

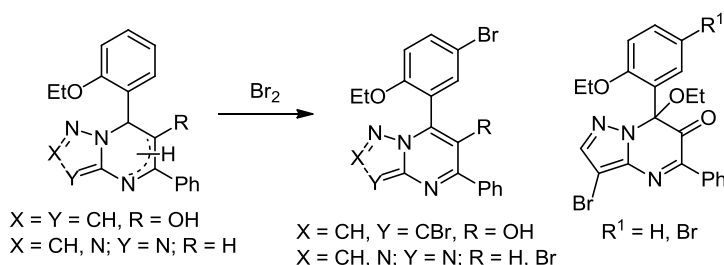
7-(2-Этоксифенил)дигидроазолопиримидины в реакциях окисления бромом

Ирина Г. Овчинникова^{1*}, Ольга В. Федорова¹,
Геннадий Л. Русинов^{1,2}, Валерий Н. Чарушин^{1,2}

¹ Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН,
ул. С. Ковалевской, 22 / Академическая, 20, Екатеринбург 620990, Россия
e-mail: iov@ios.uran.ru

² Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия

Поступило 26.06.2018
Принято 22.07.2018



Исследованы реакции окисления 4,7- и 6,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов бромом и предложены механизмы этих процессов. Показано влияние этоксифенильного заместителя и азольного цикла на кинетику окисления. Методами спектроскопии ЯМР ¹H, хромато-масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа подтверждено строение основных продуктов и интермедиатов бромирования и окисления. Установлено, что заметная туберкулостатическая активность азоло[1,5-*a*]пиримидинов снижается у их бромированных аналогов.

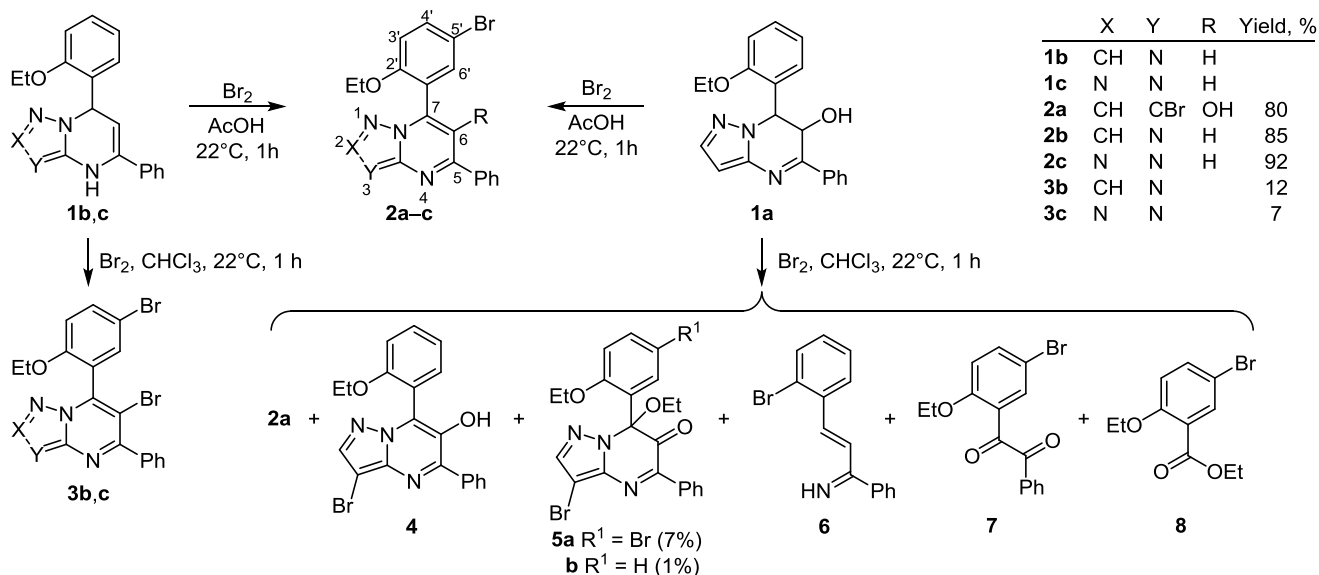
Ключевые слова: бромпроизводные азоло(азидо)пиримидинов, бромирование, окисление бромом.

В современном органическом синтезе галогены являются одними из наиболее востребованных реагентов в реакциях электрофильного присоединения/замещения с олефинами/(гет)аренами,^{1,2} электрофильной циклизации в дизайне полициклических систем,³ в реакциях окисления.¹ Продукты галогенирования нашли применение в реакциях кросс-сочетания Хека, Соногаширы, Сузуки–Мияуры и др.^{4,5} Галоген(гет)арены, обладая определенной биологической активностью, представляют значительный интерес для медицинской химии. В частности, азолопиримидиновые галогениды и их дигидроазолопиримидиновые предшественники являются эффективными модуляторами кальциевых и калиевых каналов, цитостатиками, проявляют антипролиферативную клеточную активность,⁶ значительную гербицидную активность,⁷ как потенциальные ингибиторы DPP4 перспективны в лечении диабета второго типа.⁸ В наших исследованиях дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидины и их структурные аналоги, макроциклические краунофаны, продемон-

стрировали в опытах *in vitro* в отношении лабораторного штамма *M. tuberculosis* (H₃₇Rv)⁹ умеренную туберкулостатическую активность с минимальной ингибирующей концентрацией (МИК) вплоть до 3.15 мкг/мл.¹⁰ В продолжение исследований влияния заместителей, в частности брома, в азоло(азидо)пиримидинах на туберкулостатическую активность нами синтезированы их этоксифенилзамещенные бромиды.

В литературе имеются сведения по ароматизации дигидроазолопиримидинов бромом без рассмотрения возможных механизмов окисления.^{11,12} Вместе с тем окисление галогенами зачастую сопровождается образованием устойчивых интермедиатов, которое может служить важным аргументом в обосновании механизмов реакции. Нами проведено сравнительное окисление бромом 4,7- и 6,7-дигидроазолопиримидинов **1a–c**, ранее синтезированных из (*E*)-1-фенил-3-(2-этоксифенил)проп-2-ен-1-она,¹³ в растворах уксусной кислоты и хлороформа при 22 °С (схема 1). Реакция практически полностью завершалась за

Схема 1



30 мин, приводя в уксуснокислых растворах к образованию исключительно продуктов **2a–c** (выходы ~97%). В хлороформных растворах, согласно хромато-масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР ^1H реакционных смесей, процесс окисления представляет собой более сложную картину (схема 1): образуются не только продукты "исчерпывающего" бромирования, типа соединений **2a**, **3b,c**, но, как показано в случае соединения **2a**, также продукт частичного бромирования **4** и соединения **5a,b**, **6–8**, что связано с перегруппировочными и гидролитическими превращениями.

