



RĪGAS TEHNISKĀ
UNIVERSITĀTE

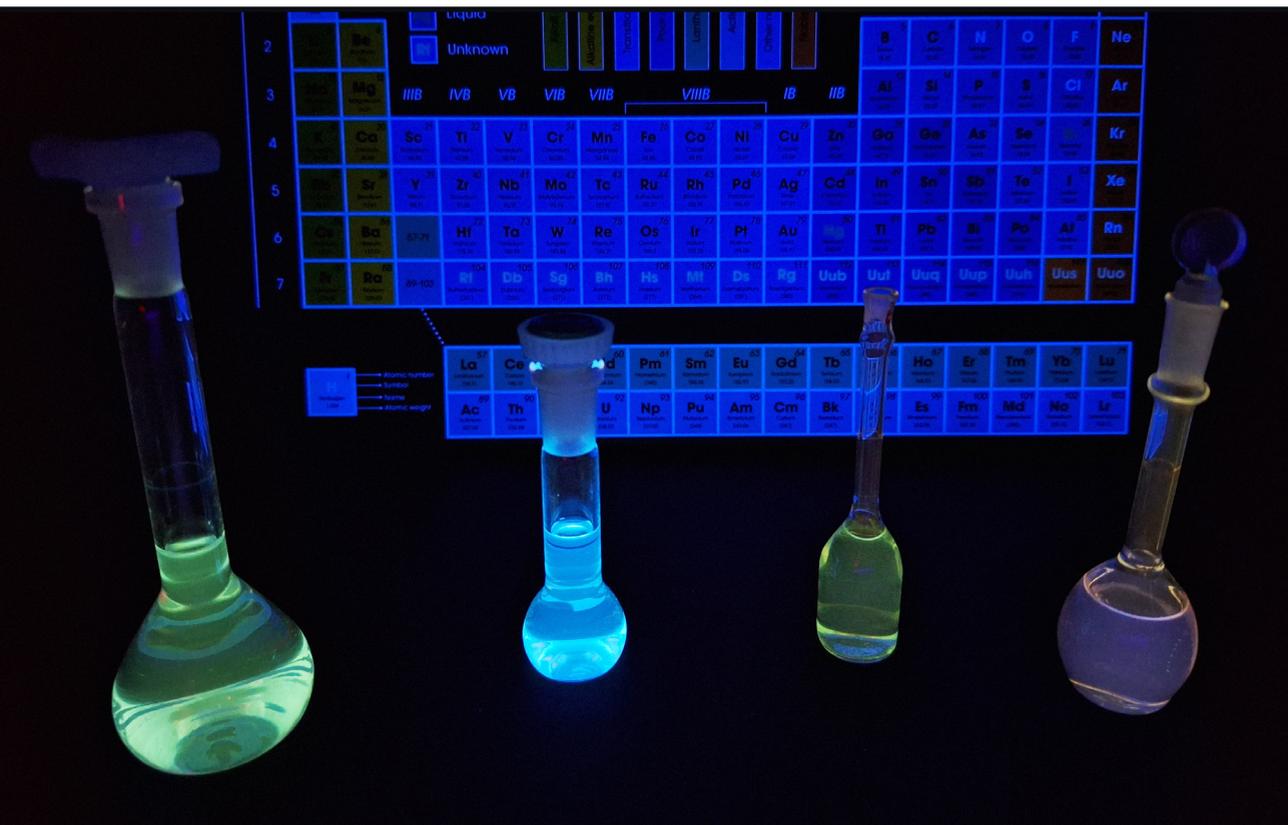
Aleksejs Burcevs

JAUNU FUNKCIONALIZĒTU PURĪNU SINTĒZE, FOTOFIZIKĀLIE PĒTĪJUMI UN PIELIETOJUMS

Promocijas darba kopsavilkums

SYNTHESIS OF NEW FUNCTIONALIZED PURINES, PHOTOPHYSICAL RESEARCH AND APPLICATION

Summary of the Doctoral Thesis



RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE

Dabaszinātņu un tehnoloģiju fakultāte
Ķīmijas un ķīmijas tehnoloģijas institūts

RIGA TECHNICAL UNIVERSITY

Faculty of Natural Sciences and Technology
Institute of Chemistry and Chemical Technology

Aleksejs Burcevs

Doktora studiju programmas “Ķīmija, materiālzinātne un tehnoloģijas” doktorants
Doctoral Student of the Study Program “Chemistry, Materials Science and Engineering”

JAUNU FUNKCIONALIZĒTU PURĪNU SINTĒZE, FOTOFIZIKĀLIE PĒTĪJUMI UN PIELIETOJUMS

Promocijas darba kopsavilkums

SYNTHESIS OF NEW FUNCTIONALIZED PURINES, PHOTOPHYSICAL RESEARCH AND APPLICATION

Summary of the Doctoral Thesis

Zinātniskā vadītāja / Supervisor

Asociētā profesore *Dr. chem.* / Associate Professor *Dr. chem.* IRINA NOVOSJOLOVA

RTU Izdevniecība

Rīga 2025

RTU Press

Riga 2025

Burcevs A. Jaunu funkcionalizētu purīnu sintēze, fotofizikālie pētījumi un pielietojums. Promocijas darba kopsavilkums. Rīga: RTU Izdevniecība, 2025. – 91 lpp.

Burcevs, A. Synthesis of New Functionalized Purines, Photophysical Research and Application. Summary of the Doctoral Thesis. Riga: RTU Press, 2025. – 91 p.

Publicēts saskaņā ar promocijas padomes “RTU P-01” 2025. gada 3. aprīļa lēmumu, protokols Nr. 04030-9.1/68.

Published in accordance with the decision of the Promotion Council “RTU P-01” of April 3, 2025, Minutes No. 04030-9.1/68.

Vāka attēla autors – Aleksejs Burcevs

Cover picture by Aleksejs Burcevs

<https://doi.org/10.7250/9789934371714>

ISBN 978-9934-37-171-4 (pdf)

PATEICĪBAS

- Eiropas Sociālā fonda projektam Nr. 8.2.2.0/20/I/008 “Rīgas Tehniskās universitātes un Banku augstskolas doktorantu un akadēmiskā personāla stiprināšana stratēģiskās specializācijas jomās” no 2021. līdz 2023. gadam.
- Latvijas-Lietuvas-Taivānas sadarbības grantam LV-LT-TW “Funkcionalizēto purīnu molekulārā elektronika: fundamentālie pētījumi un pielietojums (MEPS)” no 2022. līdz 2024. gadam.
- Rīgas Tehniskās universitātes 2024. gada Doktorantūras grantu programmai.
- *Dr. chem.* K. Traskovskim un *Ph. D.* A. Rudušam par fotofizikāliem mērījumiem.
- *Dr. phys.* A. Mišņevam par kristālu rentgenstruktūranalīžu veikšanu.

ACKNOWLEDGMENTS

- European Social Fund project No. 8.2.2.0/20/I/008 “Strengthening of PhD students and academic personnel of Riga Technical University and BA School of Business and Finance in the strategic fields of specialization”, 2021–2023.
- Latvian-Lithuanian-Taiwan joint grant “Molecular Electronics in Functionalized Purines: Fundamental Study and Applications (MEPS)”, 2022–2024.
- 2024 Riga Technical University's Doctoral Grant programme.
- *Dr. chem.* K. Traskovskis and *Ph. D.* A. Rudušs for photophysical measurements.
- *Dr. phys.* A. Mishnev for X-Ray analysis.

PROMOCIJAS DARBS IZVIRZĪTS ZINĀTNES DOKTORA GRĀDA IEGŪŠANAI RĪGAS TEHNISKAJĀ UNIVERSITĀTĒ

Promocijas darbs zinātnes doktora (*Ph. D.*) grāda iegūšanai tiek publiski aizstāvēts 2025. gada 17. jūnijā Rīgas Tehniskās universitātes Dabaszinātņu un tehnoloģiju fakultātē, Rīgā, Paula Valdena ielā 3, 272. auditorijā.

OFICIĀLIE RECENZENTI

Vadošā pētniece *Dr. chem.* Aiva Plotniece,
Latvijas Organiskās sintēzes institūts, Latvija

Dr. chem. Māra Jure,
Latvijas Zinātņu akadēmijas korespondētājlocekle, Latvija

Docente *Dr. chem.* Jeļena Kirilova,
Daugavpils Universitāte, Latvija

APSTIPRINĀJUMS

Apstiprinu, ka esmu izstrādājis šo promocijas darbu, kas iesniegts izskatīšanai Rīgas Tehniskajā universitātē zinātnes doktora (*Ph. D.*) grāda iegūšanai. Promocijas darbs zinātniskā grāda iegūšanai nav iesniegts nevienā citā universitātē.

Aleksejs Burcevs
(paraksts)

Datums

Promocijas darbs sagatavots kā tematiski vienotu zinātnisko publikāciju kopa ar kopsavilkumu latviešu un angļu valodā. Promocijas darbs apkopo četras oriģinālpublikācijas *SCI* žurnālos, vienu apskatrakstu, divus patentus un nepublicētus rezultātus. Publikācijas zinātniskajos žurnālos uzrakstītas angļu valodā, to kopējais apjoms, neieskaitot pielikumus, ir 60 lappuses. Publikācijas manuskripts ir uzrakstīts angļu valodā, to kopējais apjoms, neieskaitot pielikumus, ir 29 lappuses.

SATURS

SAĪSINĀJUMI.....	6
PROMOCIJAS DARBA VISPĀRĒJS RAKSTUROJUMS	7
Tēmas aktualitāte	7
Pētījuma mērķis un uzdevumi	9
Zinātniskā novitāte un galvenie rezultāti	9
Darba struktūra un apjoms	9
Darba aprobācija un publikācijas.....	10
PROMOCIJAS DARBA GALVENIE REZULTĀTI	12
1. Purīna gredzena modifīcēšana	12
1.1. Fluorescentu purīnu īpašības un to spēja veidot metālu kompleksus.....	14
1.2. Triazolilpurīna atvasinājumu sintēze.....	17
1.3. Ūdenī šķīstošo triazolilpurīna atvasinājumu sintēze	23
1.4. Ūdenī šķīstoši purīna atvasinājumi metālu jonu kompleksēšanai	24
1.5. Ūdenī šķīstoši purīna atvasinājumi kā potenciālie fotokatalizatori.....	29
2. Triazola gredzena atvēršana un enamīnu ciklizācija par indoliem	35
SECINĀJUMI	42
LITERATŪRAS SARAKSTS.....	86

SAĪSINĀJUMI

AcOH	etiķskābe	ppm	miljonās daļas
Ar	aril-	RNS	ribonukleīnskābe
Bn	benzil-	S _N 2	nukleofilās aizvietošanās reakcija
Bu	butil-		
CuAAC	vara katalizēta azīda-alkīna ciklopievienošana	S _N Ar	nukleofilās aromātiskās aizvietošanās reakcija
Cy	cikloheksil-	<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butil-
CyHex	cikloheksāns	TADF	termiski aktivētā aizturētā fluorescence
DBU	diazabicikloundecēns	TBHP	<i>tert</i> -butilhidroperoksīds
DCM	dihlormetāns	TBS	<i>tert</i> -butildimetilsilil-
DEE	dietilēteris	TEG	tetraetilēnglikols
DIAD	diizopropilazodikarboksilāts	TFA	trifluoretiķskābe
DMAP	4-dimetilaminopiridīns	THF	tetrahidrofurāns
DME	dimetoksietāns	THP	tetrahidropirānil-
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamīds	TMS	trimetilsilil-
DMSO	dimetilsulfoksīds	Tol	toluols
DNS	dezoksiribonukleīnskābe	Ts	tozil-
E2	bimolekulārā eliminēšanas reakcija	UV	ultravioletais starojums
EA	etilacetāts	UV-Vis	ultravioletais starojums un redzama gaisma
EAG	elektronatvelkošā grupa		
EDG	elektrononorā grupa	λ _{abs max}	absorbācijas viļņa maksimums
ekv.	ekvivalents		
Et	etil-	λ _{em max}	emisijas viļņa maksimums
h	stunda	τ _{rad}	starojuma pārejas varbūtības laiks
HIV	cilvēka imūndeficīta vīruss		
HOMO	augstākā aizņemtā molekulārā orbitāle	τ _{nonrad}	bezizstarojuma pārejas varbūtības laiks
KMR	kodolu magnētiskās rezonanses spektroskopija	QY	kvantu iznākums
kat.	katalizators		
LDA	litija diizopropilamīds		
LUMO	zemākā neaizņemtā molekulārā orbitāle		
Me	metil-		
MeCN	acetonitrils		
MeCN- <i>d</i> ₃	deiteroacetonitrils		
MeOH	metanols		
Ms	mezil-		
MTBE	metil- <i>tert</i> -butilēteris		
NBS	<i>N</i> -bromsukcinimīds		
OLED	organiskā gaismu emitējošā diode		
Ph	fenil-		

PROMOCIJAS DARBA VISPĀRĒJS RAKSTUROJUMS

Tēmas aktualitāte

Purīns kā viens no DNS un RNS būvblokiem ir dabā visbiežāk sastopamais heterocikls ar lielu nozīmi ģenētiskās informācijas pārnēsē.¹ Purīna atvasinājumi ir svarīgi arī dažādos metabolisma procesos, tādus kā enerģijas pārnese un intracelulārā signālu pārraide, un tāpēc par tiem ir liela bioķīmiķu interese.² Dažas purīna atvasinājumu klases, piemēram, citokinīni un sinefungīni, bija atrastas un izdalītas no baktērijām, un savienojumiem piemīt augšanu stimulējoša iedarbība, kā arī pretvīrusu un pretvēža aktivitātes.³ Kopumā purīna gredzens nodrošina lielisku molekulāro kodolu jaunu savienojumu, kuriem piemīt bioloģiskā aktivitāte un ir potenciāls izmantošanai farmācijā, sintēzei. Lielākajai daļai purīna atvasinājumu piemīt arī luminiscējošas īpašības, ko var izmantot šūnu attēlveidošanā un bioloģisko procesu pētīšanā.

Daudzi literatūras avoti apraksta fluorescentu purīna atvasinājumu izmantošanu. Purīna atvasinājumus izmanto kā organiskās gaismu emitējošas diodes (*OLED*),^{4,5} termiski aktivētas aizturētas fluorescences (*TADF*) emiterus,⁶ pH sensorus,⁷ metālu jonu detektorus, kā arī šūnu attēlveidošanā.⁸⁻¹² Pēdējos gados arvien vairāk tiek sintezēti fluorescenti purīna atvasinājumi ar jauniem strukturāliem elementiem, kas ietekmē fotofizikālās īpašības. Tomēr joprojām ir nepieciešamība sintezēt jaunus savienojumus, jo pastāv vairāki esošo struktūru ierobežojumi – tādi kā nepietiekama šķīdība ūdens vidē un zema receptoru selektivitāte vai reakcijas spēja. Daudzi vienkārši purīna atvasinājumi, tādi kā 6-metilpurīns, 6-aminopurīns un 6-merkaptopurīns, uzrāda fosforescenci.¹³⁻¹⁵ Purīnus var modificēt pie oglekļa un slāpekļa atomiem – attiecīgi *C2*, *C6*, *C8* un *N7*, *N9* pozīcijās.¹⁶ Literatūrā ir aprakstītas daudzas augsti selektīvas metodes modificēšanai izvēlētajās pozīcijās, purīna *C2*, *C6* un *C8* pozīciju funkcionalizēšanai visbiežāk izmanto nukleofilās aromātiskās aizvietošanas (S_NAr)¹⁷⁻¹⁹ un šķērssametināšanas reakcijas.²⁰⁻²⁵ *N9* pozīcijas modificēšanai izmanto tiešo alkilēšanu, Micunobu (*Mitsunobu*) vai Čana-Lama (*Chan-Lam*) reakcijas.^{19,26} Savukārt panākt selektīvu purīna *N7* pozīcijas modificēšanu ir daudz grūtāk, bieži ir nepieciešams izveidot purīna gredzenu, izmantojot *de novo* sintēzi²⁷ no atbilstoša imidazola vai pirimidīna atvasinājuma.

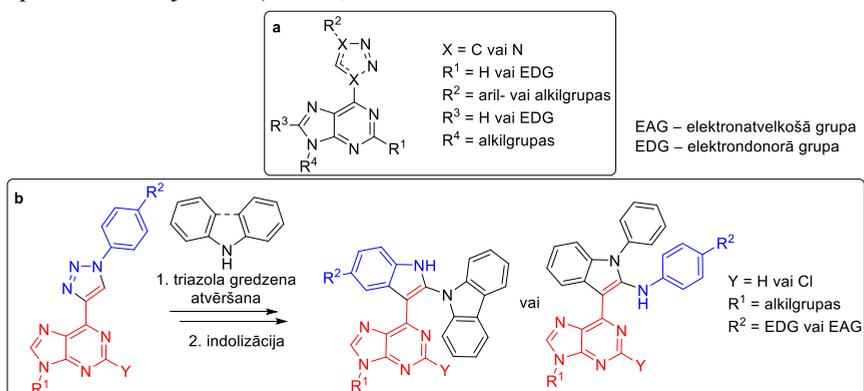
Purīna atvasinājumi veido metālu kompleksus ar noteiktu metālu joniem (piemēram, Ca^{2+} , Fe^{2+} , Cu^{2+} , Pd^{2+} , un Zn^{2+}), un ar šo kompleksu veidošanos mainās to fotofizikālās īpašības.^{28,29} Parasti kompleksu veidošanās izraisa emisijas viļņa maksimuma nobīdi un fluorescences dzēšanu, bet iespējami arī gadījumi, kad savienojuma fluorescentās īpašības uzlabojas pēc kompleksa izveidošanās.⁹ Šādu savienojumu šķīdināšana un fluorescences izmaiņu novērošana ir metālu jonu analīzes principu pamatā šķīdumos, izmantojot ultravioletā starojuma un redzamās gaismas (UV-Vis) spektroskopiju. Savienojuma-metāla kompleksu veidošanos var novērot arī gadījumos, kad tiek izmantota ¹H-KMR titrēšana.

Triazolilpurīni ir ievērojamas fluorescējošo purīna atvasinājumu struktūras, kas pieder pie iekšmolekulāro lādiņu pārnese ("push-pull") hromoforu kategorijas.¹⁷ Šādiem savienojumiem ir labas fotofizikālās īpašības, sasniedzot kvantu iznākumus līdz pat 91 %, ^{30,31}, un potenciāli tos var lietot šūnu attēlveidošanā, optoelektronikā vai par sensoriem.

Otrs heterocikls, kas, līdzīgi purīnam, ir plaši izplatīts dabā un kam ir plašs bioloģisko aktivitāšu klāsts, ir indols. Tā atvasinājumiem, piemēram, serotonīnam, ir liela nozīme cilvēka bioloģijā, tas darbojas kā neurotransmitters, savukārt mitomicīns C ir zināms savu pretvēža īpašību dēļ.³² Ir literatūras dati par indola atvasinājumiem, kas ir jauni daudzsoļi pretvīrusu medikamenti pret tādiem vīrusiem kā hepatīts C, cilvēka imūndeficīta vīruss (*HIV*) un gripa.³³ Kopš pirmā Fišera (*Fischer*) ziņojuma par indola sintēzi 1883. gadā laika gaitā tika izstrādātas arvien jaunas šī savienojuma sintēzes metodes. Pēdējās desmitgadēs ir pieaudzis literatūras datu skaits par indola atvasinājumu sintēzi, kas pierāda jaunu sintētisko procedūru izstrādes nepieciešamību oriģinālu indola atvasinājumu iegūšanai.³² Indola gredzens ir fluorescents, tāpēc tam ir potenciāls lietojumam medicīnas ķīmijā, piemēram, pH zondei attēlveidošanā³⁴ un fluorīda jonu noteikšanā.³⁵

Nesen zinātnieki sintezēja purīna-indola konjugātus, lai pārbaudītu to kombinētās īpašības. Viena no šo konjugātu priekšrocībām ir to ierosmes viļņa garums (321 nm), ko var labi atšķirt no parastās DNS absorbcijas (253 nm).³⁶ Daži purīna-indola konjugāti tiek izmantoti kā fluorescentās zondes procesiem šūnās, piemēram, proteīnu mediētai duplekša apmaiņai pret G-kvadrupleksu,³⁷ Hoogstīna (*Hoogsteen*) bāzu pāru izveidei³⁶ un *Nar1* atpazīšanas sekvences noteikšanai.³⁸ Tika arī ziņots, ka dažiem no tiem piemīt potenciālas pretvēža³⁹ īpašības un tie spēj regulēt lipīdu metabolismu.⁴⁰

Šajā promocijas darbā tika iegūti dažādi fluorescenti triazolilpurīna atvasinājumi, pētīts to lietojums kā potenciāliem metāla jonu sensoriem un arī to fotofizikālās īpašības (1. a att.). Tika izstrādāts jauns sintētisks ceļš purīna-indola konjugātu iegūšanai divos soļos no C-C saistītiem triazolilpurīna atvasinājumiem (1. b att.).



1. att. (a) Vispārīga sintezēto triazolilpurīna atvasinājumu struktūra. (b) Sintētiskais ceļš purīna-indola konjugātu iegūšanai no triazolilpurīniem. EDG (-OMe, -NMe₂); EAG (-CN, -NO₂).

Pētījuma mērķis un uzdevumi

Promocijas darba mērķis ir jaunu funkcionalizētu purīna atvasinājumu sintēze un iegūto fluoescento savienojumu potenciālā lietojuma noteikšana.

Lai sasniegtu mērķi, tika noteikti vairāki uzdevumi.

- Jaunu 2-piperidīnīl-6-triazolīl- un 2,6-bis-triazolīlpurīna atvasinājumu ar dažādiem aizvietotājiem triazola gredzenā un purīna N9 pozīcijā sintēze, un to fotofizikālo īpašību noteikšana.
- Ūdenī šķīstošo triazolīlpurīna atvasinājumu sintēze un to fotofizikālo īpašību noteikšana.
- Triazolīlpurīna atvasinājumu kā potenciālo Zn^{2+} , Fe^{2+} , Mn^{2+} , Ca^{2+} , Cu^{2+} un Hg^{2+} metāla jonu sensoru noteikšana, lietojot 1H -KMR titrēšanas eksperimentus.
- Sintētiskā ceļa izstrāde 1,4,7,10-tetraazaciklododecīlgrupu saturoša triazolīlpurīna atvasinājuma iegūšanai un tā potenciālā lietojuma noteikšana.
- Jauna sintētiskā ceļa izstrāde purīna-indola konjugātu iegūšanai, sākot no triazolīlpurīna atvasinājumiem, izstrādātās metodes darbības jomas un ierobežojumu noteikšana.

Zinātniskā novitāte un galvenie rezultāti

Promocijas darba gaitā tika sintezēti jauni 2-piperidīnīl-6-triazolīl- un 2,6-bis-triazolīlpurīna atvasinājumi un noteiktas to fotofizikālās īpašības. Tika pārbaudīta izvēlēto 2-piperidīnīl-6-triazolīlpurīna atvasinājumu metālu jonu kompleksu veidošanās organiskajos šķīdinātajos un ūdens šķīdumos. Kompleksveidošanās eksperimentu gaitā bija novērota fluoescences dzēšana, kas liecina, ka šie savienojumi ir piemēroti lietošanai par metāla jonu sensoriem, uzrādot īpaši augstu selektivitāti Hg^{2+} jonu kompleksēšanā. Tika iegūts jauns ūdenī šķīstošs 1,4,7,10-tetraazaciklododecīlgrupu saturošs triazolīlpurīna atvasinājums ar potenciālu izmantošanai par fotokatalizatoru un pārbaudīta tā kompleksa veidošanās spēja ar Cu^{2+} joniem. Tika izstrādāts jauns divu soļu sintētiskais ceļš purīna-indola konjugātu iegūšanai no triazolīlpurīniem, neizmantojot metālu saturošus katalizatorus.

Darba struktūra un apjoms

Promocijas darbs ir sagatavots kā tematiski vienota zinātnisko publikāciju kopa, kas veltīta triazolīlpurīnu modificēšanai un sintēzei, izvēlēto atvasinājumu fluoescento īpašību noteikšanai un to lietojumu pētīšanai. Promocijas darbs ietver četras oriģinālpublikācijas *SCI* žurnālos, vienu apskatrakstu, divus patentus un nepublicētus rezultātus.

Darba aprobācija un publikācijas

Promocijas darba rezultāti publicēti četros zinātniskos oriģinālrakstos, vienā apskatrakstā, divos patentos. Galvenie rezultāti tika prezentēti astoņās zinātniskajās konferencēs.

Zinātniskās publikācijas

- 1) **Burcevs, A.**; Jonusauskas, G.; Turks, M.; Novosjolova, I. Synthesis of purine-1,4,7,10-tetraazacyclododecane conjugate and its complexation modes with copper(II). *Molecules*, **2025**, 30, 1612. <https://doi.org/10.3390/molecules30071612>.
- 2) Jovaisaite, J.; Boguševičienē, K.; Jonusauskas, G.; Kreiza, G.; **Burcevs, A.**; Kapilinskis, Z.; Novosjolova, I.; Turks, M.; Hean, L. E.; Chu, H.-W.; Chang, H.-T.; Juršēnas, S. Purine-based chemical probe with HOMO switching for Intracellular Detection of Mercury Ions. Manuskripts iesniegts *Scientific Reports* 11.03.2025.
- 3) **Burcevs, A.**; Sebris, A.; Novosjolova, I.; Mishnev, A.; Turks, M. Synthesis of Indole Derivatives via Aryl Triazole Ring-Opening and Subsequent Cyclization. *Molecules*, **2025**, 30, 337. <https://doi.org/10.3390/molecules30020337>.
- 4) **Burcevs, A.**; Sebris, A.; Traskovskis, K.; Chu, H.; Chang, H.; Jovaišaitē, J.; Juršēnas, S.; Turks, M.; Novosjolova, I. Synthesis of Fluorescent C–C Bonded Triazole-Purine Conjugates. *J. Fluoresc.*, **2024**, 34, 1091–1097. <https://doi.org/10.1007/s10895-023-03337-6>.
- 5) **Burcevs, A.**; Turks, M.; Novosjolova, I. Synthesis of Pyridinium Moiety Containing Triazolyl Purines. *Molbank*, **2024**, 2024, M1855. <https://doi.org/10.3390/M1855>.
- 6) **Burcevs, A.**; Novosjolova, I. Recent Progress in the Synthesis of *N7(N9)*-alkyl(aryl)purines (microreview). *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2022**, 58, 400–402. <https://doi.org/10.1007/s10593-022-03105-7>.

Iesniegtie patenti

- 1) Novosjolova, I.; **Burcevs, A.**; Tulaite, K.; Kapilinskis, Z.; Jovasaite, J.; Jursenas, S.; Turks, M. 2-Amino-6-triazolilpurīna atvasinājumu izmantošanas paņēmieni par metālu jonu sensoriem. LVP2024000072, 29.11.2024.
- 2) Kapilinskis, Z.; **Burcevs, A.**; Novosjolova, I.; Turks, M. Ūdenī šķīstoši 2-amino-6-triazolilpurīni un to sintēzes paņēmieni. LV15925A, 20.03.2025.

Zinātniskās konferences, kurās prezentēti promocijas darba rezultāti

- 1) **Burcevs, A.**; Novosjolova, I. Synthesis of *1H*-Indole Derivatives through Aryl Triazole Ring Opening and Subsequent Cyclization. No: *Balticum Organicum Syntheticum 2024: Abstract Book*, Rīga, Latvija, 2024. gada 7.–10. jūlijs, 40. lpp.

- 2) Novosjolova, I.; **Burcevs, A.**; Jonusauskas, G.; Tulaitē, K.; Jovasaite, J.; Juršēnas, S.; Turks, M. Study of Triazolyl Purine Derivatives as Sensors for Metal Ions. No: *Balticum Organicum Syntheticum 2024: Abstract Book*, Rīga, Latvija, 2024. gada 7.–10. jūlijs, 111. lpp.
- 3) **Burcevs, A.**; Novosjolova, I. Synthesis of a Cyclen Containing Purine Derivative as a Potential Photo-Catalyst. No: *13th Paul Walden Symposium on Organic Chemistry: Program and Abstract Book*, Rīga, Latvija, 2023. gada 14.–15. septembris, 40. lpp.
- 4) **Burcevs, A.**; Jonusauskas, G.; Tulaitē, K.; Jovasaite, J.; Juršēnas, S.; Novosjolova, I.; Turks, M. Synthetic Pathways Toward Designed Purine Derivative for the Photo-Catalysis. No: *International Symposium on Synthesis and Catalysis 2023: Abstract Book*, Evora, Portugāle, 2023. gada 5.–9. septembris, 210. lpp.
- 5) **Burcevs, A.**; Novosjolova, I. Synthetic Pathways towards Purine Derivative as a Potential Molecular System for the Photo-Catalysis. No: *81st International Scientific Conference of the University of Latvia 2023. Chemistry Section and Section of Institute of Chemical Physics: Book of Abstracts*, Rīga, Latvija, 2023. gada 17. marts, 47. lpp.
- 6) **Burcevs, A.**; Sebris, A.; Novosjolova, I.; Turks, M. Synthetic Approaches toward C-C Bonded Triazolylpurines for Use in Materials Science. No: *Balticum Organicum Syntheticum 2022: Program and Abstract Book*, Viļņa, Lietuva, 2022. gada 3.–6. jūlijs, 58. lpp.
- 7) **Burcevs, A.**; Sebris, A. Synthesis and Photophysical Properties of C-C Bonded Triazole-Purine Conjugates. No: *12th Paul Walden Symposium on Organic Chemistry: Program and Abstract Book*, Latvija, Rīga, 28.–29. oktobris, 2021. Rīga: 2021, 27. lpp.
- 8) **Burcevs, A.**; Sebris, A.; Novosjolova, I. Synthesis of C-C linked Triazolylpurines. No: *Riga Technical University 62nd International Scientific Conference “Materials Science and Applied Chemistry 2021”*: Program and Abstracts, Rīga, Latvija, 2021. gada 22. oktobris, 16. lpp.

PROMOCIJAS DARBA GALVENIE REZULTĀTI

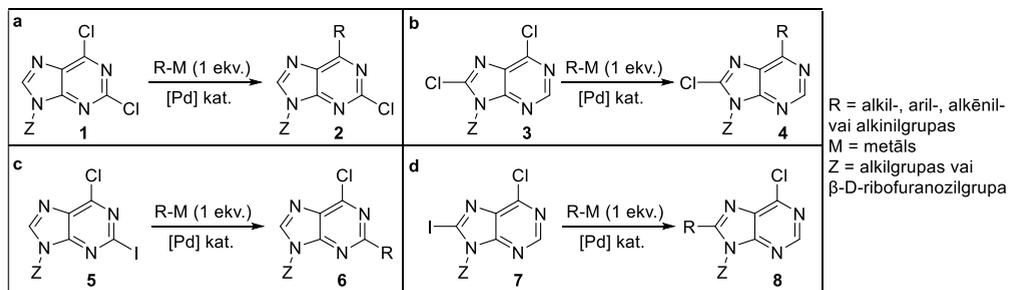
Purīns ir viens no dabā izplatītākajiem slāpekli saturošajiem heterocikliem, kas plaši sastopams dažādos dabas produktos un ārstnieciskajos savienojumos.³ Medicīnas ķīmijā no dabas produktiem izdalītās vielas bieži vien ir jaunu farmakoloģiski aktīvu savienojumu pamats, un tāpēc ir nerimstoša interese par jaunu purīna atvasinājumu sintēzi un esošo savienojumu modificēšanu. Ir zināmas divas sintētiskas stratēģijas jaunu purīna atvasinājumu iegūšanai – vai nu izmantojot un modificējot purīna gredzena reaģētspējīgās grupas, vai ciklizējot funkcionalizētus pirimidīna vai imidazola prekursorus.⁴¹

Promocijas darbā aprakstīta jaunu purīna atvasinājumu sintēze, kā arī to fotofizikālās īpašības un metālu jonu kompleksēšanas spējas. Ir aprakstīta arī jauna sintētiskā pieeja purīna-indola konjugātu sintēzei no triazolilpurīniem divos soļos.

1. Purīna gredzena modificēšana

Tā kā tiek sintezēti dažādi purīna atvasinājumi, jo pieaug interese par to iespējamo izmantošanu medicīnas ķīmijā, intensīvi tiek pētīta dažādu purīna gredzena pozīciju reaģētspēja. Komerciāli pieejamākās izejvielas šim nolūkam ir 2,6-dihlorpurīns⁴² un 2,6,8-trihlorpurīns,⁴³ ko parasti iegūst vienā solī attiecīgi no urīnskābes vai ksantīna. Visbiežāk izmantotās pārvērtības halogēnus saturošo purīnu funkcionalizēšanai C2, C6 un C8 pozīcijās ir šķērssametināšanas un S_NAr reakcijas.

Šķērssametināšanas reakcijas ar 2,6- un 6,8-dihalopurīniem ir gan ķīmiskas, gan reģioselektīvas.¹⁶ Ja abi halogēni purīna C2 un C6 vai C6 un C8 pozīcijās ir hlora atomi, reakcija ar vienu ekvivalentu metālorganiskā reaģenta notiek selektīvi purīna C6 pozīcijā (1. shēma, a–b).⁴⁴ Tādos savienojumos joda ievadīšana mazāk reaģētspējīgākajās C2 un C8 pozīcijās izraisa reakcijas norisi tieši tajā pozīcijā, neskarot C6 pozīciju – reakcija notiek ķīmiski selektīvi (1. shēma, c–d).



1. shēma. 2,6- un 6,8-dihalopurīnu vispārējā reģioselektivitāte.

