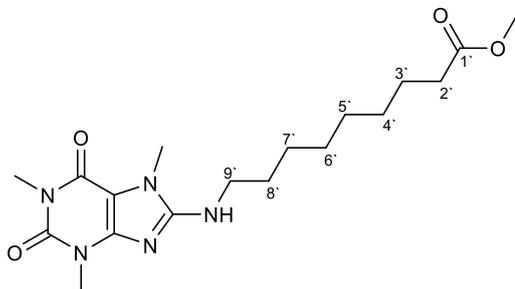
Светло-желтое аморфное соединение. Выход 85%. $[\alpha]_{589}^{21} -2.1^\circ$ (с 0.75, CHCl_3). УФ (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 215 (4.35), 293 (4.23). ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3284 (NH), 1747 (C=O), 1697 (C=O), 1664 (C=O), 1620, 1576, 1547, 1489, 1038, 748. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 5.19 (д, 1H, NH, $J = 7.7$), 4.75 (д.д.д, 1H, H-2', $J = 5.0, 7.5, 8.4$), 3.76 (с, 3H, NMe), 3.68 (с, 3H, OMe), 3.44 (с, 3H, NMe), 3.33 (с, 3H, NMe), 2.58 (т, 2H, H-4', $J = 7.1$), 2.26 (д.д.д, 1H, H-3', $J = 5.0, 7.1, 14.3$), 2.04 – 2.14 (м, 1H, H-3'), 2.09 (с, 3H, SMe). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ ,

м.д.: 173.2 (C=O), 154.4 (C-6), 152.2 (C-8), 151.7 (C-2), 148.1 (C-4), 103.6 (C-5), 55.2 (C-2'), 52.6 (OMe), 31.4 (C-3'), 31.2 (C-4'), 29.6 (NMe), 29.5 (NMe), 27.7 (NMe), 15.4 (SMe). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 355 (100), 294 (18), 249 (19), 248 (20), 234 (10), 221 (42), 220 (11), 194 (12), 61 (13), 18 (11). Найдено, m/z : 355.1315 $[M]^+$. $C_{14}H_{21}N_5O_4S$. Вычислено, m/z : 355.1309.



Метил 2-(1,3,7-триметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-иламино)ацетат (636b)

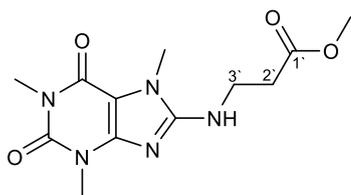
Белый порошок. Выход 70%. Т. пл. 251.0°C. УФ (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 215 (4.15), 293 (4.02). ИК (KBr), ν , см^{-1} : 3331 (NH), 1743 (C=O), 1707 (C=O), 1660 (C=O), 1614, 1583, 1551, 1485, 1036, 750. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 5.68 (т, 1H, NH, $J = 5.3$), 4.16 (д.д, 2H, H-2', $J = 5.5, 6.7$), 3.73 (с, 3H, NMe), 3.64 (с, 3H, OMe), 3.42 (с, 3H, NMe), 3.30 (с, 3H, NMe). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 171.2 (C=O), 154.2 (C-6), 153.1 (C-8), 151.6 (C-2), 148.4 (C-4), 103.5 (C-5), 52.3 (OMe), 44.1 (C-2'), 29.5 (2×NMe), 27.5 (NMe). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 281 (29), 222 (25), 221 (20), 95 (21), 81 (46), 69 (100), 57 (27), 55 (22), 43 (24), 41 (25). Найдено, m/z : 281.1120 $[M]^+$. $C_{11}H_{15}N_5O_4$. Вычислено, m/z : 281.1119.



Метил 9-(1,3,7-триметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-иламино)-нонаноат (636c)

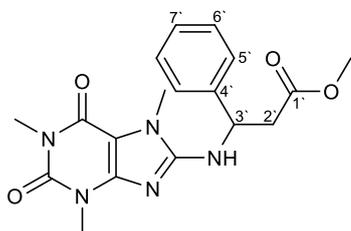
Желтый порошок. Выход 53%. Т. пл. 136.0-136.8°C (с разл.). УФ (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 216 (4.36), 297 (4.04). ИК (KBr), ν , см^{-1} : 3356 (NH), 1740 (C=O), 1707 (C=O), 1660 (C=O), 1614, 1581, 1547, 1483, 1012, 744. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 4.47 (т, 1H, NH, $J = 7.5$), 3.61 (с, 3H, NMe), 3.60 (с, 3H, OMe), 3.47 (с, 3H, NMe), 3.40 (д.д.д, 2H, H-2', $J = 6.5, 8.7, 12.9$), 3.31 (с, 3H, NMe), 2.25 (т, 2H, H-9', $J = 7.5$), 1.52 – 1.62 (м, 4H, H-3', 8'), 1.23 – 1.34 (м, 8H, H-4', 5', 6', 7'). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 174.2 (C=O), 154.0 (C-6), 153.4 (C-8), 151.6 (C-2), 148.6 (C-4), 102.9 (C-5), 51.4 (OMe), 43.2 (C-2'), 33.9 (C-9'), 29.7 (CH_2), 29.5 (NMe), 29.4 (NMe), 28.9 (2× CH_2), 28.8 (CH_2), 27.5 (NMe), 26.5 (CH_2), 24.7 (CH_2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$,

%) : 379 (100), 280 (10), 236 (9), 222 (38), 221 (9), 220 (10), 209 (45), 82 (12), 69 (9), 55 (11).
Найдено, m/z : 379.2207 $[M]^+$. $C_{18}H_{29}N_5O_4$. Вычислено, m/z : 379.2214.



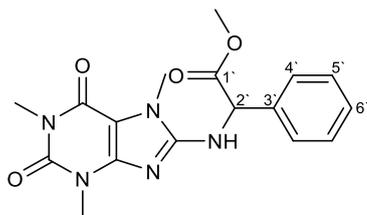
Метил 3-(1,3,7-триметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-иламино)-пропаноат (636d)

Желтый порошок. Выход 90%. Т. пл. 176.6°C (с разл.). УФ (EtOH), λ_{max}/nm ($lg\epsilon$): 216 (4.36), 295 (4.22). ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3344 (NH), 1738 (C=O), 1703 (C=O), 1664 (C=O), 1616, 1581, 1547, 1487, 746. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 4.97 (т, 1H, NH, $J = 5.8$), 3.72 (д.д.д, 2H, H-2', $J = 6.0, 10.2, 12.8$), 3.70 (с, 3H, NMe), 3.62 (с, 3H, OMe), 3.48 (с, 3H, NMe), 3.34 (с, 3H, NMe), 2.68 (т, 2H, H-3', $J = 5.8$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 173.2 (C=O), 154.1 (C-6), 152.8 (C-8), 151.7 (C-2), 148.4 (C-4), 103.1 (C-5), 51.8 (OMe), 38.6 (C-2'), 33.4 (C-3'), 29.5 (NMe), 29.4 (NMe), 27.5 (NMe). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 295 (100), 264 (8), 236 (9), 222 (59), 221 (71), 194 (15), 165 (9), 84 (17), 82 (17), 67 (16). Найдено: m/z : 295.1273 $[M]^+$. $C_{12}H_{17}N_5O_4$. Вычислено, m/z : 295.1275.



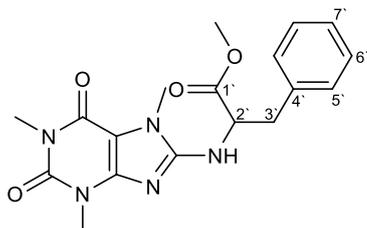
Метил 3-фенил-3-(1,3,7-триметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-иламино)пропаноат (636e)

Желтый порошок. Выход 95%. Т. пл. 199.3°C. $[\alpha]_{589}^{21} +2.1^\circ$ (c 0.75, $CHCl_3$). УФ (EtOH), λ_{max}/nm ($lg\epsilon$): 217 (4.42), 295 (4.26). ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3331 (NH), 1739 (C=O), 1693 (C=O), 1666 (C=O), 1620, 1572, 1547, 1485, 1028, 750. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 7.28 – 7.35 (м, 3H, Ph), 7.10 – 7.23 (м, 2H, Ph), 5.65 (д, 1H, NH, $J = 6.1$), 5.42 (д.д.д, 1H, H-3', $J = 5.7, 6.1, 7.8$), 3.69 (с, 3H, NMe), 3.61 (с, 3H, OMe), 3.43 (с, 3H, NMe), 3.32 (с, 3H, NMe), 3.00 (кв.д, 2H, H-2', $J = 5.7, 15.9$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 172.0 (C=O), 154.1 (C-6), 152.2 (C-8), 151.6 (C-2), 148.3 (C-4), 140.5 (C-4'), 128.6 ($2 \times C-5'$), 127.7 (C-7'), 126.1 ($2 \times C-6'$), 103.2 (C-5), 53.2 (C-2'), 51.8 (OMe), 39.6 (C-3'), 29.5 ($2 \times NMe$), 27.5 (NMe). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 371 (85), 355 (31), 298 (26), 221 (26), 209 (81), 121 (100), 104 (21), 82 (39), 67 (23), 18 (28). Найдено, m/z : 371.1590 $[M]^+$. $C_{18}H_{21}N_5O_4$. Вычислено, m/z : 371.1588.



Метил 2-фенил-2-(1,3,7-триметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-иламино)ацетат (636f)

Желтый порошок. Выход 60%. Т. пл. 204.4°C; $[\alpha]_{589}^{22.5} +1.3^\circ$ (*c* 1.95, CHCl₃). УФ (EtOH), $\lambda_{\max}/\text{нм}$ (lgε): 209 (4.46), 268 (4.05), 295 (4.17). ИК (KBr), ν , см⁻¹: 3292 (NH), 1743 (C=O), 1699 (C=O), 1653 (C=O), 1618, 1568, 1500, 1483, 750, 698. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 7.32 – 7.44 (м, 5H, Ph), 5.61 (д, 1H, NH, *J* = 7.1), 5.39 (д, 1H, H-2', *J* = 7.0), 3.74 (с, 3H, NMe), 3.70 (с, 3H, OMe), 3.43 (с, 3H, NMe), 3.31 (с, 3H, NMe). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 171.9 (C=O), 154.2 (C-6), 153.0 (C-8), 151.5 (C-2), 147.9 (C-4), 136.2 (C-3'), 128.9 (2×C-4'), 128.7 (C-6'), 127.3 (2×C-5'), 103.5 (C-5), 59.4 (C-2'), 52.9 (OMe), 29.7 (NMe), 29.5 (NMe), 27.5 (NMe). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 357 (37), 320 (48), 298 (35), 298 (33), 298 (34), 298 (35), 298 (33), 288 (100), 91 (98), 18 (39). Найдено, *m/z*: 357.1429 [M]⁺. C₁₇H₁₉N₅O₄. Вычислено, *m/z*: 357.1432.

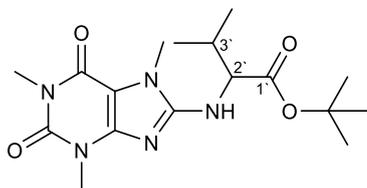


Метил 3-фенил-2-(1,3,7-триметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-иламино)пропаноат (636g)

Светло-красный порошок. Выход 95%. Т. пл. 212°C (*c* разл.). $[\alpha]_{589}^{26.3} +41.48^\circ$ (*c* 0.54, CHCl₃). УФ (EtOH), $\lambda_{\max}/\text{нм}$ (lgε): 210 (4.43), 293 (4.24). ИК (KBr), ν , см⁻¹: 3363 (NH), 1740 (C=O), 1703 (C=O), 1649 (C=O), 1620, 1572, 1552, 1479, 748, 695. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 7.21 – 7.26 (м, 3H, Ph), 7.04 – 7.09 (м, 2H, Ph), 4.86 (д.д.д, 1H, H-2', *J* = 5.6, 5.9, 8.9), 3.73 (с, 3H, NMe), 3.56 (с, 3H, OMe), 3.44 (с, 3H, NMe), 3.31 (с, 3H, NMe), 3.24 (д.д, 1H, H-3', *J* = 5.4, 13.8), 3.15 (д.д, 1H, H-3', *J* = 5.6, 13.6). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 172.5 (C=O), 154.1 (C-6), 151.7 (C-8), 151.5 (C-2), 148.0 (C-4), 135.5 (C-4'), 129.0 (2×C-5'), 128.4 (2×C-6'), 127.1 (C-7'), 103.3 (C-5), 56.4 (C-2'), 52.3 (OMe), 37.9 (C-3'), 29.4 (2×NMe), 27.4 (NMe). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 371 (67), 280 (100), 220 (79), 209 (44), 194 (57), 105 (67), 82 (36), 77 (49), 67 (42), 18 (46). Найдено, *m/z*: 371.1583 [M]⁺. C₁₈H₂₁N₅O₄. Вычислено, *m/z*: 371.1588.

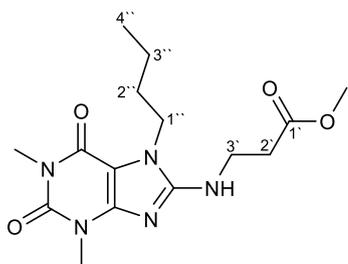
Рентгеноструктурные данные: пространственная группа *Cs*, *a* 11.4954(6), *b* 56.914(3), *c* 8.1306(4) Å, β 134.366(2)°, *V* 3802.8(3) Å³, *Z* 8, *d*_{выч.} 1.297 г/см³, μ(МоК α) 0.09 мм⁻¹. Размер

образца $0.04 \times 0.20 \times 0.20$ мм, максимальный угол 2θ 50.1° . Трансмиссия 0.7919 – 0.8620. Измерили интенсивности 6226 независимых отражений. Окончательные параметры уточнения: wR_2 0.1071, S 1.034, число уточняемых параметров 495, 58 ограничений (R 0.0401 для 5327 $F > 4\sigma$).



трет-бутил 3-метил-2-(1,3,7-триметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-иламино)бутаноат (636h)

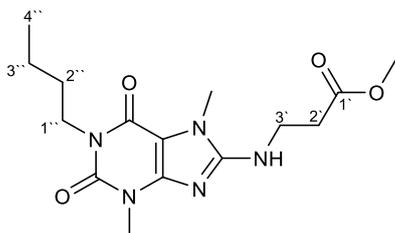
Розовый порошок. Выход 90%. Т. пл. 144.7°C . $[\alpha]_{589}^{21} +2.7^\circ$ (c 0.75, CHCl_3). УФ (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg\epsilon$): 215 (4.31), 293 (2.22). ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3325 (NH), 1718 (C=O), 1701 (C=O), 1660 (C=O), 1620, 1574, 1552, 1487, 746. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 4.87 (д, 1H, NH, $J = 8.3$), 4.42 (д.д, 1H, H-2', $J = 5.4, 6.2$), 3.66 (с, 3H, NMe), 3.45 (с, 3H, NMe), 3.32 (с, 3H, NMe), 2.23 (д.д.д, 1H, H-3', $J = 5.4, 7.0, 7.2$), 1.46 (с, 9H, *t*-Bu), 0.96 (т, 6H, $2 \times \text{Me}$ (*i*-Pr), $J = 6.2$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 171.9 (C=O), 154.1 (C-6), 152.9 (C-8), 151.6 (C-2), 148.0 (C-4), 103.3 (C-5), 82.3 (C, *t*-Bu), 61.0 (C-2'), 31.3 (C-3'), 27.9 ($3 \times \text{Me}$, *t*-Bu), 29.5 (NMe), 29.4 (NMe), 27.5 (NMe), 18.8 (Me, *i*-Pr), 17.6 (Me, *i*-Pr). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 365 (44), 309 (100), 266 (59), 264 (73), 263 (41), 250 (25), 222 (55), 220 (19), 209 (38), 57 (38). Найдено, m/z : 365.2056 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 365.2058.



Метил 3-(7-бутил-1,7-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-иламино)пропаноат (637d)

Желтый порошок. Выход 83%. Т. пл. 163°C (c разл.). УФ (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg\epsilon$): 217 (4.36), 295 (4.25). ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3361 (NH), 1741 (C=O), 1693 (C=O), 1647 (C=O), 1612, 1578, 1539, 1485, 1458, 1009, 750. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 5.02 (т, 1H, NH, $J = 6.0$), 3.97 (т, 2H, H-1'', $J = 7.2$), 3.70 (д.д.д, 2H, H-2', $J = 5.7, 6.0, 12.6$), 3.67 (с, 3H, OMe), 3.47 (с, 3H, NMe), 3.33 (с, 3H, NMe), 2.66 (т, 2H, H-3', $J = 5.8$), 1.70 (пент, 2H, H-2'', $J = 8.5$), 1.35 (секс, 2H, H-3'', $J = 7.5$), 0.89 (т, 3H, H-4'', $J = 7.3$). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 173.3 (C=O), 153.8 (C-6), 152.2 (C-8), 151.6 (C-2), 148.4 (C-4), 102.8 (C-5), 51.8 (OMe), 43.1 (C-1''), 38.6 (C-2'),

33.3 (C-3'), 31.5 (C-2''), 29.5 (NMe), 27.5 (NMe), 19.7 (C-3''), 13.6 (C-4''). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 337 (100), 281 (15), 264 (12), 249 (24), 208 (17), 207 (18), 195 (28), 82 (13), 55 (12), 18 (11).
Найдено, m/z : 337.1750 $[M]^+$. $C_{15}H_{23}N_5O_4$. Вычислено, m/z : 337.1745.

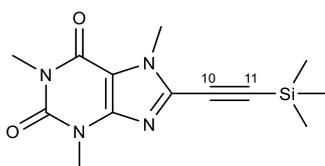


Метил 3-(1-бутил-3,7-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-иламино)-пропаноат (638d)

Желтый порошок. Выход 60%. Т. пл. 181.6°C (с разл.). УФ (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 217 (4.39), 296 (4.24). ИК (KBr), ν , см^{-1} : 3360 (NH), 1745 (C=O), 1694 (C=O), 1655 (C=O), 1612, 1578, 1545, 1486, 1460, 1007, 752. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 5.15 (т, 1H, NH, $J = 5.8$), 3.92 (т, 2H, H-1'', $J = 7.5$), 3.68 (д.д.д, 2H, H-2', $J = 5.7, 6.2, 12.5$), 3.67 (с, 3H, NMe), 3.59 (с, 3H, OMe), 3.45 (с, 3H, NMe), 2.66 (т, 2H, H-3', $J = 5.8$), 1.56 (пент, 2H, H-2'', $J = 7.7$), 1.33 (секс, 2H, H-3'', $J = 7.4$), 0.89 (т, 3H, H-4'', $J = 7.3$). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 173.3 (C=O), 154.1 (C-6), 152.8 (C-8), 151.4 (C-2), 148.4 (C-4), 103.2 (C-5), 51.8 (OMe), 40.8 (C-1''), 38.6 (C-2'), 33.4 (C-3'), 30.2 (C-2''), 29.4 (NMe), 29.3 (NMe), 20.2 (C-3''), 13.7 (C-4''). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 337 (100), 320 (22), 281 (31), 264 (11), 222 (9), 208 (24), 207 (39), 180 (8), 82 (10), 67 (8).
Найдено, m/z : 337.1747 $[M]^+$. $C_{15}H_{23}N_5O_4$. Вычислено, m/z : 337.1745.

Синтез 8-(триметилсилилэтинил)кофеина

В предварительно прокаленную и остуженную в токе аргона колбу загружают 8-бромкофеин **1** 500 мг (1.8 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 21 мг (1 моль%), CuI 17 мг (5 моль%), добавляют 15 мл толуола, NEt_3 382 мкл (2.7 ммоль) и триметилсилилацетилен **639** 390 мкл (2.7 ммоль). Закрытую систему нагревают при 95°C в течение 6 ч. Далее смесь охлаждают и упаривают. Полученный остаток обрабатывают 50 мл H_2O и экстрагируют CHCl_3 (3 \times 20 мл). Органические фракции объединяют, сушат над MgSO_4 , отфильтровывают и удаляют растворитель при пониженном давлении. Продукт очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: хлороформ – этанол, 100:0 \rightarrow 99:1).



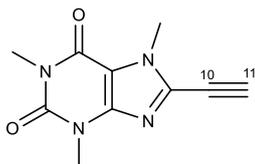
1,3,7-триметил-8-((триметилсилил)этинил)-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (640)

Белый порошок. Выход 93%. Т. пл. 166.1°C (с разл.). УФ (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 234 (4.44), 307 (4.29). ИК (KBr), ν , см^{-1} : 3437, 2962, 2902, 2164 (C \equiv C), 1711 (C=O), 1664 (C=O), 1601, 1545,

1477, 1416, 1250, 868, 849, 760, 744. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 3.98 (с, 3Н, NMe), 3.53 (с, 3Н, NMe), 3.37 (с, 3Н, NMe), 0.27 (с, 9Н, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 154.6 (C-6), 151.3 (C-2), 147.3 (C-4), 135.0 (C-8), 107.5 (C-5), 104.9 (C-10), 90.9 (C-11), 32.9 (NMe), 29.6 (NMe), 27.8 (NMe), -0.82 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$). Найдено, %: С 53.87, Н 6.15, N 19.40. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{Si}$. Вычислено, %: С 53.77, Н 6.25, N 19.29. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 290 (100), 276 (14), 275 (80), 143 (14), 142 (10), 82 (13), 67 (23), 58 (21), 57 (11), 56 (9). Найдено, m/z : 290.1200 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{Si}$. Вычислено, m/z : 290.1194.

Синтез 8-этинилкофеина

8-(Триметилсилилэтинил)кофеин **640** 3000 мг (10.3 ммоль) растворяют в 50 мл CH_2Cl_2 и добавляют 12.4 мл ТВАФ (1.2 экв. [1 М раствор в THF]). Смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Далее разбавляют 50 мл H_2O и экстрагируют CH_2Cl_2 (3 \times 20 мл). Органические фракции объединяют, сушат над MgSO_4 , отфильтровывают и удаляют растворитель при пониженном давлении. Продукт очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: хлороформ – этанол, 100:0 \rightarrow 98:2).



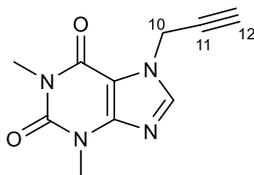
8-этинил-1,3,7-триметил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (641)

Кремевый порошок. Выход 88%. Т. пл. не определяется (с разл.) [214-215°C [221]]. УФ (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 226 (4.37), 299 (4.11). ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3219 ($\text{C}_{\text{sp}}\text{-H}$), 2955, 2118 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1707 ($\text{C}=\text{O}$), 1657 ($\text{C}=\text{O}$), 1599, 1547, 1473, 1419, 1225, 1038, 976, 758, 744, 544. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 4.00 (с, 3Н, NMe), 3.56 (с, 1Н, Н-11), 3.52 (с, 3Н, NMe), 3.36 (с, 3Н, NMe). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 154.7 (C-6), 151.3 (C-2), 147.3 (C-4), 134.3 (C-8), 107.8 (C-5), 85.3 (C-10), 71.4 (C-11), 33.0 (NMe), 29.6 (NMe), 27.9 (NMe). Найдено, %: С 54.74, Н 4.48, N 25.06. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 55.04, Н 4.62, N 25.68. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 218 (100), 181 (22), 133 (23), 131 (42), 100 (14), 82 (30), 69 (62), 67 (76), 56 (15), 52 (16). Найдено, m/z : 218.0804 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 218.0798.

Синтез 1-(проп-2-инил)теобромина и 7-(проп-2-инил)теофиллина. Общая методика

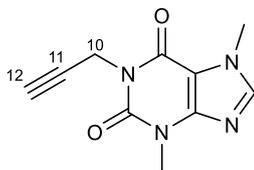
К раствору 1000 мг теофиллина **83** (5.6 ммоль) или теобромина **142** (5.6 ммоль) в 30 мл DMF добавляют 842 мг K_2CO_3 (6.1 ммоль) и 726 мг пропаргилбромида (6.1 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 24 ч. Далее реакционную смесь переносят на чашу Петри для удаления растворителя и обрабатывают полученный остаток 50 мл H_2O с последующей экстракцией CHCl_3 (3 \times 30 мл). Органические фракции объединяют, сушат над MgSO_4 ,

отфильтровывают и удаляют растворитель при пониженном давлении. Продукты не требуют дополнительной очистки.



1,3-диметил-7-(проп-2-инил)-1H-пурин-2,6(3H,7H)-дион (329)

Белый порошок. Выход 81%. Т. пл. 215.9-222.7°C [210-212°C [148]]. ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3248 ($\text{C}_{\text{sp}}\text{-H}$), 3113, 2951, 1713 ($\text{C}=\text{O}$), 1664 ($\text{C}=\text{O}$), 1606, 1547, 1479, 1439, 1377, 1234, 1192, 1026, 978, 746. УФ (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 206 (4.38), 274 (3.94). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 7.80 (с, 1H, H-8), 5.14 (д, 2H, H-10, $J = 2.2$), 3.56 (с, 3H, NMe), 3.37 (с, 3H, NMe), 2.58 (т, 1H, H-12, $J = 2.4$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 155.0 (C-6), 151.4 (C-2), 148.7 (C-4), 140.3 (C-8), 106.5 (C-5), 76.0 (C-11), 75.2 (C-12), 36.3 (C-10), 29.7 (NMe), 27.8 (NMe). Найдено, %: C 53.39, H 4.50, N 25.09. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 55.04, H 4.62, N 25.68. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 218 (100), 163 (13), 152 (10), 134 (32), 106 (9), 94 (25), 67 (31), 42 (7), 39 (27), 18 (11). Найдено, m/z : 218.0796 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 218.0798.