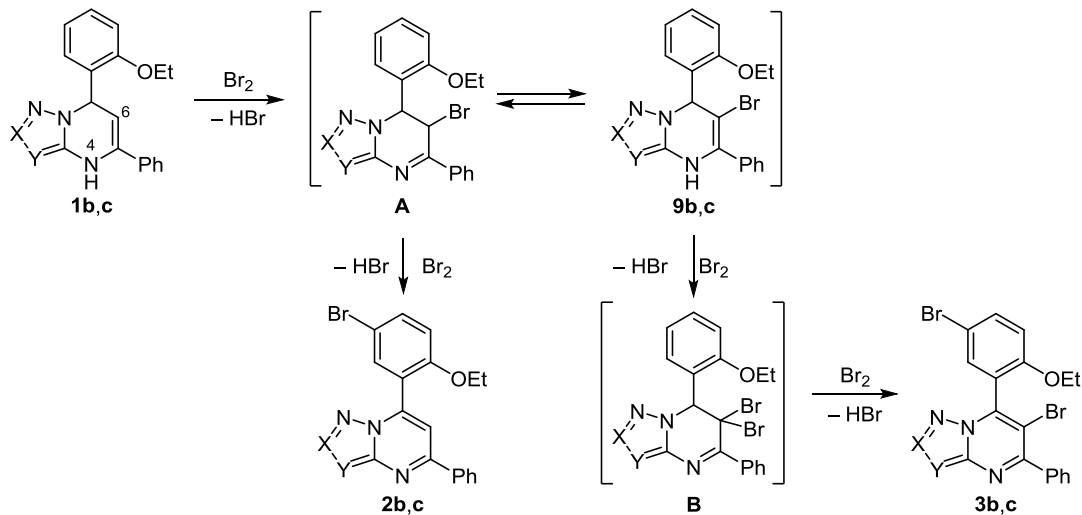
Наличие атома брома в положении 6 ароматической системы соединений **3b,c**, структура которых подтверждена РСА (рис. 1, 2), свидетельствует в пользу механизма окисления, связанного с участием электронодонорного атома С-6 гетеробидциклов **1b,c** (схемы 2 и 3). Кроме того, среди кристаллов, полученных из хроматографической фракции соединения **3c** (SiO_2 , элюент гексан–этилацетат, 2:1), наряду с кристаллами основного продукта, обнаружен морфологически отличав-

шийся кристалл, сформированный, по данным РСА, молекулами 6-бromo-4,7-дигидротетразолопиримидинового интермедиата **9c** (схема 2, рис. 3).

Молекулярные упаковки бромидов **3b,c** и **9c** сформированы молекулами оптических и конформационных антиподов, которые образуют три различных типа centrosymmetric димеров по данным РСА. В случае соединения **3b** это π -стекинг-димеры (рис. 1). Расстояние между центроидами $\text{C}(1)\cdots\text{N}(1)$ шестичленного и $\text{N}(2)\cdots\text{N}(3)$ пятичленного цикла гетероциклических систем в димере составляет 3.6 Å. Молекулы в димерах монокристалла **3c** стабилизированы укороченными контактами, в частности, между атомами азота $\text{N}(3)\cdots\text{N}(4)$ (1.5 – x , –0.5 – y , 1 – z) азидогрупп с расстоянием 3.05 Å (рис. 2). Молекулы в димерах монокристалла **9c** стабилизированы межмолекулярными водородными связями $\text{H}(4\text{B})\cdots\text{N}(3\text{A})$ и $\text{H}(4\text{AB})\cdots\text{N}(3)$ (2 – x , 4 – y , –1 – z) с расстоянием 2.16 Å (рис. 3),

Таким образом, первоначальную стадию окисления можно рассматривать как характерное для олефинов¹

Схема 2



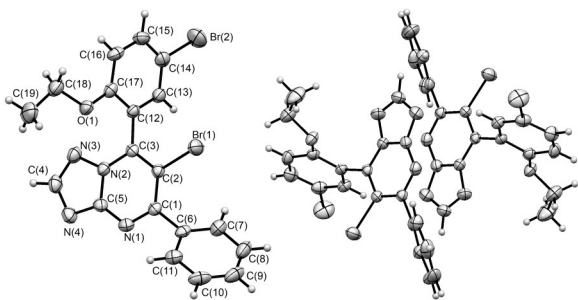


Рисунок 1. Геометрия молекулы **3b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью и центросимметричный димер (справа), сформированный конформационными антиподами.

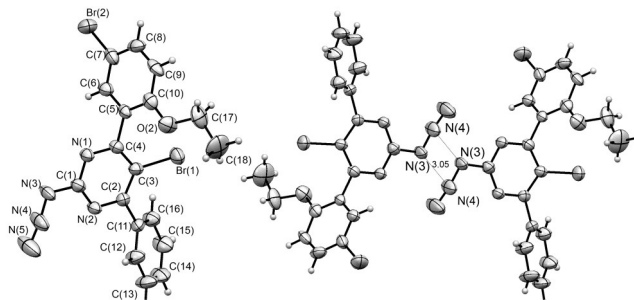


Рисунок 2. Геометрия молекулы **3c** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью и центросимметричный димер (справа), сформированный конформационными антиподами.

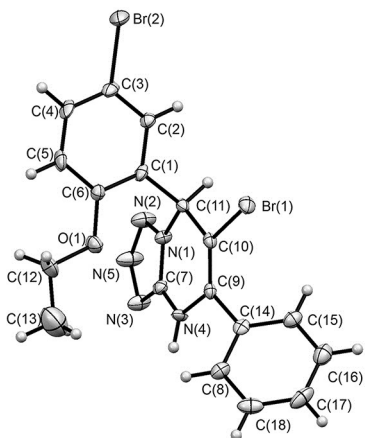
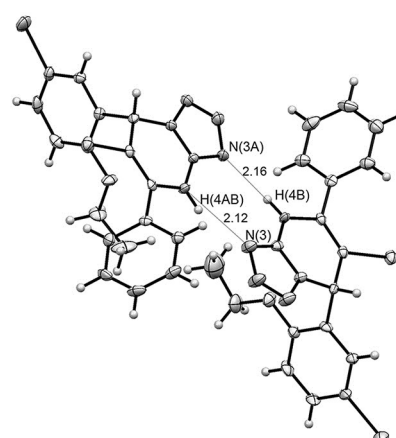
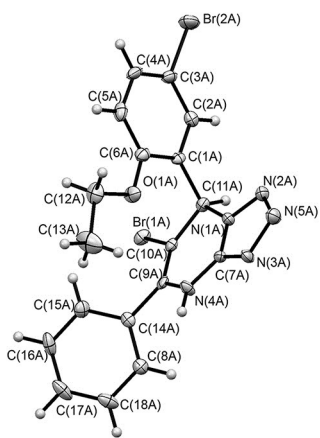


Рисунок 3. Геометрия двух конформеров молекулы *rac*-(11(11A)*R**)-изомера **9c** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью; центросимметричный димер (справа), стабилизированный водородными связями между двумя молекулами.



электрофильное присоединение брома к атому С-6 в сопряженном фрагменте Н–N–C=C. В пользу этого свидетельствуют и квантово-химические расчетные данные по распределению зарядов в гетероциклической системе соединений **1** (табл. 1). Дальнейшая ароматизация может проходить через интермедиат **A** с выбросом НВг и образованием азолопиримидинов **2b,c** или через интермедиаты **9b,c** и **B** с электрофильным присоединением второго атома Вг и образованием соединений **3b,c**. Отметим, что попытка введения атома брома в положение 6 пиримидинового кольца ароматических соединений **2b,c** оказалась безуспешной. Следо-

Таблица 1. Значения зарядов на атомах углерода соединений **1a–c**, полученные стандартным анализом заселенности по Лёвдину (Loewdin)¹⁴ с использованием пакета программ Огса 4.0.1 (метод DFT B3LYP 6-311G*)

