

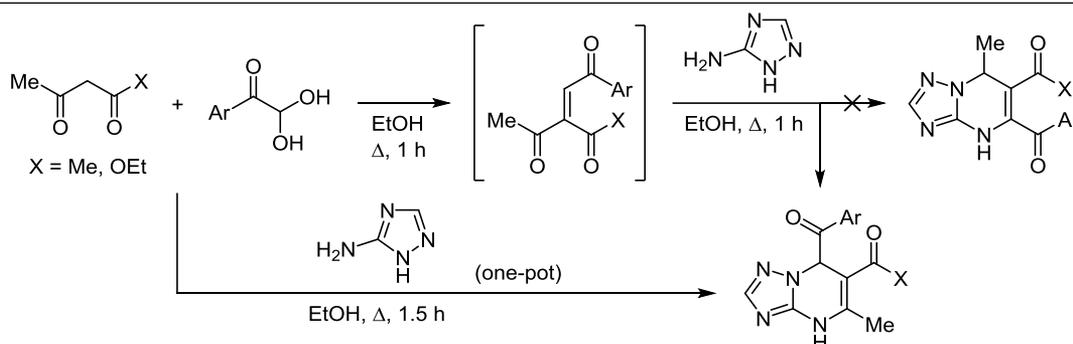
Синтез функционализированных производных триазоло[1,5-*a*]пиримидина

Наталья В. Чечина¹, Надежда Н. Колос^{1*},
Ирина В. Омельченко², Владимир И. Мусатов²

¹ Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина,
пл. Свободы, 4, Харьков 61022, Украина; e-mail: kolos_n@ukr.net

² НТК "Институт монокристаллов" НАН Украины,
пр. Науки, 60, Харьков 61072, Украина; e-mail:

Поступило 4.12.2017
Принято 2.01.2018



Новые триазоло[1,5-*a*]пиримидины, содержащие аромильную и ацетильную либо сложноэфирную группы в пиримидиновом цикле, были синтезированы в реакции, подобной реакции Биджинелли, с участием гидратов арилглиокселей, β -дикарбонильных соединений и 1*H*-1,2,4-триазол-5-амина как путем последовательного введения реагентов, так и в одnoreакторном режиме.

Ключевые слова: ацетилацетон, ацетоуксусный эфир, гидраты арилглиокселей, 4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидины, 1*H*-1,2,4-триазол-5-амин, реакция Биджинелли, трехкомпонентная конденсация.

Одним из инновационных подходов к органическому синтезу смело можно считать многокомпонентные реакции, благодаря которым существенно упрощается эксперимент, появляется возможность образования новых сложных молекул в одну стадию, повышаются выходы целевых продуктов, что играет огромную роль в органической и медицинской химии.^{1–4} Классическим примером многокомпонентных реакций, используемых для построения дигидропиримидинового фрагмента, является реакция Биджинелли.⁵ Образование гетероциклической системы происходит как результат одnoreакторной циклизации с участием альдегидов, метиленактивных соединений (β -дикарбонильных соединений, кетонов и др.) и амидинов (различных производных угольной кислоты, а также аминзамещенных азотсодержащих гетероциклов).^{6–8} В большинстве случаев реакция протекает в условиях кислотного катализа^{9–11} и считается одним из наиболее удобных способов синтеза 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-онов¹¹ – перспективных физиологически активных соединений. Производные этого класса соеди-

нений проявляют антигипертензивную,¹² противоопухолевую,¹³ антиэпилептическую,¹⁴ антиоксидантную,¹⁵ противовоспалительную,¹⁶ а также антибактериальную активность.¹⁷

Однако аналогичные конденсации с участием арилглиокселей практически неизвестны в литературе. Стоит лишь упомянуть работу¹⁸ иранских авторов, в которой были описаны два производных дигидропиримидин-2-она, полученные с использованием ацетилацетона (либо ацетоуксусного эфира), гидрата фенолглиокселя и мочевины в присутствии кислот Льюиса. Позже авторы работы¹⁹ показали, что в исследуемой реакции, в зависимости от электронного характера заместителя в молекуле арилглиокселя, могут образовываться как дигидропиримидин-2-оны (**1**), так и производные имидазолин-2-она (**2**) (рис. 1): донорные заместители способствуют образованию шестичленного цикла, тогда как акцепторные – пятичленного. Авторами также была установлена последовательность стадий взаимодействия изучаемой реакции, которая включала образование продукта конденсации Кнёвенагеля

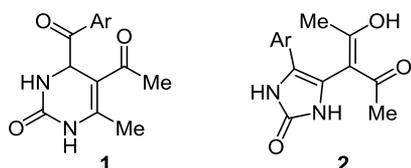


Рисунок 1. Возможные продукты реакции ацетилацетона, арилглиоксаля и мочевины.