Vispārējā reģioselektivitāte, kas redzama 1. shēmā, strādā Stilles (*Stille*),^{20, 22} Negiši (*Negishi*)^{20–22} un Suzuki-Mijauras (*Suzuki-Miyaura*)^{23–25} reakciju apstākļos. Diaizvietotu produktu veidošanās galvenokārt tiek novērota Stilles reakcijā.²⁰ Iespējamais skaidrojums varētu būt tāds, ka Stilles reakcijā nepieciešama augstāka temperatūra nekā citās pārvērtībās, tādējādi padarot

reakciju neselektīvu. Aril-, alkil- un alkēnilaizvietotājus var ievadīt halopurīna molekulā, izmantojot Negiši vai Stilles reakcijas, savukārt Suzuki-Mijauras šķērssametināšanu pārsvarā lieto arilaizvietotāju ievadīšanai.

2,6,8-Trihlorpurīna gadījumā šķērssametināšanas reakcijas vairumā gadījumu notiek secīgi, reaģētspējas secība samazinās $C6 > C8 > C2$ pozīcijās.⁴⁵ Literatūrā ir ziņots par izņēmumiem, kad atsevišķiem 2,6,8-trihlorpurīna atvasinājumiem nenovēro šo reaģētspējas modeli, jo aizvietošana vispirms notiek $C8$ pozīcijā, kam seko parasti reaģētspējīgākā $C6$ pozīcija.⁴⁶ Kā piemērs minēts purīna atvasinājums, kas $N9$ pozīcijā satur glikozīdu, kas, visticamāk, virza aizvietošanās reakcijas norisi uz $C8$ pozīciju.

Halogēna atomus purīna gredzenā var izmantot arī kā aizejošas grupas S_NAr reakcijās, lai ievadītu N -,¹⁷ O -,⁴⁷ S -,¹⁸ P -,⁴⁸ un Se -nukleofilus.⁴⁹ S_NAr reakcijās, kamēr purīna gredzena reaģētspēja paliek nemainīga, halogēnu reaģētspēja ir apgriezta, salīdzinot ar šķērssametināšanas reakcijām, un fluora atoms ir visaktīvākais halogēns ($F > Cl > Br > I$).⁵⁰ Lai gan ir zināms, ka purīna $C6$ pozīcija ir visreaģētspējīgākā, ir veikti plaši pētījumi par aizejošo grupu reaģētspēju S_NAr reakcijās tieši šajā pozīcijā (1. tab.).⁵¹

1. tabula

Aizejošo grupu reaģētspējas secība 6-aizvietotos purīna atvasinājumos

Nr.	Nukleofīls	Piedevas	Reaģētspējas secība
1.	BuNH ₂	–	F > RSO ₂ > Br > Cl > I
2.	MeOH	DBU	RSO ₂ > F > Br = Cl > I
3.	<i>i</i> -PentilSH	DBU	RSO ₂ > F > Br = I > Cl
4.	PhNH ₂	TFA	F > RSO ₂ > I > Br > Cl
5.	PhNH ₂	–	I > Br > RSO ₂ > Cl > F

Purīna $C6$ pozīcijas reaģētspēja ir atkarīga no aizejošās grupas, nukleofīla dabas un piedevas. Starp visiem halogēniem fluors ir labākā izvēle S_NAr reakcijām ar butilamīnu un anilīnu skābes katalizatora klātbūtnē, kā arī ar O - un S -nukleofīliem (1. tab., 1.–4. rinda). Tikai anilīna gadījumā, nelietojot piedevas, 6-fluorpurīna reakcijai nepieciešams ilgāks laiks – sešas stundas, savukārt 6-jodpurīna atvasinājuma reakcija notiek 50 minūšu laikā (1. tab., 5. rinda). Reakcijās ar O - un S -nukleofīliem 6-alkilsulfonilaizvietotie purīni pārspēj fluoru kā aizejošo grupu, bet to precīzs reakcijas ātrums netika noteikts (1. tab., 2.–3. rinda). Lai gan S_NAr reakcijās visbiežāk izmanto halogēnus, ir zināmi arī piemēri, kad izmanto azīdus, sulfonilgrupas un 1,2,3-triazolus kā aizejošās grupas.^{18, 48, 52, 53}

Citas pozīcijas, kuras var modificēt purīna atvasinājumos, ir $N7$ vai $N9$ atomi. Ja vairumā gadījumu $N9$ pozīcija ir reaģētspējīgāka, dažos gadījumos tiek novērota arī $N7$ produktu veidošanās purīna gredzena $N7/N9$ pozīciju tautomērijas dēļ. Visizplatītākās pieejas $N9$ pozīcijas funkcionalizēšanai ir alkilēšana ar alkilhalogēnīdiem un Micunobu reakcija, taču šajās pārvērtībās joprojām veidojas neliels daudzums nevēlamā $N7$ alkilēšanas produkta.¹⁹ Plaši pētīta tēma ir purīna

N9 pozīcijas selektīva glikozilēšana, kur svarīgi iepriekš purīna C6 pozīcijā ievest elektronu nabadzīgu virzošo grupu, piemēram, imidazolu,⁵⁴ tetrametilsukcīnimīdu⁵⁵ vai *O*-difenilkarbamoilgrupas.⁵⁶ SnCl₄ kā katalizatora izmantošana nodrošina N9 glikozilētus purīnus kā produktus, neizmantojot nekādas virzošas grupas purīna C6 pozīcijā.⁵⁷

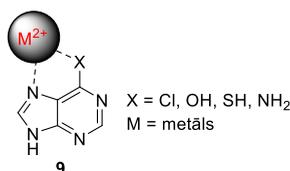
Pēdējos gados ir ziņots par daudzām jaunām sintētiskām pieejām N9 pozīcijas selektīvai alkilēšanai. Adenīna vai 6-hlorpurīnu reakcijā ar pirmējiem spirtiem, izmantojot reaģentu P₂O₅ un KI maisījumu trietilamīna un K₂CO₃ klātbūtnē, ar iznākumiem līdz 82 % veidojas N9 alkilēti produkti.⁵⁸ Lai selektīvi funkcionalizētu purīna N9 pozīciju, izmanto cikliskos ēterus un metil-*tert*-butilēteri (MTBE) Umemoto (*Umemoto*) reaģenta un UV gaismas klātbūtnē.⁵⁹ N9 aizvietotus purīnus iegūst, alkilēšanai izmantojot *N,N*-dialkilamīdus, KI un *tert*-butilhidroperoksīdu (TBHP).⁶⁰ No otras puses, selektīvu N7 alkilēšanu ir grūtāk panākt. Šim nolūkam tiek izmantoti specifiski substrāti, piemēram, glikozildonori ar bis(trimetilsilil)acetamīdu alvas vai titāna tetrahlorīdu klātbūtnē⁶¹ vai elektroniem nabadzīgi ciklopropāna atvasinājumi.⁶²

Ari laizvietotus N9 purīnus parasti iegūst Čana-Lama reakcijās un šķērssametināšanas reakcijās ar arilhalogēnīdiem,⁶³ savukārt N7 arilētos purīnus iegūst purīna cikla *de novo* sintēzē, kā izejvielas izmantojot aizvietotus pirimidīnus vai imidazolus.

Jaunākā informācija par selektīvu N7/N9 purīna alkilēšanu/arilēšanu ir apkopota apskatrakstā, kas pievienots I pielikumā.

1.1. Fluorescentu purīnu īpašības un to spēja veidot metālu kompleksus

Viens no pirmajiem ziņojumiem par purīna atvasinājumu metālu kompleksiem tika publicēts 1959. gadā, un tajā tika apkopota informācija par sešu 6-aizvietotu purīna atvasinājumu kompleksu veidošanās spēju ar Ni²⁺, Co²⁺, Cu²⁺, Pb²⁺ un Zn²⁺ joniem.⁶⁴ Pētījums ietvēra purīna šķīduma pH potenciometriskus mērījumus ūdens-dioksāna šķīdumā metāla jonu klātbūtnē vai bez tiem pēc katras NaOH standartšķīduma pievienošanas. Analizējot šķīduma mainīgās pK_a vērtības, šķīduma pH paaugstinoties, tika noteiktas disociācijas konstantes, kas liecina par purīna-metāla kompleksu veidošanos. Pētījumā tika noskaidrots, ka purīnam ir atšķirīgas kompleksēšanās spējas ar dažādu metālu joniem atkarībā no aizvietotajiem purīna C6 pozīcijā un izmantotā metāla jona dabas. Vēlāk, 1971. gadā, 6-amino-, 6-hlor-, 6-hidroksi- un 6-merkaptopurīnu kompleksēšanas modelis tika pārbaudīts ar Mn²⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Zn²⁺, Ni²⁺, Co²⁺ un Cu²⁺ joniem ūdens šķīdumos, un tika mērītas šo kompleksu stabilitātes konstantes.⁶⁵ Izveidoto 6-aizvietoto purīna atvasinājumu un metāla jonu kompleksu stabilitātes secība bija Cu²⁺ > Ni²⁺ > Zn²⁺ > Co²⁺ > Mn²⁺ > Mg²⁺ > Ca²⁺. Autori piedāvāja modeli, kurā veidojas 1 : 1 purīna-metāla kompleksi un metāls tiek koordinēts starp aizvietotāju pie purīna C6 atoma un slāpekli pie N7 atoma (2. att.).

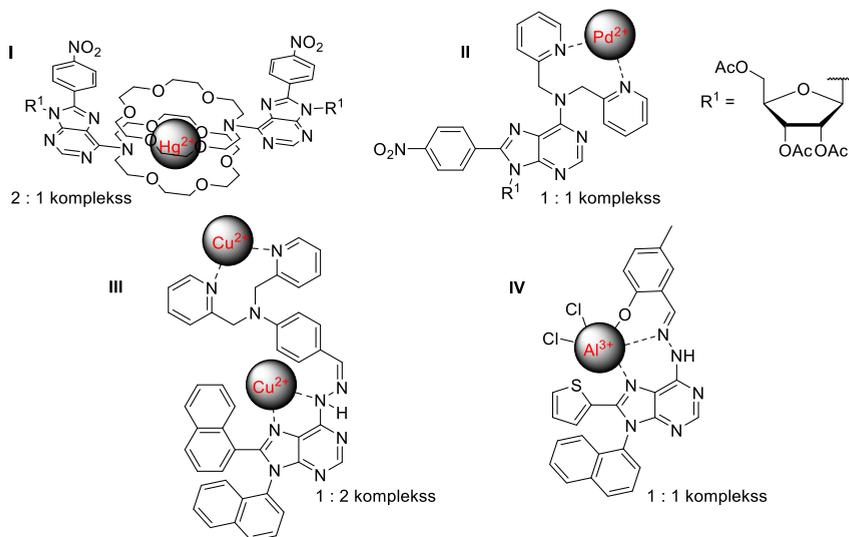


2. att. Metālu jonu kompleksēšanas vieta starp aizvietotāju purīna C6 pozīcijā un slāpekli N7 pozīcijā.

Mūsdienās viens no plaši izmantotajiem pretvēža līdzekļiem ir *cis*-diamīndihlorplatīns(II) vai cisplatīns.^{66, 67} Šis komplekss galvenokārt saistās ar guanīna bāzu N7 pozīciju atomiem, kas aktīvē vairākus signālu transdukcijas ceļus un izraisa apoptozi vai ieprogrammētas šūnu nāves. Lai arī tā ir viena no plaši pieejamajām pretvēža ārstēšanas iespējām, kā trūkumi mināmi toksikoloģiski kaitējumi organismam hepatotoksicitātes (aknas), kardiotoxicitātes (sirds), nefrotoksicitātes (nieres), gastrotoksicitātes (kuņģis) un ototoksicitātes (dzirdes zudums) veidā.^{66, 67}

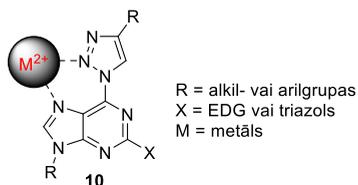
Organisko molekulu kompleksēšanas spējas ar metāliem var novērot un detektēt ar ¹H-KMR spektroskopijas metodi, kas ir viens no visnoderīgākajiem dinamisko molekulāro procesu pētīšanas paņēmieniem.⁶⁸ Izmantojot ¹H-KMR titrēšanu, analizējamā savienojuma šķīdumam pakāpeniski tiek pievienots zināmas koncentrācijas metāla jonu kompleksa šķīdums, vienlaikus uzraugot savienojuma protonu ķīmiskās nobīdes izmaiņas spektrā.⁶⁹ Nosakot, kuri signāli analizējamā savienojuma spektrā maina ķīmisko nobīdi, ir iespējams noteikt tuvākās kompleksa veidošanās vietas molekulā. Ķīmisko nobīžu analīze vai to izžušanas novērošana sniedz informāciju par kompleksa veidošanās modeli. ¹H-KMR titrēšana tiek izmantota, lai noteiktu savienojumu metālu kompleksu saistīšanās konstantes, reakcijas līdzsvara konstantes un pKa vērtības, lai gan ir zināmas grūtības ar rezultātu precizitāti pie zemām (0–2) pH un augstām (12–14) pH vērtībām, jo šajos pH diapazonos aprēķinātās vērtības nedaudz atšķiras no rezultātiem, kas iegūti, izmantojot potenciometriju, un tāpēc to precizitāte ir apšaubāma.^{70, 71}

Purīna-metāla kompleksa veidošanās pētījumos tiek izmantoti arī fluorescences mērījumi, ņemot vērā fluorescences intensitātes izmaiņas kompleksa veidošanās laikā. Parasti purīna-metāla kompleksu veidošanās samazina emisijas intensitāti vai pilnībā dzēš fluorescenci. Dabā sastopamajiem purīna nukleozīdiem piemīt vājas fluorescentās īpašības,⁷² bet tie ir viena no visizplatītākajām bioloģiski aktīvo savienojumu klasēm, tāpēc ir jāveic papildu modifikācijas purīna struktūrā, lai uzlabotu savienojumu fotofizikālās īpašības. Parasti struktūrā tiek ievadīti akceptoru (-CN, -CO₂Me, -CONHR (R = alkil-)) un donori (-NH₂, -NHMe, -NMe₂, -OBn) aizvietotāji, padarot purīnu par “*push-pull*” hromoforu,⁷³ palielinot tā kvantu iznākumu un ļaujot novērot intracelulāros procesus, izmantojot fluorescences izmaiņas balstītas novērošanas metodes. Ir izstrādāti fluorescenti purīna jonu sensori Hg²⁺ un Pd²⁺ joniem ūdens vidē^{29, 74} un Cu²⁺ joniem šūnās,^{8, 75} to kompleksu fluorescējošās īpašības tika dzēstas pēc kompleksa veidošanās (3. att., I–III). Tika ziņots arī par pretēju gadījumu, kad uz purīna bāzes veidotam metāla jonu sensoram uzlabojas fluorescence, pievienojot Al³⁺ jonus (3. att., IV).⁹



3. att. Uz purīna bāzes veidotu metāla jonu sensoru I-IV piemēri.

Minētajos pētījumos fluorescences izmaiņas tika analizētas, izmantojot titrēšanas eksperimentus un UV-Vis spektroskopiju, kas ir metode nepārtrauktai savienojuma absorbcijas vai emisijas intensitātes mērīšanai, mainot metāla jonu koncentrāciju. Izmantojot purīna ciklu, var sintezēt daudz “push-pull” hromoforu. Viens no iespējamajiem fragmentiem, ko var ievadīt purīna ciklā, ir 1,2,3-triazols, kas darbojas ne tikai kā laba elektronu atvelkoša grupa, bet arī veido stabilu kompleksēšanās vietu metāla joniem (4. att.). Literatūrā ir ziņots, ka 1,2,3-triazoli ir daļa no kompleksēšanās sistēmām ar piridīnu, izohinolīnu un ferocēnu^{76,77} kopā ar citiem *O*-, *S*- un *N*-atomiem molekulā. Šādas sistēmas veido metālu jonu kompleksus ar Pd²⁺, Cu²⁺, Ni²⁺, Ru²⁺, Au⁺ un Ag⁺ joniem, dažiem no tiem piemīt pretmikrobu, pretvēža un pretsēnīšu aktivitāte.⁷⁶⁻⁷⁸ Tomēr neviena no minētajām triazola sistēmām neietvēra purīna ciklu. Tā kā promocijas darba autora un kolēģu grupa iepriekš ziņoja par 2,6-bis-triazola-purīna atvasinājumu potenciālu izmantošanu par ratiometriskajiem sensoriem,²⁸ pētījums rosināja šī promocijas darba izstrādes laikā sintezēt jaunus triazolilpurīna atvasinājumus.

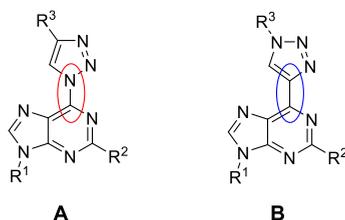


4. att. Metāla jonu kompleksēšanās vieta starp 1,2,3-triazolu un purīna N7 pozīciju.

1.2. Triazolilpurīna atvasinājumu sintēze

1,2,3-Triazola fragments ir atrodams atsevišķu medikamentu struktūrā un tiek izmantots kā farmakofors, piemēram, pretvīrusu un pretvēža līdzekļos, tādos kā cefatrizīns, rufinamīds un mubtritinibs.⁷⁹⁻⁸¹ 1,2,3-Triazola struktūrai ir tieksme veidot ūdeņraža saites, kā arī veikt π - π un dipola-dipola mijiedarbību, un tai nav noslieces uz degradāciju vielmaiņas rezultātā.⁸² 1,2,3-Triazola cikls spēj uzrādīt funkcionālo grupu pazīmes, un to izmanto kā amīda saites, estera saites un karbonskābes bioizostēru grupu.⁸³

1,2,3-Triazolus parasti sintezē, izmantojot [3+2] Huisgena (*Huisgen*) vara vai rutēnija katalizētās azīda-alkīna ciklopievienošanās reakcijas.^{80,84} Atkarībā no izejvielu uzbūves ir iespējams iegūt divas savienojumu sērijas, proti, caur C-N un C-C saitēm saistītus triazolilpurīnus **A** un **B** (5. att.).

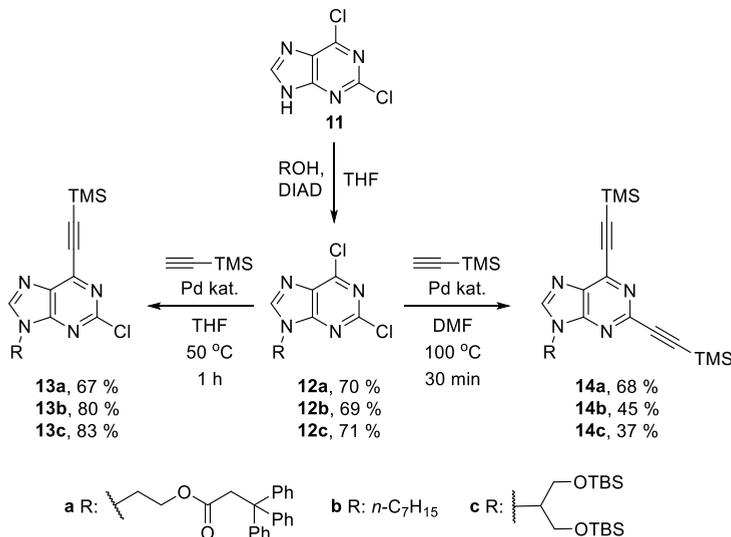


5. att. Caur C-N (**A**) vai C-C (**B**) saitēm saistīto triazola-purīna konjugātu struktūras.

Iepriekš promocijas darba autora un kolēģu grupa pētīja caur C-N saiti saistītus triazolilpurīnus **A**.^{28,85} Ir zināms, ka caur C-N saiti saistītais triazols purīna C6 pozīcijā darbojas kā laba aizejošā grupa S_NAr reakcijās ar dažādiem *O*-, *C*-, *P*-, *Se*- un *N*-nukleofīliem.^{48,49,52,53} Bet šajā darbā autors izvēlējās sintezēt savienojumus **B**, kuros triazola un purīna cikli ir saistīti ar C-C saiti, tādējādi uzlabojot struktūras stabilitāti potenciālai izmantošanai *OLED* struktūrās.

Ar C-C saiti saistīti triazolilpurīna atvasinājumi tika sintezēti vara katalizētā azīda-alkīna ciklopievienošanās reakcijā (CuAAC), izmantojot attiecīgos alkinilpurīnus un arilazīdus. Pirmkārt, komerciāli pieejamais 2,6-dihlorpurīns (**11**) N9 pozīcijā tika funkcionālizēts ar trim dažādām alkilgrupām Micunobu reakcijas apstākļos (2. shēma). Tritelgrupu saturošais fragments (**a**) tika ievests struktūrā, lai piešķirtu savienojumam amorfas īpašības, padarot to piemērotāku fotofizikālo īpašību pētījumiem plānās kārtiņās un potenciālās *OLED* izmantošanas izvērtēšanai.⁸⁶ Heptilgrupa (**b**) tika izvēlēta tās inertās uzvedības dēļ, un glicerīnu saturošais fragments (**c**) tika izvēlēts, lai palielinātu galaprodukta šķīdību ūdenī. Pēc tam Sonogaširas (*Sonogashira*) reakcijā molekulā tika ievadītas alkinilgrupas. Tā kā izejvielā ir divi hlora atomi, attiecīgi purīna C2 un C6 pozīcijās, šajā reakcijā, tikai mainot reakcijas apstākļus, ir iespējams iegūt vai nu 6-alkinilpurīnus **13**, vai arī 2,6-bis-alkinilpurīnus **14**. Tā kā purīna C6 pozīcija ir reaģētspējīgāka,¹⁶ vispirms 50 °C temperatūrā izveidojās produkts **13**, un tālākai aizvietošanai purīna C2 pozīcijā bija nepieciešama augstākas temperatūras izmantošana, tāpēc temperatūra tika paaugstināta līdz 100 °C, nomainot šķīdinātāju

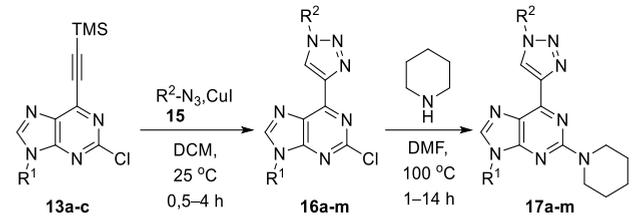
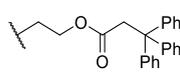
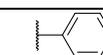
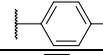
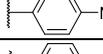
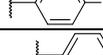
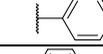
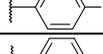
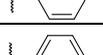
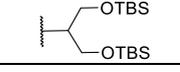
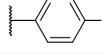
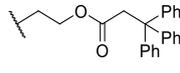
no tetrahidrofurāna (THF) uz dimetilformamīdu (DMF). Ir vērts atzīmēt, ka 6-alkinilpurīnu **13** sintēzē pat 50 °C temperatūrā, izmantojot tieši vienu ekvivalentu trimetilsilil- (TMS) acetilēna, vienmēr tika novērota 2,6-bis-alkinilpurīnu **14** veidošanās līdz pat 10 % no konversijas.



2. shēma. 6-Alkinilpurīnu **13** un 2,6-bis-alkinilpurīnu **14** sintēze.

Tālāk tika veiktas CuAAC reakcijas starp iegūtajiem alkinilpurīniem un aril- (2. tab., 1.–8. rinda) un alkilazīdiem **15** (2. tab., 9.–13. rinda), izmantojot CuI kā katalizatoru. Atbilstošie 2-hlor-6-triazolilpurīni **16a-m** tika iegūti ar 56–91 % iznākumu. 4-Azido-*N,N*-dimetilanilīna gadījumā (2. tab., 3. rinda) reakcija tika veikta, izmantojot CuSO₄·5H₂O/nātrija askorbāta katalītisko sistēmu attiecīgā azīda palielināta elektronu blīvuma dēļ. Vara jodīda klātbūtnē tas reducējās par atbilstošo amīnu ātrāk, nekā reakcija tiek pabeigta. Pēc tam savienojumi **16a-m** tika izmantoti S_NAr reakcijās ar piperidīnu, iegūstot 2-piperidīnīl-6-triazolilpurīnus **17a-m**. Piperidīns tika izvēlēts kā elektronu donorā daļa, kas veido pilnīgu “push-pull” hromoforu pretstatā elektronu deficītajam triazola fragmentam, tādējādi uzlabojot produkta fluorescenci. Savienojuma **16j** gadījumā (2. tab., 10. rinda) tika novērota estera aminolīze, un attiecīgā metilestera vietā tika iegūts piperidilamīds.

Alkinilpurīnu **13** un alkil-/arilazīdu **15** CuAAC reakcija ar sekojošu S_NAr reakciju piperidīna fragmenta ievadīšanai molekulā

				
Nr.	R ¹	R ²	Reakcijas 13 → 16 iznākums, %	Reakcijas 16 → 17 iznākums, %
1.			16a , 66	17a , 67
2.			16b , 82	17b , 76
3.			16c , 56 ^a	17c , 41
4.			16d , 89	17d , 67
5.	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅		16e , 86	17e , 77
6.			16f , 91	17f , 81
7.			16g , 69	17g , 71
8.			16h , 89	17h , 75
9.		CH ₂ CN	16i , 59	17i , 75
10.		CH ₂ COOMe	16j , 74	17j , 75 ^b
11.		Cy ^c	16k , 77	17k , 66
12.		<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₃	16l , 88	17l , 89
13.		Bn	16m , 83	17m , 83

^a Reakcijas **13** → **16** apstākļi – CuSO₄·5H₂O, nātrija askorbāts, AcOH, DMF, 70 °C.

^b Reakcijā **16** → **17** novērota estera aminolīze, un attiecīgā metilestera vietā tika iegūts piperidilamīds.

^c Cy – cikloheksilgrupa.

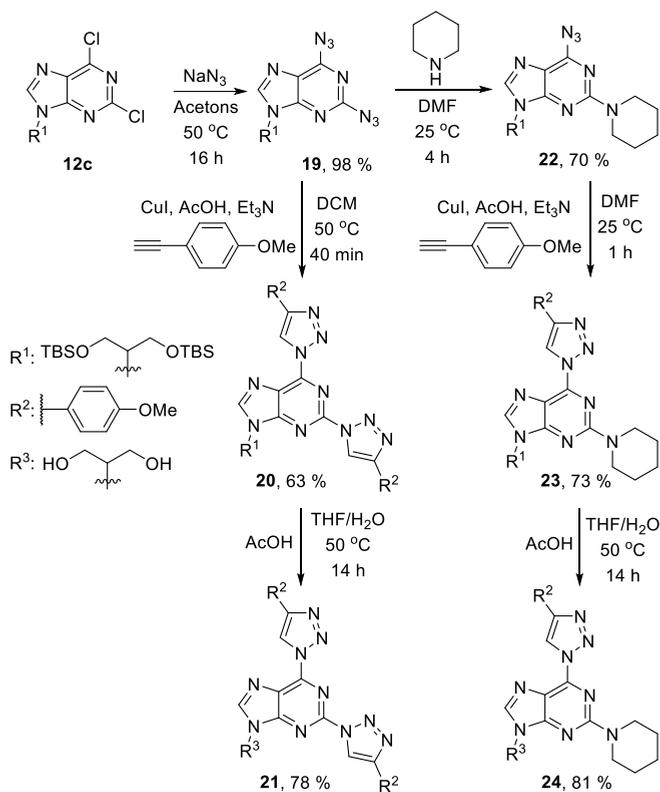
Tika izmantota arī CuAAC reakcija starp 2,6-bis-alkinilpurīniem **14** un atbilstošajiem alkil-/arilazīdiem **15**, lai iegūtu bis-triazolilpurīnus **18a-m** (3. tab.). Ir zināms, ka nitrogrupa, kas ievadīta feniltriazola daļā (2. tab., 7. rinda), pilnībā dzēš fluorescenci, savukārt 4-azido-*N,N*-dimetilaniilīna gadījumā reakcijas maisījumā nekad netika novērota otrā triazola veidošanās.

2,6-Bis-alkinilpurīnu **14** un azīdu **15** CuAAC reakcija

Nr.	R ¹	R ²	Reakcijas 14 → 18 iznākums, %	
1.			18a , 60	
2.			18b , 50	
3.	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅		18c , 60	
4.			18d , 44	
5.			18e , 38	
6.			CH ₂ CN	18f , 62
7.		CH ₂ COOMe	18g , 67	
8.		Cy ^a	18h , 81	
9.		<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₃	18i , 45	
10.			Bn	18j , 85

^aCy – cikloheksilgrupa.

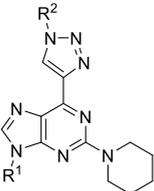
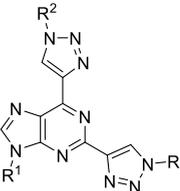
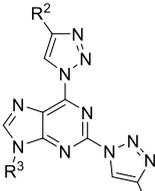
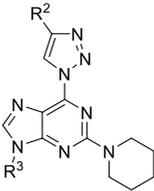
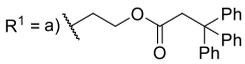
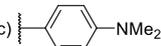
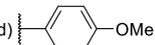
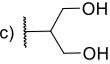
Pēc plaša caur C-C saiti saistītu mono- un bis-triazolilpurīnu klāsta iegūšanas tika nolemts sintezēt dažus caur C-N saiti saistītos triazolilpurīna analogus, lai savstarpēji salīdzinātu abu produktu sēriju fotofizikālās īpašības. Turklāt, tā kā metālu jonu kompleksu veidošanas eksperimentus ir labāk veikt ūdens vidē, tika nolemts ievadīt glicerīnu saturošu fragmentu izvēlētajos ar C-N saiti saistītajos triazola-purīna analogos. C-N triazolilpurīna produktu sintēzei tika izvēlēta mūsu laboratorijā iepriekš izstrādāta metode.^{31, 53, 85, 87} Pirmajā solī S_NAr reakcijā starp iepriekš iegūto purīna atvasinājumu **12c** un NaN₃ tika iegūts 2,6-diazidopurīns **19** (3. shēma). Tālāk CuAAC reakcijā starp diazīdu **19** un 1-etinil-4-metoksibenzolu tika iegūts 2,6-bis-triazolilpurīns **20**. Līdzīgā veidā, izmantojot S_NAr un CuAAC reakciju secību, tika sintezēts caur C-N saiti saistīts 2-piperidinil-6-triazolilpurīns **23**. S_NAr reakcijā starp diazīdu **19** un piperidīnu azīda-tetrazola līdzsvara dēļ izveidojās produkts **22**, kas vēlāk tika izmantots CuAAC reakcijā ar 1-etinil-4-metoksibenzolu. Pēdējā solī savienojumos **20** un **23** tika nošķeltas *tert*-butildimetilsilil- (TBS) aizsarggrupas, izmantojot etiķskābi THF/H₂O maisījumā, iegūstot attiecīgos produktus **21** un **24**. Tie paši apstākļi tika izmantoti arī TBS grupu nošķelšanai caur C-C saiti saistītajiem analogiem **17h** un **18e** (4. tab., 11. un 14. rindas).



3. shēma. Ar C-N saiti saistītu bis-triazolilpurīna atvasinājumu **21** un mono-triazolilpurīna atvasinājumu **24** sintēze.

Tālāk tika pētītas mērķsavienojumu **17**, **18**, **21** un **24** fotofizikālās īpašības (4. tab.). Amorfo savienojumu **17a**, **17d** un **17m**, kas bija paredzēti potenciālai izmantošanai *OLED* iekārtās, kvantu iznākumu mērījumi tika veikti plānās kārtiņās un sasniedza līdz 35 %. Pētījuma laikā tika atklāts, ka tritilgrupu saturošie purīna atvasinājumi tomēr ir nepiemēroti *OLED* izstrādei, jo šie savienojumi strauji degradējās elektriskās strāvas ietekmē, tāpēc turpmāki eksperimenti un purīna struktūras modifikācijas potenciālai *OLED* izstrādei netika veikti.

Triazolilpurīnu **17**, **18**, **21** un **24** fotofizikālās īpašības

 <p>17a, R¹ = a, R² = a 17b, R¹ = a, R² = b 17c, R¹ = a, R² = c 17d, R¹ = a, R² = d 17e, R¹ = b, R² = a 17f, R¹ = b, R² = d 17m, R¹ = a, R² = e 17h^b, R¹ = c, R² = d</p>		 <p>18b, R¹ = a, R² = b 18c, R¹ = a, R² = d 18e^b, R¹ = c, R² = d</p>		 <p>21, R¹ = c, R² = d</p>		 <p>24, R¹ = c, R² = d</p>	
		 <p>R¹ = a)</p>		 <p>R² = a)</p>			
		<p>b) n-C₇H₁₅</p>		 <p>b)</p>			
		 <p>c)</p>		 <p>d)</p>			
		 <p>c)</p>		<p>e) Bn</p>			
Nr.	Savienojums	Šķīdinātājs ^a	λ _{abs max} , nm	λ _{em max} , nm	Kvantu iznākums, %		
1.	17a	DCM	365	443	75		
2.		plānā kārtiņā	366	447	35		
3.	17b	DCM	371	452	68		
4.	17c	DCM	311	437	76		
5.	17d	DCM	363	439	71		
6.		plānā kārtiņā	381	545	12		
7.	17e	DCM	364	443	81		
8.	17f	DCM	365	441	74		
9.	17m	DCM	362	438	75		
10.		plānā kārtiņā	361	443	23		
11.	17h^b	DMSO	363	450	95		
12.	18b	DCM	282	---	0		
13.	18c	DCM	281	394	26		
14.	18e^b	DMSO	283	452	49		
15.	21	DMSO	261	506	24		
16.	24	DMSO	362	457	98		

^a C = 10⁻⁵ mol/L.^b Pēc TBS grupas nošķelšanas no sākotnējā substrāta.