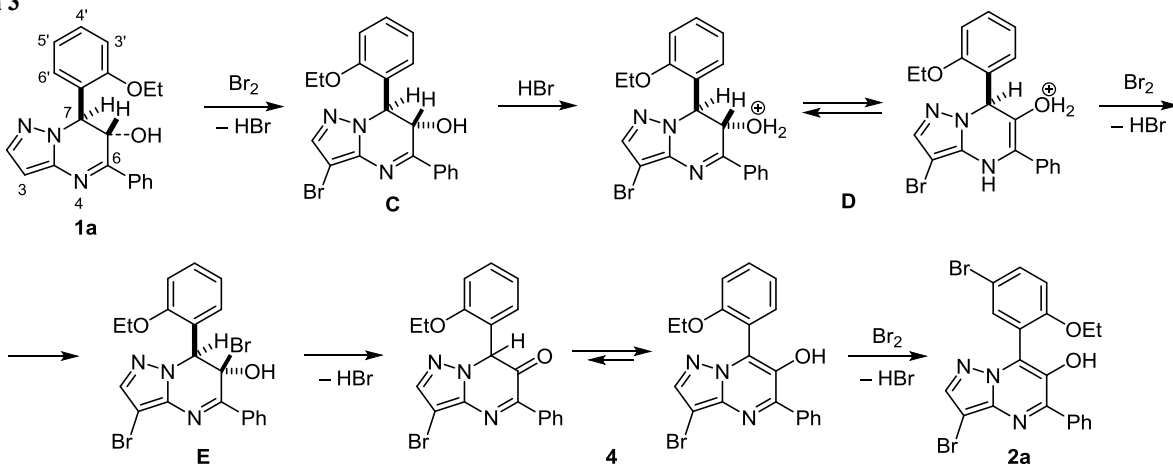
Соединение	C-3	C-6	C-5'	C-7
6,7-Дигидро- 1a	–0.176	–0.090	–0.127	–0.077
4,7-Дигидро- 1a	–0.232	–0.064	–0.128	–0.075
4,7-Дигидро- 1a (форма OH ₂ ⁺)	–0.200	–0.129	–0.076	–0.073
4,7-Дигидро- 1b		–0.154	–0.128	–0.065
6,7-Дигидро- 1b		–0.200	–0.126	–0.064
4,7-Дигидро- 1c		–0.152	–0.126	–0.063
6,7-Дигидро- 1c		–0.201	–0.124	–0.063

вательно, образование 6-бромзамещенных соединений **3b,c** является результатом окислительного процесса.

Согласно анализу синтезированных продуктов наличие электронодонорной этосигруппы в бензольном и электроотрицательного атома углерода в азольном фрагментах исходных **1a–c** инициирует побочные реакции электрофильного замещения. Кинетические исследования процессов замещения/окисления были проведены на примере гидроксипроизводного **1a** в растворе CDCl₃ в ампуле ЯМР спектрометра. Через первые пять минут в спектрах ЯМР ¹H наблюдалось удвоение набора сигналов протонов, связанное с формированием 3-бромзамещенного аддукта **C** (схема 3) наряду с исходным **1a** в интегральном соотношении 0.46:1 их наблюдаемых химических сдвигов. На электрофильное замещение бромом атома водорода в положении 3 пиразольного цикла соединения **9** указывает, в частности, исчезновение дублетного сигнала протона Н-3 (KCCB 1.9 Гц) в области 6.5–7.0 м. д. и появление синглета протона Н-2 в области 7.63 м. д. (сравните спектры ЯМР ¹H (3) и (4), рис. 4). Одновременно исчезновение сигнала протона группы ОН при 2.6 м. д. связано с ее протонированием образующейся в растворе кислотой НВг.

Минимальный отрицательный заряд на атоме С-6 гетероцикла существенно возрастает в протонированной гидроксиформе **D** (схема 3) согласно квантово-

Схема 3



химическим расчетным данным (табл. 1). Следовательно, образующаяся кислота может играть ключевую роль в инициировании окислительного процесса. Действительно, в спектре ЯМР ^1H (**5**) (рис. 4) исчезновение сигналов протонов H-6 соединений **9** и **1a**, смещение сигнала протона H-7 в область ~ 7.0 м. д., а также появление новых наборов слабопольных сигналов протонов гетероциклической системы свидетельствовали об образовании интермедиата **E** и ароматического продукта **4**. Ароматизация завершалась через 20 мин (спектры ЯМР ^1H (**5**) и (**8**), рис. 4).

Наиболее медленной оказалась стадия электрофильного замещения атома водорода бромом в этоксибензольном фрагменте при образовании конечного продукта **2a** (спектры ЯМР ^1H (**8**) и (**9**), рис. 4, схема 3). Отметим, что при недостатке брома в растворе CDCl_3 формировался только продукт **4** (спектр ЯМР ^1H (**10**), рис. 4). Структура последнего дополнительно подтверждена характерным двойным пиком молекулярного иона $[\text{M}]^+$ с m/z 411, 409 в масс-спектре его раствора. Таким образом, прослеживается определенная корреляция между скоростями процессов замещения/

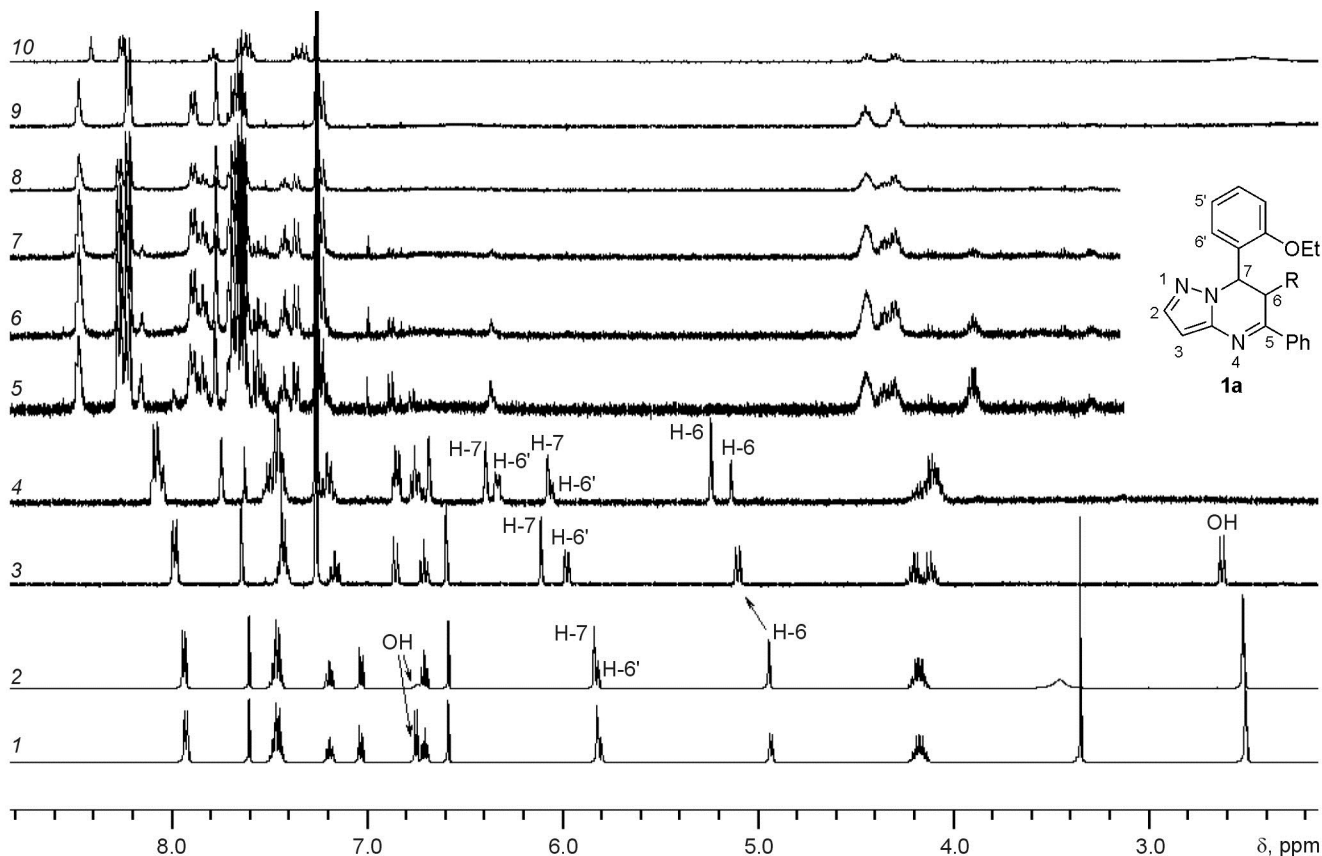


Рисунок 4. Спектр ЯМР ^1H соединения **1a** в $\text{DMSO}-d_6$ до (**1**) и после (**2**) подкисления CD_3COOD ; спектр ЯМР ^1H соединения **1a** в CDCl_3 до (**3**) и после (**4**) добавления Br_2 с последующей записью спектров (**4**)–(**9**) через каждые 5 мин; спектр ЯМР ^1H соединения **4** в CDCl_3 (**10**).