3,7-диметил-1-(проп-2-инил)-1H-пурин-2,6(3H,7H)-дион (330)

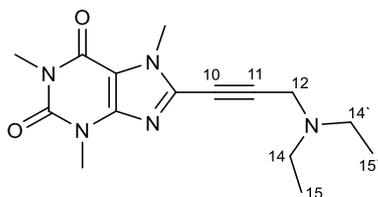
Белый порошок. Выход 72%. Т. пл. 202.1-202.8°C [207°C [222]]. УФ (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 205 (4.36), 274 (3.94). ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3280 ($\text{C}_{\text{sp}}\text{-H}$), 3113, 2958, 1713 ($\text{C}=\text{O}$), 1664 ($\text{C}=\text{O}$), 1547, 1481, 1454, 1410, 1367, 1234, 1136, 928, 750, 652. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 7.50 (с, 1H, H-8), 4.75 (д, 2H, H-10, $J = 2.4$), 3.96 (с, 3H, NMe), 3.56 (с, 3H, NMe), 2.15 (т, 1H, H-12, $J = 2.4$). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 154.2 (C-6), 150.7 (C-2), 148.9 (C-4), 141.6 (C-8), 107.3 (C-5), 78.5 (C-11), 70.3 (C-12), 33.5 (NMe), 30.3 (C-10), 29.6 (NMe). Найдено, %: C 53.84, H 4.42, N 25.22. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 55.04, H 4.62, N 25.68. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 218 (100), 122 (13), 109 (12), 83 (8), 82 (9), 70 (10), 67 (24), 55 (11), 42 (37), 39 (6). Найдено, m/z : 218.0796 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 218.0798.

Синтез производных 8-(3-(амино)проп-1-ин-1-ил)кофеина, 1-(4-(амино)бут-2-ин-1-ил)теобромина и 7-(4-(амино)бут-2-ин-1-ил)теофиллина. Общая методика

Метод А. К 150 мг терминальных алкинов **641**, **330** и **329** (0.69 ммоль) в растворе THF добавляют 207 мкЛ формалина (30% в H_2O [3 экв. CH_2O]), $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 14 мг (10 моль%) и соответствующий амин **642a-n** (2.1 ммоль). Смесь продувают аргоном и закрытую систему

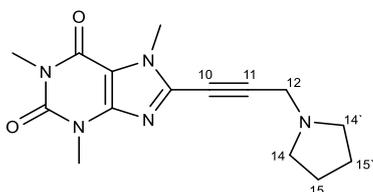
нагревают при 75°C в течение 3 ч. Далее упаривают растворитель и обрабатывают остаток 30 мл H₂O с последующей экстракцией CHCl₃ (3 × 15 мл). Органические фракции объединяют, сушат над MgSO₄, отфильтровывают и удаляют растворитель при пониженном давлении. Продукты очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: хлороформ – этанол, 100:0 → 85:15).

Метод В. К раствору 150 мг (0.52 ммоль) 8-(триметилсилилэтинил)кофеина **640** в THF добавляют 196 мг (0.62 ммоль) Bu₄NF·3H₂O и перемешивают смесь при 25°C в течение 2 ч. По истечении времени к реакционной смеси прибавляют 155 мкл формалина (30% в H₂O [3 экв. CH₂O]), NHEt₂ 160 мкл (1.6 ммоль) и Cu(OAc)₂·H₂O 10 мг (10 моль%). Предварительно продувную аргоном систему закрывают и нагревают при 75°C в течение 3 ч. Далее упаривают растворитель и обрабатывают остаток 30 мл H₂O с последующей экстракцией CHCl₃ (3 × 15 мл). Органические фракции объединяют, сушат над MgSO₄, отфильтровывают и удаляют растворитель при пониженном давлении. Продукт очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: хлороформ – этанол, 100:0 → 97:3).



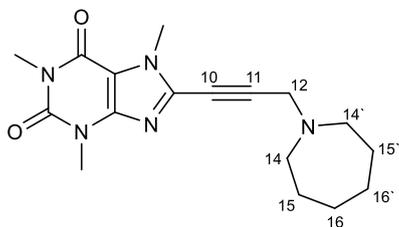
8-(3-(диэтиламино)проп-1-ин-1-ил)-1,3,7-триметил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (210)

Коричневый порошок. Выход 94% ^[A], 44% ^[B]. Т. пл. 98.8-104.5°C. УФ (EtOH), λ_{max}/нм (lgε): 228 (4.40), 302 (4.23). ИК (KBr), ν, см⁻¹: 2970, 2820, 2229 (C≡C), 2183, 1709 (C=O), 1666 (C=O), 1601, 1547, 1485, 1429, 1377, 1286, 1225, 1041, 744. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 3.97 (с, 3H, NMe), 3.72 (с, 2H, H-12), 3.53 (с, 3H, NMe), 3.37 (с, 3H, NMe), 2.60 (квар, 4H, H-14, 14', J = 7.2), 1.09 (т, 6H, H-15, 15', J = 7.2). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 154.7 (C-6), 151.4 (C-2), 147.5 (C-4), 135.4 (C-8), 107.4 (C-5), 93.7 (C-10), 73.0 (C-11), 47.4 (C-14, C-14'), 41.2 (C-12), 33.0 (NMe), 29.6 (NMe), 27.9 (NMe), 12.6 (C-15, C-15'). Найдено, %: С 58.78, Н 6.68, N 22.60. С₁₅H₂₁N₅O₂. Вычислено, %: С 59.39, Н 6.98, N 23.09. Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 302 (2), 233 (21), 233 (9), 232 (75), 231 (100), 176 (10), 175 (21), 174 (56), 146 (23), 72 (9). Найдено, m/z: 302.1607 [M-H]⁺. С₁₅H₂₁N₅O₂. Вычислено, m/z: 303.1690.



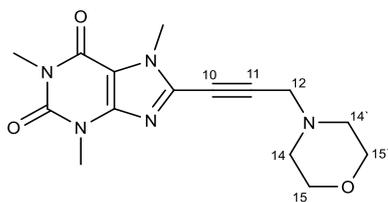
1,3,7-триметил-8-(3-(пирролидин-1-ил)проп-1-ин-1-ил)-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (212)

Оранжевый порошок. Выход 62%. Т. пл. 174.1°C (с разл.) [149-150°C [34]]. УФ (EtOH), $\lambda_{\max}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 204 (4.30), 228 (4.45), 302 (4.25). ИК (KBr), ν , см^{-1} : 2956, 2877, 2798, 2773, 2243(C≡C), 1705 (C=O), 1664 (C=O), 1599, 1547, 1487, 1429, 1288, 1120, 974, 744. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 3.97 (с, 3H, NMe), 3.71 (с, 2H, H-12), 3.52 (с, 3H, NMe), 3.35 (с, 3H, NMe), 2.64-2.68 (м, 4H, H-14, 14'), 1.78-1.83 (м, 4H, H-15, 15'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 154.7 (C-6), 151.4 (C-2), 147.4 (C-4), 135.3 (C-8), 107.5 (C-5), 94.4 (C-10), 72.4 (C-11), 52.5 (C-14, C-14'), 43.4 (C-12), 33.0 (NMe), 29.6 (NMe), 27.9 (NMe), 23.6 (C-15, C-15'). Найдено, %: C 58.92, H 6.21, N 22.54. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: C, 59.79, H, 6.36, N, 23.24. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 300 (7), 277 (14), 272 (9), 233 (12), 232 (100), 231 (20), 84 (16), 70 (12), 67 (9), 42 (8). Найдено, m/z : 300.1458 $[\text{M}-\text{H}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 301.1533.



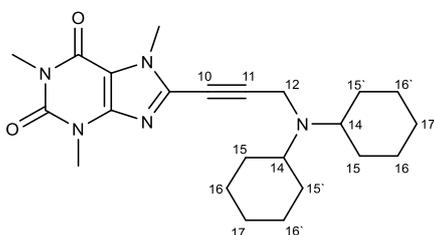
8-(3-(азепан-1-ил)проп-1-ин-1-ил)-1,3,7-триметил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (214)

Оранжевый порошок. Выход 97%. Т. пл. 124.6°C (с разл.) [99-101°C для гидрата [34]]. УФ (EtOH), $\lambda_{\max}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 229 (4.44), 302 (4.28). ИК (KBr), ν , см^{-1} : 2931, 2858, 2825, 2785, 2239 (C≡C), 1705 (C=O), 1666 (C=O), 1601, 1545, 1487, 1429, 1338, 1284, 970, 744. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 3.95 (с, 3H, NMe), 3.65 (с, 2H, H-12), 3.50 (с, 3H, NMe), 3.34 (с, 3H, NMe), 2.71 (уш.т, 4H, H-14, 14', $J = 5.6$), 1.61 – 1.70 (м, 4H, H-15, H-15'), 1.53 – 1.60 (м, 4H, H-16, H-16'). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 154.7 (C-6), 151.4 (C-2), 147.5 (C-4), 135.5 (C-8), 107.4 (C-5), 95.1 (C-10), 72.3 (C-11), 55.2 (C-14, C-14'), 48.7 (C-12), 33.0 (NMe), 29.6 (NMe), 28.1 (C-15, C-15'), 27.8 (NMe), 26.5 (C-16, C-16'). Найдено, %: C 61.87, H 6.90, N 21.16. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: C 61.99, H 7.04, N 21.26. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 328 (13), 286 (9), 273 (6), 272 (14), 233 (12), 232 (100), 231 (34), 174 (7), 98 (16), 42 (5). Найдено, m/z : 328.1766 $[\text{M}-\text{H}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 329.1846.



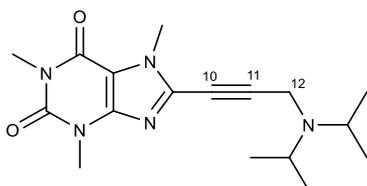
1,3,7-триметил-8-(3-морфолинопроп-1-ин-1-ил)-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (215)

Белый порошок. Выход 89%. Т. пл. 184.3-186.0°C [188-190°C [34]]. УФ (EtOH), $\lambda_{\max}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 228 (4.43), 302 (4.26). ИК (KBr), ν , см^{-1} : 2968, 2937, 2860, 2804, 2226 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1699 ($\text{C}=\text{O}$), 1664 ($\text{C}=\text{O}$), 1545, 1487, 1429, 1325, 1284, 1111, 1005, 746. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 3.97 (с, 3H, NMe), 3.71 (т, 4H, H-15, 15', $J = 4.2$), 3.60 (с, 2H, H-12), 3.51 (с, 3H, NMe), 3.35 (с, 3H, NMe), 2.60 (т, 4H, H-14, 14', $J = 4.5$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 154.7 (C-6), 151.3 (C-2), 147.4 (C-4), 135.0 (C-8), 107.5 (C-5), 93.0 (C-10), 73.5 (C-11), 66.6 (C-15, C-15'), 52.1 (C-14, C-14'), 47.7 (C-12), 33.1 (NMe), 29.6 (NMe), 27.9 (NMe). Найдено, %: C 56.42, H 5.97, N 22.00. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3$. Вычислено, %: C, 56.77, H, 6.03, N, 22.07. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 317 (20), 232 (100), 231 (31), 86 (21), 67 (40), 56 (46), 46 (23), 45 (48), 43 (26), 42 (38). Найдено, m/z : 317.1486 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 317.1482.



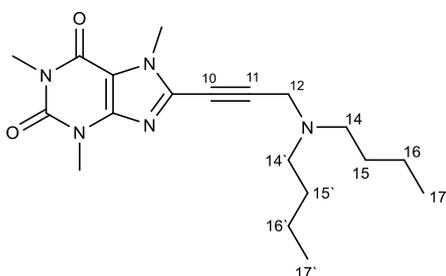
8-(3-(дидецилогексиламино)проп-1-ин-1-ил)-1,3,7-триметил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (643b)

Желтый порошок. Выход 57%. Т. пл. 147.4°C (с разл.). УФ (EtOH), $\lambda_{\max}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 229 (4.46), 302 (4.28). ИК (KBr), ν , см^{-1} : 2928, 2852, 2227 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1713 ($\text{C}=\text{O}$), 1662 ($\text{C}=\text{O}$), 1599, 1547, 1483, 1427, 744. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 3.96 (с, 3H, NMe), 3.75 (с, 2H, H-12), 3.53 (с, 3H, NMe), 3.37 (с, 3H, NMe), 2.81 (т.т, 2H, ах 2×H-14, $J = 3.3, 10.8$), 1.84-1.91 (м, 4H, eq 2×H-15, 15'), 1.74-1.83 (м, 4H, eq 2×H-16, 16'), 1.60-1.67 (м, 2H, eq 2×H-17), 1.20-1.40 (м, 8H, ах 2×H-15, 15', 16, 16'), 1.14 (т.т, 2H, ах 2×H-17, $J = 3.2, 12.2$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 154.9 (C-6), 151.6 (C-2), 147.7 (C-4), 136.0 (C-8), 107.5 (C-5), 99.3 (C-10), 71.3 (C-11), 57.5 (2×C-14), 35.7 (C-12), 33.0 (NMe), 31.4 (2×C-15, 2×C-15'), 29.8 (NMe), 28.0 (NMe), 26.1 (2×C-17), 26.0 (2×C-16, 2×C-16'). Найдено, %: C 65.92, H 7.90, N 16.50. $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: C, 67.13, H, 8.08, N, 17.02. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 411 (33), 356 (22), 355 (100), 328 (43), 273 (24), 272 (97), 232 (15), 231 (38), 55 (32), 41 (18). Найдено, m/z : 411.2634 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 411.2629.



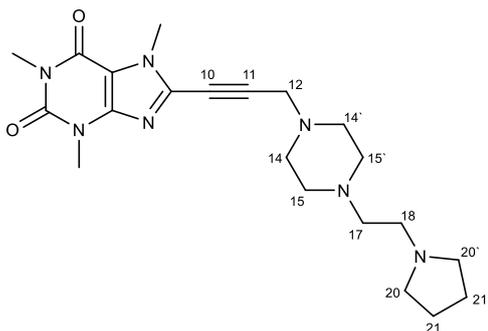
8-(3-(диизопропиламино)проп-1-ин-1-ил)-1,3,7-триметил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (643c)

Оранжевый порошок. Выход 96%. Т. пл. 113.8°C (с разл.). УФ (EtOH), $\lambda_{\max}/\text{нм}$ ($\lg\epsilon$): 229 (4.42), 302 (4.24). ИК (KBr), ν , см^{-1} : 2970, 2931, 2875, 2226 (C≡C), 1701 (C=O), 1668 (C=O), 1601, 1545, 1485, 1431, 1379, 1338, 1176, 1041, 746. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 3.96 (с, 3H, NMe), 3.70 (с, 2H, H-12), 3.53 (с, 3H, NMe), 3.37 (с, 3H, NMe), 3.21 (септ, 2H, 2×CH (*i*-Pr), $J = 6.6$), 1.11 (д, 12H, 4×Me (*i*-Pr), $J = 6.6$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 154.7 (C-6), 151.4 (C-2), 147.5 (C-4), 135.7 (C-8), 107.4 (C-5), 98.5 (C-10), 71.4 (C-11), 48.6 (2×CH, *i*-Pr), 34.7 (C-12), 32.8 (NMe), 29.6 (NMe), 27.8 (NMe), 20.6 (4×Me, *i*-Pr). Найдено, %: С 59.93, Н 7.35, N 20.48. $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: С, 61.61, Н, 7.60, N, 21.13. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 331 (4), 317 (76), 316 (37), 232 (48), 231 (100), 67(48), 57 (50), 43 (35), 42 (31), 41 (52). Найдено, m/z : 331.2001 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 331.2003.



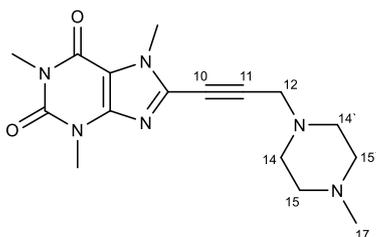
8-(3-(дибутиламино)проп-1-ин-1-ил)-1,3,7-триметил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (643d)

Оранжевый порошок. Выход 87%. Т. пл. 63.6-67.1°C. УФ (EtOH), $\lambda_{\max}/\text{нм}$ ($\lg\epsilon$): 229 (4.44), 302 (4.27). ИК (KBr), ν , см^{-1} : 2956, 2931, 2872, 2818, 2229(C≡C), 1707 (C=O), 1666 (C=O), 1601, 1547, 1485, 1429, 1377, 1225, 1043, 746. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 3.98 (с, 3H, NMe), 3.69 (с, 2H, H-12), 3.54 (с, 3H, NMe), 3.38 (с, 3H, NMe), 2.50 (т, 4H, H-14, 14', $J = 7.3$), 1.39 – 1.50 (м, 4H, H-15, 15'), 1.27 – 1.37 (м, 4H, H-16, 16'), 0.90 (т, 6H, H-17, 17', $J = 7.2$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 154.7 (C-6), 151.4 (C-2), 147.5 (C-4), 135.5 (C-8), 107.5 (C-5), 94.3 (C-10), 73.0 (C-11), 53.6 (C-14, C-14'), 42.4 (C-12), 33.0 (NMe), 29.7 (NMe), 29.6 (C-15, C-15'), 27.9 (NMe), 20.4 (C-16, C-16'), 13.9 (C-17, C-17'). Найдено, %: С 63.82, Н 8.01, N 19.26. $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: С 63.48, Н 8.13, N 19.48. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 358 (1), 316 (5), 260 (2), 233 (4), 232 (25), 231(100), 217 (2), 174 (3), 146 (2), 128 (2). Найдено, m/z : 358.2219 $[\text{M-H}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 359.2316.



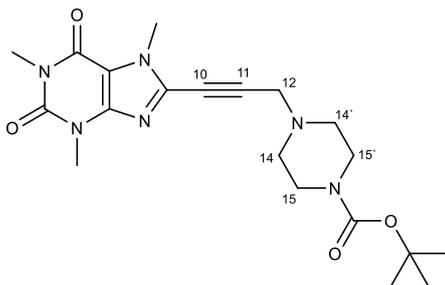
1,3,7-триметил-8-(3-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперазин-1-ил)проп-1-инил)-1H-пурин-2,6(3H,7H)-дион (643e)

Желтый порошок. Выход 75%. Т. пл. 208.4°C (с разл.). УФ (EtOH), $\lambda_{\max}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 302 (4.24), 228 (4.41). ИК (KBr), ν , см^{-1} : 2941, 2885, 2816, 2696, 2559, 2476, 2226 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1701 ($\text{C}=\text{O}$), 1672 ($\text{C}=\text{O}$), 1545, 1421, 1340, 1161, 1012, 748. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 3.96 (с, 3H, NMe), 3.58 (с, 2H, H-12), 3.50 (с, 3H, NMe), 3.34 (с, 3H, NMe), 3.17 – 3.27 (м, 4H, H-20, 20'), 3.05 (уш.т, 2H, H-18, $J = 6.3$), 2.83 (уш.т, 2H, H-17, $J = 6.3$), 2.60 – 2.68 (м, 4H, H-14, 14'), 2.51 – 2.59 (м, 4H, H-15, 15'), 2.00 – 2.09 (м, 4H, H-21, 21'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 154.7 (C-6), 151.4 (C-2), 147.4 (C-4), 135.1 (C-8), 107.6 (C-5), 93.2 (C-10), 73.4 (C-11), 54.2 (C-20, C-20'), 53.3 (C-17), 52.8 (C-15, C-15'), 52.0 (C-18), 51.8 (C-14, C-14'), 47.2 (C-12), 33.1 (NMe), 29.6 (NMe), 27.9 (NMe), 23.1 (C-21, C-21'). Найдено, %: C 55.18, H 7.09, N 21.07. $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_2$. Вычислено, %: C 61.00, H 7.56, N 23.71. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 413 (2), 329 (26), 231 (11), 85 (12), 84 (100), 83 (18), 47 (9), 42 (13), 36 (8), 18 (13). Найдено, m/z : 413.2535 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 413.2534.



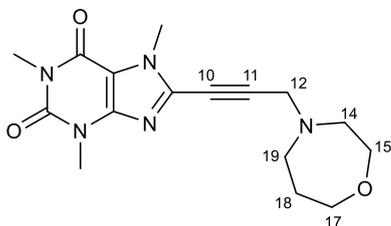
1,3,7-триметил-8-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)проп-1-ин-1-ил)-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (643g)

Оранжевый порошок. Выход 53%. Т. пл. 144.1°C (с разл.). УФ (EtOH), $\lambda_{\max}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 228 (4.44), 302 (4.26). ИК (KBr), ν , см^{-1} : 2939, 2802, 2764, 2692, 2243 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1705 ($\text{C}=\text{O}$), 1666 ($\text{C}=\text{O}$), 1599, 1547, 1487, 1427, 1346, 1290, 1142, 744. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 3.95 (с, 3H, NMe), 3.60 (с, 2H, H-12), 3.50 (с, 3H, NMe), 3.34 (с, 3H, NMe), 2.60–2.69 (м, 4H, H-14, 14'), 2.38 – 2.54 (м, 4H, H-15, 15'), 2.25 (с, 3H, Me-17). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 154.7 (C-6), 151.3 (C-2), 147.4 (C-4), 135.1 (C-8), 107.5 (C-5), 93.3 (C-10), 73.4 (C-11), 54.7 (C-15, C-15'), 51.7 (C-14, C-14'), 47.3 (C-12), 45.8 (C-17), 30.1 (NMe), 29.6 (NMe), 27.9 (NMe). Найдено, %: C 57.37, H 6.56, N 23.81. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2$. Вычислено, %: C 58.17, H 6.71, N 25.44. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 330 (57), 317 (50), 70 (49), 67 (57), 57 (100), 56 (94), 55 (49), 43 (76), 42 (92), 41 (81). Найдено, m/z : 330.1795 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 330.1799.



трет-бутил 4-(3-(1,3,7-триметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-ил)проп-2-инил)пиперазин-1-карбоксилат (643h)

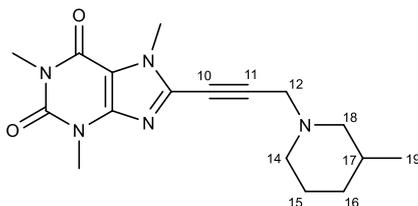
Желтый порошок. Выход 58%. Т. пл. 151.0-152.0 °С. УФ (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 302 (4.28), 229 (4.44). ИК (KBr), ν , см^{-1} : 2974, 2939, 2862, 2827, 2231 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1705 ($\text{C}=\text{O}$), 1672 ($\text{C}=\text{O}$), 1545, 1487, 1423, 1365, 1279, 1248, 1176, 1122, 1007, 742. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 3.97 (с, 3H, NMe), 3.63 (с, 2H, H-12), 3.52 (с, 3H, NMe), 3.45 (т, 4H, H-15, 15', $J = 4.8$), 3.36 (с, 3H, NMe), 2.55 (т, 4H, H-14, 14', $J = 4.8$), 1.42 (с, 9H, *t*-Bu). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 154.7 (C-6), 154.5 ($\text{C}=\text{O}$, *t*-Bu), 151.4 (C-2), 147.5 (C-4), 135.0 (C-8), 107.6 (C-5), 92.9 (C-10), 79.8 (C, *t*-Bu), 73.6 (C-11), 51.6 (C-14, C-14', C-15, C-15'), 47.5 (C-12), 33.1 (NMe), 29.6 (NMe), 28.2 (3×Me, *t*-Bu), 27.9 (NMe). Найдено, %: C 57.74, H 6.82, N 20.21. $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4$. Вычислено, %: C 57.68, H 6.78, N 20.18. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 416 (14), 343 (17), 316 (33), 315 (27), 232 (80), 231 (52), 85 (12), 84 (14), 57 (100), 41 (17). Найдено, m/z : 416.2172 [M] $^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 416.2167.



8-(3-(1,4-оксазепан-4-ил)проп-1-ин-1-ил)-1,3,7-триметил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (643i)

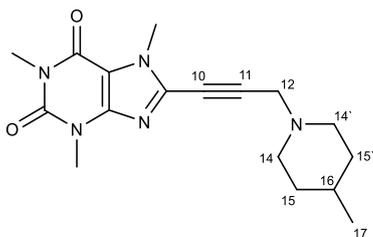
Оранжевый порошок. Выход 90%. Т. пл. 117.7-121.7°С. УФ (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 228 (4.44), 302 (4.26). ИК (KBr), ν , см^{-1} : 2945, 2864, 2825, 2779, 2241 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1705 ($\text{C}=\text{O}$), 1662 ($\text{C}=\text{O}$), 1599, 1547, 1487, 1429, 1338, 1076, 972, 742. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 3.96 (с, 3H, NMe), 3.76 (т, 2H, H-15, $J = 6.2$), 3.68 – 3.73 (м, 4H, H-12, 17), 3.50 (с, 3H, NMe), 3.33 (с, 3H, NMe), 2.78-2.83 (м, 4H, H-14, 19), 1.91 (пент, 2H, H-18, $J = 6.0$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 154.7 (C-6), 151.3 (C-2), 147.4 (C-4), 135.1 (C-8), 107.5 (C-5), 93.9 (C-10), 72.9 (C-11), 68.4 (C-15, C-17), 57.2 (C-19), 53.2 (C-14), 48.3 (C-12), 33.0 (NMe), 29.6 (NMe), 29.6 (C-18), 27.9 (NMe). Найдено, %: C 57.15, H 6.35, N 20.47. $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3$. Вычислено, %: C 57.99, H 6.39, N 21.13. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 331 (100), 272 (23), 233 (16), 232 (95), 231 (58), 194 (39),

100 (24), 82 (19), 67 (31), 42 (38). Найдено, m/z : 331.1642 $[M]^+$. $C_{16}H_{21}N_5O_3$. Вычислено, m/z : 331.1639.