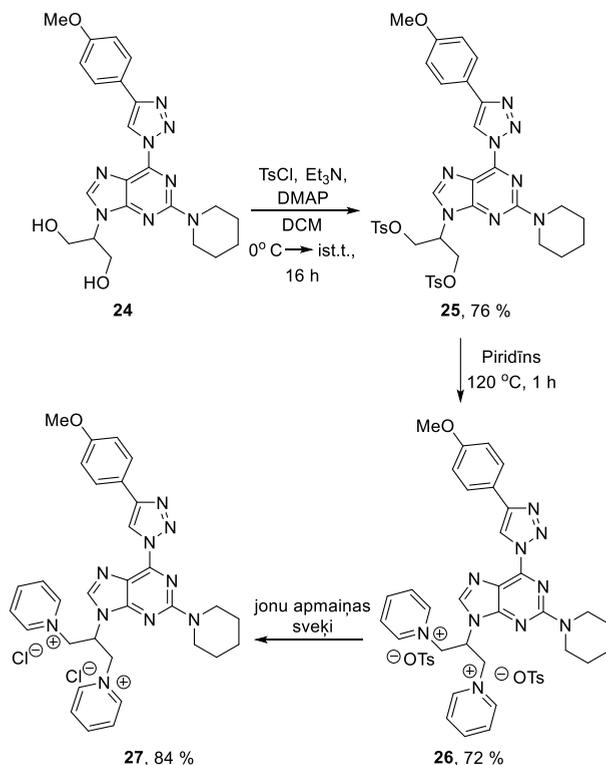
Glicerīna fragmentu saturošu purīna atvasinājumu **17h**, **18e**, **21** un **24** gadījumā tika novērots, ka tie praktiski nešķīst ūdenī un dihlormetānā (DCM), bet šķīst tikai dimetilsulfoksīdā (DMSO), tāpēc visi fotofizikālie mērījumi tika veikti DMSO šķīdumos. 2,6-Bis-triazolilpurīna atvasinājums **18b** neuzrādīja fluorescenci, savukārt savienojumi **18c**, **18e** un **21** uzrādīja mērenus kvantu

iznākumus diapazonā no 24 % līdz 49 %. Pētīto deviņu 6-triazolil-2-piperidīnīlpurīna atvasinājumu **17a-h** un **24** gadījumā kvantu iznākumi DCM un DMSO bija robežās no 68 % līdz 98 %.

Oriģinālpublikācija par šajā nodaļā aprakstītajiem pētījumiem ir pievienota II pielikumā.

1.3. Ūdenī šķīstošo triazolilpurīna atvasinājumu sintēze

Tā kā glicerīna fragmentu saturošajam savienojumam **24** bija augsts kvantu iznākums, bet tomēr slikta šķīdība ūdenī, tika nolemts hidroksilgrupas aizvietot ar piridīnija fragmentiem, kas ļautu veidot sāļus ar pretjoniem, tā palielinot savienojuma šķīdību ūdenī.^{88, 89} Šim nolūkam no hidroksilgrupām tika izveidoti tozilatvasinājumi **25**, kas pēc tam tika karsēti piridīnā 120 °C temperatūrā, kamēr veidojas atvasinājums **26** (4. shēma).



4. shēma. Ūdenī šķīstošu caur C-N saiti saistītu mono-triazolilpurīnu **27** sintēze.

Savienojums **26** bija ūdenī šķīstošs, tomēr tas saturēja tozilāta anjonus, kas potenciāli varētu ietekmēt fluorescenci, tāpēc tika nolemts šos jonus apmainīt pret hlorīdjoniem, izmantojot jonu apmaiņas sveķus. Savienojumu **24–27** šķīdība ūdenī tika noteikta, izmantojot kvantitatīvo

¹H-KMR metodi, iegūstot šādus datus: sav. **24** – 0,21 mg/mL, sav. **25** – 0,19 mg/mL, sav. **26** – 57 mg/mL un sav. **27** – 133 mg/mL.

Fotofizikālās īpašības tika noteiktas savienojumiem **26** un **27** (5. tab.). Absorbcijas un emisijas spektri savienojumam **26** tika reģistrēti H₂O, DMSO un DCM un savienojumam **27** acetnitrilā (MeCN), metanolā (MeOH), H₂O, DMSO un DCM 10⁻⁴ M koncentrācijā. Abu triazolilpurīna atvasinājumu kvantu iznākums bija zem noteikšanas robežas (< 0,5 %), savukārt izejvielai **24** 10⁻⁵ M koncentrācijā tas sasniedza 98 % DMSO (4. tab., 16. rinda). Nomainot savienojuma **24** glicerīnu saturošo daļu purīna *N9* pozīcijā ar piridīnija fragmentiem, vienlaikus ievērojami uzlabojas savienojuma šķīdība ūdenī, bet pilnīgi tika dzēsta fluorescence.

5. tabula

Triazolilpurīnu **26** un **27** fotofizikālās īpašības

Šķīdinātājs ^a	Savienojums 26			Savienojums 27		
	$\lambda_{\text{abs max}}$, nm	$\lambda_{\text{abs min}}$, nm	Kvantu iznākums, %	$\lambda_{\text{abs max}}$, nm	$\lambda_{\text{abs min}}$, nm	Kvantu iznākums, %
MeCN	–	–	–	360	457	< 0,5
MeOH	–	–	–	362	461	< 0,5
H ₂ O	362	457	< 0,5	363	463	< 0,5
DMSO	361	428	< 0,5	362	454	< 0,5
DCM	359	565	< 0,5	360	452	< 0,5

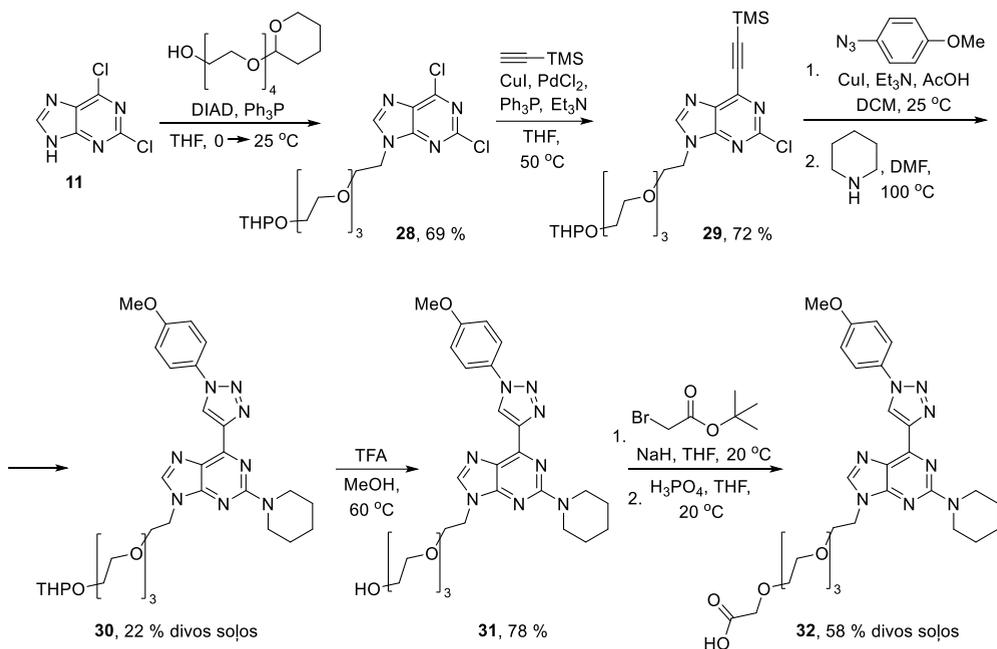
^a C = 10⁻⁴ mol/L.

Originālpublikācija par šajā nodaļā aprakstītajiem pētījumiem ir pievienota III pielikumā.

1.4. Ūdenī šķīstoši purīna atvasinājumi metālu jonu kompleksēšanai

Pamatojoties uz literatūras datiem, tetraetilēnglikola (TEG) grupas ievadīšana purīna atvasinājumos paaugstina savienojumu šķīdību ūdenī.^{90,91} TEG fragmentu saturoši purīna atvasinājumi **31** un **32** tika iegūti vairāku stadiju sintēzē, sākot ar 2,6-dihlorpurīnu (**11**) (5. shēma).

Izmantojot Micunobu reakcijas apstākļus, ar tetrahidropirānil- (THP) grupu aizsargāts TEG fragments tika ievadīts 2,6-dihlorpurīna (**11**) *N9* pozīcijā. Pēc tam 6-alkinilpurīna atvasinājums **29** tika iegūts Sonogaširas reakcijā un tālāk tika izmantots CuAAC reakcijā ar 1-azido-4-metoksibenzolu, kam sekoja S_NAr reakcija ar piperidīnu, kas ļāva iegūt triazolilpurīna atvasinājumu **30**. THP aizsarggrupa tika noņemta ar trifluoretiķskābi (TFA) metanolā, rezultātā tika iegūts savienojums **31**. Pēc tam savienojuma **31** reakcijā ar *tert*-butil-2-bromacetātu ar sekojošu aizsarggrupas noņemšanu, tika iegūts produkts **32**. Savienojumu **31** un **32** šķīdība ūdenī tika noteikta, mērot piesātināto šķīdumu UV absorbciju un salīdzinot to ar atbilstošajām kalibrēšanas līknēm. Noteiktā savienojumu **31** un **32** šķīdība ūdenī bija attiecīgi 0,24 mg/mL un 110 mg/mL.



5. shēma. TEG fragmentu saturoša purīna atvasinājuma **32** iegūšana.

Tālāk tika pētītas savienojumu **17f**, **31** un **32** fotofizikālās īpašības (6. tab.). Tā kā savienojums **17f** nešķīst ūdenī, mērījumi tika veikti dažādas polaritātes aprotonos šķīdinātājos – cikloheksānā (CyHex), dietilēterī (DEE), etilacetātā (EA), dimetoksietānā (DME), MeCN un DMSO. TEG grupu saturošo triazolilpurīnu **31** un **32** fotofizikālās īpašības tika pārbaudītas ūdenī. Savienojuma **17f** kvantu iznākums dažādos šķīdinātājos bija robežās no 48 % līdz 72 %, tā fluorescences dzīves laiks bija no 9 ns līdz 15,7 ns. Starojuma pārejas varbūtības laiks (τ_{rad}) apzīmē ātrumu, ar kādu molekula izstaro fluorescenci, savukārt bezizstarojuma pārejas varbūtības laiks (τ_{nonrad}) ir fluorescences dzēšanas ātrums.⁹² Šie ir konkurējošie procesi, un augstam kvantu iznākumam atbilst maksimālais τ_{rad} un minimālais τ_{nonrad} . Augstākais sasniegtais kvantu iznākums savienojumam **17f** bija 72 % DMSO, kas izskaidrojams ar to, ka viskozākajos šķīdinātājos molekulu kustības ir lēnākās, tādējādi samazinot fluorescences dzēšanu. Zemākais kvantu iznākums 17 % tika novērots savienojumiem **31** un **32** ūdenī. Izteikta fluorescences dzēšana ūdenī bija sagaidāma hidroksilgrupu augstas vibrāciju enerģijas dēļ.⁹³ Novērotais kvantu iznākums joprojām tika uzskatīts par pietiekamu turpmākiem metālu jonu noteikšanas eksperimentiem ūdens vidē.

Triazolilpurīnu **17f**, **31** un **32** fotofizikālās īpašības

Nr.	Savienojums	Šķīdinātājs	λ_{abs} , nm	λ_{em} , nm	Kvantu iznākums, %	τ , ^a ns	τ_{rad} , ^b ns	τ_{nonrad} , ^c ns
1	17f	CyHex	365	415 395	61	9	14,8	23,1
2		DEE	360	425	52	9,4	18,1	19,6
3		EA	360	425	48	9,3	19,4	17,9
4		DME	360	425	50	9,7	19,4	19,4
5		MeCN	360	435	49	12,4	25,3	24,3
6		DMSO	360	445	72	15,7	21,8	56,1
7	31	H ₂ O	363	462	17	7,1	41,5	8,5
8	32		363	462	17	7,1	41,8	8,6

^a Fluorescences dzīves laiks.

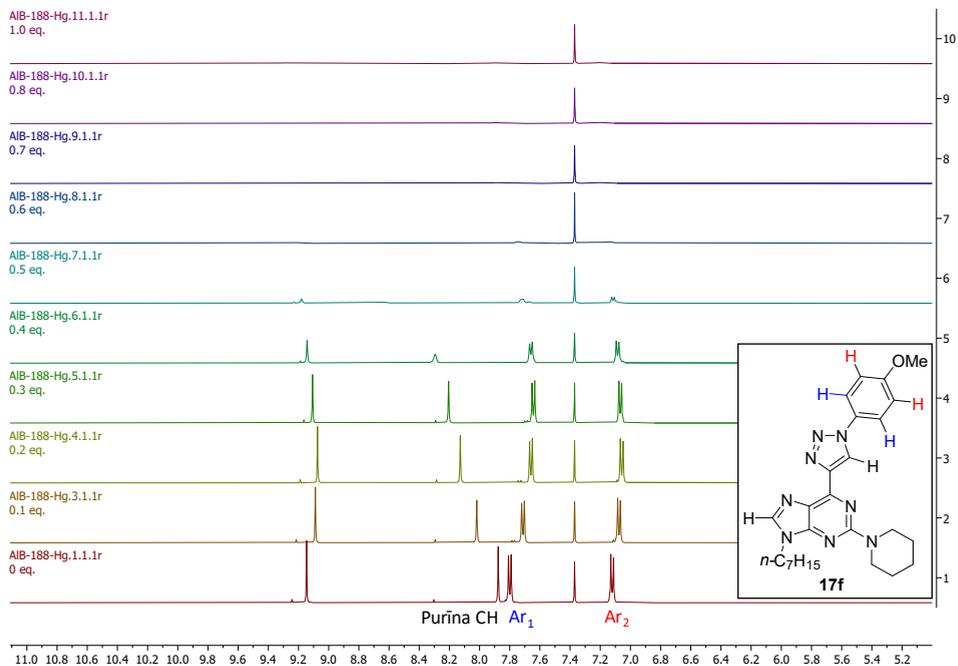
^b Starojuma pārejas varbūtības laiks, $\tau_{\text{rad}} = \frac{\tau}{QY}$.

^c Bezizstarojuma pārejas varbūtības laiks, $\tau_{\text{nonrad}} = \frac{\tau}{1 - QY}$.

Tika pārbaudītas savienojumu **31**, **32** un iepriekš iegūtā purīna atvasinājuma **17f** metālu jonu kompleksēšanas īpašības. Eksperimentiem tika izvēlēti dzīvsudraba(II) joni. Dzīvsudrabs ir bioloģiski nedegradējams smagais metāls, kam ir augsta toksicitāte attiecībā uz dzīvajiem organismiem. Dzīvsudraba savienojumi, izšķīdinot saldūdenī vai jūras ūdenī, veido metildzīvsudrabu, kas uzkrājas jūras produktos un tādējādi nonāk cilvēku uzturā.⁹⁴ Dzīvsudraba uzkrāšanās cilvēku organismā palielina sirds saslimšanu risku, izraisa Minamatas (*Minamata*) slimību, kā arī bojā DNS un hromosomas.⁹⁵ Minēto problēmu dēļ ir nepieciešams detektēt Hg²⁺ jonus ūdenī un šūnās. Ir zināmi savienojumi, kas spēj kompleksēt Hg²⁺ jonus, balstoties dažādos darbības mehānismos, tai skaitā kompleksēšanai izmantojot S-atomus un N-atomus, kā arī tioacetālu aizsarggrupu noņemšanu kompleksa veidošanās rezultātā.⁹⁶ Promocijas darba izstrādes gaitā triazolilpurīni tika pētīti, jo Hg²⁺ joniem ir tendence koordinēties ar slāpekļa atomiem, bet triazolilpurīnu struktūrā ir pietiekams daudzums slāpekļa atomu.

Izmantojot ¹H-KMR titrēšanas metodi, triazolilpurīna atvasinājums **17f** tika titrēts MeCN-*d*₃ šķīdumā, izmantojot Hg(ClO₄)₂·3H₂O kā Hg²⁺ avotu un benzolu kā iekšējo standartu. Analizējamā

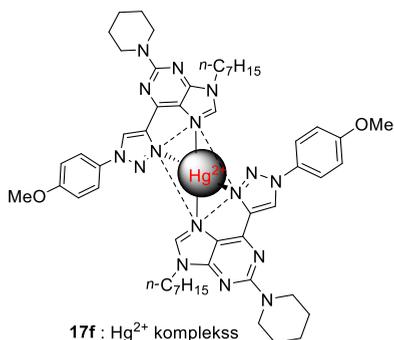
parauga ^1H -KMR spektrs tika reģistrēts pēc katras 0,1 ekvivalenta Hg^{2+} jonu pievienošanas reizes (6. att.).



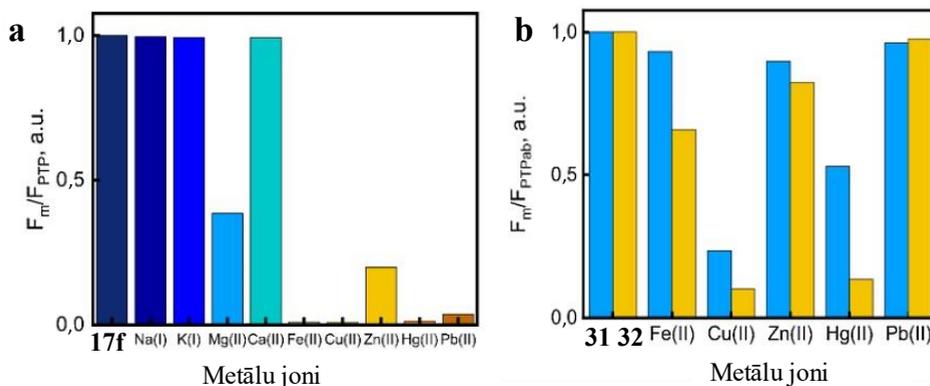
6. att. Savienojuma **17f** ^1H -KMR titrēšanas ar Hg^{2+} joniem eksperiments $\text{MeCN}-d_3$ šķīdumā, spektrā attēlots tikai aromātiskais reģions.

Pēc katras Hg^{2+} jonu porcijas pievienošanas aromātisko protonu signāliem tika novērotas nobīdes, visstraujāko nobīdi novēroja purīna C8-H signāla gadījumā, kam sekoja triazola CH un Ar_1 CH signālu nobīdes. Jau pēc pirmās Hg^{2+} jonu porcijas pievienošanas lēnām sāka veidoties nogulsnes, pie 0,5 ekvivalentiem Hg^{2+} jonu tika novērots tikai neliels daudzums savienojuma **17f**, kas pilnībā izzuda, pievienojot nākamos 0,1 ekvivalentus Hg^{2+} jonu šķīduma. Visticamāk, izveidojušās nogulsnes bija purīna **17f** un Hg^{2+} jonu komplekss ar koordinācijas modeli 2 : 1, kur Hg^{2+} koordinējās starp purīna N7 un triazola N3 atomiem (7. att.).

Savienojumu **31** un **32** kompleksu veidošanās ar Hg^{2+} joniem tika pārbaudīta ūdenī, kompleksi veidojas attiecībā 1 : 1, jo ūdenī samazinās saistīšanas konstante. Kā bija sagaidāms, visiem pārbaudītajiem substrātiem Hg^{2+} jonu pievienošana dzēsa fluorescenci, pierādot šo savienojumu potenciālu izmantošanai par Hg^{2+} jonu sensoriem. Citu metālu jonu, tādu kā Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Fe^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Hg^{2+} un Pb^{2+} , kompleksēšanās ar savienojumiem **17f**, **31** un **32** arī tika pārbaudīta attiecīgi acetonitrilā vai ūdenī (8. att.).

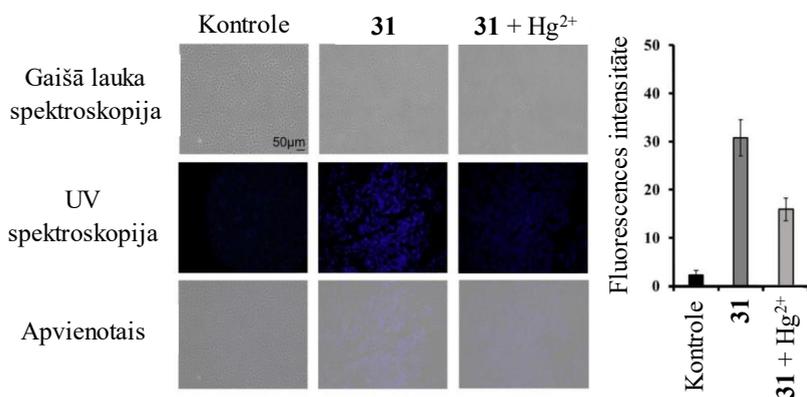


7. att. Iespējamais **17f** : Hg²⁺ komplekss, pamatojoties uz titrēšanas eksperimentu novērojumiem.



8. att. a) Fluorescences intensitāte pēc metāla jonu pievienošanas savienojumam **17f** acetonitrilā.
 b) Fluorescences intensitāte pēc metāla jonu pievienošanas savienojumam **31** (zila josla) un **32** (dzeltena josla) ūdenī.

Triazolilpurīna atvasinājums **17f**, neskaitot Hg²⁺ jonus, veido kompleksus ar Fe²⁺, Cu²⁺, Pb²⁺, Mg²⁺ un Zn²⁺ joniem. Savukārt ūdens vidē TEG saturošie triazolilpurīna atvasinājumi **31** un **32** stipri koordinējas ar Hg²⁺ un Cu²⁺ joniem (8. b att.), kas izskaidrojams ar vara jonu azafīlo dabu, kas pat ūdens vidē dod priekšroku koordinācijai pie slāpekļa atomiem.⁹⁷ Savukārt citi metālu joni, piemēram, Fe²⁺ un Pb²⁺, dod priekšroku koordinācijai pie skābekļa atoma un tā vietā veido kompleksus ar ūdeni. Visiem pārbaudītajiem savienojumiem bija lieliska kompleksēšanās spēja ar Hg²⁺ joniem šķīdumos. Sadarbībā ar kolēģiem no Taivānas tālākie eksperimenti ar savienojumiem **31** un **32** tika veikti šūnās. Savienojums **32**, kas saturēja COOH grupu, bija pārāk reaģētspējīgs un pielīpa pie šūnu plates, tāpēc eksperimenti tika turpināti tikai ar savienojumu **31**. MDA-MB-231 šūnas tika apstrādātas ar HgCl₂, kam sekojoši tika pievienots savienojums **31**. Lai novērotu izmaiņas šūnās, tika izmantota gaišā lauka un fluorescences spektroskopija (9. att.).



9. att. Fluorescences un gaišā lauka spektroskopijas attēli MDA-MB-231 šūnām marķētām ar savienojumu **31** ar vai bez Hg²⁺ joniem.

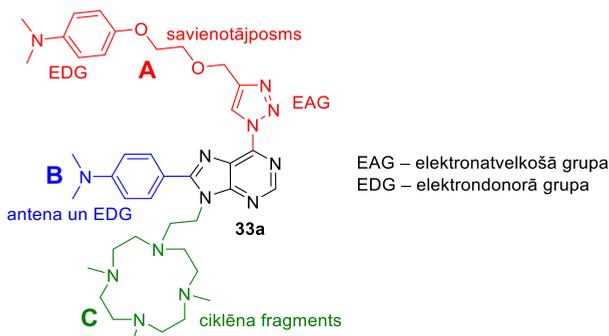
Šūnas veiksmīgi iekļāva savienojumu **31**, un fluorescences tika dzēsta pēc apstrādes ar dzīvsudrabu. Šis eksperiments apstiprināja savienojuma **31** iespējamo izmantošanu par dzīvsudraba jonu detektoru bioloģiskajās sistēmās.

Oriģinālpublicācijas manuskripts par šajā nodaļā aprakstītajiem pētījumiem ir pievienots IV pielikumā.

Savienojumi **17f**, **31** un **32** ir aprakstīti arī LVP2024000059 un LVP2024000072 patentu pieteikumos, kas iesniegti Latvijas Republikas Patentu valdē un ir pievienoti V un VI pielikumos.

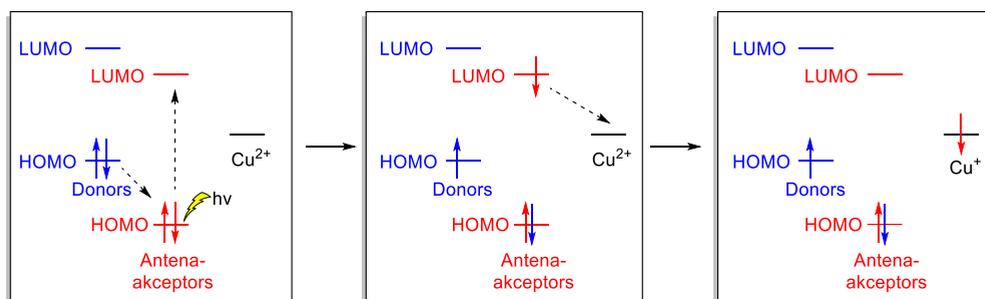
1.5. Ūdenī šķīstoši purīna atvasinājumi kā potenciālie fotokatalizatori

Sadarbībā ar kolēģiem no Viļņas Universitātes (VU) un Akvitānijas viļņu un materiālu laboratorijas Bordo Universitātē, kuriem ir pieredze fotokatalītisko sistēmu pētījumos,^{98,99} tika dizainēts jauns potenciāls purīna ciklu un ciklēna (1,4,7,10-tetraazaciklododekāna) fragmentu saturošs fotokatalizators, kuru izdevās iegūt deviņu soļu sintēzē (10. att.).



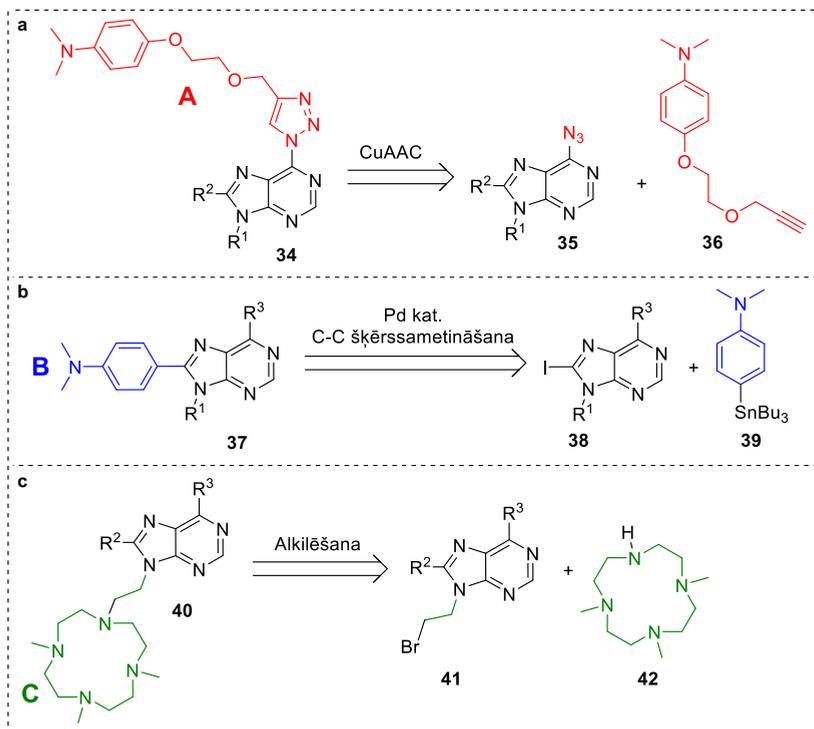
10. att. Piedāvātā mērķsavienojuma **33a** struktūra.

Fragments **A** sastāv no trīs daļām – 1,2,3-triazola, savienotājposma un *N,N*-dimetilānilīna. Triazols strādā kā elektronatvelkošā grupā šīs “*push-pull*” sistēmas molekulā, savukārt *N,N*-dimetilānilīns pēc ierosināšanas ir stiprs lādiņa donors, kas nav savienots ar citām aromātiskām sistēmām. Fragments **B** ir *N,N*-dimetilānilīns, kas ir savienots tieši ar purīna ciklu, strādā kā stipra elektrondonorā grupa “*push-pull*” sistēmā un kā antena elektronu pārnesei. Fragments **B** arī pagarina triazolilpurīna π -konjugēto elektronu sistēmu, pazeminot tā absorbcijas maksimuma viļņa garumu un pārvēršot to par fragmentu ar izteiktām lādiņa pārnesei īpašībām. Ciklēna daļu saturošais fragments **C** tika izvēlēts, jo tam piemīt lieliskās spējas kompleksēt metāla jonus, tādus kā Cu^{2+} , Ni^{2+} un Zn^{2+} .^{100,101} Šajā molekulā esošais **C** fragments ir paredzēts Cu^{2+} jonu koordinācijai ar visiem četriem ciklā esošajiem slāpekļa atomiem, pateicoties labajai koordinācijas tieksmei pret tiem, termodinamiskajai stabilitātei un kinētiskajam inertumam skābā vidē.¹⁰² Vispārējs piedāvātais šī fotokatalizatora darbības mehānisms ir šāds: 1) pēc fotoierosināšanas tiek ierosināts elektrons antenā un tas nonāk zemākajā neaizņemtajā molekulārajā orbitālē (LUMO), kam ātri seko elektrona pārvietošana no donora grupas uz brīvu vietu antenas augstākajā aizņemtajā molekulārajā orbitālē (HOMO); 2) notiek elektronu pārnese no antenas LUMO uz metālu ciklēnā, reducējot metāla jonus no Cu^{2+} līdz Cu^+ (11. att.).



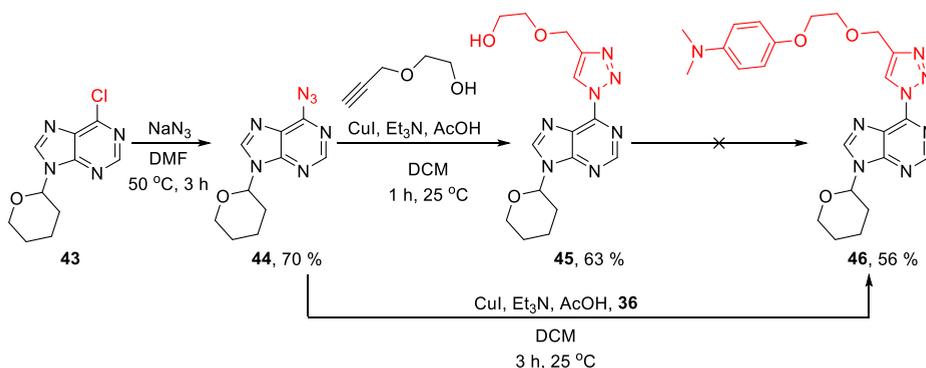
11. att. Piedāvātais fotokatalizatora **33a** darbības mehānisms.

Lai iegūtu vēlamu savienojumu, purīna ciklu nepieciešams modificēt ar **A**, **B** un **C** fragmentiem C6, C8 un N9 pozīcijās. Tika izstrādāti seši iespējamie sintēzes ceļi mērķprodukta **33a** iegūšanai atkarībā no izvēlēto fragmentu ievadīšanas secības purīna gredzenā. Vispārējās stratēģijas mērķsavienojuma sintēzei redzamas 6. shēmā. **A** fragmentu var ievadīt, izmantojot CuAAC reakciju (6. a shēma). Būvbloka **36** sintēze tika veikta četros soļos, sākot no 1-brom-4-nitrobenzola (VII pielikums). Purīna C8 pozīcijas arilēšanu var veikt, izmantojot pallādijs katalizētu šķērssametnāšanas reakciju, šim nolūkam tika izvēlēta Stilles reakcija (6. b shēma); būvbloks **39** viegli tika iegūts vienā solī.¹⁰³ Būvbloku **C** var ievadīt purīna N9 pozīcijā $\text{S}_{\text{N}}2$ reakcijā, izmantojot ciklēna atvasinājumu **42**, kas iegūts pēc literatūrā zināmas metodes (6. c shēma).¹⁰⁴



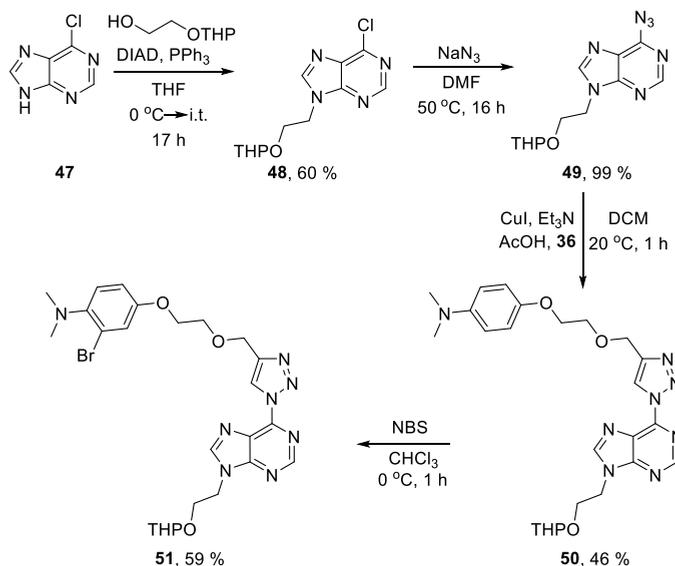
6. shēma. Retrosintētiskā pieeja **A**, **B** un **C** fragmentu ievadišanai purīnu ciklā.

Vispirms ciklēnu saturošā produkta **33a** iegūšanai tika izmantots savienojums **43**, kura S_NAr reakcijā ar nātrija azīdu tika iegūts 6-azidopurīna atvasinājums **44** (7. shēma). Sekojošā CuAAC reakcijā ar 2-(prop-2-īn-1-iloksi)etan-1-olu tika iegūts triazolilpurīns **45**. Savienojuma **45** tālāka modificēšana ar 4-brom-*N,N*-dimetilaniilīnu, izmantojot vara katalizētas Ulmaņa (*Ulmann*) tipa reakcijas ar dažādām bāzēm (CS_2CO_3 , K_2CO_3) un ligandiem (3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolīns, 8-hidroksihinolīns), bija neveiksmīgas. Tā vietā tika izmantots būvbloks **36**, un CuAAC reakcijā tika iegūts produkts **46**, kura THP aizsarggrupa tika viegli noņemta AcOH/H₂O/THF maisījumā 50 °C temperatūrā 16 h. Turpmākie šī savienojuma funkcionalizēšanas mēģinājumi, izmantojot Micunobu reakciju vai *N9* pozīcijas alkilēšanu, bija neveiksmīgi.