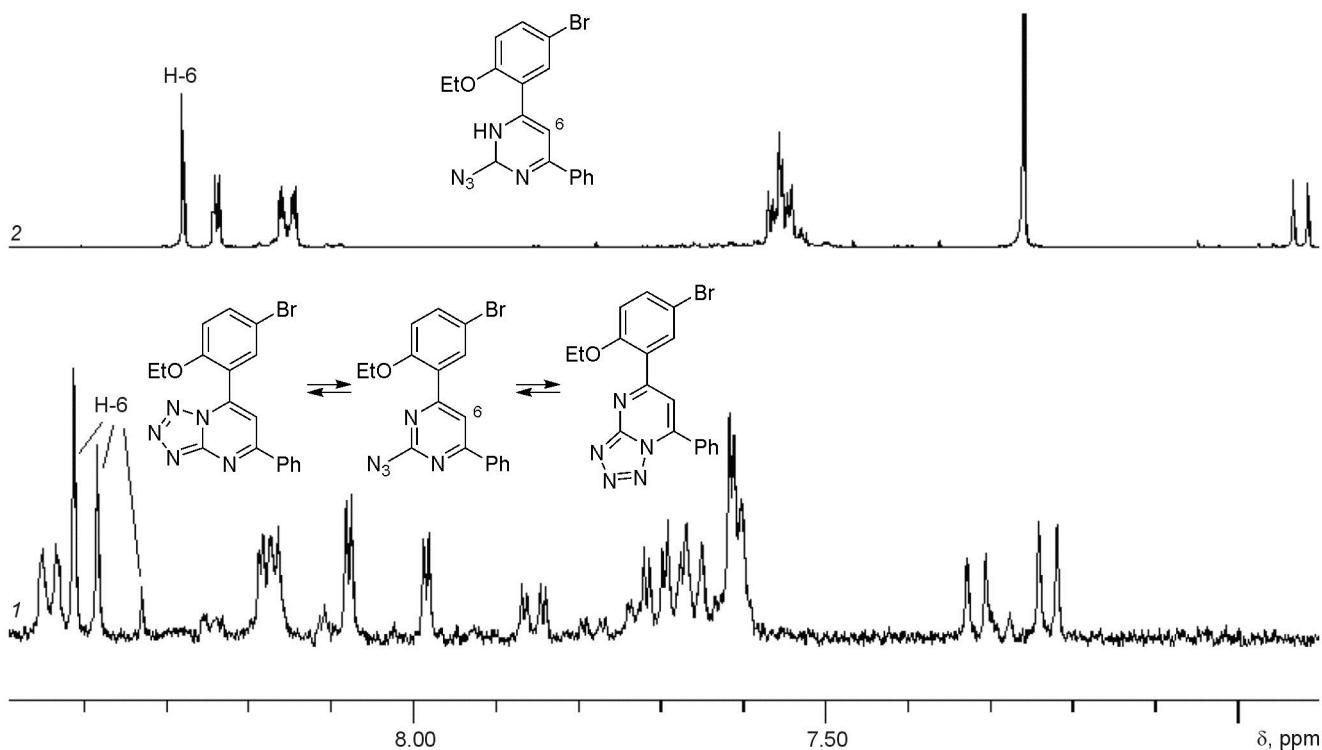


Рисунок 5. Фрагмент спектра ЯМР ^1H соединения **2c** в $\text{DMSO-}d_6$ (1) и CDCl_3 (2).

окисления молекулярным бромом и значениями электроотрицательного заряда на реакционноспособных углеродных атомах дигидроазолопиримидиновой системы.

Спектры ЯМР ^1H синтезированных бромидов **2a–c** и **3b,c** демонстрируют типичные сигналы протонов ароматических систем. Подобно ранее исследованным тетразолазинам¹³ их бромиды **2c** и **3c** в $\text{DMSO-}d_6$ из-за кольчато-цепной таутомерии характеризуются тремя наборами химических сдвигов протонов одной открытой и двух циклических форм (рис. 5(1)), тогда как в малополярном CDCl_3 – только одной азидоформы (рис. 5(2), экспериментальная часть). Азидоформа в ИК спектрах растворов в хлороформе (рис. 6) и в кристаллах **2c** и **3c** (экспериментальная часть) подтверждается высокоинтенсивными полосами группы N_3 в области $2136\text{--}2342\text{ cm}^{-1}$.

В масс-спектрах (ионизация ЭУ) бромидов **2a,b** и **3b** присутствуют пики молекулярных ионов с изотопными компонентами, соответствующими количеству атомов брома в их составе, и осколочных ионов, связанных с выбросом радикалов $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ и Br на первых стадиях фрагментации. Другой тип распада в масс-спектрах с ионизацией ЭУ бромидов **2c** и **3c** связан, по-видимому, с легким раскрытием гетероциклов метастабильных молекулярных ионов азидных и циклических форм и образованием, в частности, перегруппировочных ионов с m/z 370 (д, 39%) и 449 (т, 18%) соответственно с одновременным выбросом радикала CN и сужением пиримидинового цикла (схема 4). Интересно отметить, что в этом случае фрагментация молекулярных ионов соединения **2c** идет через формирование двух региоизомерных ионов **F** и **G**, структурное отличие которых

поддержано осколочными ионами последующего их распада с m/z 325 (из фрагмента **F**), m/z 238 и 131 (из фрагмента **G**). Присутствие атома брома в пиримидиновом цикле соединения **3c** обеспечивает преимущественную деструкцию молекулярных ионов через перегруппировочный ион **F'** (схема 4).

Способность к перегруппировочным превращениям обнаружена у пиразоло[1,5-*a*]пиримидина **2a** (схема 1). В соответствии с результатами препаративного хроматографического разделения продуктов реакции бромирования и хромато-масс-спектрометрического анализом реакционных растворов бромид **5a** образуется в небольших количествах (7%). Следовые количества