1,3,7-триметил-8-(3-(3-метилпиперидин-1-ил)проп-1-ин-1-ил)-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (643j)

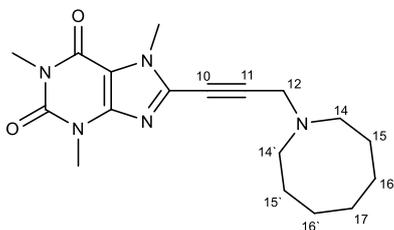
Желтый порошок. Выход 70%. Т. пл. 90.4-95.1°C. УФ (EtOH), $\lambda_{\max}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 229 (4.45), 302 (4.28). ИК (KBr), ν , см^{-1} : 2953, 2928, 2852, 2800, 2762, 2237 ($C \equiv C$), 1707 ($C=O$), 1668 ($C=O$), 1601, 1545, 1478, 1427, 1117, 972, 744. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 3.97 (с, 3H, NMe), 3.58 (с, 2H, H-12), 3.51 (с, 3H, NMe), 3.35 (с, 3H, NMe), 2.81 (уш.т, 2H, eqH-14, 18, $J = 13.0$), 2.16 (т.д, 1H, axH-14, $J = 2.1, 11.4$), 1.86 (т, 1H, axH-18, $J = 10.4$), 1.62-1.72 (м, 3H, eqH-15, 16, axH-17), 1.50-1.61 (м, 1H, ax H-15), 0.85 (д, 3H, H-19, $J = 6.5$), 0.76-0.90 (м, 1H, axH-16). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 154.7 (C-6), 151.4 (C-2), 147.5 (C-4), 135.3 (C-8), 107.5 (C-5), 93.8 (C-10), 73.3 (C-11), 60.6 (C-18), 52.7 (C-14), 47.9 (C-12), 33.1 (NMe), 32.1 (C-16), 31.1 (C-17), 29.6 (NMe), 27.9 (NMe), 25.2 (C-15), 19.5 (C-19). Найдено, %: C 61.39, H 7.03, N 21.04. $C_{17}H_{23}N_5O_2$. Вычислено, %: C 61.99, H 7.04, N 21.26. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 328 (4), 232 (30), 231 (11), 219 (11), 218 (100), 133 (18), 98 (12), 82 (15), 67 (28), 55 (10). Найдено, m/z : 328.1770 $[M-H]^+$. $C_{17}H_{23}N_5O_2$. Вычислено, m/z : 329.1846.



1,3,7-триметил-8-(3-(4-метилпиперидин-1-ил)проп-1-инил)-1H-пурин-2,6(3H,7H)-дион (643k)

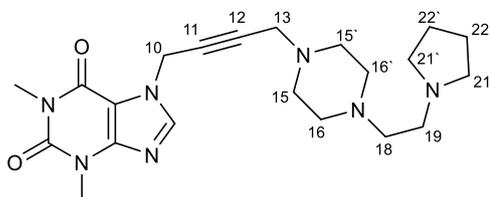
Желтый порошок. Выход 91%. Т. пл. 122.0-125.8 °C. УФ (EtOH), $\lambda_{\max}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 302 (4.27), 229 (4.45). ИК (KBr), ν , см^{-1} : 2945, 2924, 2810, 2764, 2245 ($C \equiv C$), 1707 ($C=O$), 1668 ($C=O$), 1601, 1545, 1487, 1429, 1338, 1113, 974, 744. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 4.00 (с, 3H, NMe), 3.64 (с, 2H, H-12), 3.54 (с, 3H, NMe), 3.38 (с, 3H, NMe), 2.93 (д, 2H, eq H-15, 15', $J = 11.3$), 2.32 (д.д, 2H, axH-15, 15', $J = 11.3, 12.8$), 1.68 (д, 2H, eqH-14, 14', $J = 11.6$), 1.26-1.39 (м, 3H, ax H-14, 14', H-16), 0.93 (д, 3H, CH_3 -17, $J = 5.91$). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 154.7 (C-6), 151.4 (C-2), 147.5 (C-4), 135.3 (C-8), 107.5 (C-5), 94.0 (C-10), 73.1 (C-11), 52.7 (C-14, C-14'), 47.8 (C-12), 34.0 (C-15, C-15'), 33.1 (NMe), 30.0 (C-16), 29.7 (NMe), 27.9 (NMe), 21.7 (C-

17). Найдено, %: С 61.52, Н 6.85, N 20.82. $C_{17}H_{23}N_5O_2$. Вычислено, %: С 61.99, Н 7.04, N 21.26. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 328(16), 233 (17), 232 (100), 231 (43), 112 (20), 98 (56), 67 (21), 55 (16), 42 (21), 41 (18). Найдено, m/z : 328.1762 $[M-H]^+$. $C_{17}H_{23}N_5O_2$. Вычислено, m/z : 329.1846.



8-(3-(азокан-1-ил)проп-1-инил)-1,3,7-триметил-1H-пурин-2,6(3H,7H)-дион (643I)

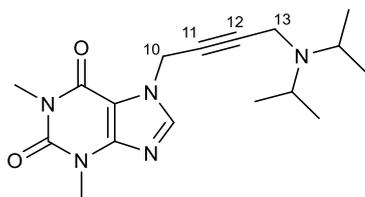
Желтый порошок. Выход 98%. Т. пл. 166.1-167.6°C. УФ (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg\epsilon$): 302 (3.95), 229 (4.12). ИК (KBr), ν , см^{-1} : 2918, 2854, 2798, 2226 ($C\equiv C$), 1699 ($C=O$), 1670 ($C=O$), 1601, 1543, 1481, 1425, 1333, 1221, 1043, 750, 534. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 3.97 (с, 3H, NMe), 3.64 (с, 2H, H-12), 3.52 (с, 3H, NMe), 3.36 (с, 3H, NMe), 2.63 – 2.68 (м, 4H, H-14, 14'), 1.51 – 1.62 (м, 10H, H-15, 15', 16, 16', 17). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 154.7 (C-6), 151.4 (C-2), 147.5 (C-4), 135.6 (C-8), 107.4 (C-5), 96.0 (C-10), 71.8 (C-11), 53.1 (C-14, C-14'), 48.2 (C-12), 33.0 (NMe), 29.6 (NMe), 27.9 (NMe), 27.5 (C-15, C-15'), 27.4 (C-17), 25.8 (C-16, C-16'). Найдено, %: С 63.20, Н 7.27, N 20.28. $C_{18}H_{25}N_5O_2$. Вычислено, %: С 62.95, Н 7.34, N 20.39. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 343 (21), 286 (8), 272 (9), 259 (12), 233 (13), 232 (100), 231 (68), 174 (14), 112 (88), 42 (10). Найдено, m/z : 343.2006 $[M]^+$. $C_{18}H_{25}N_5O_2$. Вычислено, m/z : 343.2003.



1,3-диметил-7-(4-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперазин-1-ил)бут-2-ин-1-ил)-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (646a)

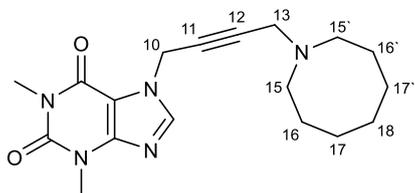
Белое аморфное соединение. Выход 74%. Т. пл. не определяется. УФ (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg\epsilon$): 206 (4.34), 274 (3.87). ИК (KBr), ν , см^{-1} : 2945, 2808, 1707 ($C=O$), 1664 ($C=O$), 1605, 1547, 1454, 1377, 1227, 1157, 1140, 1024, 1011, 760, 748. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 7.80 (с, 1H, H-8), 5.15 (т, 2H, H-10, $J = 1.7$), 3.56 (с, 3H, NMe), 3.37 (с, 3H, NMe), 3.32 (т, 2H, H-13, $J = 1.9$), 2.49 – 2.71 (м, 16H, H-15, 15', 16, 16', 18, 19, 21, 21'), 1.76 – 1.84 (м, 4H, H-22, 22'). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 155.1 (C-6), 151.5 (C-2), 148.7 (C-4), 140.4 (C-8), 106.6 (C-5), 83.1 (C-11), 76.6 (C-12), 56.7 (C-18), 54.4 (C-21, C-21'), 53.3 (C-19), 53.2 (C-16, C-16'), 51.9 (C-15, C-15'), 46.9 (C-13), 36.7 (C-10), 29.7 (NMe), 27.8 (NMe), 23.2 (C-22, C-22'). Найдено, %: С 58.51, Н 7.40, N 22.21. $C_{21}H_{31}N_7O_2$. Вычислено, %: С 61.00, Н 7.56, N 23.71. Масс-

спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 413 (1), 127 (4), 85 (5), 84 (100), 70 (4), 56 (7), 55 (5), 42 (12), 41 (4), 28 (3).
Найдено, m/z : 413.2532 $[M]^+$. $C_{21}H_{31}N_7O_2$. Вычислено, m/z : 413.2534.



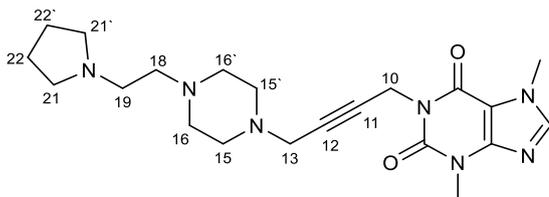
7-(4-(диизопропиламино)бут-2-ин-1-ил)-1,3-диметил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (646b)

Белый порошок. Выход 98%. Т. пл. 62.7-65.3°C. УФ (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 206 (4.43), 274 (3.95). ИК (KBr), ν , см^{-1} : 3117, 2966, 2935, 2875, 1711 (C=O), 1666 (C=O), 1603, 1547, 1481, 1433, 1379, 1228, 1178, 1026, 744. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 7.77 (с, 1H, H-8), 5.07 (т, 2H, H-10, $J = 1.8$), 3.50 (с, 3H, NMe), 3.39 (т, 2H, H-13, $J = 1.9$), 3.31 (с, 3H, NMe), 3.08 (септ, 2H, $2 \times \text{CH}$ ($i\text{-Pr}$), $J = 6.5$), 1.00 (д, 12H, $4 \times \text{Me}$ ($i\text{-Pr}$), $J = 6.6$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 154.9 (C-6), 151.3 (C-2), 148.6 (C-4), 140.2 (C-8), 106.4 (C-5), 87.6 (C-11), 74.1 (C-12), 48.3 ($2 \times \text{CH}$, $i\text{-Pr}$), 36.9 (C-10), 34.0 (C-13), 29.5 (NMe), 27.7 (NMe), 20.3 ($4 \times \text{Me}$, $i\text{-Pr}$).
Найдено, %: С 61.68, Н 7.77, N 21.21. $C_{17}H_{25}N_5O_2$. Вычислено, %: С 61.61, Н 7.60, N, 21.13.
Масс-спектр, m/z : ($I_{\text{отн.}}$, %): 331 (8), 317 (22), 316 (100), 232 (19), 231 (21), 152 (29), 138 (36), 94 (26), 43 (26), 41 (17). Найдено, m/z : 331.2000 $[M]^+$. $C_{17}H_{25}N_5O_2$. Вычислено, m/z : 331.2003.



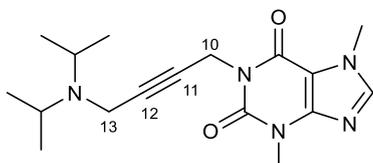
7-(4-(азокан-1-ил)бут-2-ин-1-ил)-1,3-диметил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (646c)

Желтый порошок. Выход 84%. Т. пл. 46.9°C (с разл.). УФ (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 206 (4.40), 274 (3.91). ИК (KBr), ν , см^{-1} : 3435, 3115, 2922, 2850, 1709 (C=O), 1666 (C=O), 1603, 1547, 1477, 1433, 1377, 1327, 1227, 1024, 744. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 7.85 (с, 1H, H-8), 5.15 (т, 2H, H-10, $J = 1.7$), 3.57 (с, 3H, NMe), 3.40 (т, 2H, H-13, $J = 1.9$), 3.38 (с, 3H, NMe), 2.56 – 2.61 (м, 4H, H-15, 15'), 1.51 – 1.60 (м, 10H, H-16, 16', 17, 17', 18). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 155.1 (C-6), 151.5 (C-2), 148.8 (C-4), 140.3 (C-8), 106.6 (C-5), 95.4 (C-11), 74.7 (C-12), 53.1 (C-15, C-15'), 47.6 (C-13), 36.9 (C-10), 29.7 (NMe), 27.8 (NMe), 27.4 (C-16, C-16'), 27.3 (C-18), 25.8 (C-17, C-17'). Найдено, %: С 62.65, Н 7.27, N 19.31. $C_{18}H_{25}N_5O_2$.
Вычислено, %: С 62.95, Н 7.34, N 20.39. Масс-спектр, m/z : ($I_{\text{отн.}}$, %): 342 (18), 231 (24), 180 (37), 164 (63), 163 (37), 150 (100), 112 (56), 55 (28), 42 (34), 41 (33). Найдено, m/z : 342.1922 $[M-H]^+$.
 $C_{18}H_{25}N_5O_2$. Вычислено, m/z : 343.2003.



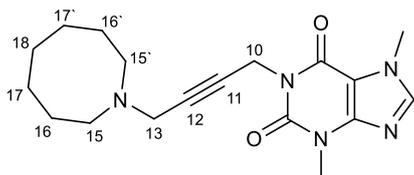
3,7-диметил-1-(4-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперазин-1-ил)бут-2-ин-1-ил)-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (647a)

Оранжевое аморфное соединение. Выход 54%. Т. пл. не определяется. УФ (EtOH), $\lambda_{\max}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 204 (4.37), 274 (3.90). ИК (KBr), ν , см^{-1} : 3113, 2945, 2810, 1711 (C=O), 1666 (C=O), 1603, 1549, 1485, 1456, 1317, 1234, 1136, 1009, 760, 748. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 7.47 (с, 1H, H-8), 4.72 (т, 2H, H-10, $J = 1.8$), 3.92 (с, 3H, NMe), 3.51 (с, 3H, NMe), 3.17 (т, 2H, H-13, $J = 1.8$), 2.42-2.59 (м, 16H, H-15, 15', 16, 16', 18, 19, 21, 21'), 1.68-1.73 (м, 4H, H-22, 22'). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 154.1 (C-6), 150.6 (C-2), 148.8 (C-4), 141.5 (C-8), 107.3 (C-5), 79.6 (C-11), 77.0 (C-12), 57.2 (C-18), 54.3 (C-21, C-21'), 53.4 (C-19), 53.2 (C-16, C-16'), 51.8 (C-15, C-15'), 46.9 (C-13), 33.4 (NMe), 30.5 (C-10), 29.6 (NMe), 23.1 (C-22, C-22'). Найдено, %: C 54.83, H 7.18, N 20.69. $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_2$. Вычислено, %: C 61.00, H 7.56; N 23.71. Масс-спектр, m/z : ($I_{\text{отн.}}$, %): 413 (24), 330 (18), 329 (100), 317 (8), 316 (8), 231 (13), 180 (7), 149 (34), 106 (6), 84 (31). Найдено, m/z : 413.2532 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 413.2534.



1-(4-(диизопропиламино)бут-2-ин-1-ил)-3,7-диметил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (647b)

Белый порошок. Выход 90%. Т. пл. 46.5°C (с разл.). УФ (EtOH), $\lambda_{\max}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 206 (4.38), 274 (3.95). ИК (KBr), ν , см^{-1} : 3115, 2968, 1711 (C=O), 1668 (C=O), 1603, 1549, 1485, 1456, 1369, 1321, 1234, 1186, 1136, 949, 762. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 7.48 (с, 1H, H-8), 4.68 (т, 2H, H-10, $J = 1.9$), 3.91 (с, 3H, NMe), 3.49 (с, 3H, NMe), 3.34 (т, 2H, H-13, $J = 1.9$), 3.13 (септ, 2H, 2×CH (*i*-Pr), $J = 6.5$), 1.00 (д, 12H, 4×Me (*i*-Pr), $J = 6.5$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 154.1 (C-6), 150.6 (C-2), 148.7 (C-4), 141.4 (C-8), 107.2 (C-5), 80.2 (C-11), 78.4 (C-12), 48.4 (2×CH, *i*-Pr), 34.1 (C-13), 33.4 (NMe), 30.6 (C-10), 29.5 (NMe), 20.1 (4×Me, *i*-Pr). Найдено, %: C 60.13, H 7.27, N 20.48. $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: C 61.61, H 7.60, N 21.13. Масс-спектр, m/z : ($I_{\text{отн.}}$, %): 331 (11), 317 (20), 316 (95), 274 (5), 232 (16), 231 (100), 229 (3), 181 (4), 136 (3), 94 (3). Найдено, m/z : 331.2006 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 331.2003.



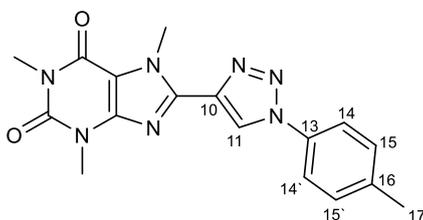
1-(4-(азокан-1-ил)бут-2-ин-1-ил)-3,7-диметил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (647с)

Желтый порошок. Выход 83%. Т. пл. 77.5°C (с разл.). УФ (EtOH), $\lambda_{\max}/\text{нм}$ (lgε): 206 (4.37), 274 (3.95). ИК (KBr), ν , см^{-1} : 3115, 2920, 2850, 1711 (C=O), 1666 (C=O), 1603, 1549, 1454, 1369, 1319, 1234, 1136, 949, 760, 748. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 7.47 (с, 1H, H-8), 4.70 (т, 2H, H-10, $J = 1.8$), 3.91 (с, 3H, NMe), 3.49 (с, 3H, NMe), 3.22 (т, 2H, H-13, $J = 1.8$), 2.46 – 2.53 (м, 4H, H-15, 15'), 1.40 – 1.53 (м, 10H, H-16, 16', 17, 17', 18). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 154.1 (C-6), 150.6 (C-2), 148.7 (C-4), 141.4 (C-8), 107.3 (C-5), 78.8 (C-11), 78.0 (C-12), 52.8 (C-15, C-15'), 47.5 (C-13), 33.4 (NMe), 30.5 (C-10), 29.5 (NMe), 27.3 (C-16, C-16'), 27.2 (C-18), 25.8 (C-17, C-17'). Найдено, %: C 62.31, H 7.28, N 19.46. $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: C 62.95, H 7.34, N 20.39. Масс-спектр, m/z : ($I_{\text{отн.}}$, %): 343 (26), 231 (80), 150 (40), 112 (100), 107 (21), 67 (28), 55 (32), 42 (48), 41 (40), 18 (32). Найдено, m/z : 343.2002 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 343.2003.

Синтез 8-(1,2,3-триазол-4-ил)замещенных производных кофеина. Общая методика

К раствору 300 мг (1.4 ммоль) 8-этинилкофеина **641** в MeCN добавляют CuI 26 мг (10 моль%), 837 мкЛ DIPEA (4.8 ммоль) и соответствующий азид **648a-h** (1.4 ммоль). Смесь продувают аргоном и закрытую систему нагревают при 50°C в течение 24 ч. Далее упаривают растворитель и обрабатывают остаток 30 мл H_2O с последующей экстракцией CHCl_3 (3 × 15 мл). Органические фракции объединяют, сушат над MgSO_4 , отфильтровывают и удаляют растворитель при пониженном давлении. Продукты очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: хлороформ – этанол, 100:0 → 95:5).

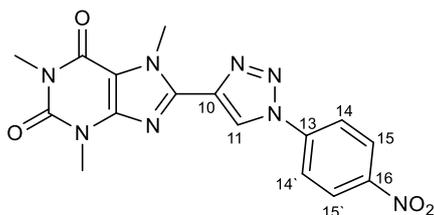
Реакцию 8-этинилкофеина **641** с азидом **646f** проводили в запаянной ампуле при 90°C в течение 24 ч.



1,3,7-триметил-8-(1-(*n*-толил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (649а)

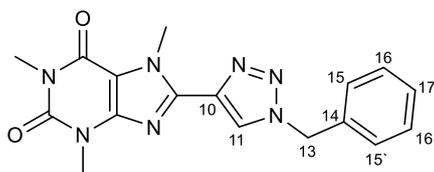
Желтый порошок. Выход 84%. Т. пл. 265.4°C (с разл.). УФ (EtOH), $\lambda_{\max}/\text{нм}$ (lgε): 203 (4.45), 304 (4.38). ИК (KBr), ν , см^{-1} : 3444, 3165, 3082, 2955, 1701 (C=O), 1655 (C=O), 1547, 1516, 1444, 1406, 1281, 1041, 978, 822, 748. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 8.57 (с,

1H, H-11), 7.65 (д, 2H, H-14, 14', $J = 8.4$), 7.33 (д, 2H, H-15, 15', $J = 8.4$), 4.45 (с, 3H, NMe), 3.56 (с, 3H, NMe), 3.38 (с, 3H, NMe), 2.41 (с, 3H, Me-17). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 155.1 (C-6), 151.5 (C-2), 148.0 (C-4), 142.5 (C-10), 139.6 (C-8), 139.6 (C-16), 133.8 (C-13), 130.3 (C-14, C-14'), 122.8 (C-11), 120.3 (C-15, C-15'), 108.3 (C-5), 34.3 (NMe), 29.6 (NMe), 27.9 (NMe), 21.0 (C-17). Найдено, %: С 56.70, Н 4.76, N 27.49. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_2$. Вычислено, %: С 58.11, Н 4.88; N 27.90. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 351 (71), 331 (20), 324 (22), 323 (100), 322 (44), 308 (32), 232 (20), 91 (17), 82 (29), 67 (39). Найдено, m/z : 351.1441 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 351.1438.



1,3,7-триметил-8-(1-(4-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (649b)

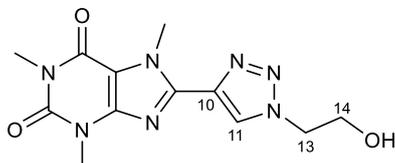
Оранжевый порошок. Выход 70%. Т. пл. 290.1-291.4°C. УФ (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 222 (4.23), 305 (4.18). ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3446, 3145, 3095, 2955, 1705 (C=O), 1666 (C=O), 1595, 1545, 1525, 1448, 1344, 1286, 1024, 854, 748. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 8.72 (с, 1H, H-11), 8.46 (д, 2H, H-15, 15', $J = 9.0$), 8.06 (д, 2H, H-14, 14', $J = 9.0$), 4.50 (с, 3H, NMe), 3.59 (с, 3H, NMe), 3.42 (с, 3H, NMe). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 155.2 (C-6), 151.5 (C-2), 148.0 (C-16), 147.5 (C-4), 141.7 (C-10), 140.6 (C-13), 140.3 (C-8), 125.6 (C-15, C-15'), 122.8 (C-11), 120.7 (C-14, C-14'), 108.6 (C-5), 34.4 (NMe), 29.6 (NMe), 27.9 (NMe). Найдено, %: С 48.60, Н 3.45, N 28.31. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: С 50.26, Н 3.69, N 29.31. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 382 (100), 354 (45), 308 (44), 307 (19), 85 (28), 83 (44), 82 (42), 67 (69), 47 (16), 42 (22). Найдено, m/z : 382.1132 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_8\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 382.1133.



8-(1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,3,7-триметил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (649c)

Белый порошок. Выход 65%. Т. пл. 243.1-248.2°C. УФ (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 202 (4.40), 231 (4.38), 300 (4.34). ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3442, 3140, 2953, 1705 (C=O), 1666 (C=O), 1545, 1441, 1288, 1049, 744. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 8.06 (с, 1H, H-11), 7.29 – 7.40 (м, 5H, Ph), 5.58 (с, 2H, H-13), 4.41 (с, 3H, NMe), 3.51 (с, 3H, NMe), 3.37 (с, 3H, NMe). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 155.2 (C-6), 151.5 (C-2), 148.0 (C-4), 142.7 (C-10), 139.3 (C-8), 133.3 (C-14), 129.2 (C-15, C-15'), 129.1 (C-17), 128.3 (C-16, C-16'), 124.8 (C-11), 108.2 (C-5), 54.4

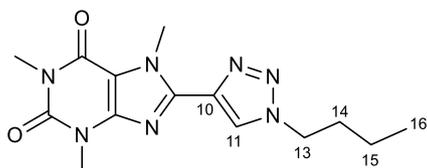
(C-13), 34.3 (NMe), 29.6 (NMe), 27.9 (NMe). Найдено, %: С 57.95, Н 4.88, N 27.15. $C_{17}H_{17}N_7O_2$. Вычислено, %: С 58.11, Н 4.88, N 27.90. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 351 (41), 322 (59), 91 (100), 69 (53), 67 (61), 57 (58), 55 (55), 43 (82), 41 (69), 18 (54). Найдено, m/z : 351.1439 $[M]^+$. $C_{17}H_{17}N_7O_2$. Вычислено, m/z : 351.1438.



8-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,3,7-триметил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (649d)

Белый порошок. Выход 38%. Т. пл. 232.0°C (с разл.). УФ (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($I_{\text{гс}}$): 206 (4.21), 230 (4.29), 299 (4.23). ИК (KBr), ν , см^{-1} : 3433 (OH), 3142, 2955, 1705 (C=O), 1668 (C=O), 1545, 1443, 1063, 1039, 744. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 8.34 (с, 1H, H-11), 4.53 (т, 2H, H-13, $J = 5.0$), 4.36 (с, 3H, NMe), 3.99 (т, 2H, H-14, $J = 5.0$), 3.52 (с, 3H, NMe), 3.35 (с, 3H, NMe), 2.63 (уш.с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 155.1 (C-6), 151.5 (C-2), 147.9 (C-4), 142.9 (C-10), 138.5 (C-8), 126.3 (C-11), 108.2 (C-5), 60.4 (C-14), 52.8 (C-13), 34.2 (NMe), 29.5 (NMe), 27.9 (NMe). Найдено, %: С 47.86, Н 5.21, N 27.64. $C_{12}H_{15}N_7O_3$. Вычислено, %: С 47.21, Н 4.95; N 32.12. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 305 (100), 246 (27), 194 (52), 82 (22), 67 (57), 45 (39), 43 (22), 42 (24), 31 (43), 18 (25). Найдено, m/z : 305.1234 $[M]^+$. $C_{12}H_{15}N_7O_3$. Вычислено, m/z : 305.1231.