с участием ацетилацетона и арилглиоксаля, выделение аддукта нуклеофильного присоединения мочевины по активированной двойной связи и его дальнейшую циклизацию, приводящую к соединению **1** либо **2**.¹⁹

В настоящей работе изучена конденсация β-дикарбонильных соединений **3a,b** (ацетилацетона и ацетоуксусного эфира), арилглиокселей **4a–e** и типичного 1,3-бинуклеофила – 1H-1,2,4-триазол-5-амина (**6**) (схема 1). Заметим, что трехкомпонентная конденсация ароматических альдегидов, β-дикарбонильных соединений и аминотриазола, приводящая к триазолопиримидинам, была описана в литературе.^{20,21} Однако замена альдегида глиоксалем не всегда ведет к ожидаемым дигидропиримидинам,¹⁹ что и побудило нас исследовать указанную выше циклизацию. Реакцию проводили как путем последовательного введения реагентов, так и в одnoreакторном режиме. В первом случае β-дикарбонильные соединения **3a,b** кипятили с гидратами арилглиокселей **4a–c** в этаноле в течение 1 ч, а затем в реакционную смесь добавляли аминотриазол **6**. После кипячения в течение еще 1 ч целевые соединения **7a–c,f,g** выпадали из раствора (схема 1, метод I; табл. 1).

В свою очередь, трехкомпонентной конденсацией соединений **3a,b**, арилглиокселей **4d,e** и триазола **6** получены производные **7d,e,h** (схема 1, метод II; табл. 1).

Строение полученных соединений **7a–h** подтверждено спектрами ЯМР ¹H и ¹³C, а также данными элементного анализа. В спектрах ЯМР ¹H соединений **7a–e** наблюдаются синглеты протонов метильной и ацетильной групп, синглет метинового протона в положении 7 бицикла (6.64–6.88 м. д.), синглеты протона 2-СН триазольного цикла (7.63–7.69 м. д.) и протона NH (10.76–10.92 м. д.), а также мультиплеты ароматических протонов. В спектрах ЯМР ¹H соединений **7f–h**, синтезированных с участием ацетоуксусного эфира, проявляются триплет и квартет протонов этоксигруппы. В спектрах ЯМР ¹³C наблюдаются сигналы всех атомов углерода триазолопиримидинов **7a–h**.

Приведенные экспериментальные данные теоретически могут соответствовать как позиционно изомерным 5-метил-7-ароил- либо 5-ароил-7-метил[1,2,4]-триазоло[1,5-*a*]пиримидинам, так и региоизомерным [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидинам, как это было показано в обзоре²⁰ для амина **6** и ариальдегидов²¹ (либо циклических кетонов)²² в ряде подобных тандемных реакций. Постулировалось, что образование 5-арилпроизводных триазоло[1,5-*a*]пиримидина реализуется через промежуточный азометин (либо продукты нуклеофильного присоединения триазола **6** по карбо-