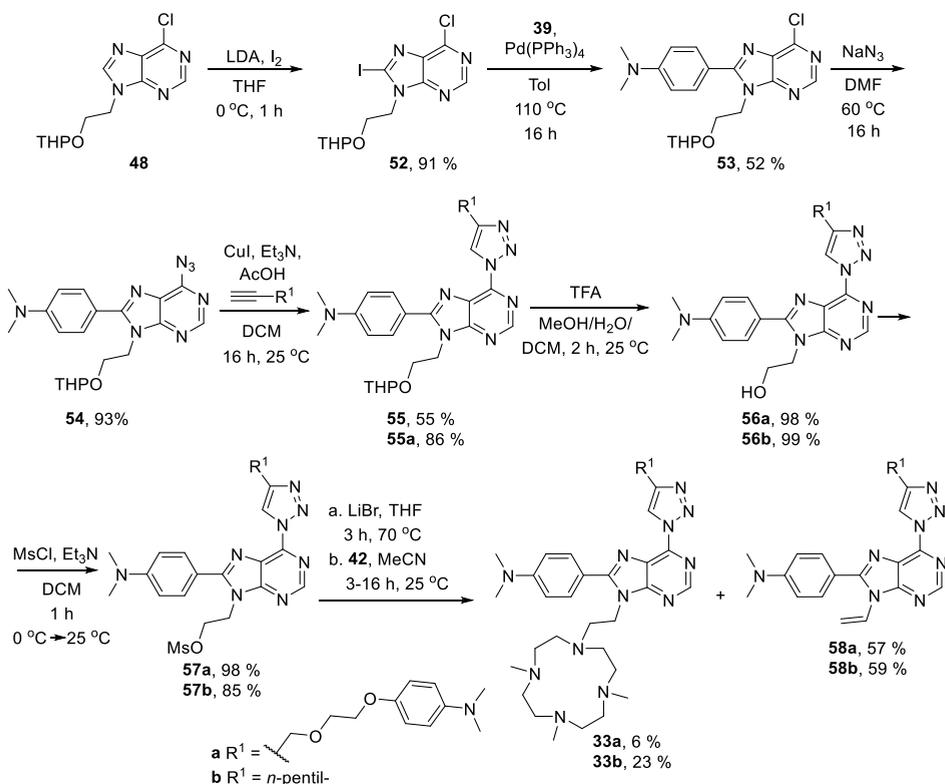
7. shēma. Pirmais savienojuma **33a** sintēzes ceļš, sākot ar purīna C6 pozīcijas modificēšanu.

Pēc tam tika nolemts mainīt modificēšanas secību un sākt ar purīna N9 pozīcijas funkcionalizēšanu. Vispirms Micunobu reakcijā starp 6-hlorpurīnu (**47**) un THP aizsargātu etilēnglikolu tika iegūts produkts **48**, kas tika izmantots azidēšanas un CuAAC reakcijās, rezultātā triazolilpurīns **50** tika iegūts ar 46 % iznākumu (8. shēma). Tālāk tika mēģināts ievadīt halogēna atomu purīna C8 pozīcijā, lai to varētu izmantot C-C šķērssametnāšanas reakcijā. Reakcijā ar NBS sagaidāmās purīna bromēšanas vietā notika elektrofila aizvietošanās fenilgredzenā, un tika iegūts savienojums **51**, savukārt litija diizopropilamīda (LDA) vai citu bāzu izmantošanas rezultātā tika novērota triazola deprotonēšana. Tika secināts, ka C8 pozīcijas funkcionizēšana jāveic agrākās stadijās.



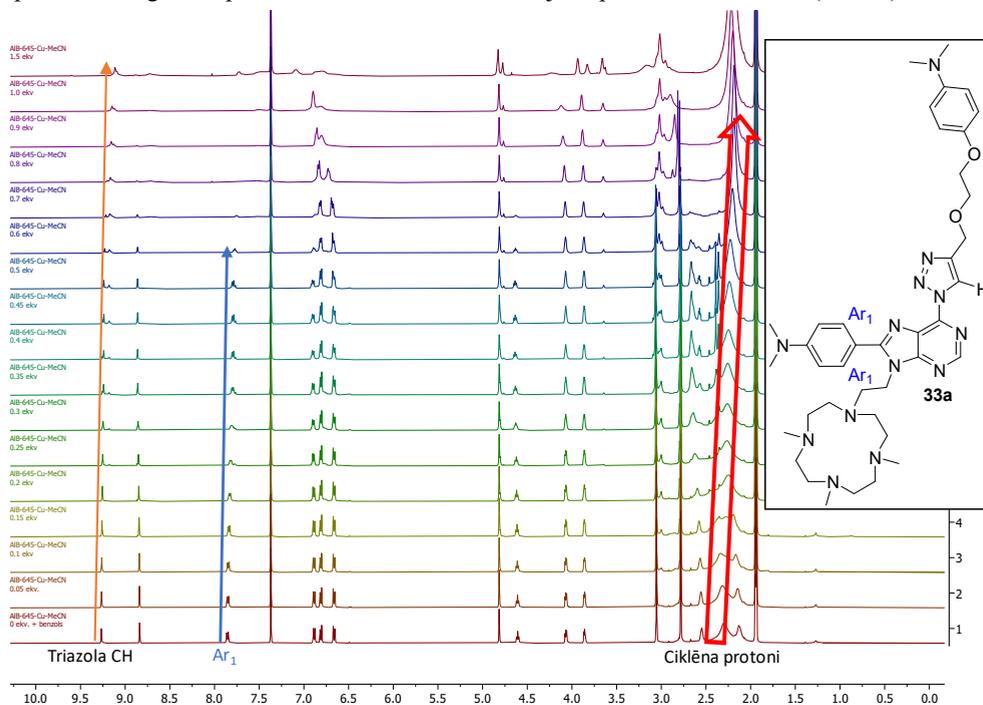
8. shēma. Otrais sintēzes ceļš, mēģinājumi secīgi modificēt purīna C6 un C8 pozīcijas.

Trešo sintēzes ceļš tika sākts ar iepriekš iegūtā savienojuma **48** jodēšanas reakciju, kam sekoja Stilles šķērssametināšanas reakcija ar *N,N*-dimetil-4-(tributilstanni)anilīnu (**39**), lai ievadītu nepieciešamo fragmentu purīna C8 pozīcijā, iegūstot savienojumu **53** (9. shēma). Šajā posmā tika nolemts, ka analogi mērķsavienojumam **33a** jāiegūst arī savienojums **33b**, kas pie triazola gredzena satur *n*-pentilgrupu, lai varētu pierādīt spēcīgas donoras grupas nozīmi aizvietotajā purīna C6 pozīcijā. Lai iegūtu savienojumus **33**, tika veikta savienojuma **52** azidēšana un secīga CuAAC reakcija ar dažādiem alkīniem. Pēc tam THP grupas nošķelšana ar tai sekojošu mezilēšanu tika realizēta ar augstu iznākumu. Iegūtie mezilāti **57a-b** bija inerti S_N2 reakcijā ar ciklēna atvasinājumu **42**, un tika nolemts aizvietot mezilāta grupu ar bromu un iegūto savienojumu izmantot alkilēšanas reakcijā ar būvbloku **42**. Reakcija noritēja pēc E2 mehānisma, un eliminēšanas produkti **58a-b** veidojās kā galvenie produkti. Pēc reakcijas apstākļu optimizēšanas tika noteikts, ka vislabākā konversija vēlamajiem produktiem **33a-b** tiek sasniegta tikai 20 % (**33a**) un 30 % (**33b**) līmenī, attiecīgi ar 6 % un 23 % iznākumiem izolētajiem produktiem.



9. shēma. Trešais sintēzes ceļš ar purīna gredzena modificēšanas secību C8 → C6 → N9 pozīcijās.

Izmantojot ^1H -KMR titrēšanas metodi, produkts **33a** tika titrēts MeCN- d_3 šķīdumā, izmantojot $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ kā Cu^{2+} avotu un benzolu kā iekšējo standartu. Analizējamā parauga ^1H -KMR spektrs tika reģistrēts pēc katras 0,1 ekvivalenta Cu^{2+} jonu pievienošanas reizes (12. att.).



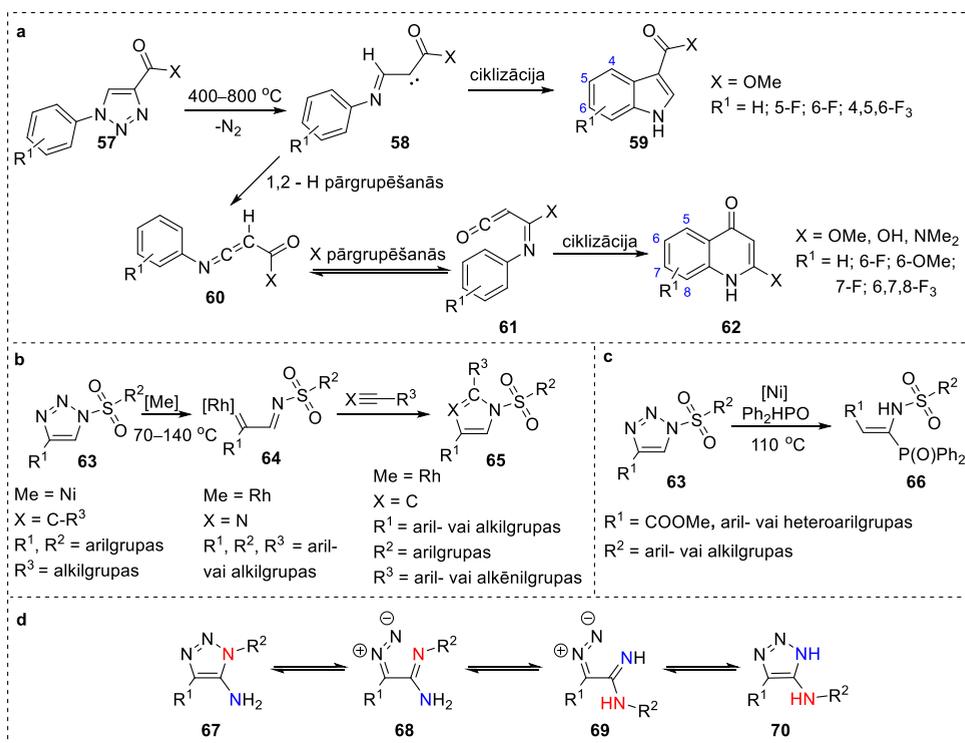
12. att. Spektu dati savienojuma **33a** ^1H -KMR titrēšanai ar Cu^{2+} joniem MeCN- d_3 šķīdumā.

Reģistrētie ^1H -KMR spektri parāda sarežģītu savienojuma **33a** kompleksēšanos ar Cu^{2+} joniem. Vissvarīgākā pazīme, kas atspoguļo Cu^{2+} saistīšanos ciklēnā, ir attēlota spektrā ar biezu bultiņu pie 2,0–2,5 ppm. Sākot no 0,7 ekvivalentiem metāla jonu, visi ciklēna ^1H -KMR signāli saplūst vienā signālā pie apmēram 2,2 ppm, kas nepārvietojas pie augstākām Cu^{2+} koncentrācijām. Šis fakts liecina, ka metāla jons tiek koordinēts ciklēna gredzena iekšpusē un visi četri cikla slāpekļa atomi ir koordinēti ar Cu^{2+} joniem. Vislielākās izmaiņas, izņemot ciklēna daļu, tika novērotas triazola protona un fenilgredzena aromātisko protonu C8 pozīcijā nobīdē. Pastāv liela iespēja, ka molekula ir divas konkurējošas kompleksēšanas vietas – ciklēna fragmentā un starp triazolu un purīnu.

Originālpublikācija par šajā nodaļā aprakstītajiem pētījumiem ir pievienota VII pielikumā.

2. Triazola gredzena atvēršana un enamīnu ciklizācija par indoliem

Iepriekš literatūrā tika aprakstītas triazola gredzena atvēršanas reakcijas ar sekojošu slāpekļa izdalīšanos. Ļoti augstā temperatūrā (400–800 °C) (10. a shēma) vakuumā pirolīzes apstākļos triazola gredzens atveras, veidojot karbēnu saturošu fragmentu **58**, kas tālāk pārgrupējas dažādos indola **59** vai hinolona **62** atvasinājumos.^{105–107} Citos pētījumos ir aprakstīta rodija vai niķeļa katalizatoru izmantošana *N*-toziltriazolā atvasinājumu cikla atvēršanai daudz maigākos apstākļos (70–140 °C), iegūstot metālkarbēnu **64**, kas tālāk reaģē ar alkīniem vai nitriliem, veidojot imidazola vai pirola atvasinājumus **65** (10. b shēma).^{108, 109} Izmantojot *H*-fosfīna oksīdus niķeļa katalizatora klātbūtnē, *N*-toziltriazolā cikls atveras, rezultātā rodas α -aminovinilfosforilatvasinājumi **66** (10. c shēma).¹¹⁰ Ja viens no aizvietotājiem pie triazola C atomiem ir aminogrupa, ir iespējama Dimrota (*Dimroth*) pārgrupēšanās (10. d shēma). Šī termiskā gredzena transformācijas reakcija sākas tad, kad triazols **67** veido līdzsvaru ar savu vaļējo formu **68** un notiek dubultsaites nobīde starp diviem slāpekļa atomiem, kam seko gredzena saslēgšanās, veidojot triazolu **70**.¹¹¹



10. shēma. Literatūrā zināmās triazola gredzena atvēršanas reakcijas.^{105–111}

Indols ir viens no nozīmīgākajiem un izplatītākajiem heterocikliem dabā. Tas bieži atrodams bioloģiski nozīmīgu dabasvielu sastāvā, piemēram, serotonīnā un vinblastīnā.³² Pēdējā gadsimtā ir bijusi interese par dažādu indola atvasinājumu sintēzi,^{112, 113} un joprojām ir nepieciešamība izstrādāt jaunas sintēzes metodes un ceļus, lai iegūtu vēlamos indola atvasinājumus, ko varētu izmantot kā farmaceutiskus līdzekļus.^{33, 114}

1*H*-indolu sintēze no aromātiskajiem enamīniem ir plaši pētīta. Viens no pirmajiem pētījumiem par šo reakciju bija pallādijs katalizēta intramolekulāra oksidatīvā šķērssametināšana, ko izstrādājis Gloriusa (*Glorius*) grupa (11. a shēma).¹¹⁵ Reakcijas norisei bija nepieciešams katalītisks daudzums pallādijs un stehiometrisks vara acetāta daudzums, kas tika izmantots kā oksidētājs kopā ar K₂CO₃ DMF 80–140 °C temperatūrā. Vēlāk vairākas grupas ziņoja par reakcijas apstākļiem bez pallādijs klātbūtnes. Lianga (*Liang*) grupa publicēja pētījumu, kurā šai ciklizācijas reakcijai joprojām bija nepieciešams stehiometrisks vara daudzums, bet pallādijs katalizators tika aizstāts ar Fe(III) (11. b shēma).¹¹⁶ Šī metode (11. a–b shēma) tika izmantota sintēzēm, ja indola C2 pozīcijā ir metil aizvietotājs, tāpēc vēlāk tika atrastas jaunas katalītiskas sistēmas C2 aril aizvietotu indolu sintēzei (11. c–d shēma).^{117, 118} Šīm reakcijām bija nepieciešams vai nu stehiometrisks vara daudzums (11. d shēma)¹¹⁸ un mezitilēns kā šķīdinātājs 170 °C temperatūrā, vai arī CuI un 1,10-fenantrolīna ligands kopā ar litija karbonātu pārākumā (11. c shēma).¹¹⁷ Ju (*Yu*) grupa 2014. gadā ziņoja par jauniem reakcijas apstākļiem (DMF/DMSO 7 : 1 maisījums; 120 °C; 3 ekv. CuCl₂ un 3 ekv. K₃PO₄), kuru rezultātā veidojās indola atvasinājumi ar alkilto aizvietotājiem C2 pozīcijā (11. e shēma).¹¹⁹



- a) kat. Pd, ekv. Cu, bāze (Glorius, 2008)
R¹ = Me; R² = H, Me, Cl, F, CN, OMe, COMe, CO₂Et, CONEt₂; EAG = CO₂Me
- b) kat. Fe(III), ekv. Cu(II), bāze (Liang, 2010)
R¹ = Me; R² = H, Me, Cl, Br, I, OMe, COMe; EAG = CO₂Me, CO₂Et
- c) kat. Cu(I), ligands, bāze (Cacchi, 2009)
R¹ = arilgrupa; R² = H, Me, F, Cl, Br, I, OMe, COMe, CO₂Et; EAG = COAr
- d) ekv. Cu(I) (Taylor, 2015)
R¹ = arilgrupa; R² = H, OMe; EAG = CO₂Et
- e) ekv. Cu(II), bāze (Yu, 2014)
R¹ = SMe, SEt; R² = H, Me, Cl, F, OMe, OEt; EAG = COMe, COAr
- f) ekv. I(III) (Zhao, 2009)
R¹ = alkil- vai arilgrupas, CO₂Et; R² = H, Me, OMe, Br, F; EAG = CN, NO₂, CO₂Me, COPh
- g) kat. I₂, oksidētājs (Li, 2011)
R¹ = alkil- vai arilgrupas; R² = H, Me, OMe, Br, I, CF₃; EAG = CO₂Me, CO₂Et, CO₂Ph, CONHPh
- h) kat. *n*-Bu₄NI, oksidētājs (Chan, 2013)
R¹ = arilgrupa; R² = H, Me, OMe, Br, Cl, I, NO₂, CF₃; EAG = COPh, CO₂Et, CONHPh
- i) ekv. CBr₄, bāze (Li, 2021)
R¹ = alkil- vai arilgrupas; R² = H, OMe, F, Cl, alkilgrupa, Br, Ph; EAG = COMe, CO₂Et, COPh

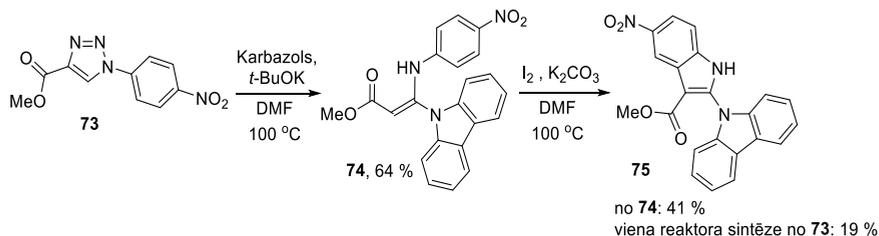
11. shēma. Literatūrā publicētie pētījumi par 2,3-aizvietotu 1*H*-indolu sintēzēm no enamīniem.^{115–122}

Žao (*Zhao*) grupa izstrādāja reakcijas apstākļus indola atvasinājumu sintēzei no enamīna bez metāla klātbūtnes, izmantojot ekvimolāru daudzumu hipervalenta joda reaģenta (11. f shēma).¹²⁰

Reakciju rezultātā tika iegūti produkti ar 33–91 % iznākumu, reakcijas notika arī tad, ja savienojumi saturēja tādas EAG grupas kā -CN un -NO₂. Li (*Li*) grupa publicēja pētījumu, kurā indola sintēzei tika izmantoti elementārais jods kā katalizators un NBS kā oksidētājs. Ir pierādīts, ka šī reaģentu sistēma darbojas labāk, ja enamīnā kā aizvietotājs ir arilgrupa, nevis alkilgrupa (11. g shēma). Katalītisks *n*-tetrabutilamonija bromīda un stehiometrisks *tert*-butilhidroperoksīda daudzumi arī veicināja šādu indola ciklizāciju, taču tam bija nepieciešams daudz ilgāks reakcijas laiks – 24 stundas (11. h shēma).¹²¹ Jaunākos pētījumus par šo tēmu ir publicējusi Li grupa, kam izdevās veikt indola ciklizāciju CBr₄ un bāzes klātbūtnē (11. i shēma), taču šajos apstākļos kā blakusreakcija iespējama aromātiskā gredzena bromēšana.¹²²

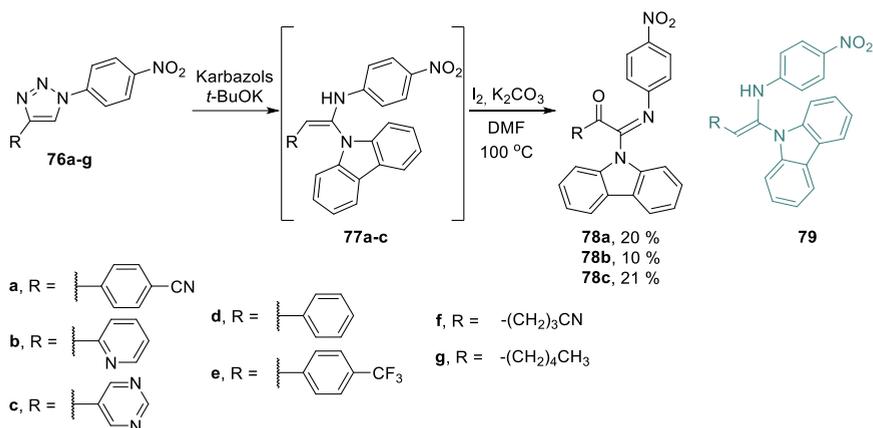
Lai gan pētījumu apjoms par reakcijām, kurās izmanto aromātiskos enamīnus, lai iegūtu indolus, ir iespaidīgs, aizvietotāju daudzveidība indola C2 un C3 pozīcijās ir ierobežota, jo nav zināmi aizvietotāji, kas indola C2 pozīcijā savienoti caur C-N saiti. Heteroarilstruktūras, kas satur indola daļas, ir plaši sastopamas bioloģiski aktīvās molekulās un farmaceitiskajos līdzekļos, piemēram, *Eudistomin U*, *Topsentin* un *Wakayin*.^{123, 124} Ierastā indolu heteroarilēšanas reakcija notiek caur C-H saites aktivāciju, un indola struktūrā ir brīvas sešas C-H pozīcijas.^{124, 125} Indola C3 un C2 pozīcijas ir visreaģētspējīgākās, un, mainot reakcijas norises temperatūru un reaģentus, var kontrolēt C-H aktivācijas reģioselektivitāti. Lai funkcionalizētu indola cikla citas pozīcijas, izmantojot C-H aktivāciju, indola ciklā ir jāievada virzošās grupas. Iepriekšminētais motivēja izstrādāt jaunu sintētisku ceļu 1*H*-indolu, kas saturētu estera un heterocikliskus aizvietotājus C2 un C3 pozīcijās, sintēzei, kas ir aprakstīts šajā promocijas darbā.

Savienojums **73** ar divām elektronu atvelkošām grupām pie triazola cikla tika iegūts, izmantojot triazola cikla atvēršanas reakciju. Kā nukleofils tika izvēlēts karbazols, jo tas tiek plaši izmantots fluorescentajos materiālos¹²⁶ un ir atrodams aktīvos dabas alkaloidos.¹²⁷ Sajaucot triazolu **73**, *t*-BuOK un karbazolu DMF 100 °C temperatūrā (12. shēma), tika iegūts etēn-1,1-diamīna atvasinājums **74** ar 64 % iznākumu. Pēc tam tika meklēti reakcijas apstākļi iegūtā savienojuma **74** ciklizācijai, lai izveidotos indols. Izpētot literatūrā aprakstītās metodes (11. shēma), tika nolemts izmantot Pd un Cu metālu katalizētas reakcijas, tika izmēģināti apstākļi bez metāla klātbūtnes un noskaidrots, ka I₂/K₂CO₃ kombinācija nodrošina mērķa indola **75** veidošanos. Izmantojot secīgo pieeju produktu **73** → **74** → **75** pārvērtībām, produkts **75** tika iegūts ar kopējo iznākumu 26 %, savukārt viena reaktora sintēze deva savienojumu **75** ar nelielu mazāku (19 %) iznākumu.



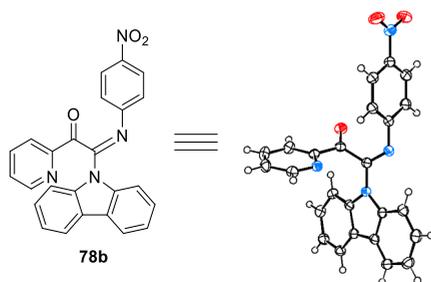
12. shēma. Triazola **73** cikla atvēršanas reakcija un ciklizācija par indolu.

Pēc tam tika mēģināts paplašināt aizvietotāju klāstu, lai noteiktu šīs sintēzes metodes darbības jomu un ierobežojumus, un tika sintezēti triazola atvasinājumi **76a-g**, kuriem tika pētītas cikla atvēršanas reakcijas (13. shēma). Savienojumu **76a-c** gadījumā tika noskaidrots, ka triazola gredzena atvēršanas produkti **77a-c** veidojās, taču tos neizdevās veiksmīgi izdalīt, jo tie ātri degradējās izdalīšanas un attīrīšanas gaitā. Lai šo problēmu novērstu, reakcijas maisījumam uzreiz pēc triazola gredzena atvēršanas produkta rašanās apstiprināšanas tika pievienots I_2 un K_2CO_3 , bet tika novērota tikai produktu **78a-c** veidošanās.



13. shēma. Triazola atvasinājumu **76** cikla atvēršanas reakcijas shēma.

Triazola atvasinājumu **76d-g** gadījumā reakcijas laikā ātri radās dažādu neidentificējamo produktu maisījums. Savienojuma **78b** struktūra tika pierādīta ar kristālu rentgenstruktūranalīzi (13. att.). Tika secināts, ka triazola cikla atvēršanas reakcija ar sekojošu ciklizāciju par indolu darbojas tikai ar izejvielām, kas satur spēcīgus elektronus atvelkošus aizvietotājus triazola gredzenā.



13. att. Savienojuma **78b** kristāla rentgenstruktūranalīze.

Tālāk tika izmantota uz triazolilpurīna atvasinājumiem **80** izstrādātā sintēzes sekvence, veidojot aromātiskos enamīnus **81**, kas pēc tam tika ciklizēti par *1H*-indola atvasinājumiem **82** (7. tab.). Sintēzēm tika izmantota gan pakāpeniska, gan viena reaktora pieeja.

7. tabula

Triazola atvasinājumu **80** cikla atvēršanas reakcijas ar sekojošo ciklizāciju par indola atvasinājumiem

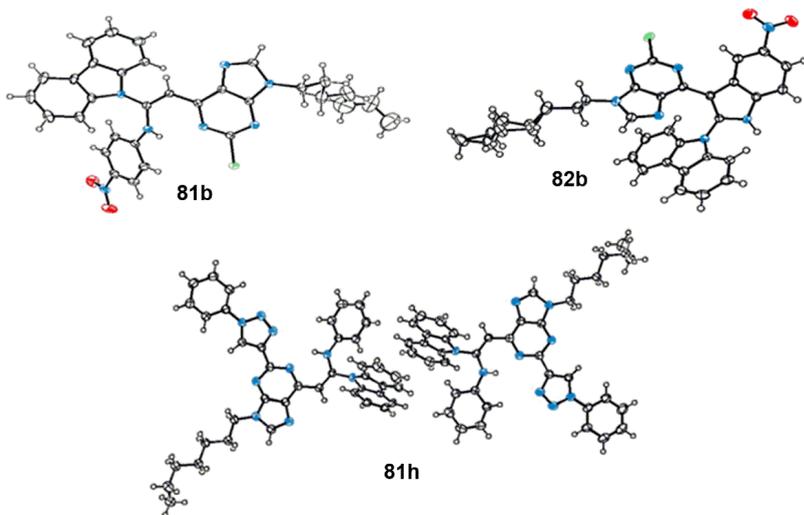
Nr.	Izejviela	Aizvietotāji		Iznākums 81 , %	Iznākums 82 , %	Iznākums 82 , %
		X	Y	80 → 81	81 → 82	80 →[81]→ 82
1.	80a	Cl	H	81a , 63	82a , 84	82a , 63
2.	80b	Cl	NO ₂	81b , 84	82b , 60	82b , 48
3.	80c	Cl	OMe	81c , 69	82c , 75	82c , 48
4.	80d	Cl	CN	81d , 88	82d , 57	82d , 70
5.	80e	Cl	NMe ₂	81e , 68 ^a	–	–
6.	80f	H	H	–	–	82f , 35
7.	80g	H	NO ₂	–	–	82g , 55
8.	80h		H	81h , 33	–	–

^a Reakcija notika 25 °C.

Pētītajās reakcijās tika izmantoti triazolilpurīna atvasinājumi **80**, kas purīna C2 pozīcijā saturēja dažādus aizvietotājus. *N,N*-Dimetilaminogrupu saturošā atvasinājuma **80e** gadījumā triazola ciklu atvēršanās reakcija notika, tikai pazeminot temperatūru, bet ciklizācijas produkts nākamajā soli netika iegūts, iespējams, *N,N*-dimetilaminogrupas spēcīgā donorā efekta dēļ.

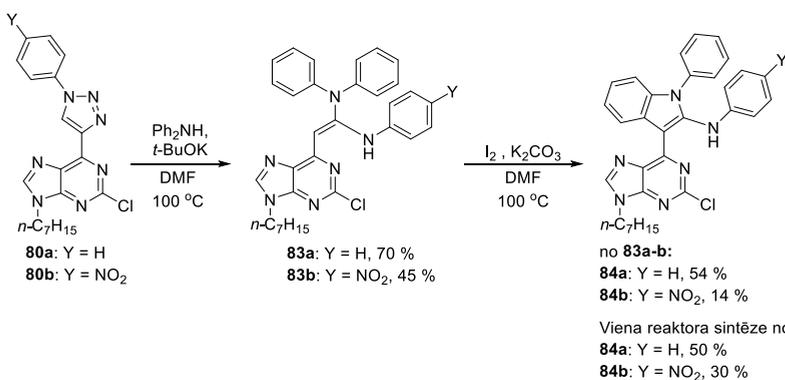
Visos triazola cikla atvēršanas reakcijas gadījumos savienojums **81** radās kā vienīgais produkts. Viena reaktora sintēzes gadījumā galaproduktu **82** iznākums bija vai nu ievērojami lielāks, vai tikai nedaudz zemāks, salīdzinot ar kopējo iznākumu pakāpeniskā pieejā, tāpēc savienojumus **80f-g** tika nolemts sintetēt, izmantojot viena reaktora sintēzes pieeju. Ja izmanto purīna atvasinājumu **80h** ar diviem triazola gredzeniem purīna C2 un C6 pozīcijās, šādos reakcijas apstākļos tiek atvērts tikai cikls C6 pozīcijā (7. tab., 8. rinda).

Lai pierādītu produkta **81** dubultsaites konfigurāciju, kā arī pārbaudītu purīna-indola konjugāta **82** struktūru un noskaidrotu, kurš triazola cikls atveras savienojuma **81h** gadījumā, savienojumiem **81b**, **81h** un **82b** tika veiktas kristālu rentgenstruktūranalīzes (14. att.).



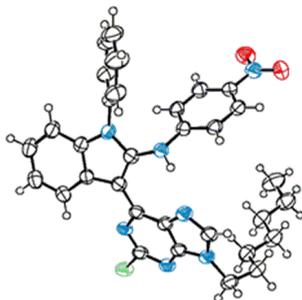
14. att. Savienojumu **81b**, **81h** un **82b** kristālu rentgenstruktūranalīzes attēli.

Tālāk tika izpētīts citu *N*-nukleofilu lietojums izstrādātajā reakciju sekvencē. Triazolilpurīni **80a** un **80b** tika izmantoti reakcijā ar difenilamīnu kā nukleofilu, kā produktus sagaidot etēn-1,1-diamīnus **83a-b** (14. shēma). Savukārt ciklizācijas reakcijās tika novērota *N*-fenil aizvietotu indolu **84** veidošanās – ciklizācija notika pie nukleofila fenilgredzena, nevis ar anilīna fragmentu. Viena reaktora sintēzēs iznākums bija lielāks nekā kopējais iznākums, izmantojot pakāpenisko sintēzes pieeju.



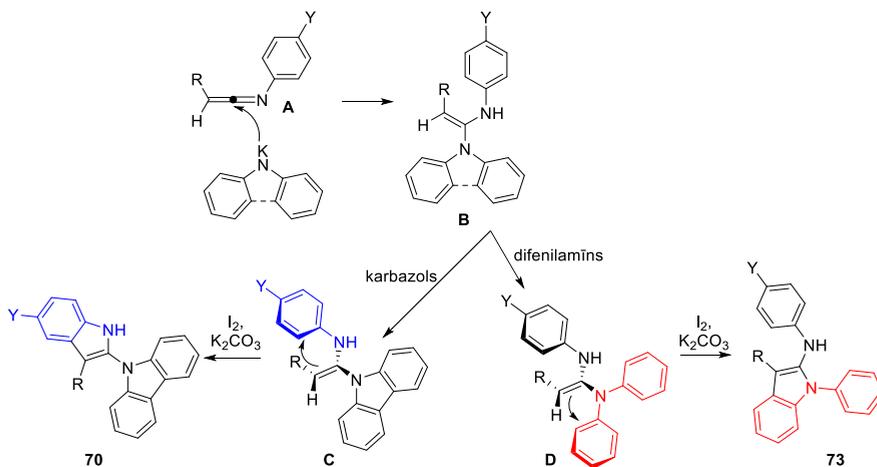
14. shēma. *N*-Fenilsaturōšu indola atvasinājumu **84** sintēze no triazolilpurīna atvasinājumiem **80a-b**.

Produktu **84a-b** struktūra tika pierādīta ar savienojuma **84b** kristāla rentgenstruktūranalīzi (15. att.).



15. att. Savienojuma **84b** kristāla rentgenstruktūranalīzes attēls.