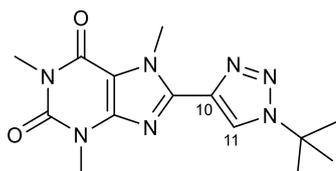
Рентгеноструктурные данные: пространственная группа $R\bar{3}cn$, a 14.420(2), b 27.125(4), c 6.9712(9) Å, V 2726.7(6) Å³, Z 8, $d_{\text{выч.}}$ 1.487 г/см³, $\mu(\text{MoK}\alpha)$ 0.112 мм⁻¹, $F(000)$ 1280, (θ 2.66 – 25.13°, полнота 98,9%). Размер образца 1.00 × 0.20 × 0.01 мм³. Трансмиссия 0.7507 – 0.9281, 31114 измеренных отражений в диапазоне преломления $-17 \leq h \leq 17$, $-32 \leq k \leq 32$, $-5 \leq l \leq 8$, 2416 независимых (R_{int} 0.0432), 205 параметров, R_1 0.0721 (для 1686 наблюдаемых $I > 2\sigma(I)$), wR_2 0.211 (все данные), GOOF 1.087, наибольшая разница между пиком и отверстием 0.507 и -0.482 еА⁻³.



8-(1-бутил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,3,7-триметил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (649e)

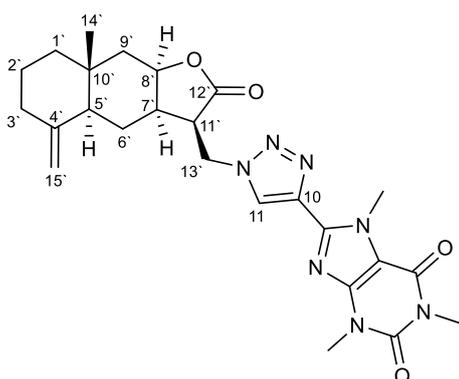
Белый порошок. Выход 74%. Т. пл. 240.7-241.9°C. УФ (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($I_{\text{гс}}$): 230 (4.28), 300 (4.24). ИК (KBr), ν , см^{-1} : 3444, 3144, 2958, 2874, 1707 (C=O), 1666 (C=O), 1547, 1443, 1288, 1047, 995, 744. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 8.14 (с, 1H, H-11), 4.42 (т, 2H,

H-13, $J = 7.1$), 4.41 (с, 3H, NMe), 3.54 (с, 3H, NMe), 3.38 (с, 3H, NMe), 1.93 (пент, 2H, H-14, $J = 7.4$), 1.37 (секс, 2H, H-15, $J = 7.5$), 0.95 (т, 3H, H-16, $J = 7.3$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 155.1 (C-6), 151.5 (C-2), 148.0 (C-4), 142.8 (C-10), 139.2 (C-8), 124.7 (C-11), 108.1 (C-5), 50.2 (C-13), 34.2 (NMe), 31.9 (C-14), 29.5 (NMe), 27.8 (NMe), 19.5 (C-15), 13.3 (C-16). Найдено, %: С 52.38, Н 5.77, N 30.39. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_2$. Вычислено, %: С 52.99, Н 6.03, N 30.90. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 317 (100), 252 (21), 247 (23), 246 (31), 112 (26), 69 (21), 67 (31), 55 (23), 43 (21), 41 (35). Найдено, m/z : 317.1601 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 317.1595.



8-(1-(*трет*-бутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,3,7-триметил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (649f)

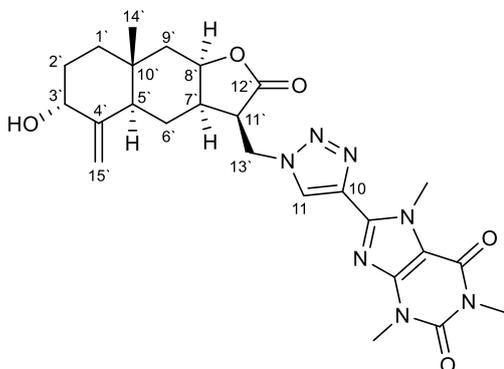
Белый порошок. Выход 69%. Т. пл. 252.2°C (с разл.). УФ (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 207 (4.21), 230 (4.33), 299 (4.28). ИК (KBr), ν , см^{-1} : 3142, 2953, 1705 (C=O), 1670 (C=O), 1545, 1443, 1373, 1277, 1047, 744. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 8.21 (с, 1H, H-11), 4.41 (с, 3H, NMe), 3.54 (с, 3H, NMe), 3.36 (с, 3H, NMe), 1.71 (с, 9H, *t*-Bu). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 155.1 (C-6), 151.5 (C-2), 148.0 (C-4), 143.1 (C-10), 138.6 (C-8), 122.3 (C-11), 108.1 (C-5), 60.2 (C, *t*-Bu), 34.2 (NMe), 29.8 (3×Me, *t*-Bu), 29.5 (NMe), 27.8 (NMe). Найдено, %: С 52.72, Н 6.06, N 28.47. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_2$. Вычислено, %: С 52.99, Н 6.03, N 30.90. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 317 (100), 274 (14), 272 (15), 261 (28), 247 (15), 233 (25), 232 (17), 221 (13), 67 (13), 57 (12). Найдено, m/z : 317.1598 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 317.1595.



1,3,7-триметил-8-(1-(((3*R*,8*aR*)-8*a*-метил-5-метилеилен-2-оксододекагидронафто[2,3-*b*]фуран-3-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (649g)

Белый порошок. Выход 72%. Т. пл. 154.5-155.7°C. УФ (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 230 (4.34), 300 (4.30). ИК (KBr), ν , см^{-1} : 3454, 3140, 2929, 1768 (C=O), 1705 (C=O), 1660 (C=O), 1545, 1443, 1344, 1281, 1217, 1163, 1045, 980, 748. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 8.33 (с, 1H, H-11), 4.80 (д.д, 1H, H-13', $J = 5.3, 14.4$), 4.77 (с, 1H, H-15'), 4.71 (д.д, 1H, H-13', $J = 8.6$,

14.2), 4.53-4.56 (м, 1H, H-8'), 4.47 (с, 1H, H-15'), 4.37 (с, 3H, NMe), 3.53 (с, 3H, NMe), 3.40 (д.д.д, 1H, H-11', $J = 3.5, 5.2, 9.0$), 3.35 (с, 3H, NMe), 2.65 (д.д.д, 1H, H-7', $J = 5.2, 10.9, 12.6$), 2.31 (д, 1H, H-3', $J = 13.1$), 2.17 (д, H-9', $J = 15.4$), 1.90-1.99 (м, 1H, H-3'), 1.78-1.86 (м, 2H, H-5', 6'), 1.50-1.60 (м, 3H, H-1', 2', 2'), 1.47 (д.д, 1H, H-9', $J = 3.9, 15.7$), 1.18-1.30 (м, 2H, H-1', 6'), 0.79 (с, 3H, Me-14'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 175.1 (C-12'), 155.1 (C-6), 151.4 (C-2), 148.6 (C-4'), 147.9 (C-4), 142.3 (C-10), 139.4 (C-8), 125.7 (C-11), 108.2 (C-15'), 106.6 (C-5), 78.4 (C-8'), 48.0 (C-11'), 46.1 (C-7'), 46.0 (C-13'), 41.9 (C-3'), 41.0 (C-9'), 38.8 (C-5'), 36.5 (C-1'), 34.5 (C-10'), 34.2 (NMe), 29.5 (NMe), 27.8 (NMe), 22.4 (C-2'), 20.9 (C-6'), 17.6 (C-14'). Найдено, %: C 57.85, H 5.92, N 18.84. $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_4$. Вычислено, %: C 60.84, H 6.33, N 19.87. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 493 (13), 261 (98), 232 (36), 190 (37), 85 (100), 83 (39), 79 (31), 67 (25), 47 (26), 35 (58). Найдено, m/z : 493.2436 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 493.2432.



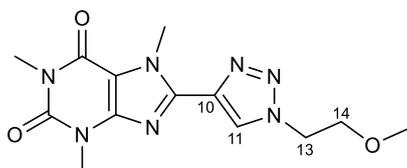
8-(1-(((3R,8aR)-6-гидрокси-8a-метил-5-метилен-2-оксодекагидронафто[2,3-b]фуран-3-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,3,7-триметил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (649h)

Белый порошок. Выход 58%. Т. пл. 174.1°C (с разл.). УФ (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($I_{\text{гс}}$): 230 (4.39), 300 (4.34). ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3502, 3118, 2928, 1770 (C=O), 1697 (C=O), 1660 (C=O), 1545, 1444, 1286, 1223, 1169, 1036, 987, 760, 748. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 8.39 (с, 1H, H-11), 4.95 (с, 1H, H-15'), 4.78 (д.д, 1H, H-13', $J = 5.2, 14.6$), 4.67 (д.д, 1H, H-13', $J = 8.9, 14.6$), 4.58 (с, 1H, H-15'), 4.50 – 4.55 (м, 1H, H-8'), 4.34 (с, 3H, NMe), 4.21-4.25 (м, 1H, H-3), 3.51 (с, 3H, NMe), 3.38 (д.д.д, 1H, H-11', $J = 3.5, 5.2, 9.0$), 3.33 (с, 3H, NMe), 2.62 (д.д.д, 1H, H-7', $J = 5.9, 10.1, 12.4$), 2.35 (д, 1H, H-5', $J = 11.6$), 2.13 (д.д, H-9', $J = 1.4, 15.8$), 1.61 – 1.79 (м, 4H, H-1', 2×H-2', H-6'), 1.51 (д.д, 1H, H-9', $J = 4.1, 15.8$), 1.13 – 1.29 (м, 2H, H-1', H-6'), 0.74 (с, 3H, Me-14'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 175.2 (C-12'), 155.1 (C-6), 151.4 (C-2), 149.9 (C-4'), 147.8 (C-4), 142.5 (C-10), 139.0 (C-8), 125.9 (C-11), 109.4 (C-15'), 108.2 (C-5), 78.5 (C-8'), 72.5 (C-3'), 47.9 (C-11'), 45.9 (C-13'), 40.6 (C-9'), 40.0 (C-7'), 38.7 (C-5'), 35.4 (C-1'), 34.3 (C-10'), 34.2 (NMe), 29.5 (NMe), 28.7 (C-2'), 27.8 (NMe), 20.4 (C-6'), 16.8 (C-14'). Найдено, %: C 53.74, H 5.56, N 17.46. $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_5$. Вычислено, %: C 58.93, H 6.13, N 19.24. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %):

509 (1), 271 (16), 270 (100), 269 (10), 252 (5), 251 (3), 244 (3), 180 (4), 179 (5), 135 (4). Найдено, m/z : 509.2383 $[M]^+$. $C_{25}H_{31}N_7O_5$. Вычислено, m/z : 509.2381.

Синтез метилового эфира С-8-триазолилзамещенного производного кофеина **649d**

К раствору 100 мг 1,2,3-триазола **649d** (0.23 ммоль) в 10 мл DMF добавляют NaH (10 мг [60% в минеральном масле]), перемешивают в течение 5 мин и прибавляют 16 мкл MeI (0.26 ммоль), выдерживая при 25°C в течение 3 ч. Далее реакционную смесь переносят на чашу Петри для удаления растворителя. Продукт очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: хлороформ) без стандартной обработки реакционной смеси.

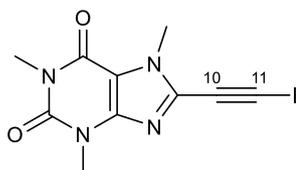


8-(1-(2-метоксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,3,7-триметил-1H-пурин-2,6(3H,7H)-дион (**650**)

Белый порошок. Выход 83%. Т. пл. 209.1-212.5°C. УФ (EtOH), λ_{max}/nm ($lg\epsilon$): 231 (4.27), 299 (4.24). ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3144, 3003, 2933, 2837, 1705 (C=O), 1666 (C=O), 1547, 1444, 1120, 1012, 744. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 8.27 (с, 1H, H-11), 4.60 (т, 2H, H-13, $J = 4.9$), 4.41 (с, 3H, NMe), 3.79 (т, 2H, H-14, $J = 4.9$), 3.57 (с, 3H, NMe), 3.39 (с, 3H, OMe), 3.36 (с, 3H, NMe). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 155.2 (C-6), 151.6 (C-2), 148.1 (C-4), 143.0 (C-10), 139.2 (C-8), 126.0 (C-11), 108.2 (C-5), 70.3 (C-14), 59.0 (OMe), 50.5 (C-13), 34.2 (NMe), 29.6 (NMe), 27.8 (NMe). Найдено, %: C 50.22, H 5.48, N 29.51. $C_{13}H_{17}N_7O_3$. Вычислено, %: C 48.90, H 5.37, N 30.71. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 319 (100), 276 (38), 249 (16), 246 (26), 221 (10), 219 (11), 218 (11), 189 (9), 67 (13), 45 (11). Найдено, m/z : 319.1385 $[M]^+$. $C_{13}H_{17}N_7O_3$. Вычислено, m/z : 319.1387.

Синтез 8-(иодэтинил)кофеина

К раствору 300 мг 8-этинилкофеина **641** (1.4 ммоль) в 30 мл MeCN добавляют 341 мг N-иодсукцинимид (1.5 ммоль) и 118 мкл AcOH (2.1 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 3 ч. Далее смесь охлаждают на ледяной бане, выпавший осадок отфильтровывают и промывают охлажденным MeCN (15 мл). Продукт сушат в эксикаторе над P_2O_5 .



8-(иодэтинил)-1,3,7-триметил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (653)

Кремевый порошок. Выход 77%. Т. пл. не определяется (с разл.). УФ (EtOH), $\lambda_{\max}/\text{нм}$ ($I_{\text{гс}}$): 226 (4.34), 310 (4.37). ИК (KBr), ν , см^{-1} : 2949, 2166 (C≡C), 1707 (C=O), 1664 (C=O), 1597, 1543, 1479, 1417, 1377, 1336, 1284, 1219, 1039, 980, 744. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$), δ , м.д. (J , Гц): 3.92 (с, 3H, NMe), 3.44 (с, 3H, NMe), 3.29 (с, 3H, NMe). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$), δ , м.д.: 154.6 (C-6), 151.3 (C-2), 146.9 (C-4), 135.2 (C-8), 107.4 (C-5), 81.5 (C-10), 33.0 (NMe), 29.5 (NMe), 27.8 (NMe), 23.5 (C-11). Найдено, %: C 36.10, H 2.57, N 16.22, I 36.44. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_4\text{O}_2\text{I}$. Вычислено, %: C 34.90, H 2.64, N 16.28, I 36.88. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 344 (100), 343 (9), 259 (10), 244 (4), 218 (7), 91 (5), 82 (15), 81 (3), 67 (17), 18 (7). Найдено, m/z : 343.9768 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_4\text{O}_2\text{I}$. Вычислено, m/z : 343.9765.

Синтез 5-иодзамещенных 1,2,3-триазолов. Общая методика

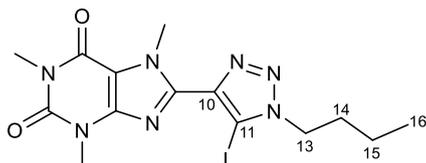
Метод А. К суспензии 8-этинилкофеина **641** 100 мг (0.46 ммоль) в 10 мл H_2O добавляют Bu_4NI 186 мг (0.50 ммоль), CuI 9 мг (10 моль%), $n\text{-BuN}_3$ **648e** 50 мг (0.50 ммоль), DIPEA 96 мкЛ (0.55 ммоль) и Selectfluor 195 мг (0.55 ммоль). Смесь перемешивают при 30°C в течение 5 ч с доступом атмосферного кислорода. Далее добавляют 10 мл H_2O и экстрагируют CHCl_3 (3×10 мл). Органические фракции объединяют, сушат над MgSO_4 , отфильтровывают и удаляют растворитель при пониженном давлении. Продукт очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: хлороформ – этанол, 100:0 → 99:1). Выход продукта **649e** составил 20%.

Метод В. К раствору 8-этинилкофеина **641** 100 мг (0.46 ммоль) в 10 мл THF добавляют CuI 131 мг (0.69 ммоль), DIPEA 120 мкЛ (0.69 ммоль), соответствующий азид **648d-e** (0.50 ммоль) и N-бромсукцинимид 122 мг (0.69 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 24 ч под аргоном. Далее отфильтровывают осадок, промывая THF (15 мл), и удаляют растворитель. Полученный остаток разбавляют 15 мл H_2O и экстрагируют CHCl_3 (3×10 мл). Органические фракции объединяют, сушат над MgSO_4 , отфильтровывают и удаляют растворитель при пониженном давлении. Продукты очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: хлороформ – этанол, 100:0 → 97:3). Выход продуктов **649e** и **649d** составил 24% и 12%, соответственно.

Метод С. К раствору 8-этинилкофеина **641** 100 мг (0.46 ммоль) в 10 мл THF добавляют CuI 131 мг (0.69 ммоль), DIPEA 120 мкЛ (0.69 ммоль), 2-азидоэтанол **648d** 44 мг (0.50 ммоль) и N-хлорсукцинимид 92 мг (0.69 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 24 ч под

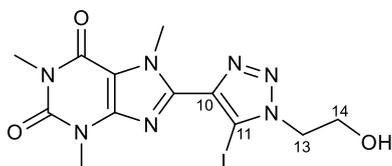
аргоном. Далее отфильтровывают осадок, промывая THF (15 мл), и удаляют растворитель. Полученный остаток разбавляют 15 мл H₂O и экстрагируют CHCl₃ (3 × 10 мл). Органические фракции объединяют, сушат над MgSO₄, отфильтровывают и удаляют растворитель при пониженном давлении. Продукт очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: хлороформ – этанол, 100:0 → 97:3).

Метод D. К суспензии 8-(иодэтинил)кофеина **653** 150 мг (0.44 ммоль) в 10 мл THF добавляют CuI 8 мг (10 моль%), DIPEA 265 мкЛ (1.5 ммоль) и соответствующий азид **648d-e** (0.48 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 24 ч под аргоном. Удаляют растворитель, остаток разбавляют 10 мл H₂O и экстрагируют CHCl₃ (3 × 10 мл). Органические фракции объединяют, сушат над MgSO₄, отфильтровывают и удаляют растворитель при пониженном давлении. Продукты очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: хлороформ – этанол, 100:0 → 95:5). Выход продуктов **641** и **649d** составил 42% и 29%, соответственно.



8-(1-бутил-5-иод-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,3,7-триметил-1H-пурин-2,6(3H,7H)-дион (651)

Белый порошок. Выход 18% ^[A], 28% ^[B], 30% ^[D]. Т. пл. 229.8°C (с разл.). УФ (EtOH), λ_{max}/нм (lgε): 215 (4.04), 303 (3.89). ИК (KBr), ν, см⁻¹: 2956, 2931, 2872, 1703 (C=O), 1664 (C=O), 1545, 1448, 1290, 1267, 1039, 1009, 758, 744. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃ + CD₃OD), δ, м.д. (J, Гц): 4.44 (т, 2H, H-13, J = 7.3), 4.25 (с, 3H, NMe), 3.57 (с, 3H, NMe), 3.36 (с, 3H, NMe), 1.88 (пент, 2H, H-14, J = 7.4), 1.36 (секст, 2H, H-15, J = 7.4), 0.93 (т, 3H, H-16, J = 7.4). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃ + CD₃OD), δ, м.д.: 155.3 (C-6), 151.5 (C-2), 147.6 (C-4), 142.1 (C-10), 140.8 (C-8), 108.2 (C-5), 81.6 (C-11), 50.8 (C-13), 34.1 (NMe), 31.5 (C-14), 29.6 (NMe), 27.8 (NMe), 19.4 (C-15), 13.2 (C-16). Найдено, %: С 38.25, Н 4.54, N 22.44, I 28.89. C₁₄H₁₈N₇O₂I. Вычислено, %: С 37.94, Н 4.09, N 22.12, I 28.63. Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 443 (73), 289 (18), 288 (100), 246 (21), 245 (19), 232 (51), 175 (22), 106 (20), 67 (19), 29 (17). Найдено, m/z: 443.0560 [M]⁺. C₁₄H₁₈N₇O₂I. Вычислено, m/z: 443.0561.



8-(1-(2-гидроксиэтил)-5-иод-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,3,7-триметил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (652)

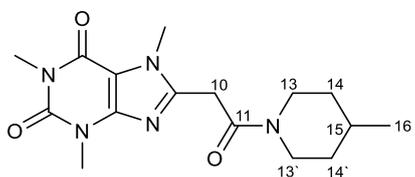
Белый порошок. Выход 18% ^[B], 35% ^[C], 42% ^[D]. Т. пл. 240.0-240.3°C. УФ (EtOH), $\lambda_{\max}/\text{нм}$ (lgε): 215 (4.41), 301 (4.26). ИК (KBr), ν , см^{-1} : 3496, 2949, 1703 (C=O), 1664 (C=O), 1545, 1454, 1294, 1227, 1057, 746. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃ + CD₃OD), δ , м.д. (*J*, Гц): 4.56 (т, 2H, H-13, *J* = 5.4), 4.22 (с, 3H, NMe), 4.05 (т, 2H, H-14, *J* = 5.4), 3.56 (с, 3H, NMe), 3.35 (с, 3H, NMe). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃ + CD₃OD), δ , м.д.: 155.2 (C-6), 151.5 (C-2), 147.5 (C-4), 141.9 (C-10), 140.7 (C-8), 108.2 (C-5), 83.0 (C-11), 60.2 (C-14), 53.0 (C-13), 34.1 (NMe), 29.6 (NMe), 27.8 (NMe). Найдено, %: С 35.76, Н 3.01, N 22.57, I 29.31. C₁₂H₁₄N₇O₃I. Вычислено, %: С 33.43, Н 3.27, N 22.74, I 29.43. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 431 (20), 277 (18), 276 (100), 246 (29), 245 (43), 232 (36), 219 (21), 175 (28), 162 (24), 106 (31). Найдено, *m/z*: 431.0193 [M]⁺. C₁₂H₁₄N₇O₃I. Вычислено, *m/z*: 431.0197.

Реакция кросс-сочетания 5-иод-1,2,3-триазилилзамещенного производного кофеина **652** с триметилсилилацетиленом **639**

В предварительно прокаленную и остуженную в токе аргона колбу загружают 5-иод-1,2,3-триазол **652** 100 мг (0.23 ммоль), Pd(PPh₃)₄ 3 мг (1 моль%), CuI 2 мг (5 моль%), добавляют 5 мл DMF [THF], NEt₃ 48 мкл (0.35 ммоль) и триметилсилилацетилен **639** 49 мкл (0.35 ммоль). Закрытую систему нагревают при 70°C в течение 2.5 ч [50°C в течение 18 ч]. Далее удаляют растворитель и остаток хроматографируют на силикагеле (элюент: хлороформ – этанол, 100:0 → 99:1). Выход 5-Н-1,2,3-триазола **649d** 97%.

Синтез С-8-ацетамидного производного кофеина **654**

Смесь 100 мг 8-(иодэтинил)кофеина **653** (0.29 ммоль), 38 мкл 4-метилпиперидина **642k** (0.32 ммоль) и 80 мг K₂CO₃ (0.58 ммоль) в 10 мл MeCN перемешивают в течение 4 ч при 25°C. Далее отфильтровывают осадок, промывая MeCN (5 мл), и удаляют растворитель при пониженном давлении. Выделение продукта осуществлялось с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: хлороформ – этанол, 100:0 → 97:3).



1,3,7-триметил-8-(2-(4-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-пурин-2,6(3H,7H)-дион (**654**)

Красный порошок. Выход 25%. Т. пл. 148.7-154.3°C. УФ (EtOH), $\lambda_{\max}/\text{нм}$ (lgε): 208 (4.52), 276 (4.04). ИК (KBr), ν , см^{-1} : 2997, 2951, 2928, 2860, 1701 (C=O), 1662 (C=O), 1651 (C=O), 1632, 1547, 1454, 1292, 1232, 1039, 980, 748. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 4.49 (уш.д, 1H, eqH-13', *J* = 13.3), 4.00 (уш.д, 1H, eqH-13, *J* = 13.6), 3.94 (с, 3H, NMe), 3.86 (AB-система, 2×д, 2H, H-10, *J* = 15.8), 3.52 (с, 3H, NMe), 3.37 (с, 3H, NMe), 3.08 (т.д, 1H, axH-13, *J* =

2.0, 13.0), 2.58 (т.д, 1H, ахН-13`, $J = 2.0, 13.0$), 1.71 (уш.д, 1H, eqН-14, $J = 13.6$), 1.66 (уш.д, 1H, eqН-14`, $J = 13.0$), 1.57 – 1.63 (м, 1H, Н-15), 1.08 (д.д.д.д, 2H, ахН-14, 14`, $J = 4.3, 12.6, 17.0, 24.4$), 0.93 (д, 3H, Н-16, $J = 6.4$). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 164.4 (C=O), 155.1 (C-6), 151.5 (C-2), 148.0 (C-8), 147.5 (C-4), 108.0 (C-5), 46.4 (C-13), 42.5 (C-13`), 34.4 (C-14), 33.5 (C-14`), 33.2 (C-10), 32.3 (NMe), 30.8 (C-15), 29.5 (NMe), 27.8 (NMe), 21.5 (C-16). Найдено, %: C 57.59, H 6.84, N 20.37. $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3$. Вычислено, %: C 57.64, H 6.95, N 21.01. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 333 (99), 280 (27), 234 (47), 208 (53), 207 (49), 126 (100), 98 (67), 83 (31), 67 (26), 55 (58). Найдено, m/z : 333.1791 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 333.1795.