Схема 1

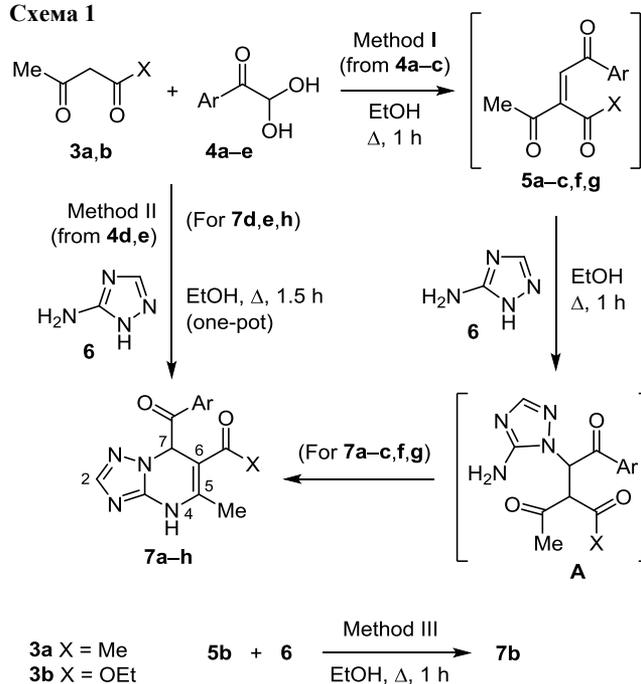


Таблица 1. Выходы производных триазоло[1,5-*a*]пиримидина

Арил-глиоксаль	Ar	X	Продукт	Выход, %
4a	4-EtC ₆ H ₄	Me	7a	71
4b	4-BrC ₆ H ₄	Me	7b	72 (75)**
4c	3,4-Me ₂ C ₆ H ₃	Me	7c	83
4d	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	Me	7d*	83
4e	4-MeC ₆ H ₄	Me	7e*	71
4b	4-BrC ₆ H ₄	OEt	7f	74
4c	3,4-Me ₂ C ₆ H ₃	OEt	7g	74
4d	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	OEt	7h*	79

* Соединения получены по методу I.

** Выход продукта по методу III.

нильной группе кетона), тогда как 7-арилизомеры синтезируются при формировании еноновой системы. В условиях эксперимента нами не были зафиксированы другие продукты изучаемой реакции, а схема реакции была подтверждена экспериментальными данными.

Как следует из приведенной схемы 1, образование продуктов **7a–c,f,g** проходит через интермедиаты **5a–c,f,g**.¹⁹ Последующее присоединение иминогруппы 2-NH аминотриазола **6** по активированной двойной связи ведет к интермедиату **A**, а дальнейшая циклоконденсация завершает формирование аннелированного пиримидинового цикла. Такая последовательность стадий была подтверждена нами на примере фенацилиденпроизводного **5b**, синтезированного из ацетилацетона и арилглиоксаля **4b**.¹⁹ Последний был введен в реакцию с аминотриазолом **6**, что позволило выделить дигидротриазолопиримидин **7b** с высоким выходом. Этот

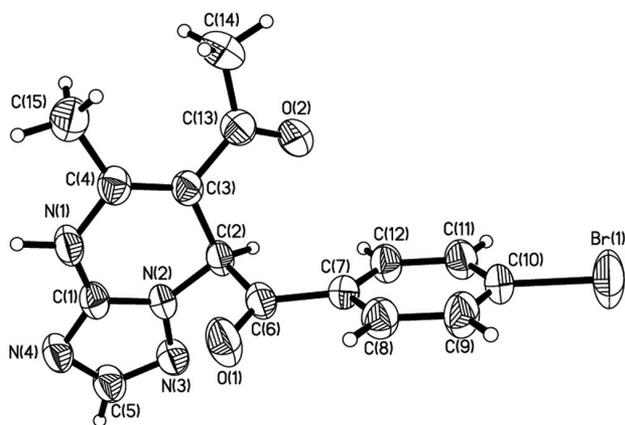


Рисунок 2. Молекулярное строение соединения **7b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

результат хорошо согласуется с описанными ранее данными в работах,^{23,24} посвященных взаимодействию еоновых систем с 5-аминотриазолом, подтверждая таким образом участие именно атома N-2 триазольного цикла в реакции Михаэля.

Окончательный вывод о строении полученных продуктов был сделан на основании данных РСА соединения **7b** (рис. 2).

У атома азота N(1) практически планарная конфигурация (сумма валентных углов при атоме N(1) составляет 358(1)°). Дигидропиримидиновый цикл находится в конформации "софа" (отклонение атома C(2) от плоскости остальных атомов, определенной с точностью до 0.033 Å, составляет 0.347 Å). Это обуславливает наличие внутримолекулярного укороченного контакта N(1)···N(15)C 2.10 Å (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов 2.32 Å).²⁵ Сильная делокализация электронной плотности во фрагменте N(2)–C(1)=N(4) приводит к выравниванию длин связей C(1)–N(2) и C(1)=N(4) (1.323(1) и 1.320(1) Å соответственно), при этом сопряжение фрагмента с атомом N(1) заметно слабее (C(1)–N(1) 1.358(1) Å).