Triazola cikla atvēršanas laikā ir iespējama starpprodukta **A** veidošanās (10. a shēma), kam uzbrūk nukleofīls, veidojot produktus **B** (15. shēma). Ciklizācijas reakcijās ar karbazolu etēn-1,1-diamīna **C** dubultsaite ciklizējas ar arilgrupu pat tad, ja pie cikla ir ar elektroniem nabadzīgi aizvietotāji, piemēram, ciano- un nitrogrupas. Tas liecina, ka *N*-savienotājposma elastīgais raksturs šai reakcijai ir svarīgāks nekā elektroniskie efekti. Difenilamīnu saturošu savienojumu **D** gadījumā ciklizācija indolos **84** notiek selektīvi, pat ar savienojumu **84a**, kas satur trīs fenilgredzenus bez aizvietotājiem, kas liek domāt, ka ciklizācijā liela nozīme ir gan elektroniskajiem efektiem, gan fenilgredzena pieejamībai.

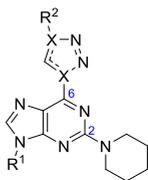


15. shēma. Triazola cikla atvēršana un ciklizācijas reakcijas reģioselektivitāte.

Oriģinālpublikācija par šajā nodaļā aprakstītajiem pētījumiem ir pievienota VIII pielikumā.

SECINĀJUMI

- Jaunie 2-piperidinil-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-9*H*-purīna atvasinājumi sasniedz kvantu iznākumus līdz 81 % DCM, 95 % DMSO un 35 % plānajās kārtiņās. Kvantu iznākumi C-C un C-N saistītiem triazolilpurīnu analogiem, kas satur 4-metoksifenilgrupu triazola fragmentā, ir attiecīgi 95 % un 98 %. 2,6-Bis-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-9*H*-purīna atvasinājumi sasniedz kvantu iznākumus līdz 49 % DMSO, savukārt C-N saiti saturošā 2,6-bis-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-9*H*-purīna atvasinājuma kvantu iznākums DMSO ir tikai 24 %, kas ir divreiz mazāks nekā tā C-C analogam.



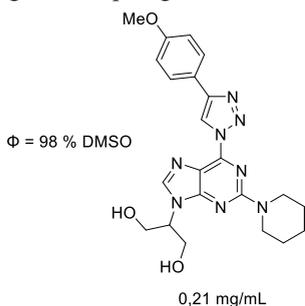
Φ līdz 81 % DCM un 98 % DMSO
Φ līdz 35 % plānajās kārtiņās

X = C vai N
R¹ = alkilgrupas
R² = alkilgrupas vai arilgrupas



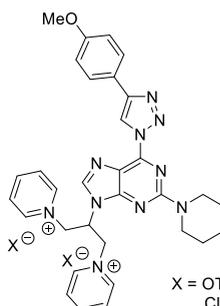
Φ līdz 26 % DCM un 49 % DMSO

- Piridīnija fragmentu ievadīšana 2-amino-6-triazolilpurīna atvasinājuma *N*9 pozīcijā, salīdzinot ar 1,3-propāndiola grupas ievadīšanu, palielina savienojumu šķīdību ūdenī no 0,21 mg/mL līdz 133 mg/mL, bet pilnīgi dzēš tā fluorescenci.



Φ = 98 % DMSO

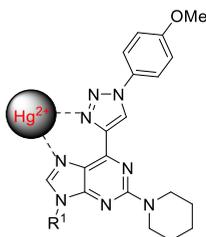
0,21 mg/mL



Φ < 0,5 %
MeCN, MeOH,
DCM, DMSO,
H₂O

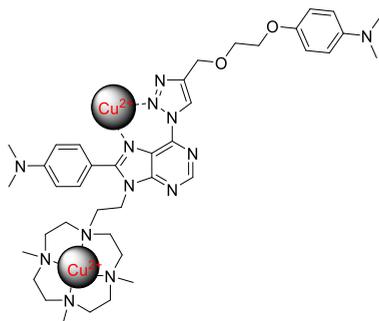
X = OTs; 57 mg/mL
Cl; 133 mg/mL

- 6-Metoksifeniltriazolil-2-piperidinilpurīna atvasinājumi ar *n*-heptilgrupām vai TEG grupām purīna *N*9 pozīcijā koordinē Hg²⁺ jonus starp purīna *N*7 un triazola *N*3 atomiem, un kompleksēšanas rezultātā tiek dzēsta savienojuma fluorescence, tādējādi minētos savienojumus var potenciāli lietot kā Hg²⁺ metāla jonu sensorus šķīdumos vai šūnās.

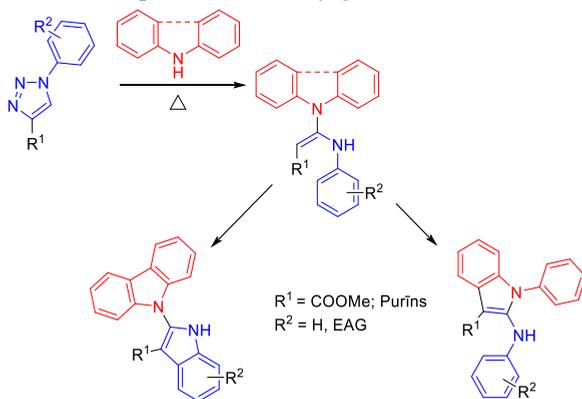


R¹ = *n*-C₇H₁₅ vai TEG

4. 6-Triazolil-8-arilpurīna atvasinājumu, kas satur 1,4,7,10-tetraazaciklododekāna (ciklēna) fragmentu purīna *N9* pozīcijā, var iegūt deviņos soļos, izmantojot Micunobu, jodēšanas, Stilles, S_NAr , CuAAC un alkilēšanas reakcijas kā galvenās pārvērtības, secīgi modificējot $N9 \rightarrow C8 \rightarrow C6 \rightarrow N9$ pozīcijas purīna molekulā. Balstoties KMR titrēšanas rezultātos, tika noteikts, ka purīna-ciklēna konjugāts veido kompleksus ar Cu^{2+} metāla joniem ar iespējamajām kompleksēšanas vietām ciklēnā un starp triazola *N2* un purīna *N7* slāpekļa atomiem, dzēšot fluorescenci.



5. Triazola cikla atvēršanas reakcijās ar karbazola un difenilamīna nukleofīliem veidojas etēn-1,1-diamīni, kas atkarībā no aizvietotāja dabas pie etēna dubultsaites var tikt tālāk ciklizēti par 1*H*-brīviem vai 1-fenilaizvietotiem indola atvasinājumiem. Lai šī pārvērtība notiktu, pie triazola gredzena ir nepieciešamas spēcīgas elektronu atvelkošas grupas. Viena no šādām EAG grupām ir purīns, kas veicina purīna-indola konjugātu veidošanos.



DOCTORAL THESIS PROPOSED TO RIGA TECHNICAL UNIVERSITY FOR PROMOTION TO THE SCIENTIFIC DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCE

To be granted the scientific degree of Doctor of Science (Ph. D.), the present Doctoral Thesis has been submitted for defense at the open meeting of RTU Promotion Council on June 17, 2025, at the Faculty of Natural Sciences and Technology of Riga Technical University, 3 Paula Valdena Street, Room 272.

OFFICIAL REVIEWERS

Senior Researcher Dr. Chem. Aiva Plotniece,
Latvian Institute of Organic Synthesis, Latvia

Dr. Chem. Māra Jure,
Corresponding Member of the Latvian Academy of Sciences

Docent Dr. Chem. Jeļena Kirilova,
Daugavpils University, Latvia

DECLARATION OF ACADEMIC INTEGRITY

I declare that the Doctoral Thesis submitted for review to Riga Technical University for promotion to the scientific degree of Doctor of Science (Ph. D.) is my own. I confirm that this Doctoral Thesis has not been submitted to any other university for promotion to a scientific degree.

Aleksejs Burcevs
(*signature*)

Date

The Doctoral Thesis has been prepared as a collection of thematically related scientific publications complemented by summaries in both Latvian and English. The Thesis unites four publications in SCI journals, one review, two patents and unpublished results. The scientific publications have been written in English, with a total volume of 60 pages, not including supplementary data. The manuscript for publication has been written in English, with a total volume of 29 pages, not including supplementary data.

CONTENTS

ABBREVIATIONS	46
GENERAL OVERVIEW OF THE THESIS	47
Introduction	47
Aims and objectives.....	49
Scientific novelty and main results.....	49
Structure and volume of the Thesis	49
Publications and approbation of the Thesis	50
MAIN RESULTS OF THE THESIS	52
1. Derivatization of the purine ring	52
1.1. Fluorescent properties of purines and their ability to form metal complexes	54
1.2. Synthesis of triazolyl purine derivatives	57
1.3. Synthesis of water-soluble triazolyl purines.....	63
1.4. Water-soluble purine derivatives for metal ion complexation.....	64
1.5. Water-soluble purines as potential photocatalysts	69
2. Triazole ring opening and cyclization of the enamines into indoles	76
CONCLUSIONS.....	84
REFERENCES	86

ABBREVIATIONS

AcOH	acetic acid	Ms	mesyl-
Ar	aryl	MTBE	methyl- <i>tert</i> -butylether
Bn	benzyl	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
Bu	butyl	NMR	nuclear magnetic resonance spectroscopy
cat.	catalyst	OLED	organic light-emitting diode
CuAAC	copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition	Ph	phenyl
Cy	cyclohexyl	ppm	parts per million
CyHex	cyclohexane	RNA	ribonucleic acid
DBU	diazabicycloundecene	S _N 2	nucleophilic substitution reaction
DCM	dichloromethane	S _N Ar	nucleophilic aromatic substitution reaction
DEE	diethyl ether	<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate	TADF	thermally activated delayed fluorescence
DMAP	4-dimethylaminopyridine	TBHP	<i>tert</i> -butyl hydroperoxide
DME	dimethoxyethane	TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide	TEG	tetraethylene glycol
DMSO	dimethyl sulfoxide	TFA	trifluoroacetic acid
DNA	deoxyribonucleic acid	THF	tetrahydrofuran
E2	bimolecular elimination reaction	THP	tetrahydropiranyl
EA	ethyl acetate	TMS	trimethylsilyl
EDG	electron-donating group	Tol	toluene
eq.	equivalents	Ts	tosyl
Et	ethyl	UV	ultraviolet radiation
EWG	electron-withdrawing group	UV-Vis	ultraviolet-visible spectroscopy
h	hour	$\lambda_{\text{abs max}}$	absorption maxima wavelength
HIV	human immunodeficiency virus	$\lambda_{\text{em max}}$	emission maxima wavelength
HOMO	highest occupied molecular orbital	τ_{rad}	radiative fluorescence decay
LDA	lithium diisopropylamide	τ_{nonrad}	non-radiative fluorescence decay
LUMO	lowest unoccupied molecular orbital		
Me	methyl		
MeCN	acetonitrile		
MeCN- <i>d</i> ₃	trideuteroacetonitrile		
MeOH	methanol		

GENERAL OVERVIEW OF THE THESIS

Introduction

Purines, being one of the building blocks of DNA and RNA, are one of the most occurring heterocycles in nature, playing an important role in the transfer of genetic information.¹ Purine structures are also present in various metabolic processes, such as energy transfer and intracellular signaling, and thus, they are of great interest to biochemists.² Some classes of purine derivatives, for example, cytokinines and sinesfungins, have been found and isolated from bacteria and proven to have growth-stimulating activity or antiviral and anticancer properties.³ Overall, the purine ring provides a great molecular core for the synthesis of new compounds that possess biological activity and have potential use in pharmaceuticals. Most purine derivatives also possess luminescent properties, which can be used for cell imaging and studies of biological processes.

Many literature reports describe the use of fluorescent purine derivatives. They are used as organic light-emitting diodes (OLED),^{4, 5} as thermally activated delayed fluorescence (TADF) emitters,⁶ as pH sensors,⁷ as metal ion detectors, and for cell imaging.⁸⁻¹² In recent years, more and more fluorescent purine derivatives have been synthesized, having new structural patterns that influence their photophysical properties. Nevertheless, there is still a necessity for synthesizing new compounds due to several limitations of existing structures – such as insufficient solubility in aqueous media, and low receptor selectivity or reactivity. Many simple purine derivatives, such as 6-methylpurine, 6-aminopurine, and 6-mercaptopurine, exhibit phosphorescence.¹³⁻¹⁵ Purines can be derivatized at carbon and nitrogen atoms – C2, C6, C8, and N7, N9 positions, respectively.¹⁶ There are many methods described in the literature with high selectivity for derivatization at selected positions, but usually, the most used reactions for functionalizing purine C2, C6, and C8 positions are nucleophilic aromatic substitution reactions (S_NAr)¹⁷⁻¹⁹ and cross-coupling reactions.²⁰⁻²⁵ For the N9 position, either direct alkylation, Mitsunobu, or Chan-Lam reactions are used.^{19, 26} But it is challenging to achieve selective derivatization of the purine N7 position, often requiring construction of the purine ring via *de novo* synthesis²⁷ from corresponding imidazole or pyrimidine derivative.

Purine derivatives form metal complexes with certain metal ions (for example, Ca²⁺, Fe²⁺, Cu²⁺, Pd²⁺, and Zn²⁺), and their photophysical properties change with the formation of those complexes.^{28, 29} This usually results in the emission wavelength shift and quenching of the fluorescence, although the situation when the compound increases its fluorescent properties upon complexation is also present.⁹ Dissolution of such compounds and observation of the fluorescence change are the principles behind metal ion analysis in solutions by ultraviolet-visible (UV-Vis) spectroscopy. Formation of the compound-metal complexes can also be observed by using the ¹H-NMR titration approach.

Triazolyl purines are notable structures of fluorescent purine derivatives that belong to the push-pull chromophore category.¹⁷ Such compounds possess good photophysical properties, reaching quantum yields up to 91 %, ^{30,31} and potentially can have various applications in cell imaging, optoelectronics, or as sensors.

Another heterocycle, alongside purine, that is also abundant in nature and has a wide array of biological activities is indole. Indole derivatives, for example, serotonin, play an important role in human biology, acting as a neurotransmitter, while mitomycin C is known for its anticancer properties.³² Report on indole derivatives being a new promising antiviral medicine was made against such viruses as Hepatitis C, HIV and influenza.³³ Since the first report of indole synthesis in 1883 by Fischer, new synthetic procedures have been developed over the years. In recent decades, the number of literature references on the synthesis of indoles has increased, which proves the importance of the development of novel synthetic procedures towards a wide range of new indole derivatives.³² Indole ring is also fluorescent and has potential applications in medicinal chemistry as a probe for pH imaging³⁴ and the detection of fluoride ions³⁵ in cells.

Recently, chemists synthesized purine-indole conjugates to test their combined properties. One of the advantages of these purine-indole conjugates is their excitation wavelength (321 nm), which is well separated from the usual absorption of DNA (253 nm).³⁶ Some purine-indole conjugates are used as fluorescent probes for such processes in cells as a protein-mediated duplex to G-quadruplex exchange,³⁷ Hoogsteen base pairing,³⁶ and *NarI* recognition sequence.³⁸ It was also reported that some of them potentially have antitumor³⁹ properties and are able to regulate lipid metabolism.⁴⁰

In this Doctoral Thesis, various fluorescent triazolyl purine derivatives were obtained, and their use as potential metal ion sensors was studied alongside their photophysical properties (Fig. 1 a). The new synthetic pathway towards purine-indole conjugates was developed in two steps from C-C bonded triazole purine derivatives (Fig. 1 b).

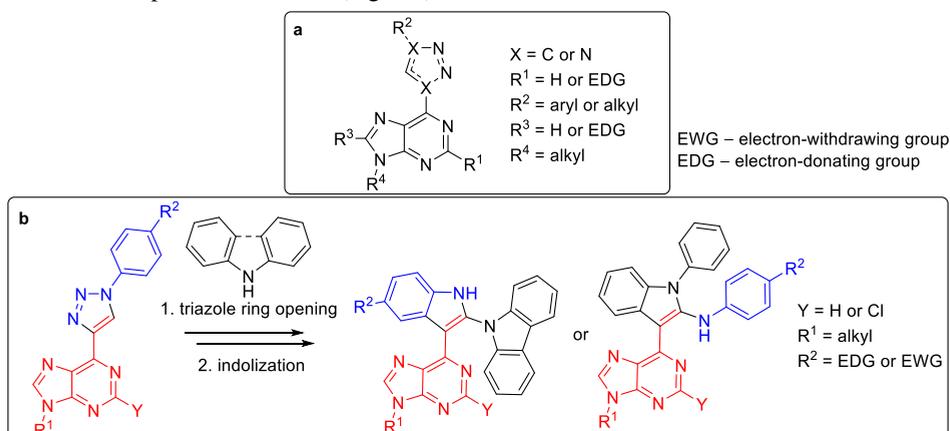


Fig. 1. a – Overall structure of synthesized triazolyl purine derivatives; b – the synthetic route towards purine-indole conjugates from triazolyl purines. EDG (-OMe, -NMe₂); EWG (-CN, -NO₂).

Aims and objectives

The aim of the Thesis is the synthesis of new functionalized purine derivatives and the determination of the potential uses for the obtained fluorescent compounds.

To achieve the goal, the following tasks were set:

- Synthesis of novel 2-piperidinyl-6-triazolyl and 2,6-bis-triazolyl purine derivatives with various substituents at triazole ring and purine N9 position, and the examination of their photophysical properties.
- Synthesis of water-soluble triazolyl purine derivatives and the examination of their photophysical properties.
- Evaluation of triazolyl purine derivatives as potential metal ion sensors using $^1\text{H-NMR}$ titration experiments with Zn^{2+} , Fe^{2+} , Mn^{2+} , Ca^{2+} , Cu^{2+} , and Hg^{2+} metal ions.
- Development of a synthetic pathway towards 1,4,7,10-tetraazacyclododecane moiety containing triazolyl purine derivative and determination of its potential use.
- Development of a new synthetic pathway towards purine-indole conjugates starting from triazolyl purines and determination of the scope and limitations of the developed method.

Scientific novelty and main results

During the course of the Doctoral Thesis, new 2-piperidinyl-6-triazolyl and 2,6-bis-triazolyl purine derivatives were synthesized, and their photophysical properties were measured. Selected 2-piperidinyl-6-triazolylpurine derivatives were tested for metal ion complexation in organic solvents and water solutions. Quenching of the fluorescence was observed during complexation experiments, indicating that these compounds are suitable for use as metal ion sensors, especially demonstrating a great selectivity towards the complexation of Hg^{2+} ions. Novel water-soluble 1,4,7,10-tetraazacyclododecane containing triazolyl purine derivative, with the potential to be used as a photo-catalyst, was obtained and tested for complexation ability with Cu^{2+} ions. A new metal-free two-step synthetic pathway towards purine-indole conjugates from triazolyl purines was developed.

Structure and volume of the Thesis

The Doctoral Thesis has been prepared as a collection of thematically related scientific publications dedicated to the synthesis and derivatization of triazolyl purines, measuring the fluorescence properties of selected compounds, and studying their applications. The Thesis consists of four publications in SCI journals, one review, two patents and unpublished results.

Publications and approbation of the Thesis

Results of the Thesis have been reported in four scientific publications. One review has been published. Two patents have been submitted. The main results have been presented at eight conferences.

Scientific publications

1. **Burcevs, A.**; Jonusauskas, G.; Turks, M.; Novosjolova, I. Synthesis of purine-1,4,7,10-tetraazacyclododecane conjugate and its complexation modes with copper(II). *Molecules*, **2025**, 30, 1612. <https://doi.org/10.3390/molecules30071612>
2. Jovaisaite, J.; Boguševičienė, K.; Jonusauskas, G.; Kreiza, G.; **Burcevs, A.**; Kapilinskis, Z.; Novosjolova, I.; Turks, M.; Hean, L. E.; Chu, H.-W.; Chang, H.-T.; Juršėnas, S. Purine-based chemical probe with HOMO switching for Intracellular Detection of Mercury Ions. Manuscript submitted to *Scientific Reports* on 11.03.2025.
3. **Burcevs, A.**; Sebris, A.; Novosjolova, I.; Mishnev, A.; Turks, M. Synthesis of Indole Derivatives via Aryl Triazole Ring-Opening and Subsequent Cyclization. *Molecules*, **2025**, 30, 337. <https://doi.org/10.3390/molecules30020337>
4. **Burcevs, A.**; Sebris, A.; Traskovskis, K.; Chu, H.; Chang, H.; Jovaišaitė, J.; Juršėnas, S.; Turks, M.; Novosjolova, I. Synthesis of Fluorescent C–C Bonded Triazole-Purine Conjugates. *J. Fluoresc.*, **2024**, 34, 1091–1097. <https://doi.org/10.1007/s10895-023-03337-6>
5. **Burcevs, A.**; Turks, M.; Novosjolova, I. Synthesis of Pyridinium Moiety Containing Triazolyl Purines. *Molbank*, **2024**, 2024, M1855. <https://doi.org/10.3390/M1855>
6. **Burcevs, A.**; Novosjolova, I. Recent Progress in the Synthesis of *N*7(*N*9)-alkyl(aryl)purines (microreview). *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2022**, 58, 400–402. <https://doi.org/10.1007/s10593-022-03105-7>

Submitted patents

1. Novosjolova, I.; **Burcevs, A.**; Tulaite, K.; Kapilinskis, Z.; Jovasaite, J.; Jursenas, S.; Turks, M. A method of application of 2-amino-6-triazolyl purine derivatives as metal ion sensors. LVP2024000072, 29.11.2024.
2. Kapilinskis, Z.; **Burcevs, A.**; Novosjolova, I.; Turks, M. Water soluble 2-amino-6-triazolyl purines and their synthesis approach. LV15925A, 20.03.2025.

Results have been presented at the following conferences

1. **Burcevs, A.**; Novosjolova, I. Synthesis of 1*H*-Indole Derivatives through Aryl Triazole Ring Opening and Subsequent Cyclization. In: *Balticum Organicum Syntheticum 2024: Abstract Book*, Latvia, Riga, 7–10 July 2024. Riga: 2024, p. 40.

2. Novosjolova, I.; **Burcevs, A.**; Jonusauskas, G.; Tulaitė, K.; Jovasaite, J.; Juršėnas, S.; Turks, M. Study of Triazolyl Purine Derivatives as Sensors for Metal Ions. In: *Balticum Organicum Syntheticum 2024: Abstract Book*, Latvia, Riga, 7–10 July 2024. Riga: 2024, p. 111.
3. **Burcevs, A.**; Novosjolova, I. Synthesis of a Cyclen Containing Purine Derivative as a Potential Photo-Catalyst. In: *13th Paul Walden Symposium on Organic Chemistry: Program and Abstract Book*, Latvia, Riga, 14–15 September 2023. Riga: 2023, p. 40.
4. **Burcevs, A.**; Jonusauskas, G.; Tulaitė, K.; Jovasaite, J.; Juršėnas, S.; Novosjolova, I.; Turks, M. Synthetic Pathways Toward Designed Purine Derivative for the Photo-Catalysis. In: *International Symposium on Synthesis and Catalysis 2023: Abstract Book*, Portugal, Evora, 5–9 September 2023. Evora: 2023, p. 210.
5. **Burcevs, A.**; Novosjolova, I. Synthetic Pathways towards Purine Derivative as a Potential Molecular System for the Photo-Catalysis. In: *81st International Scientific Conference of the University of Latvia 2023. Chemistry Section and Section of Institute of Chemical Physics: Book of Abstracts.*, Latvia, Riga, March 17, 2023. Riga: University of Latvia Press, 2023, p. 47.
6. **Burcevs, A.**; Sebris, A.; Novosjolova, I.; Turks, M. Synthetic Approaches toward C-C Bonded Triazolylpurines for Use in Materials Science. In: *Balticum Organicum Syntheticum 2022: Program and Abstract Book*, Lithuania, Vilnius, 3–6 July 2022. Online: 2022, p. 58.
7. **Burcevs, A.**; Sebris, A. Synthesis and Photophysical Properties of C-C Bonded Triazole-Purine Conjugates. In: *12th Paul Walden Symposium on Organic Chemistry: Program and Abstract Book*, Latvia, Riga, 28–29 October 2021. Riga: RTU Press, 2021, p. 27.
8. **Burcevs, A.**; Sebris, A.; Novosjolova, I. Synthesis of C-C linked Triazolylpurines. In: *Riga Technical University 62nd International Scientific Conference "Materials Science and Applied Chemistry 2021": Program and Abstracts*, Latvia, Riga, October 22, 2021. Riga: Riga Technical University, 2021, p. 16.

MAIN RESULTS OF THE THESIS

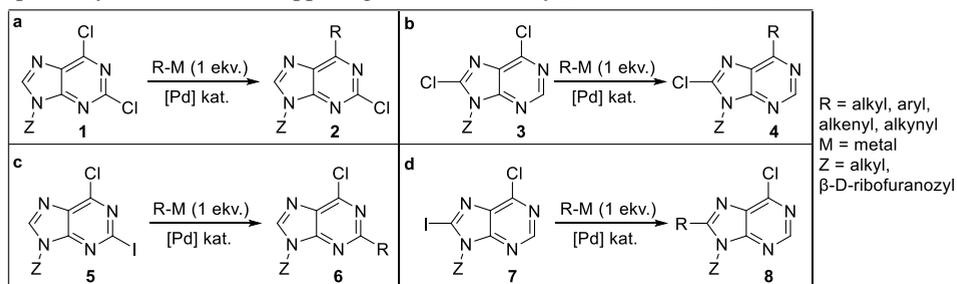
Purine is one of the most occurring nitrogen-containing heterocycles in nature, widely found in various natural products and medicinal compounds.³ In medicinal chemistry, substances isolated from natural products often act as a framework for new pharmacologically active compounds, and because of that, there is a constant interest in the synthesis and derivatization of purine-based derivatives. Overall, there are two synthetic strategies for the synthesis of new purine derivatives – either by replacing previous reactive functionalities on a purine ring or by cyclization of a functionalized pyrimidine or imidazole precursors.⁴¹

In the Thesis, the synthesis of novel purine derivatives is described alongside their photophysical properties and their metal ion complexation abilities. A new synthetic approach for the synthesis of purine-indole conjugates in two steps from triazolyl purines is described.

1. Derivatization of the purine ring

Since a variety of purine derivatives is being synthesized due to the increased interest in their potential use in medicinal chemistry, the reactivity of different positions at the purine ring has been intensively studied. The most readily and commercially available starting materials for this purpose are 2,6-dichloropurine⁴² and 2,6,8-trichloropurine,⁴³ which are usually obtained in one step from uric acid and xanthine, respectively. For halopurines, the most commonly used reactions for their derivatization at C2, C6, and C8 positions are cross-coupling and S_NAr reactions.

Cross-coupling reactions at 2,6- and 6,8-dihalopurine derivatives are both chemo- and regioselective.¹⁶ If both halogens at purine C2 and C6 or C6 and C8 positions are chlorines, a reaction with one equivalent of organometallic reagent occurs regioselectively at purine C6 position (Scheme 1 a–b).⁴⁴ Introduction of iodine at less reactive C2 and C8 positions in such compounds leads to the reaction occurring at that position, leaving the C6 position untouched – respectively, the reaction is happening chemoselectively (Scheme 1 c–d).



Scheme 1. General regioselectivity of 2,6- and 6,8-dihalopurines.

General regioselectivity depicted in Scheme 1 works well with Stille,^{20, 22} Negishi^{20–22} and Suzuki-Miyaura^{23–25} reaction conditions. The formation of disubstituted products is mostly

observed in Stille reactions.²⁰ A possible explanation could be that the Stille reaction, in general, requires higher temperatures than others, thus making the reaction non-selective. By using Negishi and Stille reactions, aryl, alkyl, and alkenyl substituents could be introduced to the halogenated purine, while Suzuki-Miyaura cross-coupling is mostly used for the introduction of aryl substituents.

In the case of 2,6,8-trichloropurine derivatives, cross-coupling reactions in most cases occur sequentially, the order of reactivity being C6 > C8 > C2 positions.⁴⁵ There is a report in the literature on exceptions not following this reactivity pattern in selected 2,6,8-trichloropurine derivatives, where substitution occurs at the C8 position first, followed by the usually more reactive C6 position.⁴⁶ The example includes glycoside at the purine N9 position, which probably directs the reaction to happen at the C8 position.

Halogen atoms on the purine ring can also be used as leaving groups in S_NAr reactions to introduce various nucleophiles, such as *N*-,¹⁷ *O*-,⁴⁷ *S*-,¹⁸ *P*-,⁴⁸ and *Se*-nucleophiles.⁴⁹ For S_NAr reactions, while the order of reactivity on the purine ring remains the same, the reactivity of halogens is reversed in comparison to cross-coupling reactions, and fluorine being the most reactive halogen (F > Cl > Br > I).⁵⁰ Although it is known that the C6 position is more reactive, there have been extensive studies on leaving groups reactivities in S_NAr reactions for that position (Table 1).⁵¹

Table 1

Orders of leaving groups reactivities in 6-substituted purine derivatives

Entry	Nucleophile	Additive	Reactivity
1	BuNH ₂	---	F > RSO ₂ > Br > Cl > I
2	MeOH	DBU	RSO ₂ > F > Br = Cl > I
3	<i>i</i> -PentylSH	DBU	RSO ₂ > F > Br = I > Cl
4	PhNH ₂	TFA	F > RSO ₂ > I > Br > Cl
5	PhNH ₂	---	I > Br > RSO ₂ > Cl > F

The reactivity of the purine C6 position depends on the leaving group, nucleophile, and the additive. Among all halogens, fluorine is the best choice for S_NAr reactions with butylamine and aniline in the presence of an acid catalyst, as well as with *O*- and *S*-nucleophiles (Table 1, entries 1–4). Only in the case of aniline without any additive, 6-fluoropurine takes the most time to react – 6 hours, as opposed to the 50-minute reaction time of 6-iodopurine derivative (Table 1, entry 5). 6-Alkylsulfonyl substituted purines surpass fluorine as a leaving group in reactions with *O*- and *S* nucleophiles, but the exact speed of the reaction was not determined (Table 1, entries 2–3). While halogens are the most commonly used for the S_NAr reactions, there are known examples of azides, sulfonyl groups, and 1,2,3-triazoles being used as leaving groups.^{18, 48, 52, 53}

Other positions that can be derivatized in purines are either the N7 or N9 atoms. While in most cases, the N9 position is more reactive, in some cases, the formation of N7 products is also observed due to the purine ring N7/N9 position tautomerism. The most common procedures for the

functionalization of the *N9* position are alkylation with alkyl halides and Mitsunobu reaction, but in these transformations, a small amount of undesired *N7* alkylation product is still forming.¹⁹ Selective glycosylation of purine *N9* position is a well-studied topic that requires the previous introduction of an electron-poor directing group at *C6* position, such as imidazole,⁵⁴ tetramethylsuccinimide,⁵⁵ or *O*-diphenylcarbamoyl groups.⁵⁶ The use of SnCl₄ as a catalyst also provides *N9* glycosylated purines without any directing groups at the purine *C6* position.⁵⁷

In recent years, many novel synthetic procedures have been reported for the selective alkylation of the *N9* position. In the reaction between adenine or 6-chloropurine with primary alcohols, using a mixture of P₂O₅, KI in the presence of Et₃N and K₂CO₃, *N9* alkylated products are formed with yields up to 82 %.⁵⁸ In the presence of Umemoto's reagent and UV light, cyclic ethers and methyl-*tert*-butylether (MTBE) are used to selectively derivatize purine at the *N9* position.⁵⁹ *N9*-substituted purines are obtained by using *N,N*-dialkyl amides, KI, and *tert*-butylhydroperoxide (TBHP) for the alkylation.⁶⁰ On the other hand, selective *N7* alkylation is more challenging to achieve. For this purpose, specific substrates like glycosyl donors in the presence of bis(trimethylsilyl)acetamide with tin or titanium tetrachlorides⁶¹ or very electron-poor cyclopropanes are exploited.⁶²

Aryl-substituted *N9* purines are usually obtained in Chan-Lam reactions²⁶ and in cross-couplings with aryl halides,⁶³ while *N7*-arylated purines are achieved in *de novo* synthesis of purine ring using substituted pyrimidines or imidazoles as starting materials.

The most recent information on selective *N7/N9* purine alkylation/arylation is summarized in the review found in Appendix I.

1.1. Fluorescent properties of purines and their ability to form metal complexes

One of the first reports on purine derivative metal complexes was published in 1959, where six 6-substituted purine derivatives were tested for their complexation ability with Ni²⁺, Co²⁺, Cu²⁺, Pb²⁺, and Zn²⁺ ions.⁶⁴ It involved potentiometric measurements of pH values of water-dioxane solution of purine in or without the presence of metal ions after each addition of standard NaOH solution. By monitoring the changing pK_a values of the solution, as the solution pH went higher, dissociation constants were determined, indicating the formation of purine-metal complexes. The study elucidated that purine has different complexation abilities with metal ions, depending on the substituents at the purine *C6* position and the nature of the used metal ions. Later, in 1971, complexation patterns of 6-amino-, 6-chloro-, 6-hydroxy- and 6-mercaptapurines were tested with Mn²⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Zn²⁺, Ni²⁺, Co²⁺, and Cu²⁺ ions in water, and their stability constants were measured.⁶⁵ Stability of formed metal complexes with 6-substituted purine derivatives followed the order of Cu²⁺ > Ni²⁺ > Zn²⁺ > Co²⁺ > Mn²⁺ > Mg²⁺ > Ca²⁺. The authors proposed that 1:1 purine-metal complexes were formed and the metal was coordinated between the substituent at purine *C6* and nitrogen at *N7* (Fig. 2).

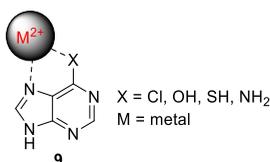


Fig. 2. Metal ion complexation site between the substituent at C6 position and the purine N7 position.