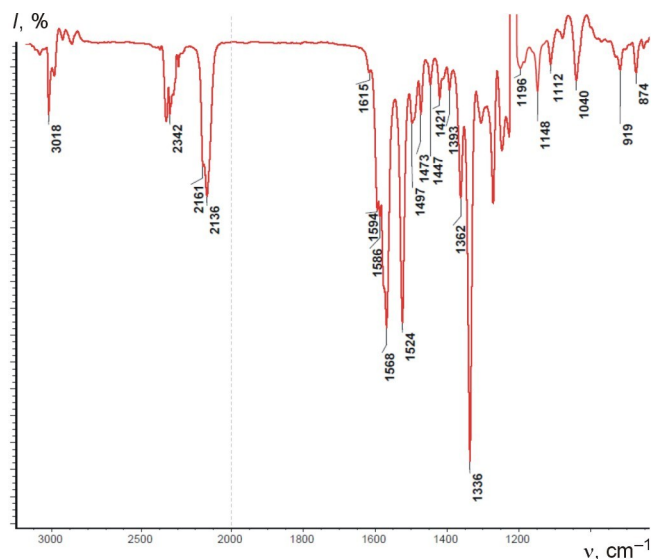
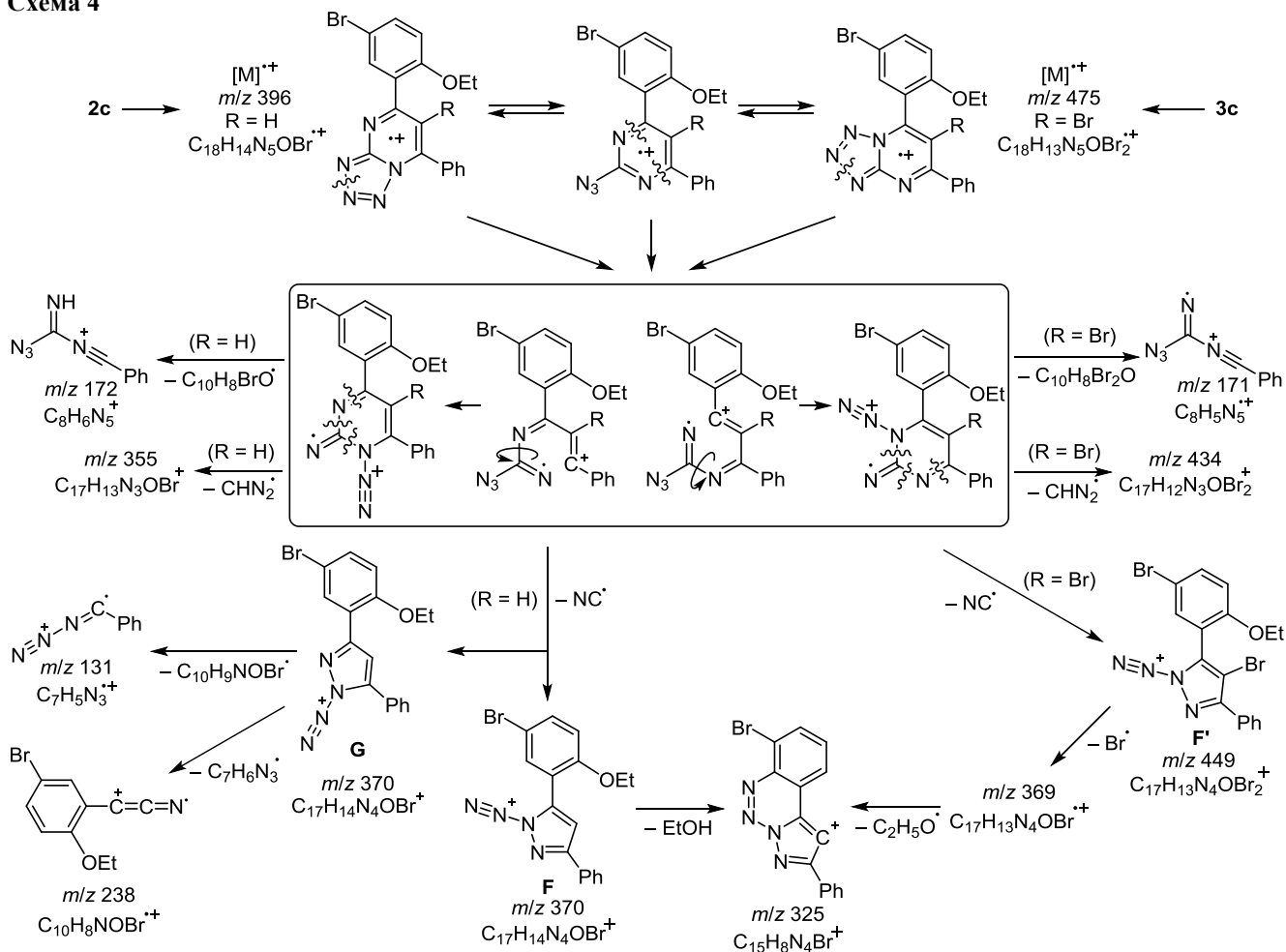


Рисунок 6. Фрагмент ИК спектра соединения **2c** в CHCl_3 .

Схема 4



бромиды **5b** (не более 1%) были зафиксированы только хромато-масс-спектрометрическим методом. Структура дибромиды **5a**, выделенного с помощью препаративной хроматографии, надежно подтверждена методом РСА (рис. 7). В масс-спектре с ионизацией ЭУ дибромиды **5a** фиксируется пик молекулярного иона $[M]^+$ с m/z 533, содержащий 2 атома брома.

Возможный механизм перегруппировки был предложен исходя из строения кетона **5a** и анализа масс-спектров низкомолекулярных продуктов гидролитиче-

ского распада **6–8** (схема 5). Перегруппировка, по-видимому, связана с формированием димерного интермедиата **H** в результате нуклеофильного присоединения гидроксигруппы продукта **2a** или промежуточного соединения **4** к атому углерода C-5 бромированного интермедиата **C** (схема 3). Последующее сближение электроотрицательного атома кислорода этокси группы с атомом углерода C-7 соседних гетероциклических фрагментов димера запускает процесс перераспределения химических связей, который завершается образованием кетонов **5a,b** и вероятного интермедиата **I**. Поскольку соединения структурно близкие интермедиату **I** не были зафиксированы хромато-масс-спектрометрически, мы предположили, что в кислой среде они подвергались дальнейшему ретро-распаду по Михаэлю. Отчасти подтверждением этого может быть высокоинтенсивный пик молекулярного иона $[M]^+$ с m/z 285 (100%), 287 (98%) в масс-спектре с ионизацией ЭУ одного из продуктов деструкции. Его структура, предположительно, соответствует имину **6** с брутто-формулой $C_{15}H_{12}NBr$ и дополнительно поддержана пиками осколочных ионов $[C_8H_8N]^+$, $[C_7H_7N]^+$, $[C_7H_5]^+$ и $[C_6H_5]^+$ с m/z 118, 105, 89 и 77.

Два других низкомолекулярных продукта **7** и **8**, судя по масс-спектрометрическому распаду их молекулярных ионов $[M]^+$, соответственно с брутто-формулами

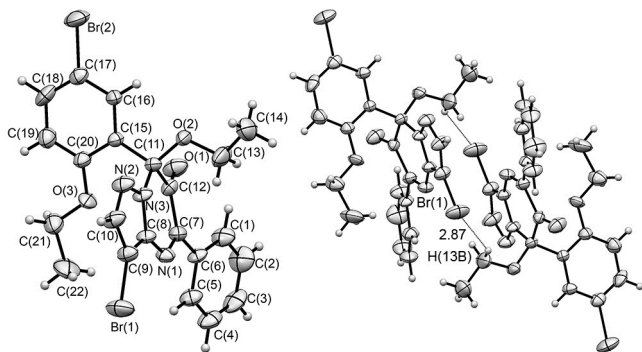
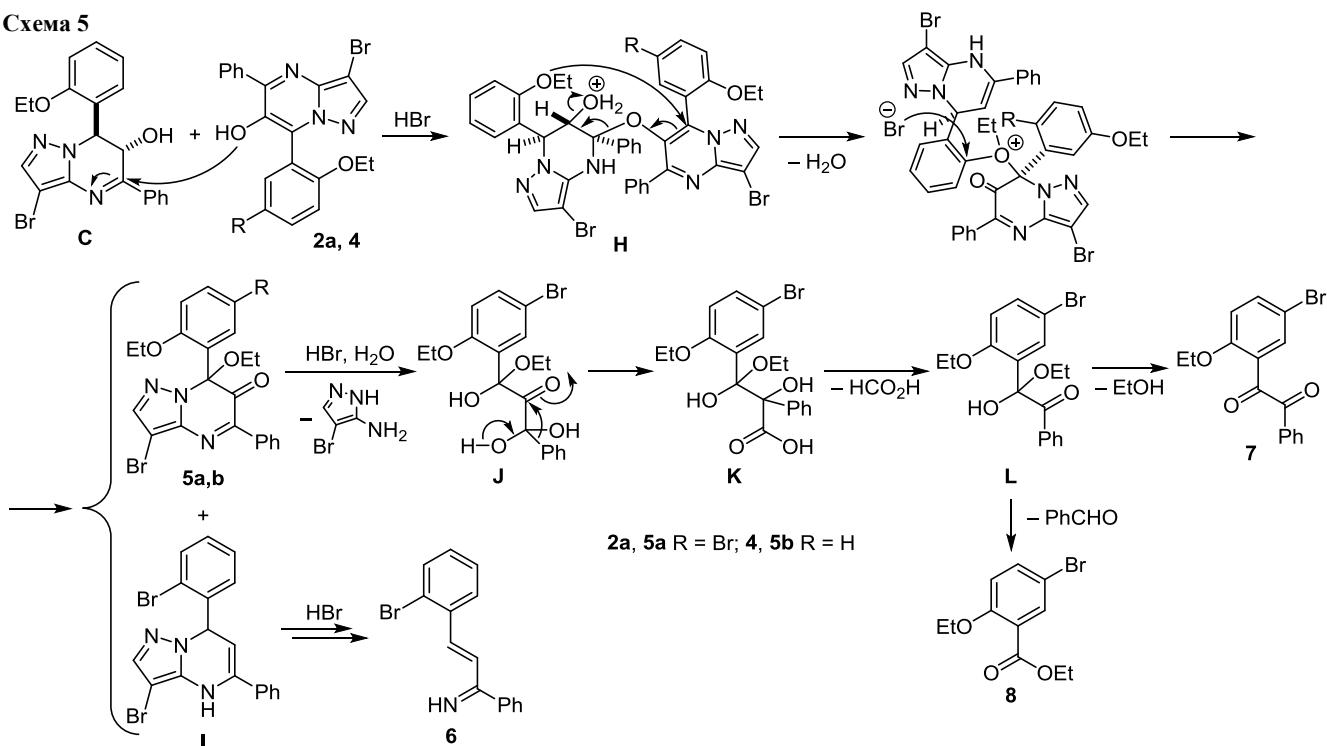