Выводы и заключение

1. Реакцией аза-Михаэля 8-(аминоалкиламино)кофеинов и 8-(аминопиперазин-1-ил)кофеина с метиленлактонами эудесманового типа синтезированы гибридные соединения, содержащие фрагменты ксантинов и сесквитерпеновых лактонов, соединенных пиперазиновым, этилендиаминовым или гексаметилендиаминовым линкером.

2. Проведено систематическое исследование реакции каталитического аминирования 8-бромкофеина гидрохлоридами эфиров аминокислот. Показано, что реакция протекает с высоким выходом в присутствии каталитической системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{XantPhos}$ и Cs_2CO_3 в качестве основания в толуоле в условиях микроволновой активации.

3. Предложен эффективный синтетический метод получения 8-этинилкофеина, включающий реакцию кросс-сочетания 8-бромкофеина с триметилсилилацетиленом и последующее десилилирование. Показано селективное образование 8-(иодэтинил)кофеина при действии N-иодсукцинимиды в среде $\text{AcOH} / \text{MeCN}$.

4. Изучена реакция аминотетирования 8-этинилкофеина, 1-(проп-2-инил)теобромина и 7-(проп-2-инил)теофиллина с формальдегидом и вторичными аминами в присутствии солей меди. Показано, что превращение успешно протекает в условиях катализа водным ацетатом меди (II). Синтезирован широкий круг замещенных по атому азота производных 8-[3-(амино)проп-1-инил]-1,3,7-триметил-3,7-дигидро-1*H*-пурин-2,6-дионов, 1-[4-(амино)бут-2-инил]-3,7-диметил-3,7-дигидро-1*H*-пурин-2,6-дионов и 7-[4-(амино)бут-2-инил]-1,3-диметил-3,7-дигидро-1*H*-пурин-2,6-дионов.

5. Осуществлен региоселективный синтез 8-[алкил(арил)-1,2,3-триазол-4-ил]-1,3,7-триметил-1*H*-пурин-2,6-дионов на основе CuAAC-реакции 8-этинилкофеина с азидами. Предложены эффективные условия реакции, включающие использование иодида меди (I) и диизопропилэтиламина в ацетонитриле. Предложены методики получения 8-[1-алкил-5-иод-1,2,3-триазол-4-ил]-1,3,7-триметил-1*H*-пурин-2,6-дионов на основе мультикомпонентной реакции 8-этинилкофеина с азидами в присутствии окислителей (предпочтительно N-хлорсукцинимиды) или по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения 8-(иодэтинил)кофеина с азидами. Показано, что выход целевых 8-[1-алкил-5-иод-1,2,3-триазол-4-ил]-1,3,7-триметил-1*H*-пурин-2,6-дионов существенно зависит от природы азида.

6. Изучение антихолинэстеразной активности синтезированных C-8-замещенных 1,3,7-триметилксантинов и 4-(амино)бут-2-инилзамещенных диметилксантинов показало, что наибольшей активностью обладают аминопропаргильные производные ксантинов и эффект значительно зависит от природы заместителя при атоме азота боковой цепи. В ряду 8-(аминопропаргил)-1,3,7-триметилксантинов, 1-[4-(амино)бут-2-инил]диметилксантинов и 7-[4-(амино)бут-2-инил]диметилксантинов обнаружены соединения, ингибирующие

ацетилхолинэстеразу в наномолярных концентрациях. Выявлена антибактериальная активность аминокислотных производных ксантинов в отношении штаммов *Staphylococcus aureus* и *Bacillus cereus*. Зафиксирован эффект подавления пленкообразования в отношении культур условно-патогенных бактерий.

Список литературы

1. Alandini N., Buzzetti L., Favi G., Schulte T., Candish L., Collins K.D., Melchiorre P. Amide Synthesis by Nickel/Photoredox-Catalyzed Direct Carbamoylation of (Hetero)Aryl Bromides // *Angew. Chem.* – 2020. – V. 59. – N. 13. – P. 5248-5253.
2. Lee S.C., Li L.Y., Tsai Z.N., Lee Y.H., Tsao Y.T., Huang P.G., Cheng C.K., Lin H.B., Chen T.W., Yang C.H., Chiu C.C., Liao H.H. Aromatization as an Impetus to Harness Ketones for Metallaphotoredox-Catalyzed Benzoylation/Benzylation of (Hetero)arenes // *Org. Lett.* – 2022. – V. 24. – N. 1. – P. 85-89.
3. Pezzetta C., Bonifazi D., Davidson R.W.M. Enantioselective Synthesis of N-Benzylic Heterocycles: A Nickel and Photoredox Dual Catalysis Approach // *Org. Lett.* – 2019. – V. 21. – N. 22. – P. 8957-8961.
4. Santos M.S., Cybularczyk-Cecotka M., König B., Giedyk M. Minisci C–H Alkylation of Heteroarenes Enabled by Dual Photoredox/Bromide Catalysis in Micellar Solutions** // *Chem. Eur. J.* – 2020. – V. 26. – N. 66. – P. 15323-15329.
5. Abdiaj I., Bottecchia C., Alcazar J., Noël T. Visible-Light-Induced Trifluoromethylation of Highly Functionalized Arenes and Heteroarenes in Continuous Flow // *Synthesis.* – 2017. – V. 49. – N. 22. – P. 4978-4985.
6. DiRocco D.A., Dykstra K., Krska S., Vachal P., Conway D. V., Tudge M. Late-stage functionalization of biologically active heterocycles through photoredox catalysis // *Angew. Chem.* – 2014. – V. 53. – N. 19. – P. 4802-4806.
7. Liu S., Pan P., Fan H., Li H., Wang W., Zhang Y. Photocatalytic C-H silylation of heteroarenes by using trialkylhydrosilanes // *Chem. Sci.* – 2019. – V. 10. – N. 13. – P. 3817-3825.
8. Dong J., Xia Q., Lv X., Yan C., Song H., Liu Y., Wang Q. Photoredox-Mediated Direct Cross-Dehydrogenative Coupling of Heteroarenes and Amines: rapid-communication // *Org. Lett.* – American Chemical Society. – 2018. – V. 20. – N. 18. – P. 5661-5665.
9. Panferova L.I., Zubkov M.O., Kokorekin V.A., Levin V. V., Dilman A.D. Using the Thiyl Radical for Aliphatic Hydrogen-Atom Transfer: Thiolation of Unactivated C–H Bonds // *Angew. Chem.* – 2021. – V. 60. – N. 6. – P. 2849-2854.
10. Wimmer A., König B. N-Arylation of NH-Sulfoximines via Dual Nickel Photocatalysis // *Org. Lett.* – 2019. – V. 21. – N. 8. – P. 2740-2744.
11. Bacauanu V., Cardinal S., Yamauchi M., Kondo M., Fernández D.F., Remy R., MacMillan D.W.C. Metallaphotoredox Difluoromethylation of Aryl Bromides // *Angew. Chem.* – 2018. – V. 57. – N. 38. – P. 12543-12548.
12. Faraggi T.M., Rouget-Virbel C., Rincón J.A., Barberis M., Mateos C., García-Cerrada S., Agejas J., De Frutos O., Macmillan D.W.C. Synthesis of Enantiopure Unnatural Amino Acids

- by Metallaphotoredox Catalysis // *Org. Process Res. Dev.* – 2021. – V. 25. – N. 8. – P. 1966-1973.
13. Huang H.M., Bellotti P., Erchinger J.E., Paulisch T.O., Glorius F. Radical Carbonyl Umpolung Arylation via Dual Nickel Catalysis // *J. Am. Chem. Soc.* – 2022. – V. 144. – N. 4. – P. 1899-1909.
 14. Karakaya I., Primer D.N., Molander G.A. Photoredox Cross-Coupling: Ir/Ni Dual Catalysis for the Synthesis of Benzylic Ethers // *Org. Lett.* – 2015. – V. 17. – N. 13. – P. 3294-3297.
 15. Li G.X., Morales-Rivera C.A., Wang Y., Gao F., He G., Liu P., Chen G. Photoredox-mediated Minisci C-H alkylation of N-heteroarenes using boronic acids and hypervalent iodine // *Chem. Sci.* – 2016. – V. 7. – N. 10. – P. 6407-6412.
 16. McAtee R.C., Beatty J.W., McAtee C.C., Stephenson C.R.J. Radical Chlorodifluoromethylation: Providing a Motif for (Hetero)arene Diversification // *Org. Lett.* – 2018. – V. 20. – N. 12. – P. 3491-3495.
 17. Xue D., Jia Z.H., Zhao C.J., Zhang Y.Y., Wang C., Xiao J. Direct arylation of n-heteroarenes with aryldiazonium salts by photoredox catalysis in water // *Chem. Eur. J.* – 2014. – V. 20. – N. 10. – P. 2960-2965.
 18. Ouyang Y., Xu X.H., Qing F.L. Trifluoromethanesulfonic Anhydride as a Low-Cost and Versatile Trifluoromethylation Reagent // *Angew. Chem.* – 2018. – V. 57. – N. 23. – P. 6926-6929.
 19. McCallum T., Barriault L. Direct alkylation of heteroarenes with unactivated bromoalkanes using photoredox gold catalysis // *Chem. Sci.* – 2016. – V. 7. – N. 7. – P. 4754-4758.
 20. Xu J., Cai H., Shen J., Shen C., Wu J., Zhang P., Liu X. Photo-Induced Cross-Dehydrogenative Alkylation of Heteroarenes with Alkanes under Aerobic Conditions // *J. Org. Chem.* – 2021. – V. 86. – N. 24. – P. 17816-17832.
 21. Koeller J., Gandeepan P., Ackermann L. Visible-Light-Induced Decarboxylative C-H Adamantylation of Azoles at Ambient Temperature // *Synthesis.* – 2019. – V. 51. – N. 5. – P. 1284-1292.
 22. Corsico S., Fagnoni M., Ravelli D. Sunlight decatungstate photoinduced trifluoromethylations of (hetero)aromatics and electron-poor olefins // *Photochem. Photobiol. Sci.* – 2017. – V. 16. – N. 9. – P. 1375-1380.
 23. Zhao D., Wang W., Yang F., Lan J., Yang L., Gao G., You J. Copper-catalyzed direct arylation of heterocycles with aryl bromides: discovery of fluorescent core frameworks // *Angew. Chem.* – 2009. – V. 48. – N. 18. – P. 3296-3300.
 24. Zhao D., Wang W., Lian S., Yang F., Lan J., You J. Phosphine-free, palladium-catalyzed arylation of heterocycles through C-H bond activation with pivalic acid as a cocatalyst // *Chem.*

- Eur. J. – 2009. – V. 15. – N. 6. – P. 1337-1340.
25. Xi P., Yang F., Qin S., Zhao D., Lan J., Gao G., Hu C. Palladium(II)-Catalyzed Oxidative C - H / C - H Cross-Coupling of Heteroarenes // J. Am. Chem. Soc. – 2010. – V. 132. – N. 6. – P. 1822-1824.
 26. Rentner J., Breinbauer R. An efficient labeling strategy of drug like molecules with functionalized alkyl linkers using CH-activation // Chem. Commun. – 2012. – V. 48. – N. 83. – P. 10343-10345.
 27. Mosrin M., Knochel P. TMPZnCl•LiCl: A New Active Selective Base for the Directed Zincation of Sensitive Aromatics and Heteroaromatics // Org. Lett. – 2009. – V. 11. – N. 8. – P. 1837-1840.
 28. Min M., Kim B., Hong S. Direct C-H cross-coupling approach to heteroaryl coumarins // Org. Biomol. Chem. – 2012. – V. 10. – N. 13. – P. 2692-2698.
 29. Liu B., Guo Q., Cheng Y., Lan J., You J. Palladium-catalyzed desulfitative C-H arylation of heteroarenes with sodium sulfinates // Chem. Eur. J. – 2011. – V. 17. – N. 48. – P. 13415-13419.
 30. Liu B., Li J., Song F., You J. Palladium-catalyzed direct arylation of N-heteroarenes with arylsulfonyl hydrazides // Chem. Eur. J. – 2012. – V. 18. – N. 35. – P. 10830-10833.
 31. Yuen O.Y., So C.M., Wong W.T., Kwong F.Y. Direct oxidative C-H arylation of benzoxazoles with arylsulfonyl hydrazides promoted by palladium complexes // Synlett. – 2012. – V. 23. – N. 18. – P. 2714-2718.
 32. Yu X., Li X., Wan B. Palladium-catalyzed desulfitative arylation of azoles with arylsulfonyl hydrazides // Org. Biomol. Chem. – 2012. – V. 10. – N. 37. – P. 7479-7482.
 33. Chen R., Liu S., Liu X., Yang L., Deng G.J. Palladium-catalyzed desulfitative C-H arylation of azoles with sodium sulfinates // Org. Biomol. Chem. – 2011. – V. 9. – N. 22. – P. 7675-7679.
 34. Arsenyan P., Vasiljeva J., Domracheva I., Kanepe-Lapsa I. 8-Ethynylxanthines as promising antiproliferative agents, angiogenesis inhibitors, and calcium channel activity modulators // Chem. Heterocycl. Compd. – 2020. – V. 56. – N. 6. – P. 776-785.
 35. He Z., Luo F., Li Y., Zhu G. Copper-catalyzed direct thiolation of xanthines and related heterocycles with disulfides // Tetrahedron Lett. – 2013. – V. 54. – N. 44. – P. 5907-5910.
 36. Huang Y., Song F., Wang Z., Xi P., Wu N., Wang Z., Lan J., You J. Dehydrogenative Heck coupling of biologically relevant N-heteroarenes with alkenes: Discovery of fluorescent core frameworks // Chem. Commun. – 2012. – V. 48. – N. 23. – P. 2864-2866.
 37. Liu B., Qin X., Li K., Li X., Guo Q., Lan J., You J. A palladium/copper bimetallic catalytic system: Dramatic improvement for Suzuki-Miyaura-type direct C-H arylation of azoles with arylboronic acids // Chem. Eur. J. – 2010. – V. 16. – N. 39. – P. 11836-11839.

38. Sahnoun S., Messaoudi S., Brion J.D., Alami M. Pd/Cu-catalyzed direct alkenylation ofazole heterocycles with alkenyl halides // *Eur. J. Org. Chem.* – 2010. – N. 31. – P. 6097-6102.
39. Shi Y., Wang Z., Cheng Y., Lan J., She Z., You J. Oxygen as an oxidant in palladium/copper-cocatalyzed oxidative C-H/C-H cross-coupling between two heteroarenes // *Sci. China Chem.* – 2015. – V. 58. – N. 8. – P. 1292-1296.
40. Tian Z.Y., Lin Z.H., Zhang C.P. Pd/Cu-Catalyzed C-H/C-H Cross Coupling of (Hetero)Arenes with Azoles through Arylsulfonium Intermediates // *Org. Lett.* – 2021. – V. 23. – N. 11. – P. 4400-4405.
41. Wang Z., Li K., Zhao D., Lan J., You J. Palladium-catalyzed oxidative C-H/C-H cross-coupling of indoles and pyrroles with heteroarenes // *Angew. Chem.* – 2011. – V. 50. – N. 23. – P. 5365-5369.
42. Wang Z., Song F., Zhao Y., Huang Y., Yang L., Zhao D., Lan J., You J. Elements of regiocontrol in the direct heteroarylation of indoles/pyrroles: Synthesis of Bi- and fused polycyclic heteroarenes by twofold or tandem fourfold C-H activation // *Chem. Eur. J.* – 2012. – V. 18. – N. 52. – P. 16616-16620.
43. Bruyere D., Grigg R., Hinsley J., Hussain R.K., Korn S., De La Cierva C.O., Sridharan V., Wang J. Highly regioselective palladium/copper-catalysed cross-coupling reactions of terminal alkynes and allenes // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – V. 44. – N. 48. – P. 8669-8672.
44. Dai X.J., Engl O.D., León T., Buchwald S.L. Catalytic Asymmetric Synthesis of α -Arylpyrrolidines and Benzo-fused Nitrogen Heterocycles // *Angew. Chem.* – 2019. – V. 58. – N. 11. – P. 3407-3411.
45. Vollmann K., Müller C.E. Synthesis of 8-substituted xanthine derivatives by Suzuki cross-coupling reaction // *Heterocycles.* – 2002. – V. 57. – N. 5. – P. 871-879.
46. Ackermann L., Althammer A., Fenner S. Palladium-catalyzed direct arylations of heteroarenes with tosylates and mesylates // *Angew. Chem.* – 2009. – V. 48. – N. 1. – P. 201-204.
47. Bresser T., Monzon G., Mosrin M., Knochel P. Scaleable preparation of sensitive functionalized aromatics and heteroaromatics via directed metalation using $\text{tmpZnCl}\cdot\text{LiCl}$ // *Org. Process Res. Dev.* – 2010. – V. 14. – N. 6. – P. 1299-1303.
48. Chiong H.A., Daugulis O. Palladium-catalyzed arylation of electron-rich heterocycles with aryl chlorides // *Org. Lett.* – 2007. – V. 9. – N. 8. – P. 1449-1451.
49. Davies G.H.M., Jouffroy M., Sherafat F., Saeednia B., Howshall C., Molander G.A. Regioselective Diversification of 2,1-Borazaronaphthalenes: Unlocking Isosteric Space via C-H Activation // *J. Org. Chem.* – 2017. – V. 82. – N. 15. – P. 8072-8084.
50. Denmark S., Baird J., Regens C. Palladium-catalyzed cross-coupling of five-membered heterocyclic silanolates // *Chemtracts.* – 2010. – V. 23. – N. 2. – P. 41-46.

51. Liu B., Huang Y., Lan J., Song F., You J. Pd-catalyzed oxidative C-H/C-H cross-coupling of pyridines with heteroarenes // *Chem. Sci.* – 2013. – V. 4. – N. 5. – P. 2163-2167.
52. Malakar C.C., Schmidt D., Conrad J., Beifuss U. Double C-H activation: The palladium-catalyzed direct C-arylation of xanthenes with arenes // *Org. Lett.* – 2011. – V. 13. – N. 6. – P. 1378-1381.
53. Milner P.J., Yang Y., Buchwald S.L. In-Depth Assessment of the Palladium-Catalyzed Fluorination of Five-Membered Heteroaryl Bromides // *Organometallics.* – 2015. – V. 34. – N. 19. – P. 4775-4780.
54. Natte K., Jagadeesh R. V., He L., Rabeah J., Chen J., Taeschler C., Ellinger S., Zaragoza F., Neumann H., Brückner A., Beller M. Palladium-Catalyzed Trifluoromethylation of (Hetero)Arenes with CF₃Br // *Angew. Chem.* – 2016. – V. 55. – N. 8. – P. 2782-2786.
55. Phelan J.P., Wiles R.J., Lang S.B., Kelly C.B., Molander G.A. Rapid access to diverse, trifluoromethyl-substituted alkenes using complementary strategies // *Chem. Sci.* – 2018. – V. 9. – N. 12. – P. 3215-3220.
56. So C.M., Lau C.P., Kwong F.Y. Palladium-catalyzed direct arylation of heteroarenes with aryl mesylates // *Chem. Eur. J.* – 2011. – V. 17. – N. 3. – P. 761-765.
57. Shibahara F., Yamaguchi E., Murai T. Direct multiple C-H bond arylation reaction of heteroarenes catalyzed by cationic palladium complex bearing 1,10-phenanthroline // *Chem. Commun.* – 2010. – V. 46. – N. 14. – P. 2471-2473.
58. Wu X., See J.W.T., Xu K., Hirao H., Roger J., Hierso J.C., Zhou J. A general palladium-catalyzed method for alkylation of heteroarenes using secondary and tertiary alkyl halides // *Angew. Chem.* – 2014. – V. 53. – N. 49. – P. 13573-13577.
59. Wei S., Liu B., Zhao D., Wang Z., Wu J., Lan J., You J. Pyrido[1,2-*c*][1,2,4]triazol-3-ylidene: Reactivity and its application in organocatalysis and organometallic catalysis // *Org. Biomol. Chem.* – 2009. – V. 7. – N. 20. – P. 4241-4247.
60. Zhang X., Su L., Qiu L., Fan Z., Zhang X., Lin S., Huang Q. Palladium-catalyzed C-H olefination of uracils and caffeine using molecular oxygen as the sole oxidant // *Org. Biomol. Chem.* – 2017. – V. 15. – N. 16. – P. 3499-3506.
61. Minami Y., Furuya Y., Kodama T., Hiyama T. Alkenylation of arenes using disubstituted ethynes by palladium/carboxylic acid catalysis // *Chem. Lett.* – 2018. – V. 47. – N. 5. – P. 674-677.
62. Grigg R., Elboray E.E., Aly M.F., Abbas-Temirek H.H. Exploiting adamantane as a versatile organic tecton: Multicomponent catalytic cascade reactions // *Chem. Commun.* – 2012. – V. 48. – N. 94. – P. 11504-11506.
63. Grigg R., Akkarasamiyo S., Chuanopparat N., Elboray E.E., Aly M.F., Abbas-Temirek H.H.,

- Kongkathip B., Kongkathip N. Stereoselective Pd(0) catalysed five component cascade synthesis of complex *Z,Z*-bisallylamines // *Chem. Commun.* – 2013. – V. 49. – N. 20. – P. 2007-2009.
64. Patrushev S.S., Rybalova T. V., Ivanov I.D., Vavilin V.A., Shults E.E. Synthesis of a new class of bisheterocycles via the Heck reaction of eudesmane type methylene lactones with 8-bromoxanthines // *Tetrahedron.* – 2017. – V. 73. – N. 19. – P. 2717-2726.
65. Aikawa K., Nakamura Y., Yokota Y., Toya W., Mikami K. Stable but reactive perfluoroalkylzinc reagents: Application in ligand-free copper-catalyzed perfluoroalkylation of aryl iodides // *Chem. Eur. J.* – 2015. – V. 21. – N. 1. – P. 96-100.
66. Do H.Q., Daugulis O. Copper-catalyzed arylation of heterocycle C-H bonds // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – V. 129. – N. 41. – P. 12404-12405.
67. Do H.Q., Khan R.M.K., Daugulis O. A general method for copper-catalyzed arylation of arene C-H bonds // *J. Am. Chem. Soc.* – 2008. – V. 130. – N. 45. – P. 15185-15192.
68. Do H.Q., Daugulis O. Copper-catalyzed cyanation of heterocycle carbon-hydrogen bonds // *Org. Lett.* – 2010. – V. 12. – N. 11. – P. 2517-2519.
69. Huang H.J., Lee W.C., Yap G.P.A., Ong T.G. Synthesis and characterization of amino-NHC coinage metal complexes and application for C-H activation of caffeine // *J. Organomet. Chem.* – 2014. – V. 761. – P. 64-73.
70. Kato H., Hirano K., Kurauchi D., Toriumi N., Uchiyama M. Dialkylzinc-mediated cross-coupling reactions of perfluoroalkyl and perfluoroaryl halides with aryl halides // *Chem. Eur. J.* – 2014. – V. 21. – N. 10. – P. 3895-3900.
71. Liu C., Wang Q. Arylation, Vinylation, and Alkynylation of Electron-Deficient (Hetero)arenes Using Iodonium Salts // *Org. Lett.* – 2016. – V. 18. – N. 19. – P. 5118-5121.
72. Mormino M.G., Fier P.S., Hartwig J.F. Copper-mediated perfluoroalkylation of heteroaryl bromides with (phen)CuRF // *Org. Lett.* – 2014. – V. 16. – N. 6. – P. 1744-1747.
73. Popov I., Lindeman S., Daugulis O. Copper-catalyzed arylation of 1*H*-perfluoroalkanes // *J. Am. Chem. Soc.* – 2011. – V. 133. – N. 24. – P. 9286-9289.
74. Rad M.N.S., Behrouz S., Movahedian A., Doroodmand M.M., Ghasemi Y., Rasoul-Amini S., Gandomani A.R.A., Rezaie R. Doped Nano-Sized Copper(I) Oxide (Cu₂O) on melamine-formaldehyde resin: A highly efficient heterogeneous nano catalyst for “Click” synthesis of some novel 1*H*-1,2,3-triazole derivatives having antibacterial activity // *Helv. Chim. Acta.* – 2013. – V. 96. – N. 4. – P. 688-701.
75. Qin X., Cong X., Zhao D., You J., Lan J. One-pot synthesis of benzofused heteroaryl azoles *via* tandem C-heteroatom coupling/C–H activation of azoles // *Chem. Commun.* – 2011. – V. 47. – N. 19. – P. 5611-5613.