Nowadays, one of the widely used anti-cancer drugs is *cis*-diamminedichloroplatinum(II) or cisplatin.^{66, 67} This metal complex primarily binds with the N7 positions of guanine bases, which activates several signal transduction pathways and leads to apoptosis or programmed cell death. While it is one of the widely available anti-cancer treatment options, its drawbacks include toxicological damage to the organism in the form of hepatotoxicity (liver), cardiotoxicity (heart), nephrotoxicity (kidney), gastrototoxicity (stomach) and ototoxicity (hearing loss).^{66, 67}

The complexation ability of organic molecules with metals can be observed and determined with ¹H-NMR spectroscopy, one of the most useful techniques for the observation of dynamic molecular processes.⁶⁸ By using a methodology called ¹H-NMR titration, a metal ion complex solution with known concentration is gradually added to the solution of the analyzed compound while monitoring the change of the compound's chemical shifts.⁶⁹ By defining which signals in the analyzed compound shifted, it is possible to pinpoint the closest complexation sites in the molecule. Analysis of chemical shifts or observation of their disappearance gives information on the complexation pattern. ¹H-NMR titration is used to determine metal complex binding constants, reaction equilibrium constants, and pK_a values of compounds, although some difficulties with the precision of the results at low (0–2) and high (12–14) pH values are present – in these pH ranges calculated values slightly differ from the results gained using potentiometry and thereof their precision is doubtful.^{70, 71}

Measurements of fluorescence are also used in the studies of purine-metal complex formation due to the change in the fluorescence intensities when the complexation occurs. Usually, the formation of purine-metal complexes lowers the emission intensities or completely quenches the fluorescence. Since naturally occurring purine nucleosides possess weak fluorescent properties,⁷² while being one of the most widespread biologically active compounds, it is required to make extra modifications in the molecular structure of purine to enhance their photophysical properties. Usually, acceptor (-CN, -CO₂Me, -CONHR (R = alkyl)) and donor (-NH₂, -NHMe, -NMe₂, -OBn) substituents are introduced in the structure, making purine a push-pull chromophore,⁷³ increasing its quantum yield and enabling monitoring of the intracellular processes by using fluorescence-based observation methods. Fluorescent purine-based ion sensors for Hg²⁺ and Pd²⁺ in aqueous media^{29, 74} and for Cu²⁺ in cells,^{8, 75} were developed, with their fluorescent properties quenched upon complexation (Fig. 3 I–III). A case of a purine-based metal ion sensor, which increases its fluorescence upon the addition of Al³⁺ ions, was also reported (Fig. 3 IV).⁹

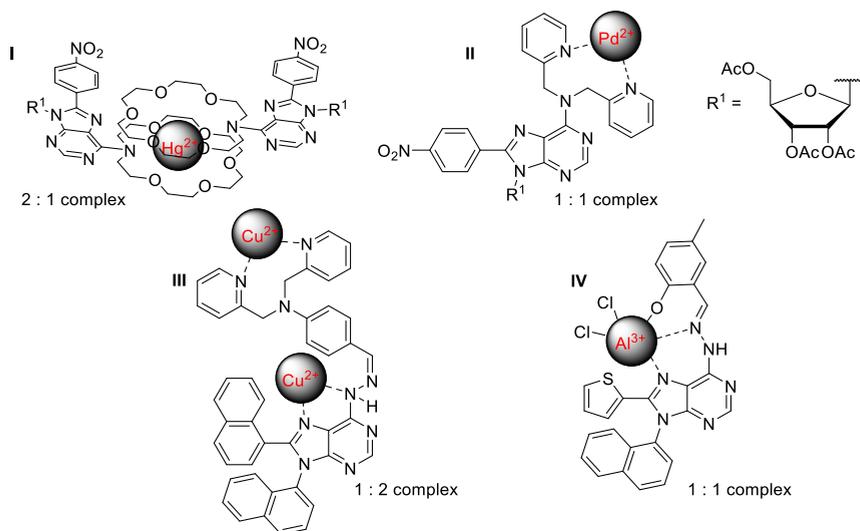


Fig 3. Examples of purine-based metal ion sensors **I-IV**.

In the mentioned studies, fluorescence change was analyzed using titration experiments by UV-Vis spectroscopy, a method of continuously measuring the absorption or emission intensities of a compound upon the addition of metal ions. The countless number of push-pull chromophores can be synthesized using a purine base. One of the possible moieties that can be introduced to the purine is 1,2,3-triazole, which functions not only as a good electron-withdrawing group but also adds a stable complexation site (Fig. 4) for the metal ion. 1,2,3-Triazoles have been reported to be parts of the complexation systems with pyridine, isoquinoline, and ferrocene^{76, 77} alongside other *O*-, *S*-, and *N*-atoms in the molecule. Such systems make metal ion complexes with Pd²⁺, Cu²⁺, Ni²⁺, Ru²⁺, Au⁺, and Ag⁺, with some of them possessing antimicrobial, anticancer, and antifungal properties.⁷⁶⁻⁷⁸ None of those systems with triazoles included purine in it, and since our group previously reported the use of 2,6-bis-triazole purine derivatives as potential ratiometric sensors,²⁸ this encouraged us to synthesize novel triazolyl purine derivatives during the development of this Doctoral Thesis.

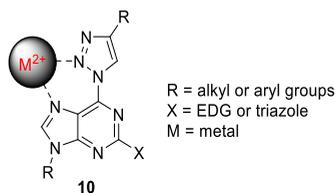


Fig. 4. Metal ion complexation site between 1,2,3-triazole and the purine *N7* position.

1.2. Synthesis of triazolyl purine derivatives

1,2,3-Triazole moiety is found in some medicines and used as a pharmacophore, for example, in antiviral and anticancer drugs, such as cefatrizine, rufinamide, and mubtinitinib.^{79–81} The structure of 1,2,3-triazole has a tendency to form hydrogen bonds, as well as to provide π - π stacking and dipole-dipole interactions, and is not prone to metabolic degradation.⁸² It is able to mimic the features of other different functional groups, and it is used as an amide bond, ester bond, and carboxylic acid bioisoster.⁸³

1,2,3-Triazoles are usually synthesized through [3+2] Huisgen, copper-catalyzed, or ruthenium-catalyzed azide-alkyne cycloadditions.^{80, 84} Depending on the starting materials, two sets of compounds were obtained, C-N and C-C bonded triazolyl-purine conjugates **A** and **B** (Fig. 5).

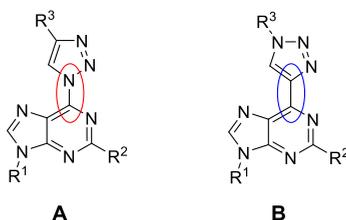
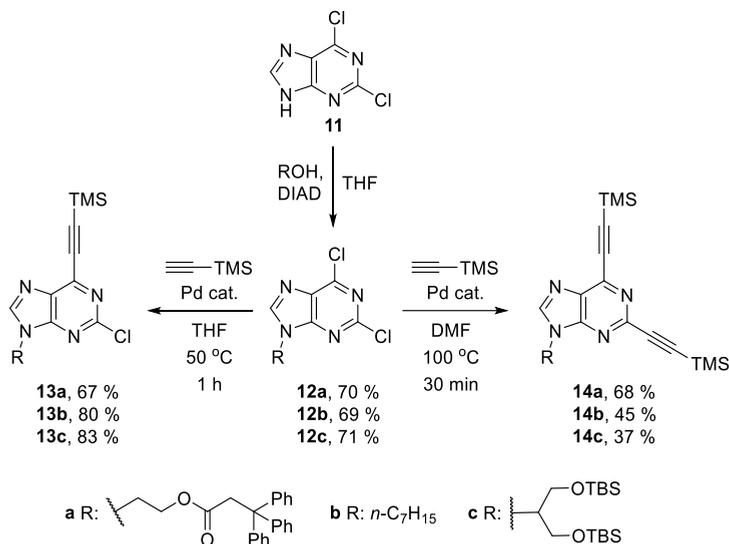


Fig. 5. General structures of C-N (**A**) or C-C (**B**) bonded triazole-purine conjugates.

Previously, our group studied C-N bonded triazolyl purines **A**.^{28, 85} It is known that C-N bonded triazole at the C6 position of purine acts as a leaving group in S_NAr reactions with different *O*-, *C*-, *P*-, *Se*- and *N*-nucleophiles.^{48, 49, 52, 53} So, we opted to synthesize compounds **B**, where triazole and purine were connected via the C-C bond, improving structure stability for potential use in OLEDs.

C-C bonded triazolyl purines were synthesized in copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) using corresponding alkynyl purines and aryl azides. Firstly, commercially available 2,6-dichloropurine (**11**) was derivatized at the N9 position in the Mitsunobu reaction with three different alkyl groups (Scheme 2). Trityl group containing moiety (**a**) was introduced into the structure to make it more amorphous and suitable for the studies of photophysical properties in films and the discovery of potential use for OLEDs.⁸⁶ Heptyl group (**b**) was chosen for its inert behavior, and glycerol-containing moiety (**c**) was selected to increase the end-product solubility in aqueous solutions. Next, in the Sonogashira reaction, alkynyl groups were introduced into the molecule. Since the starting material has two chlorine atoms at purine C2 and C6 positions, it is possible to obtain either 6-alkynyl purines **13** or 2,6-bis-alkynyl purines **14**, solely changing the reaction conditions. Since the purine C6 position is more reactive,¹⁶ product **13** formed first at 50 °C temperature, and the further substitution at the purine C2 position required a higher temperature, thus resulting in an increase in temperature to 100 °C and the change of solvent from

tetrahydrofuran (THF) to dimethylformamide (DMF). It is worth noticing that in the synthesis of 6-alkynyl purines **13**, even by lowering the temperature and using exactly one equivalent of TMS acetylene, the formation of 2,6-bis-alkynyl purines **14** always was observed up to 10 % of conversion.



Scheme 2. Synthesis of 6-alkynyl purines **13** and 2,6-bis-alkynyl purines **14**.

With alkynyl purines in hand, CuAAC reactions were carried out with aryl (Table 2, entries 1–8) and alkyl (Table 2, entries 9–13) azides **15** using CuI as a catalyst. Corresponding 2-chloro-6-triazolylpurines **16a–m** were obtained in 56–91 % yields. In the case of 4-azido-*N,N*-dimethylaniline (Table 2, entry 3), the CuAAC reaction was performed using CuSO₄·5H₂O/sodium ascorbate catalytic system due to the electron-rich nature of the corresponding azide. In the presence of the copper iodide, it was reducing itself to the corresponding amine way faster than the reaction was complete. Next, compounds **16a–m** were used in S_NAr reactions with piperidine, yielding 2-piperidinyl-6-triazolylpurines **17a–m**. Piperidine was introduced to the structure as an electron-donating moiety, forming the complete push-pull chromophore in opposition to electron-deficient triazole, thus enhancing product fluorescence. In the case of compound **16j** (Table 2, entry 10), aminolysis of the ester was observed, and piperidylamide was obtained instead of the corresponding methyl ester.

Table 2

CuAAC between alkyne purines **13** and alkyl/aryl azides **15**, followed by an S_NAr reaction with piperidine

Entry	R ¹	R ²	Reaction 13 → 16 , yield, %	Reaction 16 → 17 , yield, %
1			16a , 66	17a , 67
2			16b , 82	17b , 76
3 ^a			16c , 56	17c , 41
4			16d , 89	17d , 67
5	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅		16e , 86	17e , 77
6			16 , 91	17f , 81
7			16g , 69	17g , 71
8			16h , 89	17h , 75
9		CH ₂ CN	16i , 59	17i , 75
10 ^b		CH ₂ COOMe	16j , 74	17j , 75
11		Cy	16k , 77	17k , 66
12		<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₃	16l , 88	17l , 89
13		Bn	16m , 83	17m , 83

^a For the reaction **13** → **16**, reaction conditions were CuSO₄·5H₂O, sodium ascorbate, AcOH, DMF, 70 °C.

^b For the reaction **16** → **17**, aminolysis of the ester was observed, and piperidylamide was obtained instead of the corresponding methyl ester.

^c Cy – cyclohexyl group.

We also used CuAAC reaction between 2,6-bis-alkynyl purines **14** and corresponding alkyl/aryl azides **15** to result in bis-triazolyl purines **18a-m** (Table 3). The nitro group that was introduced to the phenyl triazole moiety (Table 3, entry 7) fully quenched the fluorescence, and in the case of 4-azido-*N,N*-dimethylaniline, formation of the second triazole was never observed in the reaction mixture.

Table 3

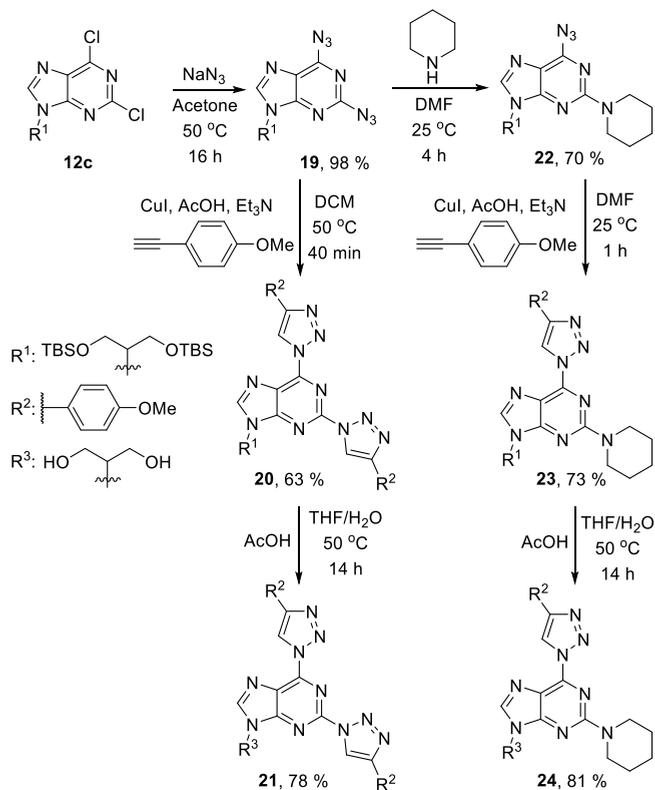
CuAAC between 2,6-bis-alkynyl purines **14** and azides **15**

Entry	R ¹	R ²	Reaction 14 → 18 , yield, %
1			18a , 60
2			18b , 50
3			18c , 60
4	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅		18d , 44
5			18e , 38
6	CH ₂ CN		18f , 62
7		CH ₂ COOMe	18g , 67
8		Cy ^a	18h , 81
9		<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₃	18i , 45
10		Bn	18j , 85

^aCy – cyclohexyl group.

After acquiring a wide range of C-C bonded mono- and bis-triazolyl purines, we decided to synthesize some C-N bonded triazolyl purine analogs for comparison of their photophysical properties among themselves. Since ion complexing tests are better achieved in aqueous media, we chose to introduce a glycerol-containing moiety into selected C-N bonded analogs. For the synthesis of C-N triazolyl purine products, we used an approach developed in our laboratory before.^{31, 53, 85, 87} In the first step, we used previously obtained purine derivative **12c** in S_NAr reaction with NaN₃, acquiring 2,6-diazidopurine **19** (Scheme 3). Next, in the CuAAC reaction between diazide **19** and 1-ethynyl-4-methoxybenzene, we obtained 2,6-bis-triazolylpurine **20**. C-N bonded 2-piperidinyl-6-triazolylpurine **23** was synthesized in a similar manner using the sequence of S_NAr and CuAAC reactions. In the S_NAr reaction, diazide **19** reacted with piperidine, and due to azide-tetrazole equilibrium, product **22** formed and was later used in the CuAAC with 1-ethynyl-4-methoxybenzene. The last step was the cleavage of the *tert*-butyldimethylsilyl (TBS) protecting groups in compounds **20** and **23**, using acetic acid in THF/H₂O, yielding products **21**

and **24**, respectively. The same TBS deprotection protocol was used for their C-C bonded analogs **17h** and **18e** (Table 4, entries 11 and 14).



Scheme 3. Synthesis of C-N bonded bis-triazolyl purine **21** and mono-triazolyl purine **24**.

Next, the photophysical properties of target compounds **17**, **18**, **21**, and **24** were studied (Table 4). Quantum yield measurements of amorphous compounds **17a**, **17d**, and **17m**, which were designed for potential use in OLEDs, were taken in the thin films and reached up to 35%. During the research, the trityl group containing purine derivatives proved to be unsuitable for the development of OLED devices due to the rapid degradation under the influence of electrical current, so we did not perform any experiments or further purine structure modifications for the potential OLED development.

Table 4

Photophysical properties of triazolyl purines **17**, **18**, **21** and **24**

Entry	Compound	Solvent ^a	$\lambda_{\text{abs max}}$, nm	$\lambda_{\text{em max}}$, nm	Quantum yield, %
1	17a	DCM	365	443	75
2		in the film	366	447	35
3	17b	DCM	371	452	68
4	17c	DCM	311	437	76
5	17d	DCM	363	439	71
6		in the film	381	545	12
7	17e	DCM	364	443	81
8	17f	DCM	365	441	74
9	17m	DCM	362	438	75
10		in the film	361	443	23
11	17h^b	DMSO	363	450	95
12	18b	DCM	282	---	0
13	18c	DCM	281	394	26
14	18e^b	DMSO	283	452	49
15	21	DMSO	261	506	24
16	24	DMSO	362	457	98

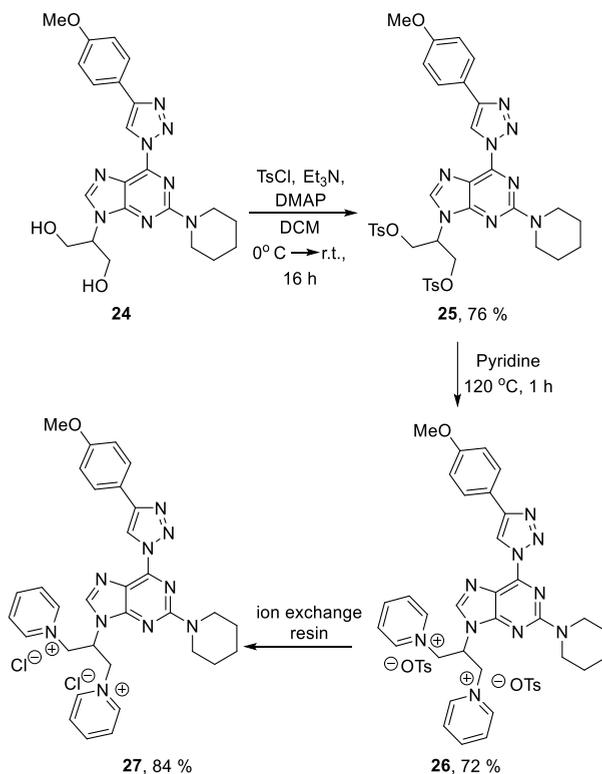
^a C = 10⁻⁵ mol/L.^b TBS group being cleaved from the initial substrate.

In the case of glycerol containing purine derivatives **17h**, **18e**, **21**, and **24**, we observed that they were practically insoluble in water and dichloromethane (DCM), but soluble in dimethylsulfoxide (DMSO), so all measurements were taken in DMSO. 2,6-Bis-triazolyl purine derivative **18b** did not exhibit fluorescence, while compounds **18c**, **18e**, and **21** showed moderate quantum yields in the range of 24–49 %. In the case of the nine studied 6-triazolyl-2-piperidinyl purines **17a-h** and **24**, quantum yields in DCM and DMSO were in the range of 68–98 %.

The original publication of the research described in this chapter can be found in Appendix II.

1.3. Synthesis of water-soluble triazolyl purines

Since glycerol moiety containing compound **24** possessed an excellent quantum yield but had poor solubility in water, we decided to transform hydroxyl groups into pyridinium moieties, which form the salts with counter ions, increasing compound solubility in water.^{88,89} For this purpose, we exchanged hydroxyl groups for tosylates and then heated tosylate derivative **25** in pyridine at 120 °C temperature until pyridinium tosylate salt **26** was formed (Scheme 4).



Scheme 4. Synthesis of water-soluble C-N bonded mono-triazolyl purine **27**.

Although compound **26** was already soluble in water, it still possessed two aromatic tosylate anions that potentially could impact fluorescence, so we decided to exchange these ions for chlorides using ion exchange resin. The solubility of compounds **24–27** in water was determined by using quantitative ¹H-NMR (**24** – 0.21 mg/mL, **25** – 0.19 mg/mL, **26** – 57 mg/mL, **27** – 133 mg/mL).

Photophysical properties were measured for compounds **26** and **27** (Table 5). Absorption and emission spectra were measured for compound **26** in H₂O, DMSO, and DCM and for compound **27** in acetonitrile (MeCN), methanol (MeOH), H₂O, DMSO, and DCM at 10⁻⁴ M concentration. The quantum yields for both triazolyl purine derivatives were below the detection range (< 0.5 %) while starting material **24** had a 98 % QY in DMSO solution at 10⁻⁵ M concentration (Table 4, entry 16). Upon derivatization of glycerol containing moiety of compound **24** at the purine N9 position with pyridinium salts, while the solubility of compounds in water was greatly enhanced, the fluorescence was quenched.

Table 5

Photophysical properties of triazolyl purines **26** and **27**

Solvent ^a	Compound 26			Compound 27		
	$\lambda_{\text{abs max}}$, nm	$\lambda_{\text{em max}}$, nm	Quantum yield, %	$\lambda_{\text{abs max}}$, nm	$\lambda_{\text{em max}}$, nm	Quantum yield, %
MeCN	–	–	–	360	457	< 0.5
MeOH	–	–	–	362	461	< 0.5
H ₂ O	362	457	< 0.5	363	463	< 0.5
DMSO	361	428	< 0.5	362	454	< 0.5
DCM	359	565	< 0.5	360	452	< 0.5

^a C = 10⁻⁴ mol/L.

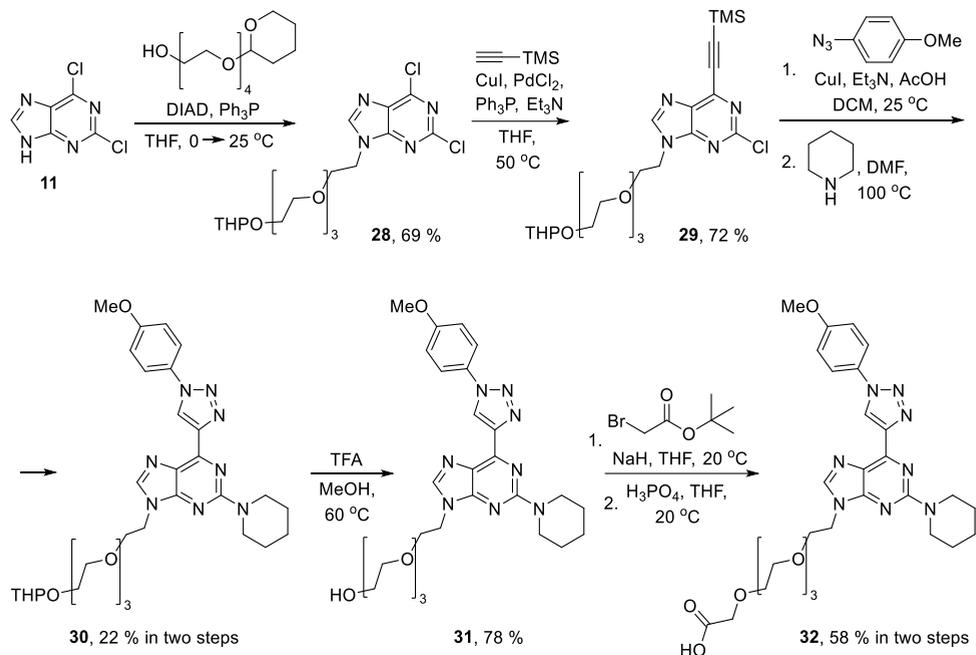
The original publication of the research described in this chapter can be found in Appendix III.

1.4. Water-soluble purine derivatives for metal ion complexation

According to the example in the literature, the introduction of the tetraethylene glycol (TEG) moiety into the purine derivative should increase compound solubility in water.^{90, 91} TEG moiety containing purine derivatives **31** and **32** were synthesized in multiple steps from 2,6-dichloropurine (**11**) (Scheme 5).

TEG moiety protected with the tetrahydropyranil (THP) group was introduced into 2,6-dichloropurine (**11**) N9 position using the Mitsunobu reaction conditions. Next, 6-alkynyl purine derivative **29** was synthesized in the Sonogashira reaction and later was used in the subsequent CuAAC reaction with 1-azido-4-methoxybenzene, followed by S_NAr reaction with piperidine, yielding triazolyl purine derivative **30**. The THP group was deprotected with trifluoroacetic acid

(TFA) in MeOH, resulting in compound **31**. Next, in the reaction between compound **31** and *tert*-butyl-2-bromoacetate, followed by the removal of the protecting group, product **32** was obtained. Solubilities in water of compounds **31** and **32** were determined by measuring and comparing the UV absorptions of their saturated solutions with corresponding calibration curves. The resulting solubility in water was 0.24 mg/mL for compound **31** and 110 mg/mL for compound **32**.



Scheme 5. Synthesis of purine derivative **32** with the TEG moiety.

The photophysical properties of compounds **17f**, **31**, and **32** were studied (Table 6). Since compound **17f** was insoluble in water, measurements were made in aprotic solvents of different polarities – in cyclohexane (CyHex), diethyl ether (DEE), ethyl acetate (EA), dimethoxy ethane (DME), MeCN and DMSO. The TEG group containing triazolyl purines **31** and **32** were tested in water. Quantum yields of compound **17f** in different solvents were in the range of 48–72 %, its fluorescence lifetime being from 9 ns to 15.7 ns. Radiative fluorescence decay (τ_{rad}) represents the speed by which a molecule emits fluorescence, while non-radiative fluorescence decay (τ_{nonrad}) is the speed of fluorescence quenching.⁹² Both processes are competing, and for high quantum yield, τ_{rad} should be faster than τ_{nonrad} and vice versa. The highest quantum yield achieved was 72 % for compound **17f** in DMSO, which is explained by the fact that in more viscous solvents, molecular motions are slower, thus lowering fluorescence quenching. The lowest quantum yield was 17 % in water for compounds **31** and **32**. This rapid quenching of fluorescence was expected due to the

high-energy vibrations of hydroxyl groups.⁹³ But the observed quantum yield was still considered sufficient for further metal ion sensing experiments in water.

Table 6

Photophysical properties of triazolyl purines **17f**, **31** and **32**

Entry	Compound	Solvent	λ_{abs} , nm	λ_{em} , nm	Quantum yield, %	τ , ^a ns	τ_{rad} , ^b ns	τ_{nonrad} , ^c ns
1	17f	CyHex	365	415 395	61	9.0	14.8	23.1
2		DEE	360	425	52	9.4	18.1	19.6
3		EA	360	425	48	9.3	19.4	17.9
4		DME	360	425	50	9.7	19.4	19.4
5		MeCN	360	435	49	12.4	25.3	24.3
6		DMSO	360	445	72	15.7	21.8	56.1
7	31	H ₂ O	363	462	17	7.1	41.5	8.5
8	32		363	462	17	7.1	41.8	8.6

^a Fluorescence lifetimes.

^b Radiative fluorescence decay lifetimes, $\tau_{\text{rad}} = \frac{\tau}{QY}$.

^c Non-radiative fluorescence decay lifetimes, $\tau_{\text{nonrad}} = \frac{\tau}{1 - QY}$.

Compounds **31** and **32**, alongside previously synthesized **17f**, were tested for their ability to complex metal ions. For the experiments, mercury(II) ions were chosen. Mercury is a non-biodegradable heavy metal that possesses high toxicity for living organisms. Mercury compounds, upon dissolution in freshwater or seawater, create methylmercury, which accumulates in marine products and is easily ingested by humans.⁹⁴ Accumulation of mercury into humans increases the risk of heart complications, causes Minamata disease, and damages the DNA and chromosomes.⁹⁵ Due to the mentioned issues, there is a necessity for the detection of Hg²⁺ ions in water and living cells. There are known compounds capable of complexing the Hg²⁺ ions with different complexation mechanisms, including S-atom complexation, deprotection of thioacetals, and N-

atom complexation.⁹⁶ Since Hg^{2+} ions have a tendency towards coordination of nitrogen atoms, and triazolyl purines structure possesses a sufficient amount of nitrogen atoms, our triazolyl-purine conjugates were examined.

By using the $^1\text{H-NMR}$ titration technique, triazolyl purine **17f** was titrated in $\text{MeCN-}d_3$ using $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ as an Hg^{2+} source and benzene as an internal standard. $^1\text{H-NMR}$ spectra of the analyzed sample were taken after each addition of 0.1 eq. of Hg^{2+} ions (Fig. 6).

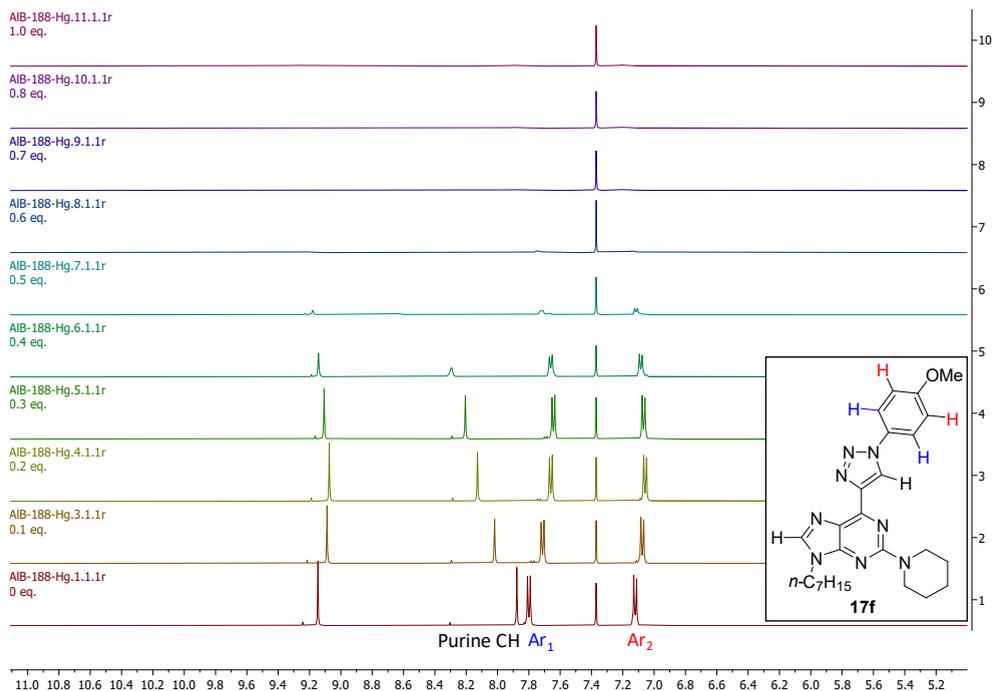


Fig. 6. $^1\text{H-NMR}$ titration of compound **17f** with Hg^{2+} ions in $\text{MeCN-}d_3$, aromatic region is shown.

After each addition of Hg^{2+} ions, aromatic proton signals shifted, and the most rapid shift was observed by the purine C8-H signal, followed by the triazole and Ar_1 signals. Upon the first addition of ions, precipitate started forming slowly, and at 0.5 eq. of Hg^{2+} ions, only traces of **17f** were found, completely disappearing at 0.6 eq. The most likely formed precipitate is compound **17f** and Hg^{2+} ion complex with a coordination pattern 2 : 1, with the Hg^{2+} coordination site being between purine N_7 and triazole N_3 atoms (Fig. 7).

Compounds **31** and **32** were also tested for the complexation pattern to the Hg^{2+} ions, but the formed complexes in water were with a 1 : 1 ratio, as a result of reducing binding constant in water. As expected, for all tested substrates, every addition of Hg^{2+} ions quenched the fluorescence,

making them potential metal ion sensors. Other metal ions such as Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Fe^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Hg^{2+} , and Pb^{2+} were tested for their complexation potential with compounds **17f**, **31** and **32** in water or acetonitrile (Fig. 8).

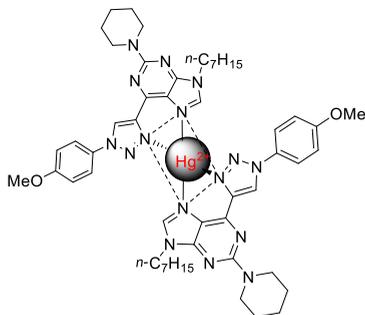


Fig. 7. Possible **17f** : Hg^{2+} complex based on the observations in the titration experiments.

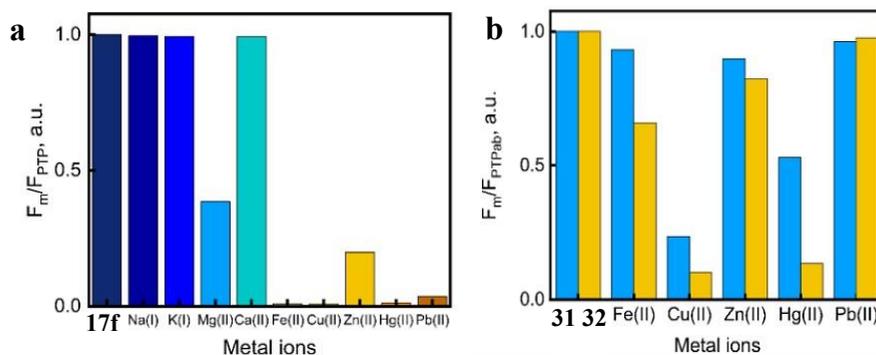


Fig. 8. a – Fluorescence intensity upon addition of metal ions to the compound **17f** in acetonitrile; b – fluorescence intensity upon addition of metal ions to the compounds **31** (blue bar) and **32** (yellow bar) in H_2O .