Торсионный угол C(4)–C(3)–C(13)–O(2) составляет –170.9(1)°, что благоприятствует сопряжению в α,β-ненасыщенном фрагменте C(4)=C(3)–C(13)=O(2). Следствием такой конфигурации является наличие укороченных внутримолекулярных контактов N(2)···O(2) 2.32 Å (среднее значение 2.45 Å) и N(14)C···N(15)B 2.07 Å (2.32 Å).

Карбонильный заместитель C(6)=O(1) при насыщенном атоме C(2) практически перпендикулярен плоскости дигидропиримидинового цикла (торсионный угол C(3)–C(2)–C(6)–O(1) составляет 83.3(1)°, что минимизирует внутримолекулярное отталкивание между атомом O(1) и атомами азота пятичленного цикла, с одной стороны, и атомом O(2), с другой. Такая конфигурация приводит к появлению укороченного внутримолекулярного контакта N(2)···N(12) 2.11 Å (2.32 Å). При этом карбонильная группа C(6)=O(1) практически копланарна плоскости бензольного цикла арильного заместителя (торсионный угол C(8)–C(7)–C(6)–O(1)

составляет –14.9(1)°. Связь C(2)–C(6) 1.551(2) Å удлинена относительно среднего значения (1.511 Å).²⁶

В кристалле молекулы связаны в димеры за счет парных водородных связей N(1)–H(1)···N(4') (–x, 1 – y, –z; H···N' 1.97 Å, N–H···N' 167°).

В изучаемой реакции нами не было зафиксировано образования производных имидазолин-2-она, аналогичных соединению **2** (рис. 1), что можно объяснить большей нуклеофильностью аминогруппы триазола **6**, в сравнении с мочевиной, и, как следствие, прохождении конденсации по более активной ацетиловой группе.

Таким образом, в настоящей работе разработана простая и удобный способ синтеза функционализированных производных 4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидина. Полифункциональность полученных соединений позволяет рассматривать их как удобные строительные блоки в синтезе новых соединений с потенциальной биологической активностью.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре Agilent Technologies Cary 630 в таблетках KBr методом диффузного отражения. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометре Varian MR-400 (400 и 100 МГц соответственно) в DMSO-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе EA 3000 Eurovector. Температуры плавления определены на столике Кофлера. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системах PhMe–EtOAc, 1:1, CHCl₃–2-PrOH, 10:1. Проявление в парах иода.

Соединение **5b** синтезировано по методике, описанной нами ранее.¹⁹

Синтез соединений 7a–c,f,g (метод I). Смесь 0.10 мл (1.0 ммоль) ацетилацетона (**3a**) или 0.15 мл (1.1 ммоль) ацетоуксусного эфира (**3b**), 1.0 ммоль гидрата арилглиоксаля **4a–c** и 5 мл EtOH кипятят в течение 1 ч, затем добавляют 0.08 г (1.0 ммоль) аминотриазола **6** и нагревают еще в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают EtOH, перекристаллизовывают из EtOH.

Синтез соединений 7d,e,h (метод II). Смесь 0.10 мл (1.0 ммоль) ацетилацетона (**3a**) или 0.15 мл (1.1 ммоль) ацетоуксусного эфира (**3b**), 1.0 ммоль гидрата арилглиоксаля **4d,e**, 0.08 г (1.0 ммоль) аминотриазола **6** и 5 мл EtOH кипятят в течение 1.5 ч. Реакционную смесь оставляют на ночь при комнатной температуре, выпавший осадок отфильтровывают, промывают EtOH, перекристаллизовывают из EtOH.

Синтез соединения 7b (метод III). Смесь 295 мг (1.0 ммоль) 3-ацетил-1-(4-бромфенил)пент-2-ен-1,4-диона (**5b**) и 84 мг (1.0 ммоль) аминотриазола **6** в 5 мл EtOH кипятят в течение 1 ч. Реакционную смесь оставляют на ночь при комнатной температуре, выпавший осадок отфильтровывают, промывают EtOH, перекристаллизовывают из EtOH. Выход 75%.