Рисунок 7. Геометрия молекулы *rac*-(11*R*^{*})-изомера **5a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью и центросимметричный димер (справа), сформированный оптическими антиподами.

Схема 5

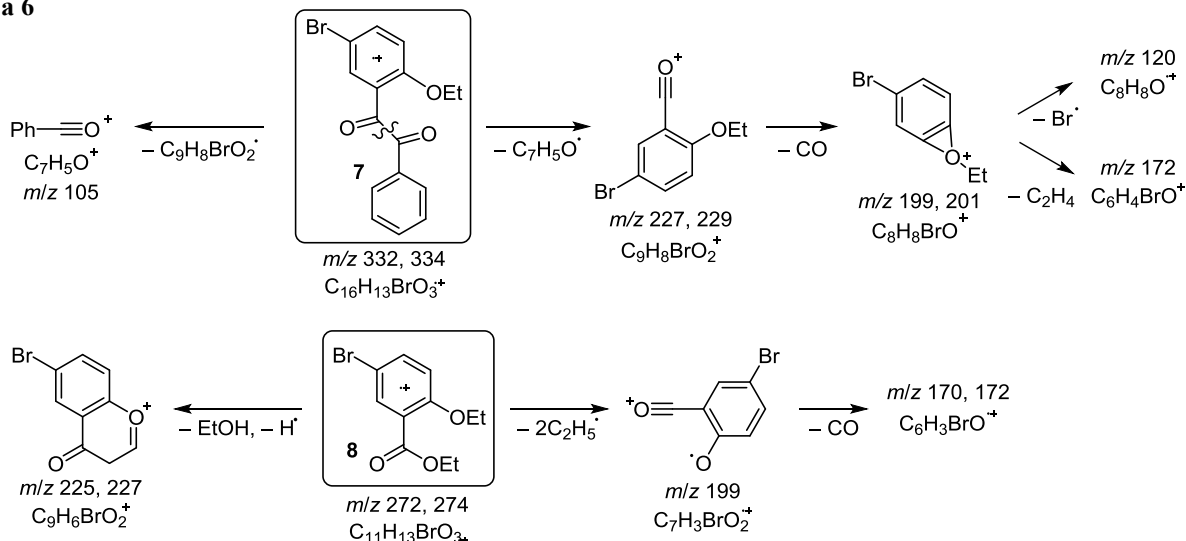


$C_{16}H_{13}O_3Br$ (m/z 332 (100%), 334 (98%)) и $C_{11}H_{13}O_3Br$ (m/z 272 (100%), 274 (98%)), были отнесены к гидролитическому ретро-распаду кетона **5**. Варианты фрагментации, подтверждающие структуры соединений **7** и **8**, представлены на схеме 6. Кроме того, в пользу предложенной структуры дикетона **7** свидетельствовали и характерные сигналы протонов бромэтоксифенильного и фенильного фрагментов в спектре ЯМР 1H препаративно выделенной фракции, содержащей данный продукт (экспериментальная часть). Таким образом, наиболее вероятный механизм деградации, например, кетона **5b** с учетом полученных данных (схема 5) связан с образованием триола **J**. Дальнейшее его превращение в оксикислоту **K** происходит в результате ацилоиновой перегруппировки.¹⁵ Предполагаемая

1,2-миграция арильной группы через мостиковый фенониевый ион является частным случаем семипинаколиновых перегруппировочных реакций,¹⁵ характерных для диолов и их производных. Как правило, оксикислоты в присутствии минеральных кислот склонны к расщеплению, в частности, с образованием оксикетона **L** и муравьиной кислоты. Завершающие рассматриваемый механизм трансформации интермедиата **L** приводят к экспериментально установленным продуктам **7** и **8** в ходе конкурентного выброса молекулы этанола или бензальдегида.

Туберкулоstaticкая активность бромидов **2a–c** и **3b**, а также ранее синтезированных 7-(2-этоксифенил)-азолопиримидинов¹³ была исследована в опытах *in vitro* в отношении лабораторного штамма *M. tuberculosis*

Схема 6



(H₃₇Rv).⁹ Установлено, что введение атомов брома в структуру соединений **2a–c** и **3b** приводит к снижению туберкулоостатической активности до МИК 12.5 мкг/мл в сравнении с МИК 6.4, 12.5 и 0.8 мкг/мл для 5-фенил-7-(2-этоксифенил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-ола, 5-фенил-7-(2-этоксифенил)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидина и 2-азидо-6-фенил-4-(2-этоксифенил)пиримидина¹³ соответственно. Для изониозида, который был выбран в качестве препарата сравнения, МИК составила 0.15 мкг/мл.

Таким образом, исследования окислительных процессов дигидроазоло[1-5*a*]пиримидинов как молекулярным кислородом,¹³ так и бромом свидетельствуют о ключевой роли электронодонорного атома углерода С-6 в радикальных или ионных механизмах ароматизации гетероцикла. Образование 6-бромзамещенного азолопиримидина является исключительно результатом окисления. Установлена склонность 6-гидрокси-пиразоло[1-5*a*]пиримидина к ранее неизвестному типу перегруппировки, связанному с миграцией этокси-группы.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре Spectrum One фирмы PerkinElmer с помощью приставки диффузного отражения. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на приборе Bruker DRX-400 (400 и 100 МГц соответственно), используя ТМС и ДМСО-*d*₆ (δ_с 39.5 м. д.) в качестве внутренних стандартов соответственно. Хромато-масс-спектрометрический анализ проведен с использованием газового хроматографа-масс-спектрометра Agilent GC 7890A MSD 5975C inert XL EI/CI (США) с МСД и кварцевой капиллярной колонкой HP5-MS (полидиметилсилоксан, 5 масс. % фенильных групп) длиной 30 м, диаметром 0.25 мм, толщина пленки 0.25 мкм. Начальная температура колонки 40 °С (выдержка 3 мин), далее нагрев со скоростью 10 °С/мин до 290 °С (выдержка 30 мин). Температура испарителя 250 °С. Температура переходной камеры 280 °С, температура источника 230 °С, температура квадруполя 250 °С. Газ-носитель – гелий, деление потока 1:50, расход через колонку 1.2 мл/мин. Сканирование по полному ионному току в диапазоне 20–1000 а. е. м. при энергии ионизации электронов 70 эВ. Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе EA 1108 (Carlo Erba Instruments, Италия). Температуры плавления определены на микронагревательном столике Voetius. ТСХ проведена на пластинах Sorbfil-UV (Россия).