Triazolyl purine derivative **17f** has shown a complexation pattern towards Fe^{2+} , Cu^{2+} , Pb^{2+} , Mg^{2+} , and Zn^{2+} ions, similar to that observed with Hg^{2+} ions. In aqueous media TEG containing triazolyl purine derivatives **31** and **32**, besides Hg^{2+} , strongly coordinated only with Cu^{2+} ions (Fig. 8 b), which is explained with azafilic nature of copper, that even in aqueous media prefers to coordinate with nitrogen,⁹⁷ while metal ions such as Fe^{2+} , Pb^{2+} , and Zn^{2+} prefer to coordinate with oxygen and are making complexes with water instead. All tested compounds displayed excellent complexation ability towards Hg^{2+} ions in solutions. Next, the experiments with compounds **31** and **32** were performed on the living cells in collaboration with Taiwan colleagues. However, compound **32**, which contained $-\text{COOH}$ moiety, was too reactive and adhered to the cultural plate, and experiments were continued only with compound **31**. MDA-MB-231 cells were treated with

HgCl₂, followed by compound **31**. Bright-field and fluorescence spectroscopy were used to observe changes in the cells (Fig. 9).

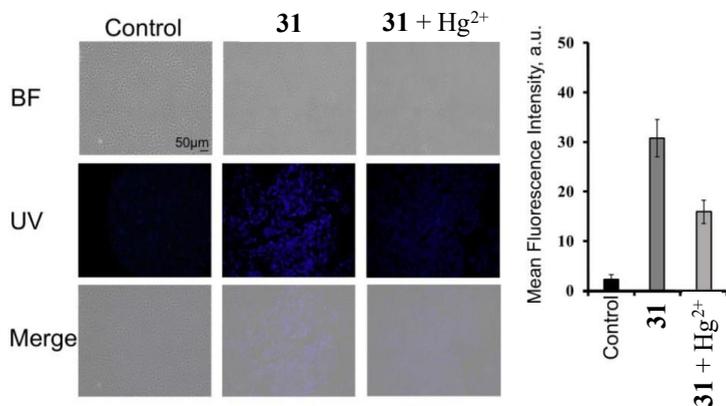


Fig. 9. Bright-field and fluorescence spectroscopy of MDA-MB-231 cells stained with compound **31** with or without Hg²⁺ ions.

Cells successfully internalized compound **31**, and the fluorescence was quenched after treating them with mercury. This experiment confirmed the potential use of derivative **31** as a mercury ion detector in biological systems.

The manuscript of the research described in this chapter can be found in Appendix IV.

Compounds **17f**, **31**, and **32** are part of the LVP2024000059 and LVP2024000072 patent applications submitted to the Patent Office of the Republic of Latvia and can be found in Appendices V and VI.

1.5. Water-soluble purines as potential photocatalysts

In collaboration with colleagues from Vilnius University (VU) and Laboratoire Ondes et Matière d'Aquitaine in Bordeaux University, who have experience in the studies of photocatalytic systems,^{98,99} a new potential photocatalyst based on purine containing cyclen (1,4,7,10-tetraazacyclododecane) moiety was designed and synthesized in 9 steps (Fig. 10).

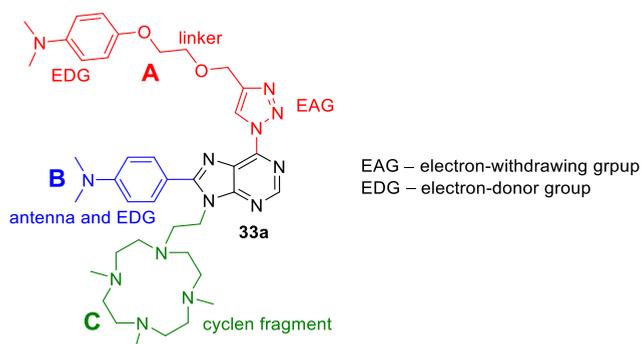


Fig. 10. Structure of the designed target compound **33a**.

Moiety **A** consists of several parts – triazole, alkyl linker, and *N,N*-dimethylaniline. Triazole acts as an electron-withdrawing group in the push-pull system in this molecule, while *N,N*-dimethylaniline moiety is a strong charge donor, not connected to any other aromatic system. Moiety **B** consists solely of *N,N*-dimethylaniline, which is connected to the purine ring directly, acting as a strong electron donor group for the push-pull system and as an antenna for the electron transfer. Moiety **B** also extends the π -conjugated electron system of triazolyl purine, lowering its absorption wavelength and transforming it into a fragment with well-expressed charge transfer properties. The cyclen part of the moiety **C** was chosen due to its excellent ability to complex metal ions such as Cu^{2+} , Ni^{2+} , and Zn^{2+} .^{100, 101} In this molecule, moiety **C** is meant for the coordination of Cu^{2+} ions to all four nitrogens in cyclen due to good coordination strength towards them, thermodynamical stability, and kinetic inertness in acidic media.¹⁰² General mechanism of the envisioned operation scheme of this photocatalyst is: 1) upon photoexcitation, an electron from the antenna is excited and goes to its lowest unoccupied molecular orbital (LUMO), quickly followed by an electron from the donor group occupying a free spot in the antenna's highest occupied molecular orbital (HOMO); 2) electron transfer from LUMO happens from the antenna to the metal in cyclen position, reducing it from Cu^{2+} to Cu^+ (Fig. 11).

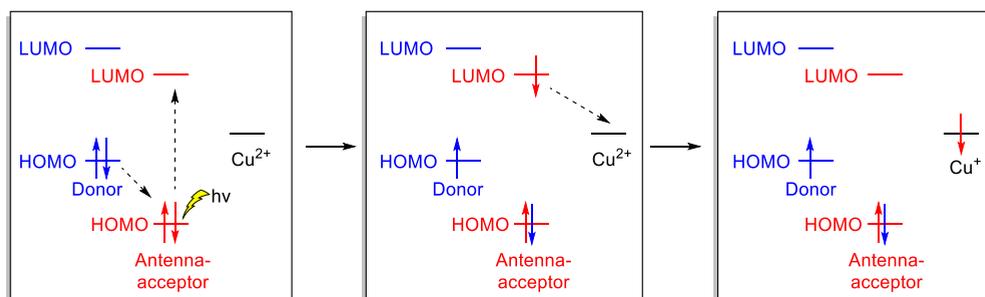
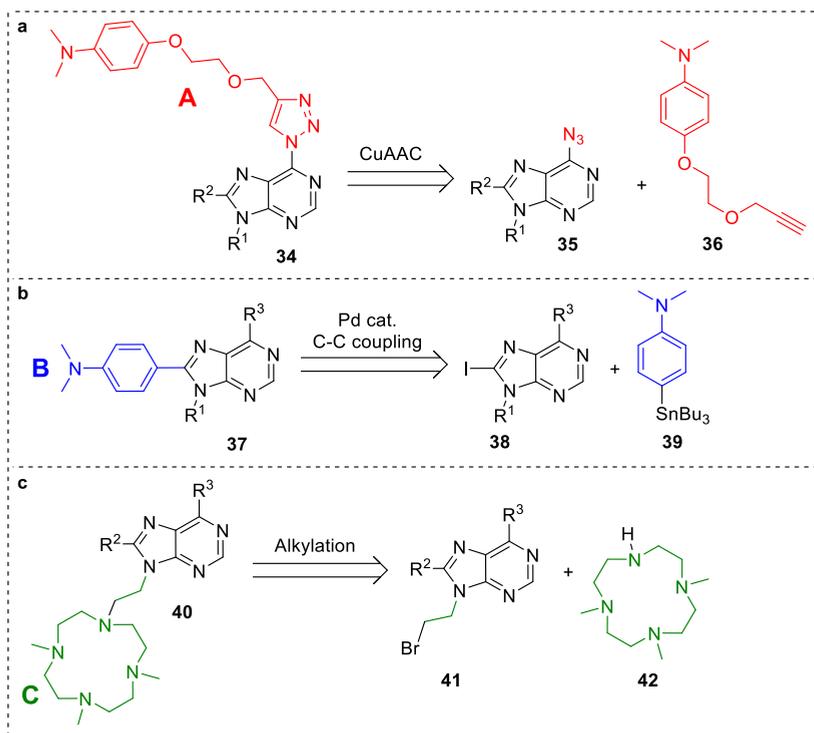


Fig. 11. Proposed mechanism of action for the photocatalyst **33a**.

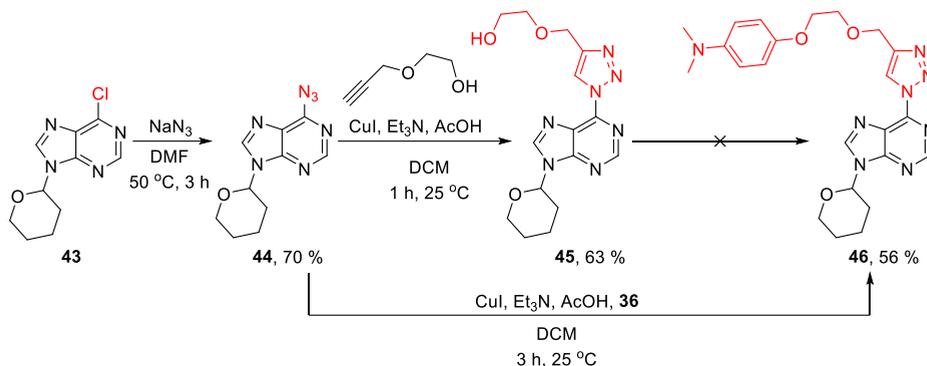
To synthesize the desired compound, the purine core requires derivatization at the C6, C8, and N9 positions with **A**, **B**, and **C** moieties. We designed six possible synthetic routes towards the target product, depending on the introduction order of the chosen moieties into the purine ring. The general synthetic strategies for the synthesis of the goal product are presented in Scheme 6. Moiety **A** was planned to be constructed via CuAAC reaction (Scheme 6 a). The synthesis of building block **36** was done in 4 steps starting from 1-bromo-4-nitrobenzene (see Appendix VII). Arylation of the purine C8 position was planned to be achieved via a palladium-catalyzed cross-coupling reaction, and we chose the Stille reaction (Scheme 6 b); building block **39** was easily obtained in one step.¹⁰³ Building block **C** could be introduced to the purine N9 position via S_N2 reaction using cyclen derivative **42**, which was obtained by using known literature methods (Scheme 6 c).¹⁰⁴



Scheme 6. Retrosynthetic approach for the introduction of **A**, **B**, and **C** moieties into the purine core.

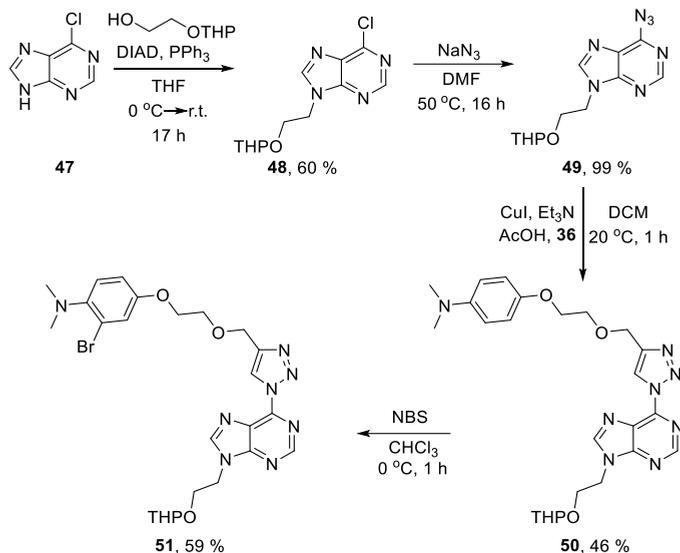
In our initial synthetic route towards cyclen moiety-containing product **33a**, we used compound **43** in the S_NAr reaction with sodium azide and obtained 6-azidopurine derivative **44** (Scheme 7). Subsequent CuAAC reaction with 2-(prop-2-yn-1-yloxy)ethan-1-ol resulted in triazolyl purine **45**. Further derivatization of compound **45** with 4-bromo-*N,N*-dimethylaniline by using copper-catalyzed Ullmann-type reactions with different bases (Cs₂CO₃, K₃PO₄, K₂CO₃) and ligands

(3,4,7,8-tetramethyl-1,10-phenanthroline, 8-hydroxyquinoline) was unsuccessful. Instead, building block **36** was used, and in the CuAAC reaction, product **46** was obtained, in which the THP-protecting group was easily cleaved in AcOH/H₂O/THF mixture at 50 °C temperature in 16 h. Further derivatization attempts of this compound using the Mitsunobu reaction or alkylation of the N9 position were unsuccessful.



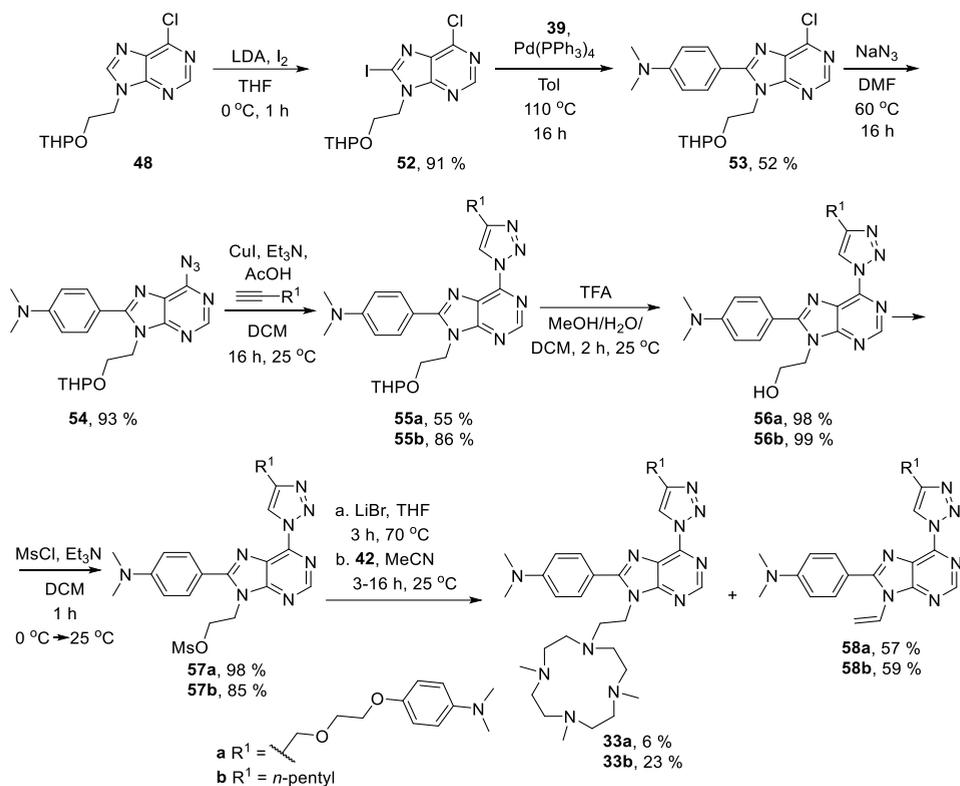
Scheme 7. The first synthetic route, starting with the derivatization of the purine C6 position.

Then, we decided to change the derivatization sequence and start the modification at the purine N9 position. First, the Mitsunobu reaction between 6-chloropurine (**47**) and THP-protected ethylene glycol yielded product **48**, which underwent azidation and CuAAC reactions, and triazolypurine **50** was obtained in 46 % yield (Scheme 8). Next, we tried to introduce a halogen atom to the purine C8 position for further C-C cross-coupling reaction. In the reaction with NBS, the phenyl ring was brominated instead of purine, leading to the formation of compound **51**, while the use of lithium diisopropilamide (LDA) and other deprotonation reagents resulted in the deprotonation of triazole. We concluded that the derivatization of the C8 position should be done earlier.



Scheme 8. The second synthetic route, attempts to modify subsequently purine C6 and C8 positions.

We started the third synthetic route with the iodination of previously obtained compound **48**, followed by a Stille cross-coupling reaction with *N,N*-dimethyl-4-(tributylstannyl)aniline (**39**) to introduce the necessary moiety into the purine C8 position, obtaining compound **53** (Scheme 9). In this stage, we decided that alongside target compound **33a**, we would also synthesize compound **33b**, which contained the *n*-pentyl group in the triazole ring, so we could prove the importance of the strong donor group in the substituent at the purine C6 position. To acquire desired products **33**, the sequence of azidation and CuAAC reactions with different alkynes was performed with compound **52**. Further, THP group cleavage with the following mesylation resulted in high yields. Acquired mesylates **57a-b** were inert in the S_N2 reaction with cyclen derivative **42**, and we decided to substitute the mesylate group with bromine and then use it in the alkylation reaction with building block **42**. The reaction proceeded via the preferred E2 mechanism, forming the elimination products **58a-b** as the main products. After screening the reaction conditions, we noticed that the best conversion to desired products is achieved only in 20 % (for **33a**) and 30 % (for **33b**), with 6 % and 23 % isolated yields, respectively.



Scheme 9. The third synthetic route, order of purine ring derivatization being C8 → C6 → N9 positions.

By using the ¹H-NMR titration technique, product **33a** was titrated in MeCN-*d*₃ using Cu(ClO₄)₂·6H₂O as a Cu²⁺ source and benzene as an internal standard. ¹H-NMR spectra of the analyzed sample were taken after each addition of 0.1 eq. of Cu²⁺ ions (Fig. 12).

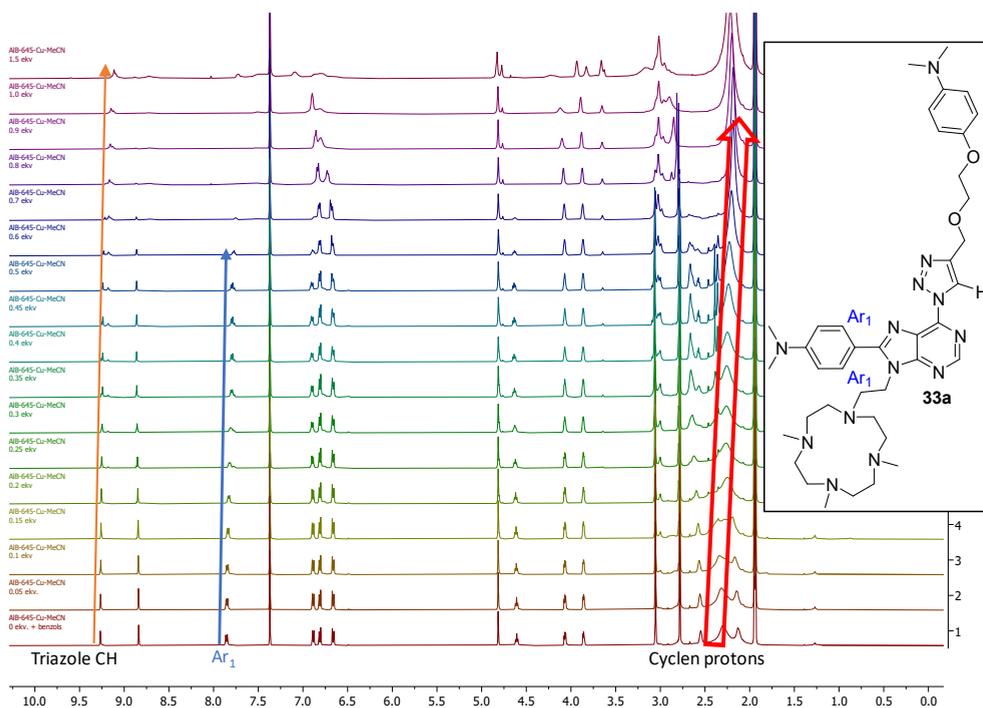


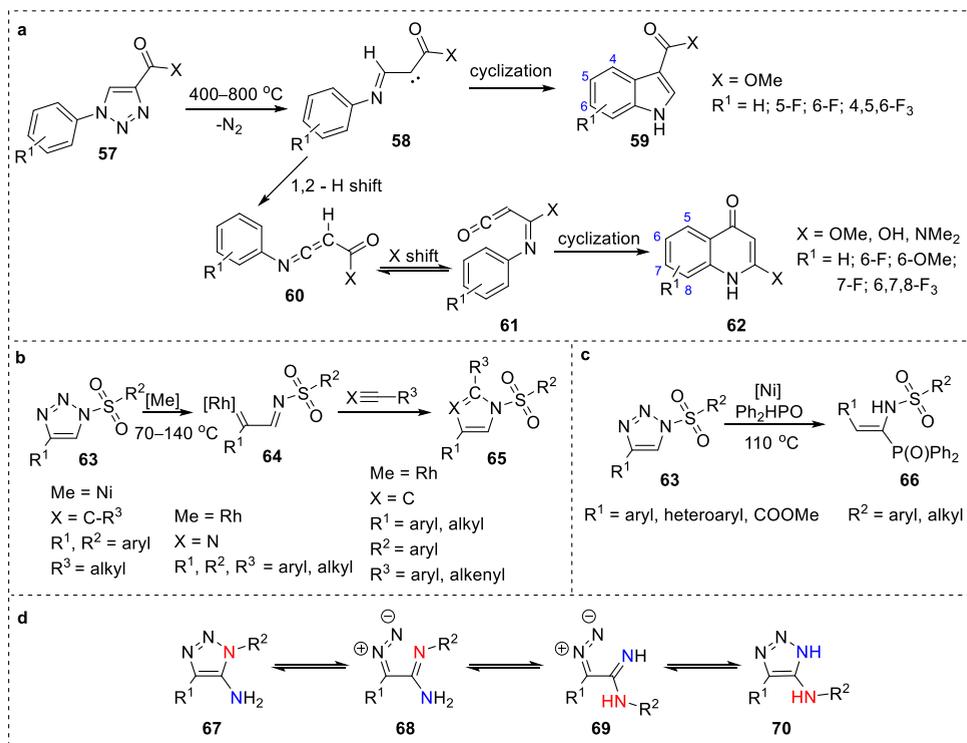
Fig. 12. $^1\text{H-NMR}$ titration of compound **33a** with Cu^{2+} ions in MeCN-d_3 .

$^1\text{H-NMR}$ spectra show compound **33a** complicated complexation pattern with Cu^{2+} ions. The most important sign that reflects the binding of Cu^{2+} to the cyclen is depicted in the spectrum by a thick arrow at 2.0–2.5 ppm. Starting from 0.7 equivalents of metal ions, all $^1\text{H-NMR}$ signals of cyclen merge into a single signal at about 2.2 ppm, which does not shift at higher Cu^{2+} concentrations. This fact indicates that the metal ion is coordinated inside the cyclen ring and all 4 nitrogens of the cycle are coordinated to Cu^{2+} ions. The largest changes, except for the cyclen fragment, were observed in the shift of the triazole proton and the aromatic protons at C8 of the phenyl ring. There is a strong possibility that the molecule has two competing complexation sites – in the cyclen fragment and between the triazole and the purine.

The unpublished results of the research described in this chapter can be found in Appendix VII.

2. Triazole ring opening and cyclization of the enamines into indoles

Triazole ring opening reactions with the release of nitrogen gas were reported before. At very high temperatures (400–800 °C) (Scheme 10 a) under flash vacuum pyrolysis conditions, the triazole ring opens with the formation of carbene species **58** that further rearrange into various indoles **59** or quinolones **62**.^{105–107} Other studies report the use of rhodium or nickel catalysts for the opening of *N*-tosyl type triazole derivatives at much milder conditions (70–140 °C) that results in metallocarbene **64**, which reacts further with alkynes or nitriles with the formation of imidazole or pyrrole **65** (Scheme 10 b).^{108, 109} *N*-Tosyl type triazoles in the presence of nickel catalyst open using *H*-phosphine oxides resulting in the formation of α -aminovinylphosphoryl derivatives **66** (Scheme 10 c).¹¹⁰ If one of the substituents at the triazole *C* atoms is an amino group, then the Dimroth rearrangement is possible (Scheme 10 d). This thermal ring-transformation reaction starts when triazole **67** forms an equilibrium with its open form **68**, where a double bond shift happens between two nitrogen atoms, followed by a ring closure with the formation of triazole **70**.¹¹¹



Scheme 10. Triazole ring opening reactions known in the literature.^{105–111}

Indole is one of the most significant and prevalent heterocycles in nature, being present in a wide array of biologically significant natural compounds, such as serotonin and vinblastine.³² The synthesis of various indole derivatives has always been a topic of interest in the last century,^{112, 113} and there is still a necessity for the development of new synthetic methods and pathways towards desired indole derivatives with potential use as pharmaceuticals.^{33, 114}

The synthesis of *1H* indoles from aromatic enamines has been extensively studied. One of the first reported examples of this transformation was palladium-catalyzed intramolecular oxidative coupling developed by the Glorius group (Scheme 11 a).¹¹⁵ The course of the reaction required a catalytic amount of palladium and a stoichiometric amount of copper acetate that was used as an oxidant alongside the excess of K₂CO₃ in DMF at 80–140 °C. Later, palladium-free reaction conditions were reported by multiple groups. Liang's group published the research where this cyclization reaction still required a stoichiometric amount of copper, but the palladium catalyst was substituted by Fe(III) species (Scheme 11 b).¹¹⁶ These methods (Scheme 11 a–b) included methyl substituent at the indole C2 position, so later new catalytic systems were developed for the synthesis of C2 aryl-substituted indoles (Scheme 11 c–d).^{117, 118} Transformations required either a stoichiometric amount of copper (Scheme 11 d)¹¹⁸ in mesitylene as a solvent at 170 °C or they were catalyzed by CuI and required the presence of 1,10-phenanthroline ligand alongside an excess amount of lithium carbonate (Scheme 11 c).¹¹⁷ Yu group in 2014 developed reaction conditions (DMF/DMSO 7 : 1 mixture; 120 °C; 3 eq. of CuCl₂ and 3 eq. of K₃PO₄) that resulted in the formation of indoles with alkylthio substituents at the indole C2 position (Scheme 11 e).¹¹⁹



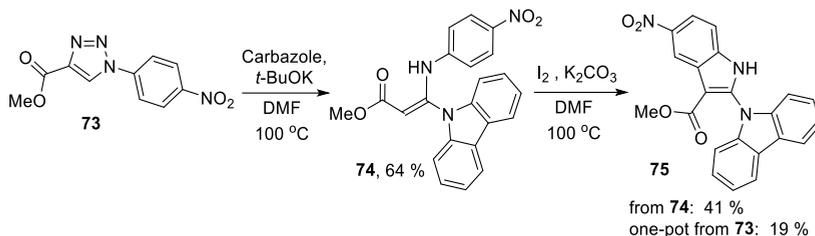
- | | |
|---|--|
| <p>a) cat. Pd, eq. Cu, base (Glorius, 2008)
R¹ = Me; R² = H, Me, Cl, F, CN, OMe, COMe, CO₂Et, CONEt₂; EWG = CO₂Me</p> <p>b) cat. Fe(III), eq. Cu(II), base (Liang, 2010)
R¹ = Me; R² = H, Me, Cl, Br, I, OMe, COMe; EWG = CO₂Me, CO₂Et</p> <p>c) cat. Cu(I), ligand, base (Cacchi, 2009)
R¹ = aryl; R² = H, Me, F, Cl, Br, I, OMe, COMe, CO₂Et; EWG = COAr</p> <p>d) eq. Cu(I) (Taylor, 2015)
R¹ = aryl; R² = H, OMe; EWG = CO₂Et</p> <p>e) eq. Cu(II), base (Yu, 2014)
R¹ = SMe, SEt; R² = H, Me, Cl, F, OMe, OEt; EWG = COMe, COAr</p> | <p>f) eq. I(III) (Zhao, 2009)
R¹ = alkyl, aryl, CO₂Et; R² = H, Me, OMe, Br, F; EWG = CN, NO₂, CO₂Me, COPh</p> <p>g) cat. I₂, oxidant (Li, 2011)
R¹ = alkyl, aryl; R² = H, Me, OMe, Br, I, CF₃; EWG = CO₂Me, CO₂Et, CO₂Ph, CONHPh</p> <p>h) cat. <i>n</i>-Bu₄NI, oxidant (Chan, 2013)
R¹ = aryl; R² = H, Me, OMe, Br, Cl, I, NO₂, CF₃; EWG = COPh, CO₂Et, CONHPh</p> <p>i) eq. CBr₄, base (Li, 2021)
R¹ = alkyl, aryl; R² = H, alkyl, OMe, F, Cl, Br, Ph; EWG = COMe, CO₂Et, COPh</p> |
|---|--|

Scheme 11. Reported studies on the synthesis of 2,3-substituted *1H*-indoles starting from enamines.^{115–122}

The Zhao group developed metal-free conditions for enamine conversion to indoles using an equimolar amount of hypervalent iodine reagent (Scheme 11 f).¹²⁰ Reactions yielded products in 33–91 % yields and also worked with such EWG as -CN and -NO₂ groups. The Li group published work where elemental iodine was used as a catalyst and NBS as an oxidant for indole synthesis. This system of reagents is proven to work better for aryl than alkyl substituents in enamine (Scheme 11 g). A catalytic amount of *n*-butylammonium bromide and a stoichiometric amount of *tert*-butyl hydroperoxide also promoted this indole cyclization but required a much longer reaction time – 24 h (Scheme 11 h).¹²¹ The most recent studies on the topic are from the Li group that succeeded in the indole cyclization in the presence of CBr₄ and a base (Scheme 11 i), but under those conditions, bromination of the aromatic ring was possible as a side reaction.¹²²

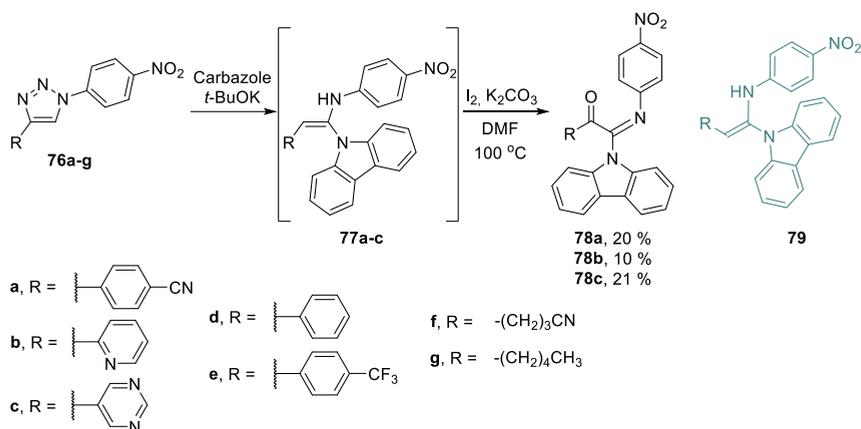
Although the amount of research on aromatic enamine transformations into indoles is impressive, the diversity of substituents at indole C2 and C3 positions is limited, lacking in substituents connected via the C-N bond to the indole C2 position. Heteroaryl structures that contain indole moieties are found extensively in bioactive molecules and pharmaceuticals, for example, Eudistomin U, Topsentin, and Wakayin.^{123, 124} The usual way of heteroarylation of indoles includes C-H activation, and the indole core possesses six free C-H bonds.^{124, 125} Indole C3 and C2 positions are the most reactive, and by changing reaction temperature and substrate, the regioselectivity of C-H activations could be controlled. To derivatize other positions through C-H activation, the introduction of the directing groups into the indole core is required. This all prompted the development of a new synthetic pathway for the synthesis of *1H*-indoles, which contain ester and heterocyclic substituents at C2 and C3 positions, reported in this Doctoral Thesis.

Compound **73**, which possessed two electron-withdrawing moieties connected to triazole, was synthesized using a triazole ring-opening reaction. For this transformation, we chose carbazole as a nucleophile due to its extensive use in fluorescent materials¹²⁶ and its presence in active natural alkaloids.¹²⁷ By mixing triazole **73**, *t*-BuOK, and carbazole in DMF at 100 °C (Scheme 12), we obtained ethene-1,1-diamine derivative **74** in 64 % yield. Afterwards, we sought reaction conditions for the indole cyclization from the obtained compound **74**. After examination of the reported methods in the literature (Scheme 11), we applied some of the Pd and Cu metal-catalyzed reaction conditions alongside metal-free approaches and found out that the I₂/K₂CO₃ combination led to the formation of target indole **75**. Using a stepwise approach for the reaction sequence **73** → **74** → **75**, product **75** was obtained in a 26 % total yield, but the one-pot approach gave compound **75** in a bit lower 19 % yield.



Scheme 12. Triazole **62** ring-opening reaction with carbazole and cyclization into indole.

After that, we tried to expand the scope of the substituents and synthesized triazoles **76a-g** for the ring-opening reactions (Scheme 13). In the case of compounds **76a-c**, we have found out that while triazole ring-opening products **77a-c** were forming, they were never successfully isolated, rapidly degrading during isolation and purification processes. So, we started adding I_2 and K_2CO_3 to the reaction mixture after confirming the triazole ring opening and observed only the formation of products **78a-c**.



Scheme 13. Ring-opening reactions of triazoles **76** with carbazole.

In the case of triazole derivatives **76d-g**, they rapidly degraded during the reactions into various unidentifiable mixtures of products. The structure of compound **78b** was proven by a single-crystal X-ray analysis (Fig. 13). We concluded that the triazole ring-opening reaction, followed by a cyclization reaction into indole, works only with starting materials that possess strong electron-withdrawing substituents at the triazole ring.

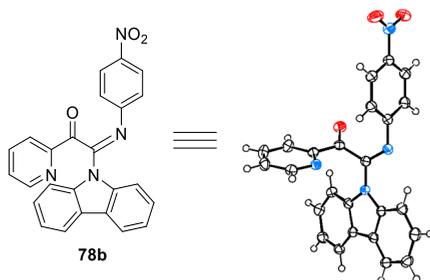
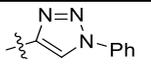


Fig. 13. X-ray crystallographic analysis of compound **78b**.

Next, we applied the developed synthetic sequence to triazolyl purines **80**, creating aromatic enamines **81** that we subsequently cyclized into 1*H*-indole derivatives **82** (Table 7). Both stepwise and one-pot approaches were used.