1-[5-Метил-7-(4-этилбензоил)-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-ил]этанон (7a). Выход 0.22 г

(71%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 170–171 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.20 (3H, т, $J = 7.6$, CH_2CH_3); 2.27 (3H, с, CH_3); 2.45 (3H, с, CH_3); 2.67 (2H, к, $J = 7.6$, CH_2CH_3); 6.69 (1H, с, 7-CH); 7.36 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.65 (1H, с, 2-CH); 8.04 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 10.82 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 17.8 (CH_3); 22.2 (CH_3); 30.9 (CH_3); 33.3 (CH_2); 60.1 (C-7); 110.9 (C-6); 130.5 (2C Ar); 131.7 (2C Ar); 136.4; 149.9; 150.4; 152.4 (C-2); 152.8; 196.7 (CO); 198.6 (CO). Найдено, %: C 65.83; H 5.82; N 18.08. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 65.79; H 5.85; N 18.05.

1-[7-(4-Бромбензоил)-5-метил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил]этанон (7b). Выход 0.26 г (72%, метод I), белые кристаллы, т. пл. 202–204 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.29 (3H, с, CH_3); 2.46 (3H, с, CH_3); 6.64 (1H, с, 7-CH); 7.66 (1H, с, 2-CH); 7.75 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar); 8.03 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar); 10.86 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 22.2 (CH_3); 33.2 (CH_3); 60.2 (C-7); 111.1 (C-6); 130.0; 133.3 (2C Ar); 134.3 (2C Ar); 138.0; 149.8; 150.6 (C-2); 153.0; 196.8 (CO); 198.6 (CO). Найдено, %: C 49.85; H 3.66; N 15.54. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 49.88; H 3.63; N 15.51.

1-[7-(3,4-Диметилбензоил)-5-метил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил]этанон (7c). Выход 0.26 г (83%), белые кристаллы, т. пл. 170–172 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.26 (3H, с, CH_3); 2.28 (3H, с, CH_3); 2.29 (3H, с, CH_3); 2.44 (3H, с, CH_3); 6.68 (1H, с, 7-CH); 7.28 (1H, д, $J = 8.4$, H Ar); 7.64 (1H, с, 2-CH); 7.82–7.86 (2H, м, H Ar); 10.78 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 22.0 (CH_3); 22.2 (2 CH_3); 33.4 (CH_3); 59.9 (C-7); 110.9 (C-6); 129.3; 132.2; 132.4; 136.5; 139.1; 145.3; 149.8; 150.4 (C-2); 152.8; 196.6 (CO); 198.8 (CO). Найдено, %: C 65.75; H 5.81; N 18.08. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 65.79; H 5.85; N 18.05.

1-[7-(3,4-Дихлорбензоил)-5-метил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил]этанон (7d). Выход 0.29 г (83%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 202–204 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3241, 3090, 2813, 1693, 1650, 1588, 1330, 1264, 1192, 1062, 856, 762. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.31 (3H, с, CH_3); 2.46 (3H, с, CH_3); 6.68 (1H, с, 7-CH); 7.69 (1H, с, 2-CH); 7.81 (1H, д, $J = 8.0$, H Ar); 8.04 (1H, д, $J = 8.0$, H Ar); 8.31 (1H, с, H Ar); 10.92 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 19.6 (CH_3); 30.6 (CH_3); 57.5 (C-7); 108.7 (C-6); 128.6; 130.5; 131.0; 131.7; 136.2; 136.6; 147.0; 148.3 (C-2); 150.5; 194.3 (CO); 195.2 (CO). Найдено, %: C 51.27; H 3.47; N 15.91. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 51.30; H 3.44; N 15.95.

1-[5-Метил-7-(4-метилбензоил)-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил]этанон (7e). Выход 0.21 г (71%), белые кристаллы, т. пл. 199–200 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3228, 3090, 2820, 1682, 1645, 1580, 1334, 1264, 1192, 968, 744. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.27 (3H, с, CH_3); 2.37 (3H, с, CH_3); 2.44 (3H, с, CH_3); 6.68 (1H, с, 7-CH); 7.33 (2H, д, $J = 7.2$, H Ar); 7.64 (1H, с, 2-CH); 8.01 (2H, д, $J = 7.6$, H Ar); 10.81 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.1 (CH_3); 21.7 (CH_3); 31.3 (CH_3); 57.8 (C-7); 108.8 (C-6); 129.5 (2C Ar); 129.6 (2C Ar); 134.0; 144.4; 147.7; 148.4 (C-2); 150.8; 194.6

(CO); 196.6 (CO). Найдено, %: C 64.87; H 5.40; N 18.96. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 64.85; H 5.44; N 18.91.