76. Jiang W., Zhuge J., Li J., Histan G., Lin D. Direct Sulfenylation of the Purine C8-H Bond with Thiophenols // *J. Org. Chem.* – 2020. – V. 85. – N. 4. – P. 2415-2425.
77. Nakanowatari S., Müller T., Oliveira J.C.A., Ackermann L. Bifurcated Nickel-Catalyzed Functionalizations: Heteroarene C-H Activation with Allenes // *Angew. Chem.* – 2017. – V. 56. – N. 50. – P. 15891-15895.
78. Condon S., Dupré D., Lachaise I., Nédélec J.Y. Nickel catalyzed electrochemical heteroarylation of activated olefins // *Synthesis.* – 2002. – N. 12. – P. 1752-1758.
79. Gehrtz P.H., Geiger V., Schmidt T., Sršan L., Fleischer I. Cross-Coupling of Chloro(hetero)arenes with Thiolates Employing a Ni(0)-Precatalyst // *Org. Lett.* – 2019. – V. 21. – N. 1. – P. 50-55.
80. Kang K., Loud N.L., Dibenedetto T.A., Weix D.J. A General, Multimetallic Cross-Ullmann Biheteroaryl Synthesis from Heteroaryl Halides and Heteroaryl Triflates // *J. Am. Chem. Soc.* – 2021. – V. 143. – N. 51. – P. 21484-21491.
81. Tan G., He S., Huang X., Liao X., Cheng Y., You J. Cobalt-Catalyzed Oxidative C-H/C-H Cross-Coupling between Two Heteroarenes // *Angew. Chem.* – 2016. – V. 55. – N. 35. – P. 10414-10418.
82. Liao L.Y., Liu K.M., Duan X.F. Unified Protocol for Cobalt-Catalyzed Oxidative Assembly of Two Aryl Metal Reagents Using Oxygen as an Oxidant // *J. Org. Chem.* – 2015. – V. 80. – N. 20. – P. 9856-9867.
83. Dong J., Long Z., Song F., Wu N., Guo Q., Lan J., You J. Rhodium or ruthenium-catalyzed oxidative C-H/C-H cross-coupling: Direct access to extended π -conjugated systems // *Angew. Chem.* – 2013. – V. 52. – N. 2. – P. 580-584.
84. Huang J.R., Dong L., Han B., Peng C., Chen Y.C. Synthesis of aza-fused polycyclic quinolines *via* double C-H bond activation // *Chem. Eur. J.* – 2012. – V. 18. – N. 29. – P. 8896-8900.
85. Ye Y., Lee S.H., Sanford M.S. Silver-Mediated Trifluoromethylation of Arenes Using TMSCF_3 // *Org. Lett.* – 2011. – V. 13. – N. 20. – P. 5464-5467.
86. Itahara T., Seto Y. Reaction of 1,3-dimethyluracil, 1,3-dimethylthymine, and caffeine with carbon radicals // *Chem. Lett.* – 1985. – P. 1441-1442.
87. Liu K.M., Liao L.Y., Duan X.F. Iron catalyzed oxidative assembly of N-heteroaryl and aryl metal reagents using oxygen as an oxidant // *Chem. Commun.* – 2015. – V. 51. – N. 6. – P. 1124-1127.
88. Traube W. Der synthetische Aufbau der Harnsäure, des Xanthins, Theobromins, Theophyllins und Caffëins aus der Cyanessigsäure // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1900. – V. 33. – P. 3035-3049.
89. Hayallah A.M., Sandoval-Ramírez J., Reith U., Schobert U., Preiss B., Schumacher B., Daly J.W., Müller C.E. 1,8-Disubstituted xanthine derivatives: Synthesis of potent A_{2B} -selective

- adenosine receptor antagonists // *J. Med. Chem.* – 2002. – V. 45. – N. 7. – P. 1500-1510.
90. Van Der Walt M.M., Terre'Blanche G. 1,3,7-Triethyl-substituted xanthines – Possess nanomolar affinity for the adenosine A₁ receptor // *Bioorg. Med. Chem.* – 2015. – V. 23. – N. 20. – P. 6641-6649.
91. Hayallah A.M., Elgaher W.A., Salem O.I., Abdel Alim A.A.M. Design and synthesis of some new theophylline derivatives with bronchodilator and antibacterial activities // *Arch. Pharm. Res.* – 2011. – V. 34. – N. 1. – P. 3-21.
92. Basu S., Barawkar D.A., Ramdas V., Patel M., Waman Y., Panmand A., Kumar S., Thorat S., Naykodi M., Goswami A., Reddy B.S., Prasad V., Chaturvedi S., Quraishi A., Menon S., Paliwal S., Kulkarni A., Karande V., Ghosh I., Mustafa S., De S., Jain V., Banerjee E.R., Rouduri S.R., Palle V.P., Chugh A., Mookhtiar K.A. Design and synthesis of novel xanthine derivatives as potent and selective A_{2B} adenosine receptor antagonists for the treatment of chronic inflammatory airway diseases // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – V. 134. – P. 218-229.
93. Oñatibia-Astibia A., Franco R., Martínez-Pinilla E. Health benefits of methylxanthines in neurodegenerative diseases // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2017. – V. 61. – N. 6. – P. 1-44.
94. Yadav K., Yadav D., Yadav R. Xanthine: Synthetic strategy and biological activity // *Biointerface Res. Appl. Chem.* – 2022. – V. 12. – N. 6. – P. 7438-7468.
95. Kapri A., Pant S., Gupta N., Nain S. Recent Advances in the Biological Significance of Xanthine and its Derivatives: A Review // *Pharm. Chem. J.* – 2022. – V. 56. – N. 4. – P. 461-474.
96. Hu S., Nian S., Qin K., Xiao T., Li N., Qi X., Ye F., Liang G., Hu G., He J., Yu Y., Song B. Design, synthesis and inhibitory activities of 8-(substituted styrolformamido)phenyl-xanthine derivatives on monoamine oxidase B // *Chem. Pharm. Bull.* – 2012. – V. 60. – N. 3. – P. 385-390.
97. Kim S., Marshall M.A., Melman N., Kim H.S., Muller C.E., Linden J., Jacobson K.A. Structure-Activity Relationships at Human and Rat A_{2B} Adenosine Receptors of Xanthine Derivatives Substituted at the 1-, 3-, 7-, and 8-Positions // *J. Med. Chem.* – 2002. – V. 45. – N. 11. – P. 2131-2138.
98. Bansal R., Kumar G., Gandhi D., Yadav R., Young L.C., Harvey A.L. Synthesis of 8-(cyclopentyloxy)phenyl substituted xanthine derivatives as adenosine A_{2A} ligands // *Arzneimittelforschung.* – 2010. – V. 60. – N. 3. – P. 131-136.
99. Vlok N., Malan S.F., Castagnoli N., Bergh J.J., Petzer J.P. Inhibition of monoamine oxidase B by analogues of the adenosine A_{2A} receptor antagonist (*E*)-8-(3-chlorostyryl)caffeine (CSC) // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – V. 14. – N. 10. – P. 3512-3521.
100. Pretorius J., Malan S.F., Castagnoli N., Bergh J.J., Petzer J.P. Dual inhibition of monoamine

- oxidase B and antagonism of the adenosine A_{2A} receptor by (*E,E*)-8-(4-phenylbutadien-1-yl)caffeine analogues // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – V. 16. – N. 18. – P. 8676-8684.
101. Strydom B., Bergh J.J., Petzer J.P. 8-Aryl- and alkyloxycaffeine analogues as inhibitors of monoamine oxidase // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – V. 46. – N. 8. – P. 3474-3485.
102. Jasiewicz B., Sierakowska A., Wandyszewska N., Warżajtis B., Rychlewska U., Wawrzyniak R., Mrówczyńska L. Antioxidant properties of thio-caffeine derivatives: Identification of the newly synthesized 8-[(pyrrolidin-1-ylcarbonothioyl)sulfanyl]caffeine as antioxidant and highly potent cytoprotective agent // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2016. – V. 26. – N. 16. – P. 3994-3998.
103. Rad M.N.S., Maghsoudi S. Two-step three-component process for one-pot synthesis of 8-alkylmercaptocaffeine derivatives // *RSC Adv.* – 2016. – V. 6. – N. 74. – P. 70335-70342.
104. Booyesen H.P., Moraal C., Terre'Blanche G., Petzer A., Bergh J.J., Petzer J.P. Thio- and aminocaffeine analogues as inhibitors of human monoamine oxidase // *Bioorg. Med. Chem.* – 2011. – V. 19. – N. 24. – P. 7507-7518.
105. Rida S.M., Ashour F.A., El-Hawash S.A.M., El-Semary M.M., Badr M.H. Synthesis of some novel substituted purine derivatives as potential anticancer, anti-HIV-1 and antimicrobial agents // *Arch. Pharm.* – 2007. – V. 340. – N. 4. – P. 185-194.
106. Soltani Rad M.N., Behrouz S., Nekoei A.R. 8-Bromocaffeine (8-BC): A new versatile reagent for conversion of aldoximes into nitriles // *Synlett.* – 2012. – V. 23. – N. 8. – P. 1191-1198.
107. Maddox S.M., Nalbandian C.J., Smith D.E., Gustafson J.L. A practical lewis base catalyzed electrophilic chlorination of arenes and heterocycles // *Org. Lett.* – 2015. – V. 17. – N. 4. – P. 1042-1045.
108. Rogers D.A., Hopkins M.D., Rajagopal N., Varshney D., Howard H.A., Leblanc G., Lamar A.A. U.S. Food and Drug Administration-Certified Food Dyes as Organocatalysts in the Visible Light-Promoted Chlorination of Aromatics and Heteroaromatics // *ACS Omega.* – 2020. – V. 5. – N. 13. – P. 7693-7704.
109. Jasiewicz B., Sierakowska A., Jankowski W., Hoffmann M., Piorońska W., Górnicka A., Bielawska A., Bielawski K., Mrówczyńska L. Antioxidant and cytotoxic activity of new di- and polyamine caffeine analogues // *Free Radic. Res.* – 2018. – V. 52. – N. 6. – P. 724-736.
110. Lidström P., Tierney J., Wathey B., Westman J. Microwave Assisted Organic Synthesis – a Review // *Tetrahedron.* – 2001. – V. 57. – N. 589. – P. 9225-9283.
111. Seca A.M.L., Grigore A., Pinto D.C.G.A., Silva A.M.S. The genus *Inula* and their metabolites: From ethnopharmacological to medicinal uses // *J. Ethnopharmacol.* – 2014. – V. 154. – N. 2. – P. 286-310.

112. Cai H., Meng X., Li Y., Yang C., Liu Y. Growth Inhibition Effects of Isoalantolactone on K562/A02 Cells: Caspase-dependent Apoptotic Pathways, S Phase Arrest, and Downregulation of Bcr/Abl // *Phytother. Res.* – 2014. – V. 28. – N. 11. – P. 1679-1686.
113. Schomburg C., Schuehly W., Da Costa F.B., Klempnauer K.H., Schmidt T.J. Natural sesquiterpene lactones as inhibitors of Myb-dependent gene expression: Structure-activity relationships // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – V. 63. – P. 313-320.
114. Li X., Lu C., Liu S., Liu S., Su C., Xiao T., Bi Z., Sheng P., Huang M., Liu X., Wei Y., Zhao L., Miao S., Mao J., Huang K., Gao S., Liu N., Qi M., Liu T., Qin S., Wei L., Sun T., Ning W., Yang G., Zhou H., Yang C. Synthesis and discovery of a drug candidate for treatment of idiopathic pulmonary fibrosis through inhibition of TGF- β 1 pathway // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – V. 157. – P. 229-247.
115. Jia Q.Q., Wang J.C., Long J., Zhao Y., Chen S.J., Zhai J.D., Wei L.B., Zhang Q., Chen Y., Long H.B. Sesquiterpene lactones and their derivatives inhibit high glucose-induced NF- κ B activation and MCP-1 and TGF- β 1 expression in rat mesangial cells // *Molecules.* – 2013. – V. 18. – N. 10. – P. 13061-13077.
116. Ma Y.Y., Zhao D.G., Gao K. Structural investigation and biological activity of sesquiterpene lactones from the Traditional Chinese Herb *Inula racemosa* // *J. Nat. Prod.* – 2013. – V. 76. – N. 4. – P. 564-570.
117. Srivastava S.C., Mehra M.M., Trivedi G.K., Bhattacharyya S.C. Separation of Alantolides & Some Reactions of Alantolactone // *Indian J. Chem.* – 1971. – V. 9. – P. 512-514.
118. Ruiz-Castillo P., Buchwald S.L. Applications of Palladium-Catalyzed C-N Cross-Coupling Reactions // *Chem. Rev.* – 2016. – V. 116. – N. 19. – P. 12564-12649.
119. Torborg C., Beller M. Recent applications of palladium-catalyzed coupling reactions in the pharmaceutical, agrochemical, and fine chemical industries // *Adv. Synth. Catal.* – 2009. – V. 351. – N. 18. – P. 3027-3043.
120. Heravi M.M., Kheilkordi Z., Zadsirjan V., Heydari M., Malmir M. Buchwald-Hartwig reaction: An overview // *J. Organomet. Chem.* – 2018. – V. 861. – P. 17-104.
121. Forero-Cortés P.A., Haydl A.M. The 25th Anniversary of the Buchwald-Hartwig Amination: Development, Applications, and Outlook // *Org. Process Res. Dev.* – 2019. – V. 23. – N. 8. – P. 1478-1483.
122. Ullmann F. Ueber eine neue Bildungsweise von Diphenylaminderivaten // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1903. – V. 36. – N. 2. – P. 2382-2384.
123. Goldberg I. Ueber Phenylirungen bei Gegenwart von Kupfer als Katalysator // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1906. – V. 39. – N. 2. – P. 1691-1692.
124. Lundgren R.J., Stradiotto M. Addressing challenges in palladium-catalyzed cross-coupling

- reactions through ligand design // *Chem. Eur. J.* – 2012. – V. 18. – N. 32. – P. 9758-9769.
125. Surry D.S., Buchwald S.L. Dialkylbiaryl phosphines in Pd-catalyzed amination: A user's guide // *Chem. Sci.* – 2011. – V. 2. – N. 1. – P. 27-50.
126. Dorel R., Grugel C.P., Haydl A.M. The Buchwald-Hartwig Amination After 25 Years // *Angew. Chem.* – 2019. – V. 58. – N. 48. – P. 17118-17129.
127. Hartwig J.F. Evolution of a fourth generation catalyst for the amination and thioetherification of aryl halides // *Acc. Chem. Res.* – 2008. – V. 41. – N. 11. – P. 1534-1544.
128. Legraverend M. Recent advances in the synthesis of purine derivatives and their precursors // *Tetrahedron.* – 2008. – V. 64. – N. 37. – P. 8585-8603.
129. Čerňa I., Pohl R., Klepetářová B., Hocek M. Combination of the Suzuki Cross-coupling, N-Arylation, and Direct C-H Arylation Reactions // *J. Org. Chem.* – 2008. – V. 73. – N. 22. – P. 9048-9054.
130. Hocek M. Syntheses of purines bearing carbon substituents in positions 2, 6 or 8 by metal- or organometal-mediated C-C bond-forming reactions // *Eur. J. Org. Chem.* – 2003. – N. 2. – P. 245-254.
131. Hocek M., Pohl R. Regioselectivity in cross-coupling reactions of 2,6,8-trichloro-9-(tetrahydropyran-2-yl)purine: Synthesis of 2,6,8-trisubstituted purine bases // *Synthesis.* – 2004. – N. 17. – P. 2869-2876.
132. Vanda D., Jorda R., Lemrová B., Volná T., Kryštof V., McMaster C., Soral M. Synthesis of Novel N9-Substituted Purine Derivatives from Polymer Supported α -Amino Acids // *ACS Comb. Sci.* – 2015. – V. 17. – N. 7. – P. 426-432.
133. Boerema D.J., Tereshko V.A., Zhang J., Kent S.B.H. Chemical synthesis and enzymatic properties of RNase A analogues designed to enhance second-step catalytic activity // *Org. Biomol. Chem.* – 2016. – V. 14. – N. 37. – P. 8804-8814.
134. Nollet A.J.H., Hutino C.M., Pandit U.K. Unconventional nucleotide analogues – I. N₉-purinyl α -amino acids // *Tetrahedron.* – 1969. – V. 25. – N. 24. – P. 5971-5981.
135. Singh N., Malik A.H., Iyer P.K., Patra S. Diversifying the xanthine scaffold for potential phosphodiesterase 9A inhibitors: synthesis and validation // *Med. Chem. Res.* – 2021. – V. 30. – N. 6. – P. 1199-1219.
136. Reshetnikov D.V., Burova L.G., Rybalova T.V., Bondareva E.A., Patrushev S.S., Evstropov A.N., Shults E.E. Synthesis and Antibacterial Activity of Caffeine Derivatives Containing Amino-Acid Fragments // *Chem. Nat. Compd.* – 2022. – V. 58. – N. 5. – P. 908-915.
137. McGlacken G.P., Fairiamb I.J.S. Palladium-Catalysed Cross-Coupling and Related Processes: Some Interesting Observations That Have Been Exploited in Synthetic Chemistry // *Eur. J. Org. Chem.* – 2009. – N. 24. – P. 4011-4029.

138. Lu X., Olsen S.K., Capili A.D., Cisar J.S., Lima C.D., Tan D.S. Designed semisynthetic protein inhibitors of Ub/Ubl E1 activating enzymes // *J. Am. Chem. Soc.* – 2010. – V. 132. – N. 6. – P. 1748-1749.
139. Křováček M., Dvořáková H., Votruba I., Císařová I., Dvořák D. 6-Alkynylpurines bearing electronacceptor substituents: Preparation, reactivity in cycloaddition reactions and cytostatic activity // *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* – 2011. – V. 76. – N. 12. – P. 1487-1507.
140. Matheson C.J., Coxon C.R., Bayliss R., Boxall K., Carbain B., Fry A.M., Hardcastle I.R., Harnor S.J., Mas-Droux C., Newell D.R., Richards M.W., Sivaprakasam M., Turner D., Griffin R.J., Golding B.T., Cano C. 2-Arylamino-6-ethynylpurines are cysteine-targeting irreversible inhibitors of Nek2 kinase // *RSC Med. Chem.* – 2020. – V. 11. – N. 6. – P. 707-731.
141. Lauder K., Toscani A., Scalacci N., Castagnolo D. Synthesis and Reactivity of Propargylamines in Organic Chemistry // *Chem. Rev.* – 2017. – V. 117. – N. 24. – P. 14091-14200.
142. Tsakama M., Shang Y., He Y., Fan B., Wang F., Chen W., Dai X. Synthesis and optical properties of a novel sugar coated poly(*p*-phenyleneethynylene) effectively quenched by concanavalin A // *Tetrahedron Lett.* – 2016. – V. 57. – N. 16. – P. 1739-1742.
143. Pat. JP2018510918A. Xanthine-Substituted Alkynyl Carbamates / Reverse Carbamates as A_{2B} Antagonists / Thompson, Boglehall R., Guokan A.W. – 19.04.2018. – Lewis & Clark Pharmaceuticals, Inc. – 56 pp.
144. Pat. WO2016159747A1. Ethynynxanthines, preparation and use as calcium ion channel modulators / Arsenjans P., Vasiljeva J., Domracheva L., Shestakova I., Gulbe A., Kanepe-Lapsa I., Kauss V., Kalvins I. – 06.10.2016. – Latvian Institute of Organic Synthesis. – 38 pp.
145. Peshkov V.A., Pereshivko O.P., Van der Eycken E.V. A walk around the A³-coupling // *Chem. Soc. Rev.* – 2012. – V. 41. – N. 10. – P. 3790-3807.
146. Reshetnikov D.V., Ivanov I.D., Baev D.S., Rybalova T.V., Mozhaitsev E.S., Patrushev S.S., Vavilin V.A., Tolstikova T.G., Shults E.E. Design, Synthesis and Assay of Novel Methylxanthine – Alkynylmethylamine Derivatives as Acetylcholinesterase Inhibitors // *Molecules.* – 2022. – V. 27. – N. 24. – P. 1-28.
147. Pat. CN105878249A. DPP4 inhibitor and applications thereof / Jing P. – 24.08.2016. – China Pharmaceutical University. – 15 pp.
148. Ruddaraju R.R., Murugulla A.C., Kotla R., Tirumalasetty M.C.B., Wudayagiri R., Donthabakthuni S., Maroju R., Baburao K., Parasa L.S. Design, synthesis, anticancer, antimicrobial activities and molecular docking studies of theophylline containing acetylenes and theophylline containing 1,2,3-triazoles with variant nucleoside derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – V. 123. – P. 379-396.
149. Kumari S., Carmona A. V., Tiwari A.K., Trippier P.C. Amide Bond Bioisosteres: Strategies,

- Synthesis, and Successes // *J. Med. Chem.* – 2020. – V. 63. – N. 21. – P. 12290-12358.
150. Brewster R.C., Hulme A.N. Halomethyl-Triazoles for Rapid, Site-Selective Protein Modification // *Molecules.* – 2021. – V. 26. – N. 18. – P. 1-18.
151. Pat. EP2465859A1. 8-Triazolylxanthine derivatives, processes for their production and their use as adenosine receptor antagonists / Mueller C., Zimmer A., Labs S., Buchholz S., Hinz S. – 20.06.2012. – Life & Brain GmbH. – 69 pp.
152. Kacprzak K., Skiera I., Piasecka M., Paryzek Z. Alkaloids and Isoprenoids Modification by Copper(I)-Catalyzed Huisgen 1,3-Dipolar Cycloaddition (Click Chemistry): Toward New Functions and Molecular Architectures // *Chem. Rev.* – 2016. – V. 116. – N. 10. – P. 5689-5743.
153. Stavber S., Jereb M., Zupan M. Electrophilic iodination of organic compounds using elemental iodine or iodides // *Synthesis.* – 2008. – N. 10. – P. 1487-1513.
154. Arenas J.L., Crousse B. An Overview of 4- and 5-Halo-1,2,3-triazoles from Cycloaddition Reactions // *Eur. J. Org. Chem.* – 2021. – N. 18. – P. 2665-2679.
155. Gharpure S.J., Naveen S., Chavan R.S., Padmaja. Regioselective Synthesis of Halotriazoles and Their Utility in Metal Catalyzed Coupling Reactions // *Eur. J. Org. Chem.* – 2020. – N. 44. – P. 6870-6886.
156. Rai V., Sorabad G.S., Maddani M.R. Facile and direct halogenation of 1,2,3-triazoles promoted by a KX-oxone system under transition metal free conditions // *New J. Chem.* – 2021. – V. 45. – N. 8. – P. 3969-3973.
157. Barsoum D.N., Brassard C.J., Deeb J.H.A., Okashah N., Sreenath K., Simmons J.T., Zhu L. Synthesis of 5-Iodo-1,2,3-triazoles from organic azides and terminal alkynes: Ligand acceleration effect, substrate scope, and mechanistic insights // *Synthesis.* – 2013. – V. 45. – N. 17. – P. 2372-2386.
158. Li L., Li Y., Li R., Zhu A., Zhang G. A new synthetic protocol for one-pot preparations of 5-halo-1,4- disubstituted-1,2,3-triazoles // *Aust. J. Chem.* – 2011. – V. 64. – N. 10. – P. 1383-1389.
159. Brotherton W.S., Clark R.J., Zhu L. Synthesis of 5-Iodo-1,4-disubstituted-1,2,3-triazoles Mediated by in Situ Generated Copper(I) Catalyst and Electrophilic Triiodide Ion // *J. Org. Chem.* – 2012. – V. 77. – N. 15. – P. 6443-6455.
160. Li L., Xing X., Zhang C., Zhu A., Fan X., Chen C., Zhang G. Novel synthesis of 5-iodo-1,2,3-triazoles using an aqueous iodination system under air // *Tetrahedron Lett.* – 2018. – V. 59. – N. 39. – P. 3563-3566.
161. Irastorza A., Aizpurua J.M., Correa A. Correction to Triazole-Directed Pd-Catalyzed C(sp²)-H Oxygenation of Arenes and Alkenes // *Org. Lett.* – 2016. – V. 18. – N. 8. – P. 1948-1948.

162. Govdi A.I., Danilkina N.A., Ponomarev A. V., Balova I.A. 1-Iodobuta-1,3-diynes in Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition: A One-Step Route to 4-Ethynyl-5-iodo-1,2,3-triazoles // *J. Org. Chem.* – 2019. – V. 84. – N. 4. – P. 1925-1940.
163. Rajender Reddy K., Venkateshwar M., Uma Maheswari C., Santhosh Kumar P. Mild and efficient oxyiodination of alkynes and phenols with potassium iodide and *tert*-butyl hydroperoxide // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – V. 51. – N. 16. – P. 2170-2173.
164. Lin R., Lin X., Su Q., Guo B., Huang Y., Ouyang M.A., Song L., Xu H. Concise and gram-scale total synthesis of lansiumamides A and B and alatamide // *Molecules.* – 2019. – V. 24. – N. 20. – P. 1-9.
165. Yao M., Zhang J., Yang S., Liu L.E., Xiong H. Acetic Acid Promoted Direct Iodination of Terminal Alkynes with N -Iodosuccinimide: Efficient Preparation of 1-Iodoalkynes // *Synlett.* – 2020. – V. 31. – N. 11. – P. 1102-1106.
166. Deng J., Wu Y.M., Chen Q.Y. Cross-coupling reaction of iodo-1,2,3-triazoles catalyzed by palladium // *Synthesis.* – 2005. – N. 16. – P. 2730-2738.
167. Fu D., Zhang J., Cao S. Copper-mediated trifluoromethylation of 5-iodotriazole with (trifluoromethyl)trimethylsilane promoted by silver carbonate // *J. Fluor. Chem.* – 2013. – V. 156. – P. 170-176.
168. Wu W., Jiang H. Haloalkynes: A powerful and versatile building block in organic synthesis // *Acc. Chem. Res.* – 2014. – V. 47. – N. 8. – P. 2483-2504.
169. Pigulski B., Męcik P., Cichos J., Szafert S. Use of Stable Amine-Capped Polyynes in the Regioselective Synthesis of Push-Pull Thiophenes // *J. Org. Chem.* – 2017. – V. 82. – N. 3. – P. 1487-1498.
170. Allen F.H., Kennard O., Watson D.G., Brammer L., Orpen A.G., Taylor R. Tables of bond lengths determined by X-ray and neutron diffraction. Part 1. Bond lengths in organic compounds // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* – 1987. – N. 12. – P. 1-19.
171. Creary X., Anderson A., Brophy C., Crowell F., Zachary Funk Z. Method for Assigning Structure of 1,2,3-Triazoles // *J. Org. Chem.* – 2012 – V. 77. – P. 8756-8761.
172. Spek A.L. Single-crystal structure validation with the program PLATON // *J. Appl. Crystallogr.* – 2003. – V. 36. – N. 1. – P. 7-13.
173. Schepici G., Silvestro S., Bramanti P., Mazzon E. Caffeine: An overview of its beneficial effects in experimental models and clinical trials of parkinson's disease // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – V. 21. – N. 13. – P. 1-26.
174. Karadsheh N., Kussie P., Linthicum D.S. Inhibition of acetylcholinesterase by caffeine, anabasine, methyl pyrrolidine and their derivatives // *Toxicol. Lett.* – 1991. – V. 55. – N. 3. – P. 335-342.