Table 7

Ring-opening reactions of triazoles **80** with subsequent ring cyclization into indoles

Entry	Starting Material	Substituents		Yield of 81 , %	Yield of 82 , %	Yield of 82 , %
		X	Y	80 → 81	81 → 82	80 →[81]→ 82
1	80a	Cl	H	81a , 63	82a , 84	82a , 63
2	80b	Cl	NO ₂	81b , 84	82b , 60	82b , 48
3	80c	Cl	OMe	81c , 69	82c , 75	82c , 48
4	80d	Cl	CN	81d , 88	82d , 57	82d , 70
5	80e	Cl	NMe ₂	81e , 68 ^a	–	–
6	80f	H	H	–	–	82f , 35
7	80g	H	NO ₂	–	–	82g , 55
8	80h		H	81h , 33	–	–

^a The reaction performed at 25 °C.

In the reaction, we used triazolyl purines **80**, with different substituents at the purine C2 position. In the case of the *N,N*-dimethylamino group containing derivative **80e**, the triazole ring-

opening reaction occurred only by lowering the temperature, while the cyclization product in the next step was not obtained, probably due to the strong donor effect of *N,N*-dimethylamino group.

In all cases, the triazole ring-opening reactions produced compounds **81** as the only products. The yields of the final products **82** were either significantly higher or just slightly lower in the case of one-pot reactions when compared to the stepwise approach, so for starting materials **80f-g**, we decided to use only the one-pot approach. If purine derivative **80h** with two triazole rings at C2 and C6 positions is used, then, under our reaction conditions, only one triazole at C6 position is opened (Table 7, entry 8).

In order to prove the double bond configuration of the formed products **81**, to verify the structure of the target purine–indole conjugates **82**, and elucidate which triazole ring opened in the case of compound **81h**, single crystal X-ray crystallographic analyses were performed for compounds **81b**, **81h** and **82b** (Fig. 14).

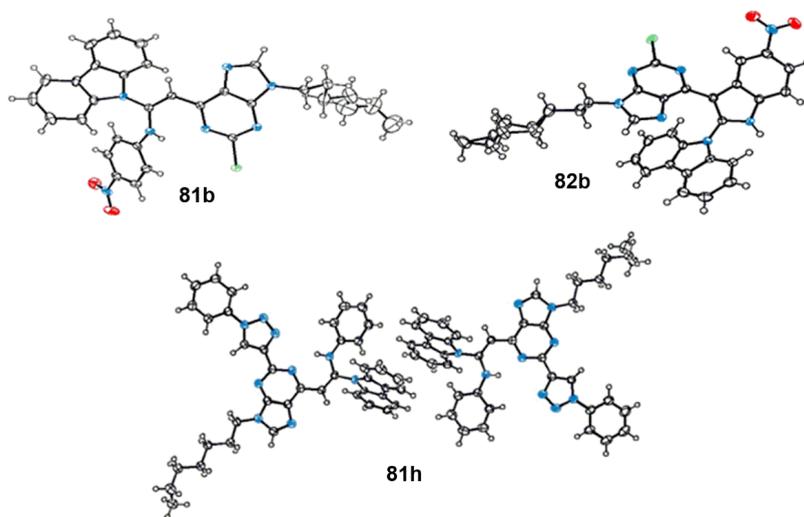
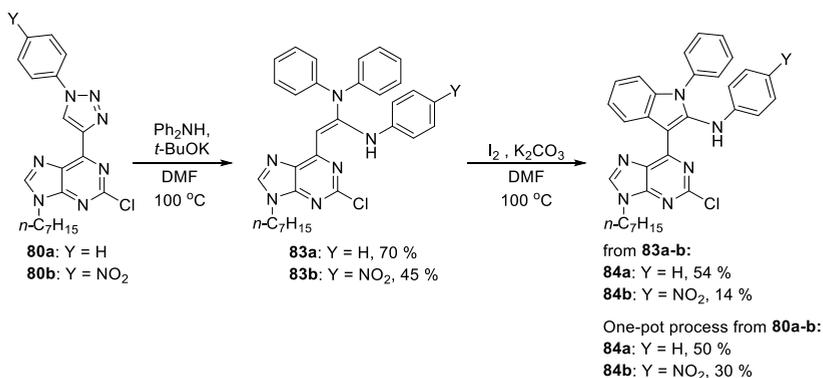


Fig. 14. X-ray crystallographic analyses of compounds **81b**, **81h**, and **82b**.

Next, we explored the application of other *N*-nucleophiles in our developed reaction sequence. Triazolyl purines **80a** and **80b** underwent reactions with diphenylamine as a nucleophile, yielding expected ethene-1,1-diamines **83a-b** (Scheme 14). In the cyclization reactions, however, the formation of *N*-phenyl substituted indoles **84** was observed – cyclization occurred at the phenyl ring of the nucleophile instead of the aniline moiety. The total yield of the one-pot approach was higher than that of using the same reactions in a stepwise approach.



Scheme 14. Synthesis of *N*-phenyl-containing indole derivatives **84** from triazolyl purines **80a-b**.

The chemical structure of products **84a-b** was proven by crystallographic analysis of compound **84b** (Fig. 15).

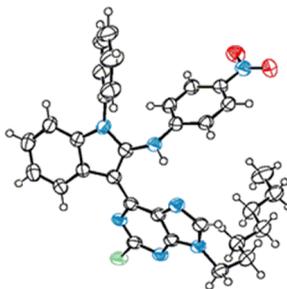
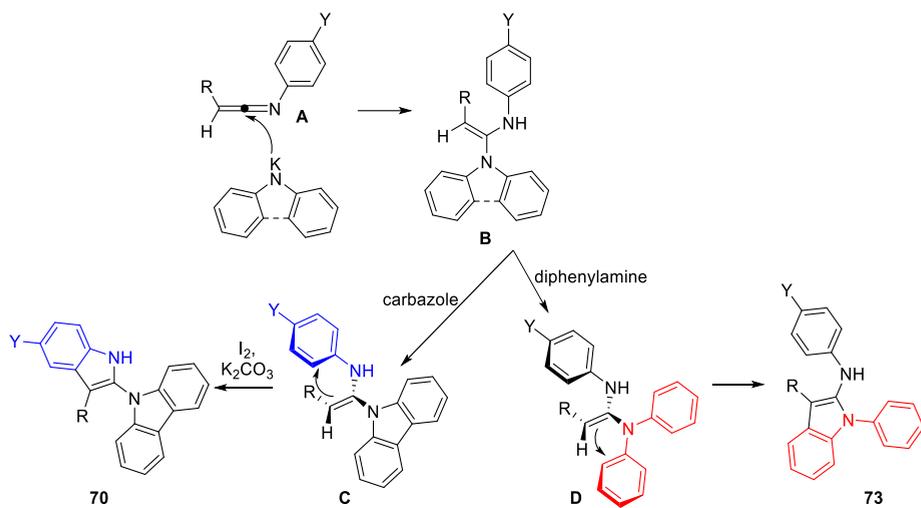


Fig. 15. X-ray crystallographic analysis of compound **84b**.

During triazole ring opening, the formation of intermediate **A** is possible (Scheme 10 a), which is attacked by a nucleophile, forming products **B** (Scheme 15). In cyclization reactions with carbazole, a double bond of ethene-1,1-diamine **C** cyclizes with the aryl moiety, even with electron-deficient substituents like CN and NO₂ groups on it. This indicates that the flexible nature of the *N*-linker is more important for this transformation than electronic effects. In the case of diphenylamine-containing compounds **D**, cyclization into indoles **84** occurs selectively, even with compound **84a**, which contained three phenyl rings without any substituents, making us suggest that both electronic effects and accessibility to the phenyl ring play an important role in it.

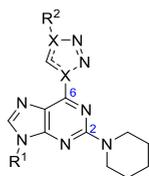


Scheme 15. Triazole ring opening and regioselectivity of cyclization reactions.

The original publication of the research described in this chapter can be found in Appendix VIII.

CONCLUSIONS

- Quantum yields of novel 2-piperidinyl-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-9*H*-purine derivatives reach up to 81 % in DCM, 95 % in DMSO and 35 % in thin layer films. Quantum yields for C-C and C-N bonded triazolylpurine analogs that contain 4-methoxyphenyl group at the triazole are 95 % and 98 %, respectively. Quantum yields of 2,6-bis-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-9*H*-purine derivatives reach up to 49 % in DMSO, whereas the quantum yield of C-N bonded 2,6-bis-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-9*H*-purine derivative is only 24 % in DMSO, which is twice lower than for its C-C analog.



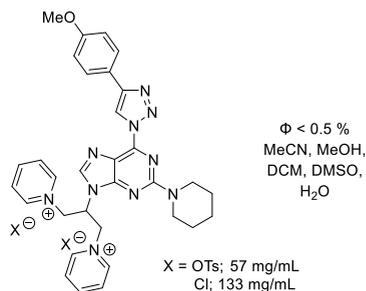
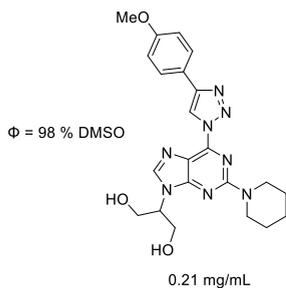
QY up to 81 % in DCM or 98 % in DMSO
QY up to 35 % in thin layer films

X = C or N
R¹ = alkylgroups
R² = alkylgroups or
arylgroups

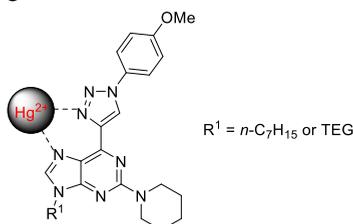


QY up to 26 % in DCM or 49 % in DMSO

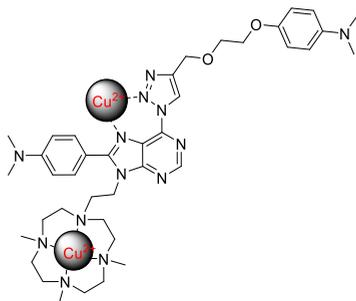
- The introduction of pyridinium moieties to the *N*9 position of 2-amino-6-triazolyl purine derivatives, when compared to the introduction of 1,3-propandiol group, increases the compound's solubility in water from 0.21 mg/mL to 133 mg/mL but completely quenches the fluorescence.



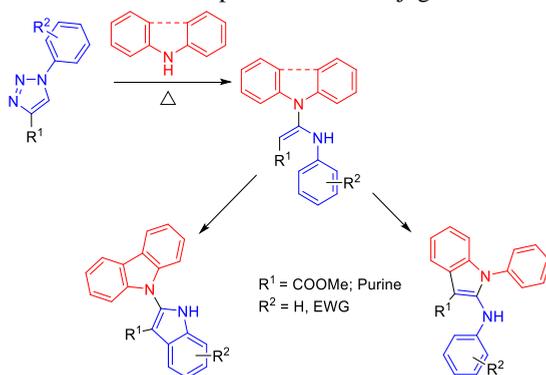
- 6-Methoxyphenyltriazolyl-2-piperidinyl purine derivatives with *n*-heptyl or TEG moieties at the purine *N*9 position coordinate Hg²⁺ ions between the purine *N*7 and triazole *N*3 atoms. As a result of complexation, the fluorescence of the compound is quenched; thus, these compounds can potentially be used as Hg²⁺ metal ion sensors in solutions or living cells.



4. 6-Triazolyl-8-aryl purine derivative that contains 1,4,7,10-tetraazacyclododecane (cyclen) moiety at the purine *N9* position can be synthesized in 9 steps using Mitsunobu, iodination, Stille, S_NAr , CuAAC, and alkylation reactions as main transformations, sequentially modifying the $N9 \rightarrow C8 \rightarrow C6 \rightarrow N9$ positions of the purine core. NMR titration studies indicate that the purine-cyclen conjugate forms complexes with Cu^{2+} metal ions with possible complexation sites in the cyclen moiety and between the triazole *N2* and purine *N7* nitrogen atoms, quenching fluorescence.



5. Triazole ring-opening reactions using carbazole and diphenylamine nucleophiles result in the formation of ethene-1,1-diamines, which can be cyclized into 1*H*-free or 1-phenyl substituted indoles, depending on the nature of the substituents at the ethene double bond. For this transformation to happen, a strong EWG is required at the triazole ring. One such EWG is purine, which promotes the formation of purine-indole conjugates.



LITERATŪRAS SARAKSTS / REFERENCES

- (1) Shaw, G. 4.09-Purines. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A.R., Rees, C.W., Eds.; Elsevier: Pergamon, Turkey, 1984; Volume 5, pp. 499–605.
- (2) Schmidt, A. P.; Lara, D. R.; Souza, D. O. *Pharmacol. Ther.* **2007**, *116* (3), 401–416.
- (3) Rosemeyer, H. The Chemodiversity of Purine as a Constituent of Natural Products. *Chem. Biodivers.* **2004**, *1* (3), 361–401.
- (4) Yang, Y.; Cohn, P.; Dyer, A. L.; Eom, S.-H.; Reynolds, J. R.; Castellano, R. K.; Xue, J. *Chem. Mater.* **2010**, *22* (12), 3580–3582.
- (5) Yang, Y.; Cohn, P.; Eom, S. H.; Abboud, K. A.; Castellano, R. K.; Xue, J. *J. Mater. Chem. C.* **2013**, *1* (16), 2867–2874.
- (6) Wang, Z.; Yao, J.; Zhan, L.; Gong, S.; Ma, D.; Yang, C. *Dye. Pigment.* **2020**, *180*, 108437.
- (7) Wang, H.; Zhang, J.; Shi, R.; Yang, J.; Song, W.; Bai, Q.; Shen, Y. *Opt. Mater.* **2023**, *138*, 113708.
- (8) Chen, X.; Mao, Y.; Wang, A.; Lu, L.; Shao, Q.; Jiang, C.; Lu, H. *Spectrochim. Acta – Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2024**, *304*, 123291.
- (9) Xu, H.; Chen, W.; Ju, L.; Lu, H. *Spectrochim. Acta – Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2021**, *247*, 119074.
- (10) Shao, Q.; Jiang, C.; Chen, X.; Wang, A.; Lu, L.; Chen, L.; Lu, H. *Spectrochim. Acta – Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2023**, *296*, 122676.
- (11) Wang, A.; Mao, Y.; Chen, X.; Lu, L.; Jiang, C.; Lu, H. *Spectrochim. Acta – Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2024**, *308*, 123674.
- (12) Dong, Y.; Yang, Y.; Tao, Y.; Fang, M.; Li, C.; Zhu, W. *J. Fluoresc.* **2024**. <https://doi.org/10.1007/s10895-024-03961-w>.
- (13) Jin, W. J.; Zhu, R. H.; Shang, X. H.; Dong, C.; Zhang, W. Y.; Liu, C. S. *Spectrochim. Acta – Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **1997**, *53* (11), 1735–1742.
- (14) Aaron, J. J.; Winefordner, J. D. *Anal. Chem.* **1972**, *44* (13), 2127–2131.
- (15) Wei, Y.; Ding, L.; Li, J.; Wei, Y.; Dong, C. *Anal. Lett.* **2004**, *37* (3), 435–448.
- (16) Hocek, M.; Pohl, R. *Synthesis.* **2004**, *17*, 2869–2876.
- (17) Novosjolova, I.; Bizdena, E.; Turks, M. *European J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (17), 3629–3649.
- (18) Zaķis, J. M.; Ozols, K.; Novosjolova, I.; Vilšķērsts, R.; Mishnev, A.; Turks, M. *J. Org. Chem.* **2020**, *85* (7), 4753–4771.
- (19) Mahajan, T. R.; Ytre-Arne, M. E.; Strøm-Andersen, P.; Dalhus, B.; Gundersen, L. L. *Molecules* **2015**, *20* (9), 15944–15965.
- (20) Nolsøe, J. M. J.; Gundersen, L. L.; Rise, F. *Acta Chem. Scand.* **1999**, *53*, 366–372.
- (21) Wang, D. C.; Niu, H. Y.; Qu, G. R.; Liang, L.; Wei, X. J.; Zhang, Y.; Guo, H. M. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9* (22), 7663–7666.
- (22) Gundersen, L. L.; Langli, G.; Rise, F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36* (11), 1945–1948.

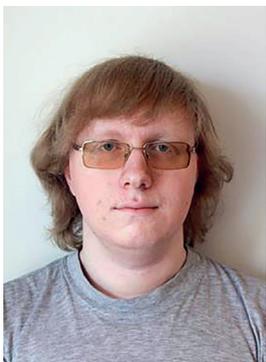
- (23) Strouse, J. J.; Ješelnik, M.; Arterburn, J. B. *Acta Chim. Slov.* **2005**, *52* (3), 187–199.
- (24) Havelková, M.; Dvořák, D.; Hocek, M. *Synthesis* **2001**, *11*, 1704–1710.
- (25) Čerňa, I.; Pohl, R.; Klepetářová, B.; Hocek, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (22), 9048–9054.
- (26) Abdoli, M.; Mirjafary, Z.; Saeidian, H.; Kakanejadifard, A. *RSC Adv.* **2015**, *5* (55), 44371–44389.
- (27) Sebris, A.; Novosjolova, I.; Turks, M. *Synthesis* **2022**, *54* (24), 5529–5539.
- (28) Jovaisaite, J.; Cīrule, D.; Jeminejs, A.; Novosjolova, I.; Turks, M.; Baronas, P.; Komskis, R.; Tumkevicius, S.; Jonusauskas, G.; Jursenas, S. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2020**, *22* (45), 26502–26508.
- (29) Li, J. P.; Wang, H. X.; Wang, H. X.; Xie, M. S.; Qu, G. R.; Niu, H. Y.; Guo, H. M. *European J. Org. Chem.* **2014**, *2014* (11), 2225–2230.
- (30) Sebris, A.; Novosjolova, I.; Traskovskis, K.; Kokars, V.; Tetervenoka, N.; Vembris, A.; Turks, M. *ACS Omega* **2022**, *7* (6), 5242–5253.
- (31) Sebris, A.; Traskovskis, K.; Novosjolova, I.; Turks, M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, *57* (5), 560–567.
- (32) Inman, M.; Moody, C. J. *Chem. Sci.* **2013**, *4* (1), 29–41.
- (33) Dorababu, A. *RSC Med. Chem.* **2020**, *11* (12), 1335–1353.
- (34) Nan, M.; Niu, W.; Fan, L.; Lu, W.; Shuang, S.; Li, C.; Dong, C. *RSC Adv.* **2015**, *5* (121), 99739–99744.
- (35) Wang, Q.; Li, D.; Rao, N.; Zhang, Y.; Le, Y.; Liu, L.; Huang, L.; Yan, L. *Dye. Pigment.* **2021**, *188*, 109166.
- (36) Schlitt, K. M.; Millen, A. L.; Wetmore, S. D.; Manderville, R. A. *Biomol. Chem.* **2011**, *9* (5), 1565–1571.
- (37) Fadock, K. L.; Manderville, R. A.; Sharma, P.; Wetmore, S. D. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14* (19), 4409–4419.
- (38) Rankin, K. M.; Sproviero, M.; Rankin, K.; Sharma, P.; Wetmore, S. D.; Manderville, R. A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (23), 10498–10508.
- (39) Ye, F.; Chen, L.; Hu, L.; Xiao, T.; Yu, S.; Chen, D.; Wang, Y.; Liang, G.; Liu, Z.; Wang, S. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2015**, *25* (7), 1556–1560.
- (40) Guo, S. Y.; Wei, L. Y.; Song, B. B.; Hu, Y. T.; Jiang, Z.; Zhao, D. D.; Xu, Y. H.; Lin, Y. W.; Xu, S. M.; Chen, S. Bin; Huang, Z. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2023**, *260*, 115729.
- (41) Debnath, P. *ChemistrySelect* **2023**, *8* (26). <https://doi.org/10.1002/slct.202300998>.
- (42) Zeng, Q.; Huang, B.; Danielsen, K.; Shukla, R.; Nagy, T. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8* (6), 962–963.
- (43) Davoll, J.; Lowy, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73* (6), 2936.
- (44) Hocek, M. *European J. Org. Chem.* **2003**, 245–254.
- (45) Seela, F.; Ramzaeva, N.; Rosemeyer, H. Product Class 17: Purines. In *Science of Synthesis, 16: Category 2, Hetarenes and Related Ring Systems*. Yamamoto, Y.; Shinkai, I., Eds.; Georg Thieme Verlag, Germany; Volume 16, pp. 945–1108.

- (46) Seela, F. *Nucleosides and Nucleotides* **1995**, *14* (6), 1403–1414.
- (47) Kania, J.; Gundersen, L. L. *European J. Org. Chem.* **2013**, *10*, 2008–2019.
- (48) Kriķis, K. Ē.; Novosjolova, I.; Mishnev, A.; Turks, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17*, 193–202.
- (49) Duarte, L. F. B.; Oliveira, R. L.; Rodrigues, K. C.; Voss, G. T.; Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Perin, G.; Wilhelm, E. A.; Luchese, C.; Alves, D. *Bioorganic Med. Chem.* **2017**, *25* (24), 6718–6723.
- (50) Legraverend, M. *Tetrahedron* **2008**, *64* (37), 8585–8603.
- (51) Liu, J.; Robins, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (18), 5962–5968.
- (52) Cīrule, D.; Novosjolova, I.; Bizdēna, Ē.; Turks, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17*, 410–419.
- (53) Kovaļovs, A.; Novosjolova, I.; Bizdēna, E.; Bižane, I.; Skardziute, L.; Kazlauskas, K.; Jursenas, S.; Turks, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54* (8), 850–853.
- (54) Zhong, M.; Nowak, I.; Robins, M. J. *Org. Lett.* **2005**, *7* (21), 4601–4603.
- (55) Arico, J. W.; Calhoun, A. K.; Salandria, K. J.; McLaughlin, L. W. *Org. Lett.* **2010**, *12* (1), 120–122.
- (56) Robins, M. J.; Zou, R.; Guo, Z.; Wnuk, S. F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (26), 9207–9212.
- (57) Saneyoshi, M.; Satoh, E. *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, *27* (10), 2518–2521.
- (58) Behrouz, S.; Soltani Rad, M. N.; Ahmadi, S. *Tetrahedron* **2019**, *75* (36), 130499.
- (59) Mao, R.; Sun, L.; Wang, Y. S.; Zhou, M. M.; Xiong, D. C.; Li, Q.; Ye, X. S. *Chinese Chem. Lett.* **2018**, *29* (1), 61–64.
- (60) Xu, S.; Luo, Z.; Jiang, Z.; Lin, D. *Synlett* **2017**, *28* (7), 868–872.
- (61) Tranová, L.; Stýskála, J. *J. Org. Chem.* **2021**, *86* (19), 13265–13275.
- (62) Niu, H. Y.; Su, L. Y.; Bai, S. X.; Li, J. P.; Feng, X. L.; Guo, H. M. *Chinese Chem. Lett.* **2017**, *28* (1), 105–108.
- (63) Larsen, A. F.; Ulven, T. *Chem. Commun.* **2014**, *50* (39), 4997–4999.
- (64) Cheney, G. E.; Freiser, H.; Fernando, Q.; Freiser, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81* (11), 2611–2615.
- (65) Taqui Khan, M. M.; Krishnamoorthy, C. R. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1971**, *33*, 1417–1425.
- (66) Ghosh, S. *Bioorg. Chem.* **2019**, *88*, 102925.
- (67) Dasari, S.; Bernard Tchounwou, P. *Eur. J. Pharmacol.* **2014**, *740*, 364–378.
- (68) Macomber, R. S. *J. Chem. Educ.* **1992**, *69* (5), 375–378.
- (69) Jopa, S.; Wójcik, J.; Ejchart, A.; Nowakowski, M. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2024**, *104* (11), 547–568.
- (70) Popov, K.; Rönkkömäki, H.; Lajunen, L. H. *J. Pure Appl. Chem.* **2006**, *78* (3), 663–675.
- (71) Szakács, Z.; Hägele, G. *Talanta* **2004**, *62* (4), 819–825.
- (72) Matsika, S. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108* (37), 7584–7590.
- (73) Butler, R. S.; Cohn, P.; Tenzel, P.; Abboud, K. A.; Castellano, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (2), 623–633.

- (74) Gao, S. H.; Xie, M. S.; Wang, H. X.; Niu, H. Y.; Qu, G. R.; Guo, H. M. *Tetrahedron* **2014**, *70* (33), 4929–4933.
- (75) Tao, X.; Mao, Y.; Alam, S.; Wang, A.; Qi, X.; Zheng, S.; Jiang, C.; Chen, S. Y.; Lu, H. *Spectrochim. Acta – Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2024**, *314*, 124226.
- (76) Joseph, M. C.; Swarts, A. J.; Mapolie, S. F. *Coord. Chem. Rev.* **2023**, *493*, 215317.
- (77) Todorov, L.; Kostova, I. *Front. Chem.* **2023**, *11*, 1–9.
- (78) Sumrra, S. H.; Habiba, U.; Zafar, W.; Imran, M.; Chohan, Z. H. *J. Coord. Chem.* **2020**, *73*, 2838–2877.
- (79) Raman, A. P. S.; Aslam, M.; Awasthi, A.; Ansari, A.; Jain, P.; Lal, K.; Bahadur, I.; Singh, P.; Kumari, K. *Mol. Divers.* **2024**, *29*, 899–964.
- (80) Dai, J.; Tian, S.; Yang, X.; Liu, Z. *Front. Chem.* **2022**, *10*, 1–24.
- (81) Matin, M. M.; Matin, P.; Rahman, M. R.; Ben Hadda, T.; Almalki, F. A.; Mahmud, S.; Ghoneim, M. M.; Alruwaily, M.; Alshehri, S. *Front. Mol. Biosci.* **2022**, *9*, 1–8.
- (82) Rahman, M. T.; Decker, A. M.; Laudermilk, L.; Maitra, R.; Ma, W.; Ben Hamida, S.; Darcq, E.; Kieffer, B. L.; Jin, C. *J. Med. Chem.* **2021**, *64* (16), 12397–12413.
- (83) Bonandi, E.; Christodoulou, M. S.; Fumagalli, G.; Perdicchia, D.; Rastelli, G.; Passarella, D. *Drug Discov. Today* **2017**, *22* (10), 1572–1581.
- (84) Johansson, J. R.; Beke-Somfai, T.; Said Stålsmeden, A.; Kann, N. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (23), 14726–14768.
- (85) Šišulins, A.; Bucevičius, J.; Tseng, Y. T.; Novosjolova, I.; Traskovskis, K.; Bizdēna, Ē.; Chang, H. T.; Tumkevičius, S.; Turks, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15* (9), 474–489.
- (86) Traskovskis, K.; Rudušs, A.; Kokars, V.; Mihailovs, I.; Lesina, N.; Vembris, A. *New J. Chem.* **2019**, *43* (1), 37–47.
- (87) Novosjolova, I.; Bizdēna, E.; Turks, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54* (48), 6557–6561.
- (88) Islam, M. B.; Islam, M. I.; Nath, N.; Emran, T. Bin; Rahman, M. R.; Sharma, R.; Matin, M. M. *Biomed Res. Int.* **2023**, *2023*, 9967591.
- (89) Sajomsang, W.; Gonil, P.; Ruktanonchai, U. R.; Petchsangsa, M.; Opanasopit, P.; Puttipipatkachorn, S. *Carbohydr. Polym.* **2013**, *91* (2), 508–517.
- (90) Janssen, P. G. A.; Ruiz-Carretero, A.; González-Rodríguez, D.; Meijer, E. W.; Schenning, H. J. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2009**, *48* (43), 8103–8106.
- (91) Stevens, A. L.; Janssen, P. G. A.; Ruiz-Carretero, A.; Surin, M.; Schenning, H. J.; Herz, L. M. *J. Phys. Chem. C* **2011**, *115* (21), 10550–10560.
- (92) Kumar, V.; Schlücker, S.; Hasselbrink, E. Chapter 16 - Ultrafast Time-Resolved Molecular Spectroscopy In Molecular and Laser Spectroscopy; Gupta, V. P., Ozaki, Y., Eds.; Elsevier, 2020; Volume 2, pp. 563–594.
- (93) Maillard, J.; Klehs, K.; Rumble, C.; Vauthey, E.; Heilemann, M.; Fürstenberg, A. *Chem. Sci.* **2021**, *12* (4), 1352–1362.
- (94) Hong, Y. S.; Kim, Y. M.; Lee, K. E. *J. Prev. Med. Public Heal.* **2012**, *45* (6), 353–363.
- (95) Briffa, J.; Sinagra, E.; Blundell, R. *Heliyon* **2020**, *6* (9), e04691.

- (96) Wang, Y.; Zhang, L.; Han, X.; Zhang, L.; Wang, X.; Chen, L. *Chem. Eng. J.* **2021**, *406*, 127166.
- (97) Kobayashi, S.; Busujima, T.; Nagayama, S. *Chem. – A Eur. J.* **2000**, *6* (19), 3491–3494.
- (98) Harmand, L.; Cadet, S.; Kauffmann, B.; Scarpantonio, L.; Batat, P.; Jonusauskas, G.; McClenaghan, N. D.; Lastécouères, D.; Vincent, J. M. *Angew. Chemie – Int. Ed.* **2012**, *51* (29), 7137–7141.
- (99) Mongin, C.; Pianet, I.; Jonusauskas, G.; Bassani, D. M.; Mongin, C.; Pianet, I.; Jonusauskas, G.; Bassani, D. M.; Bibal, B. *ACS Catal.* **2015**, *5* (1), 380–387.
- (100) Tosato, M.; Asti, M.; Dalla Tiezza, M.; Orian, L.; Häussinger, D.; Vogel, R.; Köster, U.; Jensen, M.; Andrighetto, A.; Pastore, P.; Marco, V. Di. *Inorg. Chem.* **2020**, *59* (15), 10907–10919.
- (101) Delgado, R.; Félix, V.; Lima, L. M. P.; Price, D. W. *Dalt. Trans.* **2007**, *26*, 2734–2745.
- (102) Lima, L. M. P.; Esteban-Gómez, D.; Delgado, R.; Platas-Iglesias, C.; Tripier, R. *Inorg. Chem.* **2012**, *51* (12), 6916–6927.
- (103) Sessler, J. L.; Sathiosatham, M.; Doerr, K.; Lynch, V.; Abboud, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39* (7), 1300–1303.
- (104) Ohashi, M.; Konkol, M.; Del Rosal, I.; Poteau, R.; Maron, L.; Okuda, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (22), 6920–6921.
- (105) Fulloon, B. E.; Wentrup, C. *Org. Chem.* **1996**, *61* (4), 1363–1367.
- (106) Rao, V. V. R.; Wentrup, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, *16*, 2583–2586.
- (107) Fulloon, B. E.; Wentrup, C. *Aust. J. Chem.* **2009**, *62* (2), 115–120.
- (108) Davies, H. M. L.; Alford, J. S. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43* (15), 5151–5162.
- (109) Horneff, T.; Chuprakov, S.; Chernyak, N.; Gevorgyan, V.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (45), 14972–14974.
- (110) Liu, Y.; Xie, P.; Li, J.; Bai, W. J.; Jiang, J. *Org. Lett.* **2019**, *21* (13), 4944–4949.
- (111) Fan, W.; Katritzky, A. R. 5.01 - 1,2,3-Triazoles. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A.R., Rachwal, S. Eds.: Elsevier, 2008; Volume 5, pp. 1–158.
- (112) Gribble, G. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, *7*, 1045–1075.
- (113) Humphrey, G. R.; Kuethe, J. T. *Chem. Rev.* **2006**, *106* (7), 2875–2911.
- (114) Kochanowska-Karamyan, A. J.; Hamann, M. T. *Chem. Rev.* **2010**, *110* (8), 4489–4497.
- (115) Würtz, S.; Rakshit, S.; Neumann, J. J.; Dröge, T.; Glorius, F. *Angew. Chemie – Int. Ed.* **2008**, *47* (38), 7230–7233.
- (116) Guan, Z. H.; Yan, Z. Y.; Ren, Z. H.; Liu, X. Y.; Liang, Y. M. *Chem. Commun.* **2010**, *46* (16), 2823–2825.
- (117) Bernini, R.; Fabrizi, G.; Sferrazza, A.; Cacchi, S. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2009**, *48* (43), 8078–8081.
- (118) Drouhin, P.; Taylor, R. J. K. *European J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (11), 2333–2336.
- (119) Huang, F.; Wu, P.; Wang, L.; Chen, J.; Sun, C.; Yu, Z. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (21), 10553–10560.

- (120) Yu, W.; Du, Y.; Zhao, K. *Org. Lett.* **2009**, *11* (11), 2417–2420.
- (121) Jia, Z.; Nagano, T.; Li, X.; Chan, A. S. C. *European J. Org. Chem.* **2013**, *5*, 858–861.
- (122) Zhao, L.; Qiu, C.; Zhao, L.; Yin, G.; Li, F.; Wang, C.; Li, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19* (24), 5377–5382.
- (123) Wang, Z.; Li, K.; Zhao, D.; Lan, J.; You, J. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2011**, *50* (23), 5365–5369.
- (124) Chen, S.; Zhang, M.; Su, R.; Chen, X.; Feng, B.; Yang, Y.; You, J. *ACS Catal.* **2019**, *9* (7), 6372–6379.
- (125) Yang, Y.; Shi, Z. *Chem. Commun.* **2018**, *54* (14), 1676–1685.
- (126) Wex, B.; Kaafarani, B. R. *J. Mater. Chem. C* **2017**, *5* (34), 8622–8653.
- (127) Greger, H. *Phytochem. Rev.* **2017**, *16* (6), 1095–1153.



Aleksejs Burcevs dzimis 1996. gadā Rīgā. Rīgas Tehniskajā universitātē (RTU) ieguvis bakalaura (2019) un maģistra (2021) grādu ķīmijas tehnoloģijā. Patlaban ir RTU Dabaszinātņu un tehnoloģiju fakultātes Ķīmijas un ķīmijas tehnoloģijas institūta pētnieks. Zinātniskās intereses saistītas ar jaunu purīna atvasinājumu sintēzi.

Aleksejs Burcevs was born in 1996 in Riga. He obtained a Bachelor's degree (2019) and a Master's degree (2021) in Chemical Technology from Riga Technical University. Currently, he is a researcher at the Institute of Chemistry and Chemical Technology at the Faculty of Natural Sciences and Technologies of RTU. His research interests are related to the synthesis of new purine derivatives.