Этил-7-(4-бромбензоил)-5-метил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилат (7f). Выход 0.29 г (74%), бежевые кристаллы, т. пл. 188–190 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.80 (3H, т, $J = 7.2$, OCH_2CH_3); 2.39 (3H, с, CH_3); 3.85 (2H, к, $J = 7.2$, OCH_2CH_3); 6.81 (1H, с, 7-CH); 7.67 (1H, с, 2-CH); 7.78 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar); 8.06 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar); 10.83 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 16.1 (CH_3); 20.9 (CH_3); 59.3 (CH_2); 62.3 (C-7); 96.9 (C-6); 130.7; 133.4 (2C Ar); 134.5 (2C Ar); 137.3; 149.9; 151.5 (C-2); 153.1; 167.4; 199.4 (CO). Найдено, %: C 49.09; H 3.89; N 14.28. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: C 49.12; H 3.86; N 14.32.

Этил-7-(3,4-диметилбензоил)-5-метил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилат (7g). Выход 0.29 г (74%), белые кристаллы, т. пл. 168–170 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.80 (3H, т, $J = 7.2$, OCH_2CH_3); 2.29 (6H, с, 2 CH_3); 2.39 (3H, с, CH_3); 3.84 (2H, к, $J = 6.8$, OCH_2CH_3); 6.79 (1H, с, 7-CH); 7.30 (1H, д, $J = 7.6$, H Ar); 7.63 (1H, с, 2-CH); 7.83–7.89 (2H, м, H Ar); 10.76 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 16.1 (CH_3); 20.9 (CH_3); 21.9 (CH_3); 22.2 (CH_3); 59.4 (CH_2); 62.1 (C-7); 97.2 (C-6); 129.3; 132.3; 132.4; 136.1; 139.3; 145.7; 150.1 (C-2); 151.3; 152.8; 167.4; 199.2 (CO). Найдено, %: C 63.48; H 5.96; N 16.49. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: C 63.52; H 5.92; N 16.46.

Этил-7-(3,4-дихлорбензоил)-5-метил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилат (7h). Выход 0.30 г (79%), белые кристаллы, т. пл. 184–185 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3385, 3132, 2960, 1701, 1682, 1581, 1556, 1364, 1254, 1209, 1114, 1028, 830, 774, 725. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.83 (3H, т, $J = 6.8$, OCH_2CH_3); 2.39 (3H, с, CH_3); 3.88 (2H, к, $J = 6.8$, OCH_2CH_3); 6.88 (1H, с, 7-CH); 7.68 (1H, с, 2-CH); 7.85 (1H, д, $J = 8.4$, H Ar); 8.08 (1H, д, $J = 8.4$, H Ar); 8.37 (1H, с, H Ar); 10.87 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.1 (CH_3); 17.8 (CH_3); 57.2 (CH_2); 60.4 (C-7); 94.7 (C-6); 129.3; 131.3; 131.8; 132.4; 136.3; 137.3; 147.8; 149.4; 151.1 (C-2); 165.3; 196.5 (CO). Найдено, %: C 50.45; H 3.65; N 14.72. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: C 50.41; H 3.70; N 14.70.

Рентгеноструктурный анализ соединения 7b проведен на дифрактометре Xcalibur-3 при комнатной температуре (MoK α -излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω -сканирование, $2\theta_{\text{max}}$ 60°). Определены параметры элементарной ячейки и интенсивности 8892 отражений (из них 4690 независимых, R_{int} 0.045). Кристаллы соединения **7b** моноклинные, $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{O}_2$, при 22 °С: a 8.2729(8), b 10.8515(9), c 16.9280(13) Å; β 103.166(8)°; V 1479.7(2) Å 3 ; M 361.20; Z 4; пространственная группа $P2_1/c$; $d_{\text{выч}}$ 1.621 г/см 3 ; $\mu(\text{MoK}\alpha)$ 2.791 мм $^{-1}$; $F(000)$ 728. Структура расшифрована прямым методом. Положения атомов водорода определены геометрическим методом и уточнены по модели "наездник" с $U_{\text{iso}} = 1.2U_{\text{eq}}$ (1.5 U_{eq} для метильных групп), координаты и изотропный тепловой параметр атома водорода при атоме N(1) уточнены независимо. Структура уточнена по F^2 полноматрично.