Бромирование дигидроазолопиримидинов 1a–c (общая методика). Растворяют 0.1 г (0.3 ммоль) дигидроазолопиримидина¹³ **1a–c** в 5 мл CHCl₃ или AcOH и при перемешивании по каплям добавляют Br₂ до устойчивой желто-оранжевой окраски. Реакционную смесь выдерживают при температуре 22 °С в течение 1 ч. Процесс контролируют с помощью ТСХ (элюент гексан–этилацетат, 2:1), проявляя пятна парама иода или светом ртутной лампы с длиной волны пропускания 254 и 365 нм. По завершению реакции раство-

ритель удаляют, продукт промывают водой на фильтре, сушат. В случае уксуснокислых растворов целевой продукт **2a–c** выделяют перекристаллизацией из этанола. Реакционные смеси из раствора хлороформа разделяют методом препаративной колоночной хроматографии (SiO₂), элюируя смесью гексан–этилацетат, 3:1, 1:1 или 1:2. Растворы реакционных смесей и фракции с индивидуальными веществами охарактеризованы методами спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии. Физические характеристики тетраазолопиримидинов **2c** и **3c** даны для их азидоформ.

3-Бром-7-(5-бром-2-этоксифенил)-5-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-ол (2a). Выход 110 мг (80%). Т. пл. 259–262 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 686, 698, 755, 791, 808 (ar); 1017, 1037 (ν_s, C_{ar}–O–C_{alk}); 1135 (ν_{as}, ν_s, C_{alk}–O); 1251 (ν_{as}, C_{ar}–O–C_{alk}); 1569, 1593, 1605 (δ, C=C, C=N); 2873, 2931, 2982 (δ, C_{alk}–H); 3064 (δ, C_{ar}–H); уш. 3579 (OH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.07 (3H, т, ³J = 6.9, OCH₂CH₃); 4.04 (2H, к, ³J = 6.9, OCH₂CH₃); 7.19 (1H, д, ³J = 8.4, H-3'); 7.52–7.57 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 7.68 (1H, д, ⁴J = 2.4, H-6'); 7.71 (1H, д, д, ³J = 8.4, ⁴J = 2.4, H-4'); 8.01–8.03 (2H, м, H-2,6 Ph); 8.11 (1H, с, H-2); 9.37 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 156.4; 153.0; 142.6; 140.8; 138.1; 136.3; 134.1; 134.0; 130.7; 129.7; 129.4 (2C); 128.1 (2C); 118.9; 115.2; 111.3; 82.5; 64.2; 14.3. Масс-спектр (t_R 30.9 мин), m/z (I_{отн}, %): 491 [M(⁸¹Br)]⁺ (15), 489 [M(⁸¹Br,⁷⁹Br)]⁺ (32), 487 [M(⁷⁹Br)]⁺ (16), 446 [M(⁸¹Br)–C₂H₅O]⁺ (7), 444 [M(⁸¹Br,⁷⁹Br)–C₂H₅O]⁺ (11), 442 [M(⁷⁹Br)–C₂H₅O]⁺ (5), 410 [M(⁸¹Br)–Br]⁺ (6), 408 [M(⁷⁹Br)–Br]⁺ (8), 279 (7), 277 (9), 251 (26), 250 (31), 249 (26), 248 (32), 170 (36), 104 (16); 77 [C₆H₅]⁺ (32), 29 [C₂H₅]⁺ (100). Найдено, %: С 48.96; Н 3.11; N 8.54. C₂₀H₁₅Br₂N₃O₂. Вычислено, %: С 49.11; Н 3.09; N 8.59.

7-(5-Бром-2-этоксифенил)-5-фенил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин (2b). Выход 100 мг (85%). Т. пл. 230–232 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 699, 774, 801 (ar); 1035 (ν_s, C_{ar}–O–C_{alk}); 1134, 1151 (ν_{as}, ν_s, C_{alk}–O); 1252 (ν_{as}, C_{ar}–O–C_{alk}); 1537, 1614 (δ, C=C, C=N); 2896, 2928, 2972, 2984 (δ, C_{alk}–H); 3052, 3124 (δ, C_{ar}–H). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.09 (3H, т, ³J = 6.8, OCH₂CH₃); 4.11 (2H, к, ³J = 6.8, OCH₂CH₃); 7.26 (1H, д, ³J = 8.8, H-3'); 7.60–7.62 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 7.78 (1H, д, д, ³J = 8.8, ⁴J = 2.4, H-4'); 7.93 (1H, д, ⁴J = 2.4, H-6'); 8.13 (1H, с, H-2); 8.34–8.37 (2H, м, H-2,6 Ph); 8.64 (1H, с, H-6). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 160.2; 155.8; 155.7; 155.1; 144.7; 135.9; 134.9; 133.2; 131.4; 129.1 (2C); 127.7 (2C); 121.3; 115.1; 111.3; 108.8; 64.4; 14.2. Масс-спектр (t_R 30.9 мин), m/z (I_{отн}, %): 396 [M(⁸¹Br)]⁺ (66), 394 [M(⁷⁹Br)]⁺ (78), 367 [M(⁸¹Br)–C₂H₅]⁺ (8), 365 [M(⁷⁹Br)–C₂H₅]⁺ (7), 351 [M(⁸¹Br)–C₂H₅O]⁺ (11), 349 [M(⁷⁹Br)–C₂H₅O]⁺ (12), 286 [M–C₂H₅–Br]⁺ (5), 171 (82), 129 (10), 103 (20), 77 [C₆H₅]⁺ (25), 29 [C₂H₅]⁺ (100). Найдено, %: С 57.50; Н 3.80; N 14.08. C₁₉H₁₅BrN₄O. Вычислено, %: С 57.74; Н 3.83; N 14.17.

2-Азидо-4-(5-бromo-2-этоксифенил)-6-фенилпиримидин (2c). Выход 110 мг (92%). Т. пл. 154–156 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 738, 768, 808 (ar); 1030, 1042 (ν_s, C_{ar}–O–C_{alk}); 1106, 1146 (ν_{as}, ν_s, C_{alk}–O); 1200; 1247 (ν_{as}, C_{ar}–O–C_{alk}); 1567, 1579, 1593 (δ, C=C, C=N); 2124,

2140 (N₃); 2862, 2895, 2934, 2977 (δ , C_{alk}-H); 3065 (δ , C_{ar}-H). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.52 (3H, т, ³*J* = 6.8, OCH₂CH₃); 4.18 (2H, к, ³*J* = 6.8, OCH₂CH₃); 6.98 (1H, д, ³*J* = 8.8, Н-3'); 7.54–7.56 (3H, м, Н-3,4,5 Ph); 7.56 (1H, д, ³*J* = 8.8, ⁴*J* = 2.8, Н-4'); 8.12–8.14 (2H, м, Н-2,6 Ph); 8.24 (1H, д, ⁴*J* = 2.8, Н-6'); 8.28 (1H, с, Н-6). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 166.0; 163.8; 162.1; 156.7; 136.4; 134.6; 133.6; 131.3; 129.0 (2C); 127.3 (2C); 127.1; 114.3; 113.5; 113.3; 64.6; 14.9. Масс-спектр (*t*_R 26.04 мин), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 371 [M(⁸¹Br)-CN]⁺ (37), 369 [M(⁷⁹Br)-CN]⁺ (39), 356 [M(⁸¹Br)-CHN₂]⁺ (48), 354 [M(⁷⁹Br)-CHN₂]⁺ (49), 326 [M(⁸¹Br)-CN-C₂H₅O]⁺ (24), 324 [M(⁷⁹Br)-CN-C₂H₅O]⁺ (24), 297 (4), 295 (4), 246 (10), 239 [M(⁸¹Br)-CN-C₇H₆N₃]⁺ (8), 237 [M(⁷⁹Br)-CN-C₇H₆N₃]⁺ (8), 158 (20), 172 [M(⁷⁹Br)-C₁₀H₈NOBr]⁺ (40), 131 [M(⁷⁹Br)-CN-C₁₀H₈NOBr]⁺ (12), 104 [C₇H₆N]⁺ (33), 77 [C₆H₅]⁺ (23), 29 [C₂H₅]⁺ (100). Найдено, %: С 54.30; Н 3.44; N 17.64. C₁₈H₁₄BrN₅O. Вычислено, %: С 54.56; Н 3.56; N 17.67.