175. Funct F., Okello E.J., Mcdougall G.J. Inhibition of acetylcholinesterase by green and white tea and their simulated intestinal metabolites // *Food Funct.* – 2012. – V. 3. – N. 6. – P. 651-661.
176. Pohanka M., Dobes P. Caffeine Inhibits Acetylcholinesterase, But Not Butyrylcholinesterase // *Int. J. Mol. Sci.* – 2013. – V. 14. – N. 5. – P. 9873-9882.
177. Janitschke D., Lauer A.A., Bachmann C.M., Grimm H.S., Hartmann T., Grimm M.O.W. Methylxanthines and neurodegenerative diseases: An update // *Nutrients.* – 2021. – V. 13. – N. 3. – P. 1-19.
178. Pohanka. M. The effects of caffeine on the cholinergic system // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2014. – V. 14. – N. 6. – P. 543-549.
179. Pohanka M. Role of Caffeine in the Age-related Neurodegenerative Diseases: A Review // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2022. – V. 22. – N. 21. – P. 2726-2735.
180. Fabiani C., Murray A.P., Corradi J., Antollini S.S. A novel pharmacological activity of caffeine in the cholinergic system // *Neuropharmacology.* – 2018. – V. 135. – P. 464-473.
181. Yelanchezian Y.M.M., Waldvogel H.J., Faull R.L.M., Kwakowsky A. Neuroprotective Effect of Caffeine in Alzheimer's Disease // *Molecules.* – 2022. – V. 27. – N. 12. – P. 1-41.
182. Lambertucci C., Marucci G., Catarzi D., Colotta V., Francucci B., Spinaci A., Varano F., Volpini R. A_{2A} Adenosine receptor antagonists and their potential in neurological disorders // *Curr. Med. Chem.* – 2022. – V. 29. – N. 28. – P. 4780-4795.
183. Müller C.E., Baqi Y., Hinz S., Namasivayam V. Medicinal chemistry of A_{2B} adenosine receptors // *Receptors.* – 2018. – V. 34. – P. 137-168.
184. Rodríguez-Franco M.I., Fernández-Bachiller M.I. 1-Benzyl-4-chloromethylpiperidine: A building block in the synthesis of compounds of pharmacological interest // *Synthesis.* – 2002. – N. 7. – P. 911-915.
185. Rodríguez-Franco M.I., Fernández-Bachiller M.I., Pérez C., Castro A., Martínez A. Design and synthesis of N-benzylpiperidine-purine derivatives as new dual inhibitors of acetyl- and butyrylcholinesterase // *Bioorg. Med. Chem.* – 2005. – V. 13. – N. 24. – P. 6795-6802.
186. Mohamed T., Osman W., Tin G., Rao P.P.N. Selective inhibition of human acetylcholinesterase by xanthine derivatives: In vitro inhibition and molecular modeling investigations // *Bioorg. Med. Chem.* – 2013. – V. 23. – N. 15. – P. 4336-4341.
187. Fabiani C., Biscussi B., Munafó J.P., Murray A.P., Corradi J., Antollini S.S. New Synthetic Caffeine Analogs as Modulators of the Cholinergic System // *Mol. Pharmacol.* – 2022. – V. 101. – N. 3. – P. 154-167.
188. Bolea I., Gella A., Unzeta M. Propargylamine-derived multitarget-directed ligands: Fighting Alzheimer's disease with monoamine oxidase inhibitors // *J. Neural Transm.* – 2013. – V. 120. – N. 6. – P. 893-902.

189. Bautista-Aguilera O.M., Samadi A., Chioua M., Nikolic K., Agbaba D., Soriano E., De Andrés L., Rodríguez-Franco M.I., Alcaro S., Ramsay R.R., Ortuso F., Yañez M., Marco-Contelles J. N-Methyl-N-((1-methyl-5-(3-(1-(2-methylbenzyl)piperidin-4-yl)propoxy)-1H-indol-2-yl)methyl)prop-2-yn-1-amine, a New Cholinesterase and Monoamine Oxidase Dual Inhibitor // *J. Med. Chem.* – 2014. – V. 57. – N. 24. – P. 10455-10463.
190. Zindo F.T., Joubert J., Malan S.F. Propargylamine as functional moiety in the design of multifunctional drugs for neurodegenerative disorders: MAO inhibition and beyond // *Future Med. Chem.* – 2015. – V. 7. – N. 5. – P. 609-629.
191. Di Pietro O., Alencar N., Esteban G., Viayna E., Szałaj N., Vázquez J., Juárez-Jiménez J., Sola I., Pérez B., Solé M., Unzeta M., Muñoz-Torrero D., Luque F.J. Design, synthesis and biological evaluation of N-methyl-N-[(1,2,3-triazol-4-yl)alkyl]propargylamines as novel monoamine oxidase B inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* – 2016. – V. 24. – N. 20. – P. 4835-4854.
192. Ramsay R.R., Tipton K.F. Assessment of enzyme inhibition: A review with examples from the development of monoamine oxidase and cholinesterase inhibitory drugs // *Molecules.* – 2017. – V. 22. – N. 7. – P. 1-46.
193. Kumar B., Kumar V., Prashar V., Saini S., Dwivedi A.R., Bajaj B., Mehta D., Parkash J., Kumar V. Dipropargyl substituted diphenylpyrimidines as dual inhibitors of monoamine oxidase and acetylcholinesterase // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019. – V. 177. – P. 221-234.
194. Mesiti F., Chavarria D., Gaspar A., Alcaro S., Borges F. The chemistry toolbox of multitarget-directed ligands for Alzheimer's disease // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019. – V. 181. – P. 1-16.
195. Do Carmo Carreiras M., Ismaili L., Marco-Contelles J. Propargylamine-derived multi-target directed ligands for Alzheimer's disease therapy // *Bioorg. Med. Chem.* – 2020. – V. 30. – N. 3. – P. 1-38.
196. Krátký M., Vu Q.A., Štěpánková Š., Maruca A., Silva T.B., Ambrož M., Pflégr V., Rocca R., Svrčková K., Alcaro S., Borges F., Vinšová J. Novel propargylamine-based inhibitors of cholinesterases and monoamine oxidases: Synthesis, biological evaluation and docking study // *Bioorg. Chem.* – 2021. – V. 116. – P. 1-16.
197. Kumar B., Dwivedi A.R., Arora T., Raj K., Prashar V., Kumar V., Singh S., Prakash J., Kumar V. Design, Synthesis, and Pharmacological Evaluation of N-Propargylated Diphenylpyrimidines as Multitarget Directed Ligands for the Treatment of Alzheimer's Disease // *ACS Chem. Neurosci.* – 2022. – V. 13. – N. 14. – P. 2122-2139.
198. Bolea I., Juárez-Jiménez J., De Los Ríos C., Chioua M., Pouplana R., Luque F.J., Unzeta M., Marco-Contelles J., Samadi A. Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of donepezil and N-[(5-(Benzyloxy)-1-methyl-1H-indol-2-yl)methyl]-N-methylprop-2-yn-1-amine

- hybrids as new multipotent cholinesterase / monoamine oxidase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease // *J. Med. Chem.* – 2011. – V. 54. – N. 24. – P. 8251-8270.
199. Bautista-Aguilera O.M., Esteban G., Bolea I., Nikolic K., Agbaba D., Moraleda I., Iriepa I., Samadi A., Soriano E., Unzeta M., Marco-Contelles J. Design, synthesis, pharmacological evaluation, QSAR analysis, molecular modeling and ADMET of novel donepezil-indolyl hybrids as multipotent cholinesterase / monoamine oxidase inhibitors for the potential treatment of Alzheimer's disease // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – V. 75. – P. 82-95.
200. Wang L., Esteban G., Ojima M., Bautista-Aguilera O.M., Inokuchi T., Moraleda I., Iriepa I., Samadi A., Youdim M.B.H., Romero A., Soriano E., Herrero R., Fernández Fernández A.P., Ricardo-Martínez-Murillo, Marco-Contelles J., Unzeta M. Donepezil + propargylamine + 8-hydroxyquinoline hybrids as new multifunctional metal-chelators, ChE and MAO inhibitors for the potential treatment of Alzheimer's disease // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – V. 80. – P. 543-561.
201. Marco-Contelles J., Unzeta M., Bolea I., Esteban G., Ramsay R.R., Romero A., Martínez-Murillo R., Carreiras M.C., Ismaili L. ASS234, as a new multi-target directed propargylamine for Alzheimer's disease therapy // *Front. Neurosci.* – 2016. – V. 10. – P. 1-7.
202. Guieu B., Lecoutey C., Legay R., Davis A., De Oliveira Santos J.S., Altomare C.D., Catto M., Rochais C., Dallemagne P. First synthesis of racemic *trans* propargylamino-donepezil, a pleiotrope agent able to both inhibit AChE and MAO-B, with potential interest against Alzheimer's disease // *Molecules.* – 2021. – V. 26. – N. 1. – P. 1-17.
203. Zdražilová P., Štěpánková Š., Komers K., Ventura K., Čegan A. Half-inhibition concentrations of new cholinesterase inhibitors // *Z. Naturforsch. C. J. Biosci.* – 2004. – V. 59. – N. 3-4. – P. 293-296.
204. Seale T.W., Abla K.A., Shamim M.T., Carney J.M., Daly J.W. 3,7-Dimethyl-1-propargylxanthine: A potent and selective in vivo antagonist of adenosine analogs // *Life Sci.* – 1988. – V. 43. – N. 21. – P. 1671-1684.
205. Kobeticova K., Nabelkova J., Durisova K., Simunkova K., Cerny R. Antifungal Activity of Methylxanthines Based on Their Properties // *Bioresources.* – 2020. – V. 15. – N. 4. – P. 8110-8120.
206. Tsirilakis K., Kim C., Vicencio A.G., Andrade C., Casadevall A., Goldman D.L. Methylxanthine inhibit fungal chitinases and exhibit antifungal activity // *Mycopathologia.* – 2012. – V. 173. – N. 2-3. – P. 83-91.
207. Sledz W., Los E., Paczek A., Rischka J., Motyka A., Zoledowska S., Piosik J., Lojkowska E. Antibacterial activity of caffeine against plant pathogenic bacteria // *Acta Biochim. Pol.* – 2015. – V. 62. – N. 3. – P. 605-612.

208. Bazzaz B.S.F., Sarabandi S., Khameneh B., Hosseinzadeh H. Effect of catechins, green tea extract and methylxanthines in combination with gentamicin against staphylococcus aureus and pseudomonas aeruginosa – Combination therapy against resistant bacteria // *J. Pharmacopuncture.* – 2016. – V. 19. – N. 4. – P. 312-318.
209. Krasnov V.P., Musiyak V.V., Vozdvizhenskaya O.A., Galegov G.A., Andronova V.L., Gruzdev D.A., Chulakov E.N., Vigorov A.Y., Ezhikova M.A., Kodess M.I., Levit G.L., Charushin V.N. N-[ω -(Purin-6-yl)aminoalkanoyl] Derivatives of Chiral Heterocyclic Amines as Promising Anti-Herpesvirus Agents // *Eur. J. Org. Chem.* – 2019. – N. 30. – P. 4811-4821.
210. McGuigan C., Hassan-Abdallah A., Srinivasan S., Wang Y., Siddiqui A., Daluge S.M., Gudmundsson K.S., Zhou H., McLean E.W., Peckham J.P., Burnette T.C., Marr H., Hazen R., Condreay L.D., Johnson L., Balzarini J. Application of phosphoramidate ProTide technology significantly improves antiviral potency of carbocyclic adenosine derivatives // *J. Med. Chem.* – 2006. – V. 49. – N. 24. – P. 7215-7226.
211. Al-Harbi R.A.K., Abdel-Rahman A.A.H. Synthesis and antiviral evaluation of α -amino acid esters bearing N⁶-benzyladenine side chain // *Acta Pol. Pharm.* – 2012. – V. 69. – N. 5. – P. 917-925.
212. Pautus S., Sehr P., Lewis J., Fortuné A., Wolkerstorfer A., Szolar O., Guilligay D., Lunardi T., Décout J.L., Cusack S. New 7-methylguanine derivatives targeting the influenza polymerase PB2 cap-binding domain // *J. Med. Chem.* – 2013. – V. 56. – N. 21. – P. 8915-8930.
213. Stavrakov G., Valcheva V., Voynikov Y., Philipova I., Atanasova M., Konstantinov S., Peikov P., Doytchinova I. Design, Synthesis, and Antimycobacterial Activity of Novel Theophylline-7-Acetic Acid Derivatives with Amino Acid Moieties // *Chem. Biol. Drug Des.* – 2016. – V. 87. – N. 3. – P. 335-341.
214. Gruzdev D.A., Musiyak V.V., Levit G.L., Krasnov V.P., Charushin V.N. Purine derivatives with antituberculosis activity // *Russ. Chem. Rev.* – 2018. – V. 87. – N. 6. – P. 604-618.
215. Krasnov V.P., Levit G.L., Musiyak V.V., Gruzdev D.A., Charushin V.N. Fragment-based approach to novel bioactive purine derivatives // *Pure Appl. Chem.* – 2020. – V. 92. – N. 8. – P. 1277-1295.
216. Sheldrick G.M. SADABS, Program for Area Detector Adsorption Correction // *Inst. Inorg. Chem.* – University of Göttingen. – Germany. – 1996.
217. Sheldrick G.M. SHELX-97 – Programs for Crystal Structure Analysis (Release 97-2) // *University of Göttingen.* – Germany. – 1998.
218. Sheldrick G.M. SHELXT – Integrated space-group and crystal-structure determination // *Acta Crystallogr. Sect. A. Found Adv.* – 2015. – V. 71. – N. 1. – P. 3-8.
219. Sheldrick G.M. Crystal structure refinement with SHELXL // *Acta Crystallogr. Sect. C. Struct.*

- Chem. – 2015. – V. 71. – N. 1. – P. 3-8.
220. Yotphan S., Beukeaw D., Reutrakul V. A convenient one-pot synthesis of N-substituted 2-aminoazole derivatives // *Synthesis*. – 2013. – V. 45. – N. 7. – P. 936-942.
221. Rybár A., Pfeleiderer W. 7-Alkyl-8-ethinyltheophylline // *Collect. Czech. Chem. Commun.* – 1987. – V. 52. – P. 2730-2734.
222. Daly J.W., Padgett W.L., Shamim M.T. Analogues of Caffeine and Theophylline: Effect of Structural Alterations on Affinity at Adenosine Receptors // *J. Med. Chem.* – 1986. – V. 29. – N. 7. – P. 1305-1308.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Исследование ингибирующей активности

Ингибирующую активность в отношении фермента AChE оценивали с использованием метода, описанного Ellman et al [1]. В работе использованы ДТНБ (5,5`-Дитиобис(2-нитробензойная кислота)), ацетилхолинэстераза (AChE, К.Ф. 3.1.1.7, тип V-S, лиофилизированный порошок, из электрического угря, 1000 ЕД) и ацетилтиохолина иодид фирмы Sigma.

В полистироловые лунки планшета добавляли 100 мкл раствора, содержащего 10 мМ Tris-HCl (pH 7.5), 0.5 мМ ДТНБ и 1.0 мкл ацетилхолинэстеразы в концентрации 6.25×10^{-3} ЕД/мл. Далее прибавляли по 2.0 мкл растворов ингибиторов в ДМСО и 2.0 мкл чистого ДМСО в качестве контроля. Инкубация осуществляется в течение 15 мин при комнатной температуре, затем в течение 5 мин при 4°C на планетарном шейкере. В последующем в каждую лунку планшета вводят 100 мкл охлажденного раствора, содержащего 10 мМ Tris-HCl (pH 7.5), 0.5 мМ ДТНБ и 1.0 мМ ацетилтиохолина иодид, приготовленный непосредственно перед добавлением. Планшет помещали в ридер (PerkinElmer 2103 Multilabel Reader) и контролировали реакцию при комнатной температуре на длине волны 405 нм. Каждый ингибитор применяли в трех концентрациях с полулогарифмическим приращением (например – 10, 30 и 100) в трех повторениях. Измерения проводились на длине волны 405 нм с интервалом 2.0 мин. Для расчетов использовали 10-е измерение (18 мин от начала реакции). Для каждой лунки первое измерение (фон) вычитали из показателя последнего, а полученные значения использовались в дальнейших расчетах. Проводилось построение кривых активности, где за 100% принимали данные без использования ингибитора. Значения использовались для построения линии тренда, от которой отсчитывалась концентрация ингибитора с активностью на уровне 50%. Определение среднего и стандартного отклонения производилось в Excel 2007 и с привлечением пакета программ для решения уравнений.

Молекулярное моделирование и динамика

Молекулярное моделирование проводили в среде визуализации Schrodinger Maestro с использованием приложений из пакета Schrodinger Small Molecule Drug Discovery Suite 2016-1 [2]. Трехмерные структуры производных были получены эмпирическим путем в приложении LigPrep с использованием силового поля OPLS3 [3]. Принимались во внимание все возможные таутомерные формы соединений, а также все ионизированные формы соединений в диапазоне $\text{pH } 7.0 \pm 2.0$. Для расчетов была выбрана рентгенодифракционная модель AChE человека с PDB ID 6O4W (разрешение 2.35 Å) [4]. Для моделирования возможного механизма ингибирования выбранной мишени проведен молекулярный докинг новых соединений в сайт связывания донепезила к AChE в приложении Glide [5]. Область поиска для расчетной функции докинга была выбрана автоматически, исходя из размера и физико-химических свойств ингибитора. Применен алгоритм докинга повышенной точности (XP) с использованием для сравнения препарата донепезила. Молекулярная структура ингибитора была получена из базы данных PubChem и обработана в приложении LigPrep. Нековалентные взаимодействия соединений в сайте связывания визуализировали с помощью Biovia Discovery Studio Client [6].

Молекулярно-динамическое моделирование было выполнено с использованием NAMD v. 2.14 [7]. Файлы топологии для лигандов были сгенерированы SwissParam [8], а моделирование выполнено с использованием силового поля CHARMM [9]. Комплексы белок-лиганд помещали в водяной куб с периодическими граничными условиями, при этом минимальное расстояние от белка до границы составляло 20 Å. Молекулы воды, находящиеся в белковом кармане и учитываемые при докинге, также вносились в моделируемые системы. Нейтрализация систем осуществлялась добавлением ионов натрия или хлора. Моделирование проводили в условиях 0.15 M NaCl. Системы были минимизированы, отождены до 310 K и уравновешены в течение 1.0 нс в ансамбле NPT с ограничением подвижности остова. Следующие симуляции были выполнены в течение 100 нс в ансамбле NVT при 310 K. Генерация системы и расчеты среднеквадратичных отклонений лиганда (RMSD) выполнены в VMD [10].

Изучение антибактериальной активности

В качестве тест-культур использованы штаммы: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 FDA 209P и *Bacillus cereus* ATCC 10702 из коллекции Федерального бюджетного учреждения науки Государственного научного центра прикладной микробиологии и биотехнологии (ФБУН ГНЦ ПМБ) г. Оболенск.

Первичный скрининг антибактериальных свойств производных **636a-h**, **637d** и **638d** проводили с дозами 500 и 250 мкг/мл. Культивирование бактерий проводили на агаровой и бульонной средах Мюллера-Хинтона в аэробных условиях при температуре 37°C. Время культивирования составляло 1-2 дня. Анализ антибактериальной активности проводили методом последовательных разведений в жидкой среде общим объемом 1.0 мл. Исследуемые соединения предварительно растворяли в 0.05 мл ДМСО и доводили до нужной концентрации 0.9% раствором NaCl и питательным бульоном. Вносимую дозу суточных культур бактерий определяли по методу McFarland и контролировали высевом на плотную питательную среду. Отсутствие признаков роста в жидкой среде контролировали путем посева на поверхность агаровой среды с последующей инкубацией в стандартных условиях. В качестве отрицательного контроля тест-культуру вводили в 1.0 мл бульона и культивировали в тех же условиях с последующим посевом на агаровую питательную среду и учетом роста бактерий.

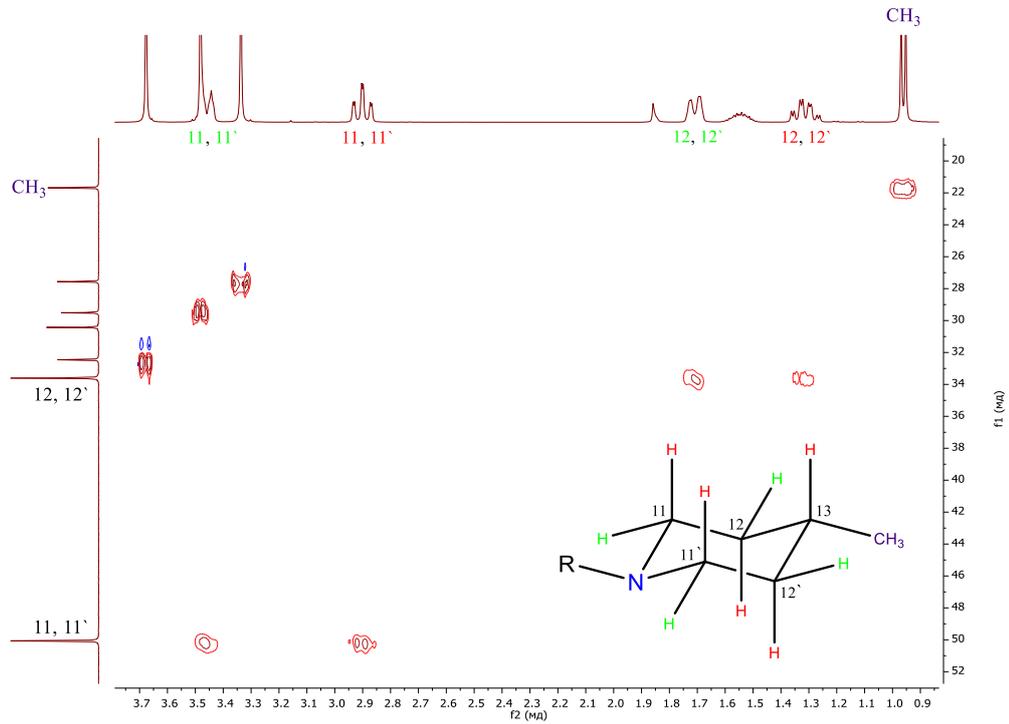
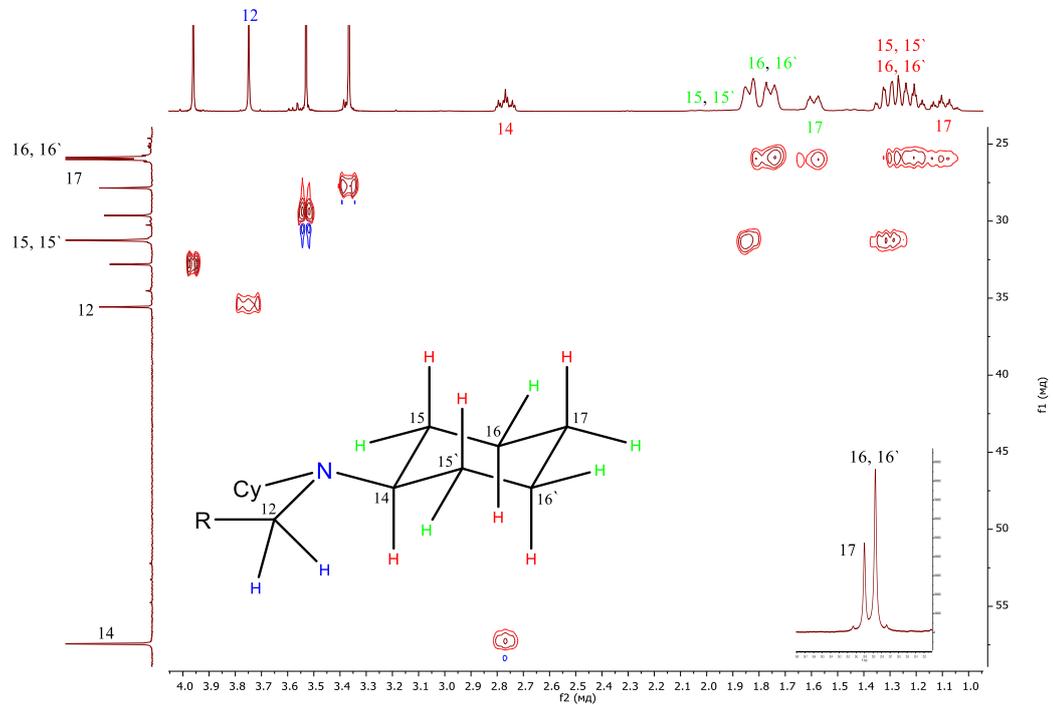
Моделирование пленкообразования проводили на ПВХ-фрагментах интубационной трубки, которые полностью погружались в жидкую питательную среду с соответствующим разведением исследуемого соединения. Далее вносилась посевная доза микроорганизма. На вторые сутки фрагмент трубки извлекали, подвергали отмывке с использованием 0.9% раствора NaCl, а затем помещали в 0.02% раствор этилендиаминтетрауксусной кислоты на 10 минут для открепления бактериальных клеток от ПВХ-фрагмента и производили высев на плотные среды [11-12]. По результатам трех повторных экспериментов рассчитаны средние значения минимальной ингибирующей концентрации (МИК) и стандартная погрешность ($M \pm SEM$).