ным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до wR_2 0.1561 по 4690 отражениям (R_1 0.0636 по 2249 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, S 1.007). При расшифровке и уточнении использован программный пакет OLEX2²⁷ с модулями SHELXS и SHELXL.²⁸ Кристаллографические данные, координаты атомов, геометрические параметры структуры депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1569908).

Файл сопроводительной информации, содержащий спектры ЯМР ¹H и ¹³C соединений **7a–h**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Список литературы

1. Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 3168.
2. Weber, L. *Curr. Med. Chem.* **2002**, 9, 2085.
3. Maeda, S.; Komagawa, S.; Uchiyama, M.; Morokuma, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 644.
4. Eckert, H. *Molecules* **2012**, 17, 1074.
5. Kappe, C. O. *Tetrahedron* **1993**, 46, 6937.
6. Gore, R. P.; Rajput, A. P. *Drug Invent. Today* **2013**, 5, 148.
7. Kolosov, M. A.; Shvets, E. H.; Kulyk, O. G.; Orlov, V. D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 1052. [Химия гетероцикл. соединений **2015**, 51, 1052.]
8. Kidwai, M.; Chauhan, R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2013**, 377, 1.
9. Ryabukhin, S. V.; Plaskon, A. S.; Ostapchuk, E. N.; Volochnyuk, D. M.; Tolmachev, A. A. *Synthesis* **2007**, 417.
10. Roy, S. R.; Jadhavar, P. S.; Seth, K.; Sharma, K. K.; Chakraborti, A. K. *Synthesis* **2011**, 2261.
11. Suresh; Sandhu, J. S. *ARKIVOC* **2012**, (i), 66.
12. Alam, O.; Khan, S. A.; Siddiqui, N.; Ahsan, W.; Verma, S. P.; Gilani, S. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 5113.
13. Kaan, H. Y. K.; Ulaganathan, V.; Rath, O.; Prokopcová, H.; Dallinger, D.; Kappe, C. O.; Kozielski, F. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 5676.
14. Lewis, R. W.; Mabry, J.; Polisar, J. G.; Eagen, K. P.; Ganem, B.; Hess, G. P. *Biochemistry* **2010**, 49, 4841.
15. Ismaili, L.; Nadaradjane, A.; Nicod, L.; Guyon, C.; Xicluna, A.; Robert, J.-F.; Refouvelet, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 1270.
16. Mokale, S. N.; Shinde, S. S.; Elgire, R. D.; Sangshetti, J. N.; Shinde, D. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 4424.
17. Chitra, S.; Devanathan, D.; Pandiarajan, K. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 367.
18. Balalaie, S.; Soleiman-Beigi, M.; Rominger, F. *J. Iran. Chem. Soc.* **2005**, 2, 319.
19. Chechina, N. V.; Zubar, V. V.; Omelchenko, I. V.; Kolos, N. N. *ARKIVOC* **2015**, (vii), 293.
20. Chebanov, V. A.; Desenko, S. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, 48, 566. [Химия гетероцикл. соединений **2012**, 607.]
21. Muravyova, E. A.; Desenko, S. M.; Rudenko, R. V.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Sen'ko, Yu. V.; Vashchenko, E. V.; Chebanov, V. A. *Tetrahedron* **2011**, 67, 9389.
22. Chernyshev, V. M.; Khoroshkin, D. A.; Sokolov, A. N.; Taranushich, V. A.; Gladkov, E. S.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Desenko, S. M. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, 45, 1419.
23. Kolos, N. N.; Kovalenko, L. U.; Borovskoy, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, 47, 983. [Химия гетероцикл. соединений **2011**, 1198.]
24. Desenko, S. M.; Lipson, V. V.; Shishkin, O. V.; Komykhov, S. A.; Orlov, V. D.; Lakin, E. E.; Kuznetsov, V. P.; Meier, H. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 205.
25. Зефирова, Ю. В. *Кристаллография* **1997**, 42, 936.
26. *Structure Correlation*; Bürgi, H.-B.; Dunitz, J. D., Eds.; VCH: Weinheim, 1994, vol. 2, p. 741.
27. Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, 42, 339.
28. Sheldrick, G. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, A64, 112.