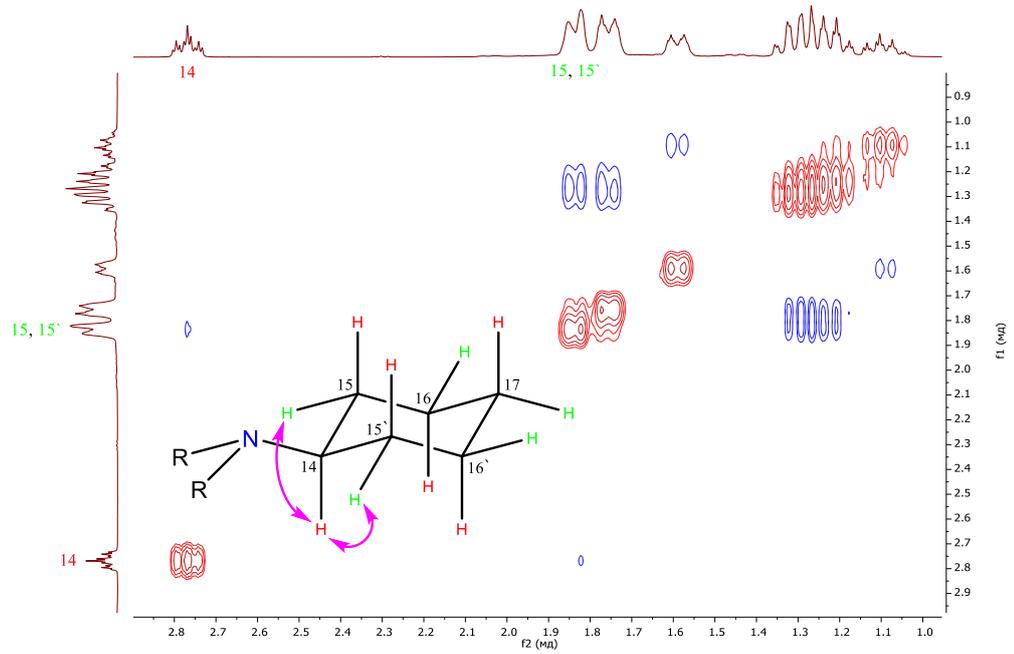
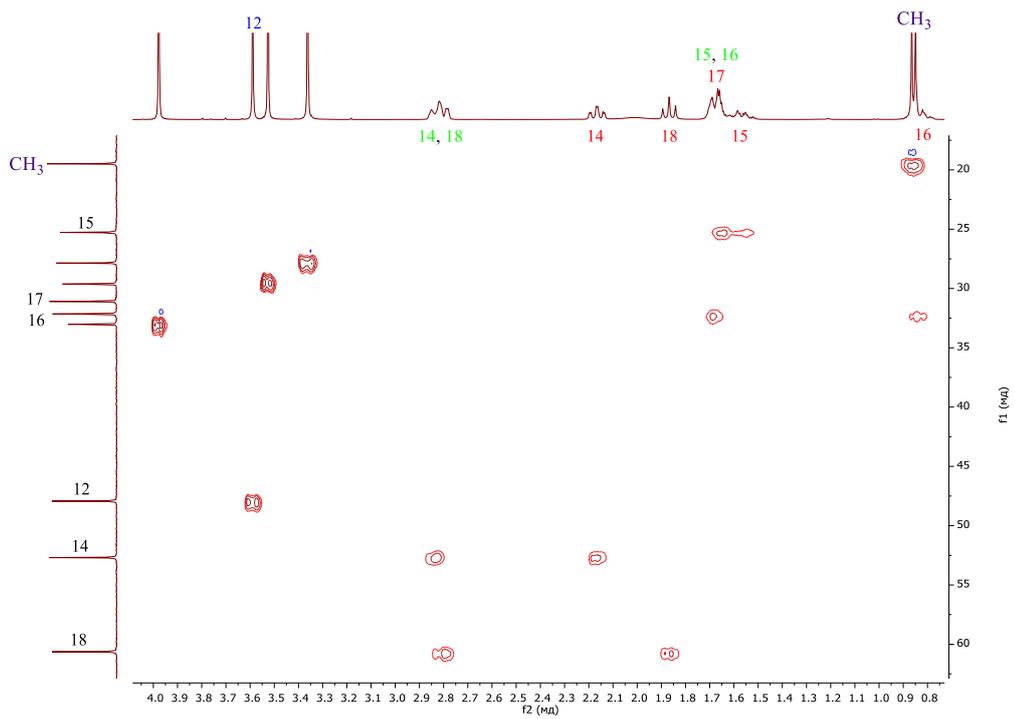
-
1. Courtney K.D., Francisco S. A new and rapid colorimetric of acetylcholinesterase determination // *Biochem. Pharmacol.* – 1961. – V. 7. – P. 88-95.
 2. Schrodinger Small Molecule Drug Discovery Suite // Schrödinger, LLC: New York, NY, USA. – 2016.
 3. Harder E., Damm W., Maple J., Wu C., Reboul M., Xiang J.Y., Wang L., Lupyán D., Dahlgren M.K., Knight J.L., Kaus J.W., Cerutti D.S., Krilov G., Jorgensen W.L., Abel R., Friesner R.A. OPLS3: A Force Field Providing Broad Coverage of Drug-like Small Molecules and Proteins // *J. Chem. Theory Comput.* – 2016. – V. 12. – N. 1. – P. 281-296.
 4. Gerlits O., Ho K.Y., Cheng X., Blumenthal D., Taylor P., Kovalevsky A., Radić Z. A new

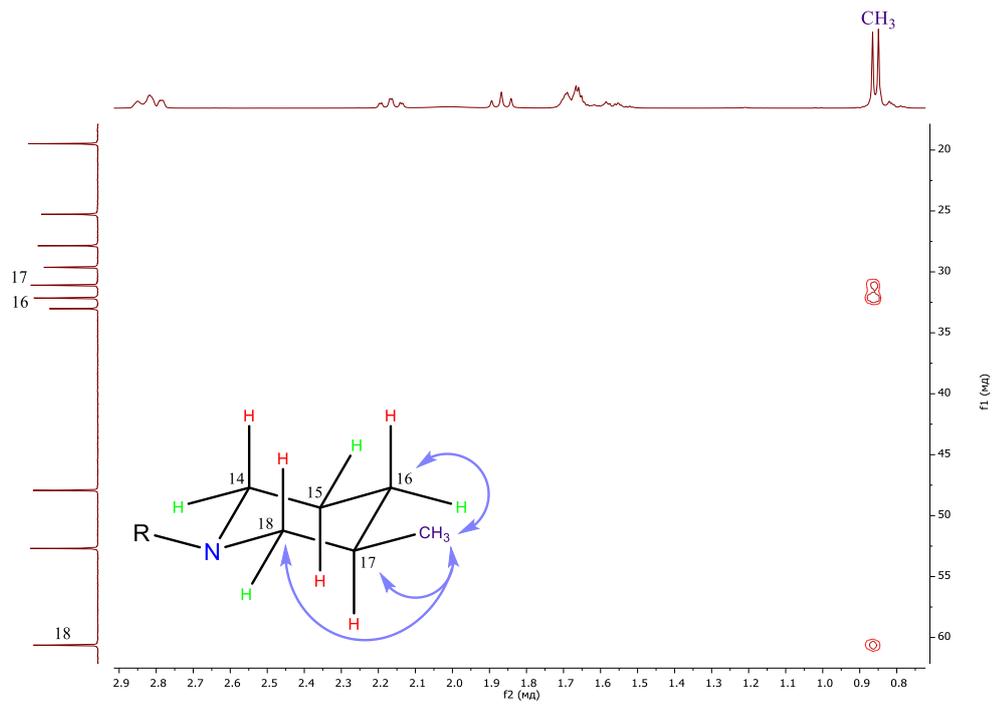
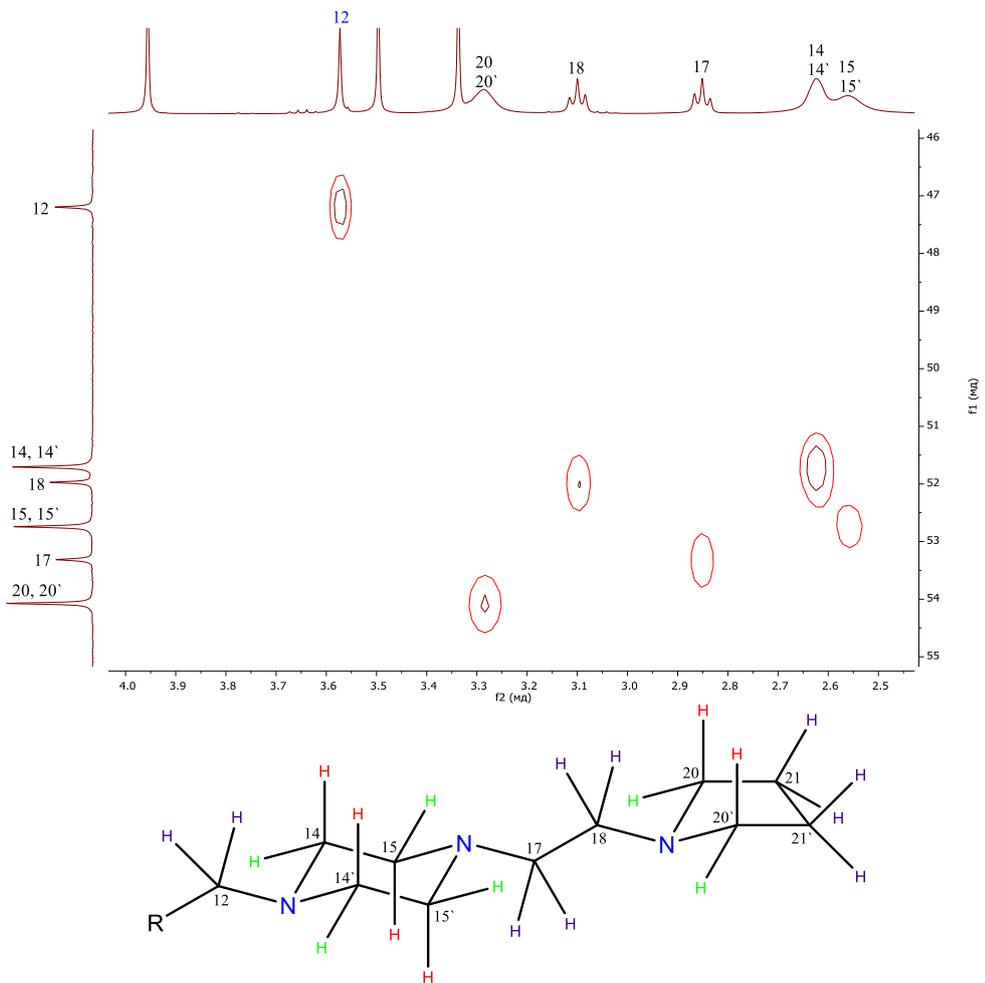
- crystal form of human acetylcholinesterase for exploratory room-temperature crystallography studies // *Chem. Biol. Interact.* – 2019. – V. 309. – P. 1-9.
5. Friesner R.A., Murphy R.B., Repasky M.P., Frye L.L., Greenwood J.R., Halgren T.A., Sanschagrin P.C., Mainz D.T. Extra precision glide: Docking and scoring incorporating a model of hydrophobic enclosure for protein-ligand complexes // *J. Med. Chem.* – 2006. – V. 49. – N. 21. – P. 6177-6196.
 6. Biovia D.S., Berman H.M., Westbrook J., Feng Z., Gilliland G., Bhat T.N., Richmond T.J. Dassault Systèmes BIOVIA, Discovery Studio Visualizer, v.17.2 // Dassault Systèmes: San Diego, CA, USA. – 2016.
 7. Phillips J.C., Hardy D.J., Maia J.D.C., Stone J.E., Ribeiro J.V., Bernardi R.C., Buch R., Fiorin G., Hénin J., Jiang W., McGreevy R., Melo M.C.R., Radak B.K., Skeel R.D., Singharoy A., Wang Y., Roux B., Aksimentiev A., Luthey-Schulten Z., Kalé L.V., Schulten K., Chipot C., Tajkhorshid E. Scalable molecular dynamics on CPU and GPU architectures with NAMD // *J. Chem. Phys.* – 2020. – V. 153. – N. 4. – P. 1-33.
 8. Zoete V., Cuendet M.A., Grosdidier A., Michielin O. SwissParam: A Fast Force Field Generation Tool for Small Organic Molecules // *J. Comput. Chem.* – 2011. – V. 32. – N. 11. – P. 2359-2368.
 9. Best R.B., Zhu X., Shim J., Lopes P.E.M., Mittal J., Feig M., MacKerell A.D. Optimization of the Additive CHARMM All-Atom Protein Force Field Targeting Improved Sampling of the Backbone ϕ , ψ and Side-Chain χ_1 and χ_2 Dihedral Angles // *J. Chem. Theory Comput.* – 2012. – V. 8. – N. 9. – P. 3257-3273.
 10. Humphrey W., Dalke A., Schulten K. VMD: Visual Molecular Dynamics // *J. Mol. Graph.* – 1996. – V. 14. – N. 1. – P. 33-38.
 11. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая // Под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К. – 2012. – 944 с.
 12. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically (CLSI standart M07) // CLSI: Wayne, PA, USA. – 2018.

Приложение 2

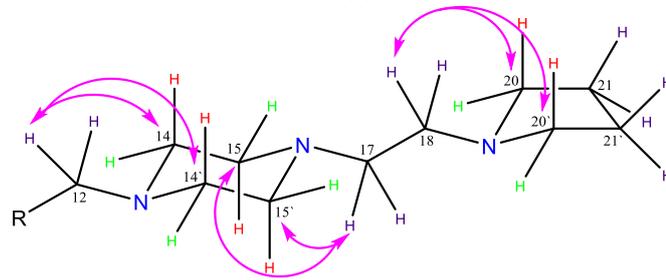
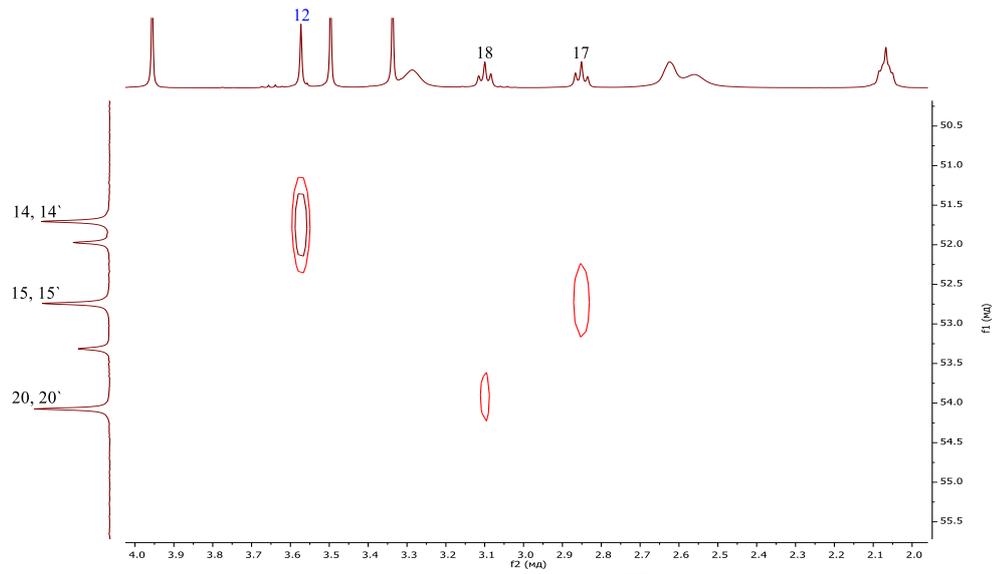
Установление строения некоторых производных

Спектр ¹H-¹³C HSQC фрагмента 644Спектр ¹H-¹³C HSQC фрагмента 643b

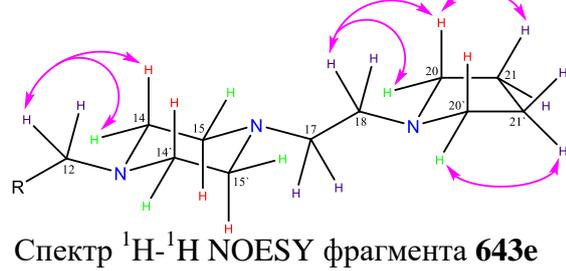
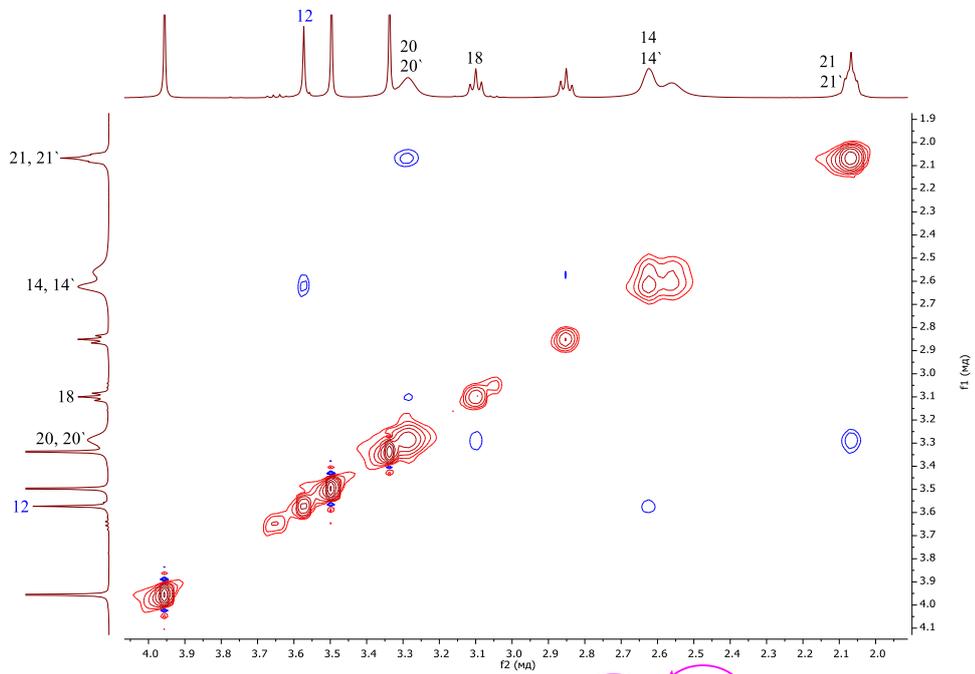
Спектр ^1H - ^1H NOESY фрагмента 643bСпектр ^1H - ^{13}C HSQC фрагмента 643j

Спектр ¹H-¹³C НМВС фрагмента 643jСпектр ¹H-¹³C HSQC фрагмента 643e

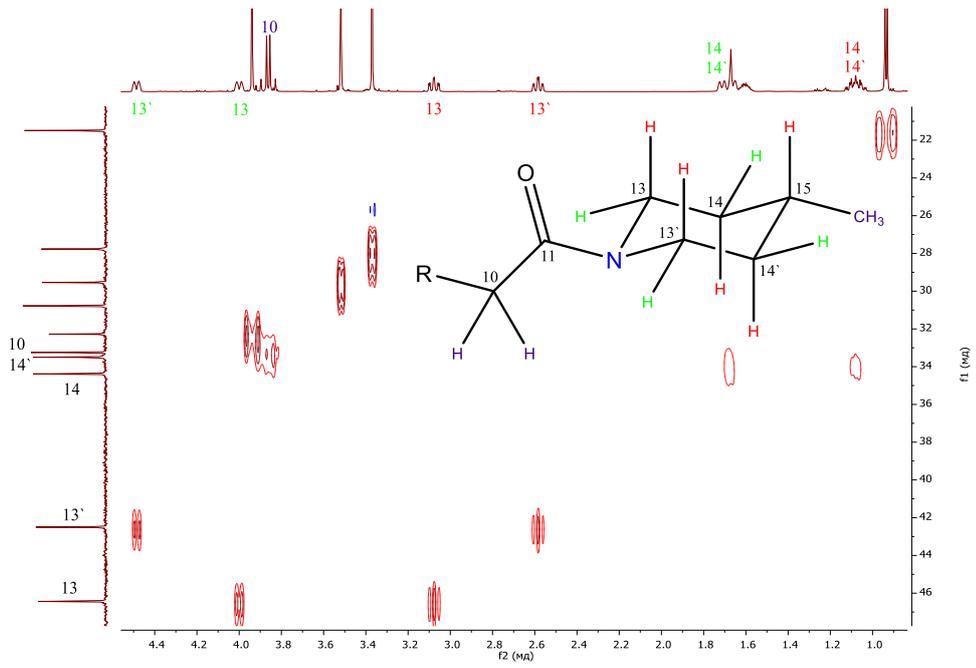
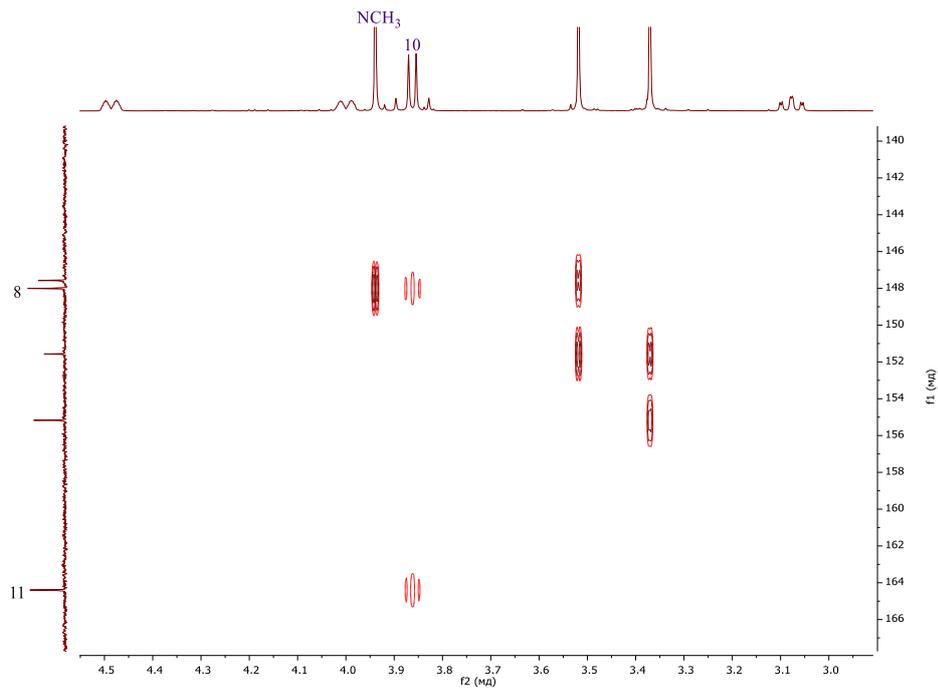
175

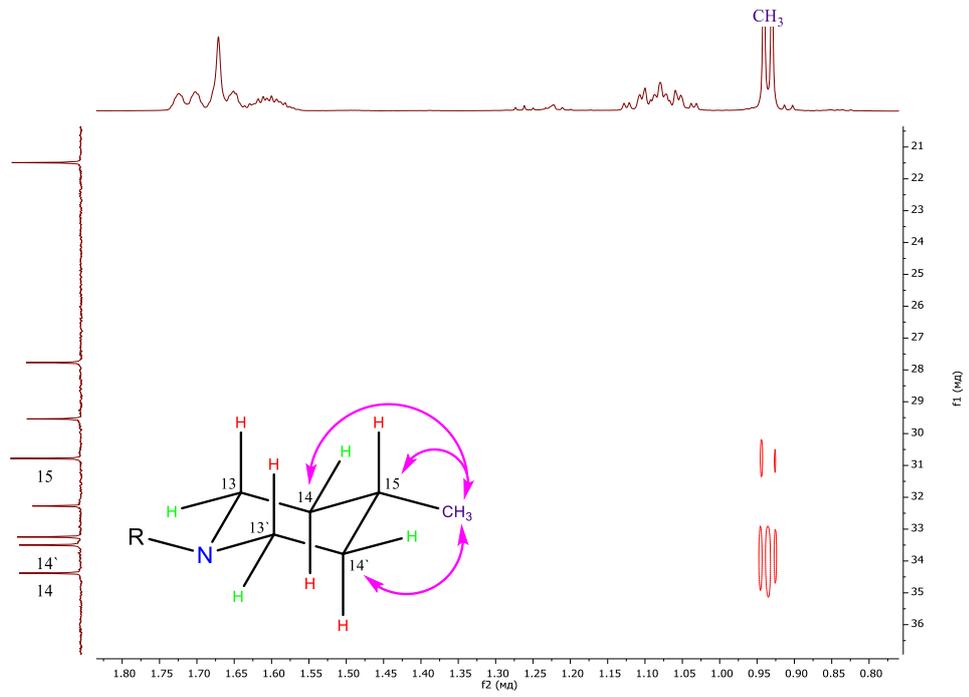


Спектр ^1H - ^{13}C HMBSC фрагмента 643e



Спектр ^1H - ^1H NOESY фрагмента 643e

Спектр ^1H - ^{13}C HSQC фрагмента 654Спектр ^1H - ^{13}C HMBC фрагмента 654

Спектр ^1H - ^{13}C HMQC фрагмента 654