6-Бром-7-(5-бром-2-этоксифенил)-5-фенил[1,2,4]-триазоло[1,5-а]пиримидин (3b). Выход 18 мг (12%). Т. пл. 179–181 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 694, 714, 747, 775, 808, 819 (ar); 1037 (ν_{as} , C_{ar}-O-C_{alk}); 1124, 1155 (ν_{as} , ν_{s} , C_{alk}-O); 1253 (ν_{as} , C_{ar}-O-C_{alk}); 1571, 1587 (δ , C=C, C=N); 2886, 2936, 2979, 2989 (δ , C_{alk}-H); 3030, 3060, 3112 (δ , C_{ar}-H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.26 (3H, т, ³*J* = 6.8, OCH₂CH₃); 4.05 (2H, к, ³*J* = 6.8, OCH₂CH₃); 7.08 (1H, д, ³*J* = 8.8, Н-3'); 7.55–7.59 (2H, м, Н-3,5 Ph); 7.63 (1H, д, ³*J* = 8.8, ⁴*J* = 2.8, Н-4'); 7.68–7.72 (1H, м, Н-4 Ph); 7.80–7.83 (2H, м, Н-2,6 Ph); 7.84 (1H, с, Н-2); 8.10 (1H, д, ⁴*J* = 2.8, Н-6'). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 162.6; 156.4; 155.0; 153.2; 144.6; 138.0; 135.0; 132.7; 130.0; 129.1 (2C); 128.1 (2C); 121.8; 115.4; 111.5; 108.1; 64.5; 14.2. Масс-спектр (*t*_R 29.54 мин), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 476 [M(⁸¹Br)]⁺ (13), 474 [M(⁸¹Br,⁷⁹Br)]⁺ (24), 472 [M(⁷⁹Br)]⁺ (12), 431 [M(⁸¹Br)-C₂H₅O]⁺ (16), 429 [M(⁸¹Br,⁷⁹Br)-C₂H₅O]⁺ (30), 427 [M(⁷⁹Br)-C₂H₅O]⁺ (14), 395 [M(⁸¹Br)-Br]⁺ (85), 393 [M(⁷⁹Br)-Br]⁺ (92), 314 [M-2Br]⁺ (19), 367 [M(⁸¹Br)-Br-C₂H₄]⁺ (15), 365 [M(⁷⁹Br)-Br-C₂H₄]⁺ (18), 286 [M-2Br-C₂H₄]⁺ (8), 231 (11), 201 (6), 183 (10), 171 (38), 129 (9), 103 (13), 77 [C₆H₅]⁺ (35), 29 [C₂H₅]⁺ (100). Найдено, %: С 48.31; Н 2.93; N 11.87. C₁₉H₁₄Br₂N₄O. Вычислено, %: С 48.13; Н 2.98; N 11.82.

2-Азидо-5-бромо-4-(5-бромо-2-этоксифенил)-6-фенилпиримидин (3c). Выход 10 мг (7%). Т. пл. 93–96 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 694, 754, 771, 803 (ar); 1039 (ν_{as} , C_{ar}-O-C_{alk}); 1110, 1133 (ν_{as} , ν_{s} , C_{alk}-O); 1247 (ν_{as} , C_{ar}-O-C_{alk}); 1565, 1573, 1593 (δ , C=C, C=N); 2127, 2151 (N₃); 2849, 2919, 2979 (δ , C_{alk}-H); 3061 (δ , C_{ar}-H). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.26 (3H, т, ³*J* = 6.8, OCH₂CH₃); 4.15 (2H, к, ³*J* = 6.8, OCH₂CH₃); 7.16 (1H, д, ³*J* = 8.8, Н-3'); 7.54 (1H, д, ⁴*J* = 2.4, Н-6'); 7.56–7.59 (3H, м, Н-3,4,5 Ph); 7.66 (1H, д, ³*J* = 8.8, ⁴*J* = 2.4, Н-4'); 7.71–7.74 (2H, м, Н-2,6 Ph). Масс-спектр (*t*_R 26.12 мин), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 451 [M(⁸¹Br)-CN]⁺ (10), 449 [M(⁸¹Br,⁷⁹Br)-CN]⁺ (18), 447 [M(⁷⁹Br)-CN]⁺ (9), 436 [M(⁸¹Br)-CHN₂]⁺ (5), 434 [M(⁸¹Br,⁷⁹Br)-CHN₂]⁺ (8), 432 [M(⁷⁹Br)-CHN₂]⁺ (5), 370 [M(⁸¹Br)-CN-Br]⁺ (69), 368 [M(⁷⁹Br)-CN-Br]⁺ (84), 342 [M(⁸¹Br)-C₈H₁₁N₂]⁺ (12), 340 [M(⁸¹Br,⁷⁹Br)-C₈H₁₁N₂]⁺ (20),

338 [M(⁷⁹Br)-C₈H₁₁N₂]⁺ (10), 326 [M(⁸¹Br)-CN-Br-C₂H₅O]⁺ (9), 324 [M(⁸¹Br)-CN-Br-C₂H₅O]⁺ (9), 288 [M(⁷⁹Br)-CN-Br-HBr]⁺ (4), 247 (4), 171 [M-C₁₀H₈OBr₂]⁺ (10), 104 [C₇H₆N]⁺ (17), 77 [C₆H₅]⁺ (22), 29 [C₂H₅]⁺ (100). Найдено, %: С 45.55; Н 2.88; N 14.68. C₁₈H₁₃Br₂N₅O. Вычислено, %: С 45.50; Н 2.76; N 14.74.

Структура **3-бром-5-фенил-7-(2-этоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ола (4)** подтверждена сравнительными данными кинетических исследований в ампуле ЯМР спектрометра при недостатке реагента Br₂ (спектр ЯМР ¹H в растворе CDCl₃, рис. 1 (10)) и хромато-масс-спектрометрическим анализом этого раствора. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, HBr), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.32 (3H, т, ³*J* = 6.8, OCH₂CH₃); 4.26–4.33 (1H, м) и 4.40–4.46 (1H, м, OCH₂CH₃); 7.32 (1H, д, ³*J* = 8.0, Н-3'); 7.37 (1H, т, ³*J* = 8.0, Н-4'); 7.58–7.66 (4H, м, Н-6', Н-3,4,5 Ph); 7.78 (1H, т, ³*J* = 7.2, Н-5'); 8.24–8.26 (2H, м, Н-2,6 Ph); 8.41 (1H, с, Н-2). Масс-спектр (*t*_R 27.12 мин), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 411 [M(⁸¹Br)]⁺ (36), 409 [M(⁷⁹Br)]⁺ (37), 366 [M(⁸¹Br)-C₂H₅O]⁺ (8), 364 [M(⁷⁹Br)-C₂H₅O]⁺ (8), 330 [M-Br]⁺ (9), 279 (8), 277 (98), 251 (25), 250 (24), 249 (25), 248 (24), 170 (53), 104 (24), 77 [C₆H₅]⁺ (51), 29 [C₂H₅]⁺ (100).

3-Бром-7-(5-бром-2-этоксифенил)-5-фенил-7-этоксипиразоло[1,5-а]пиримидин-6(7H)-он (5a). Выход 11 мг (7%). Т. пл. 191–194 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 682, 693, 704, 732, 755 (ar); 1038 (ν_{as} , C_{ar}-O-C_{alk}); 1110, 1145 (ν_{as} , ν_{s} , C_{alk}-O); 1243 (ν_{as} , C_{ar}-O-C_{alk}); 1595 (δ , C=C, C=N); 1705 (δ , C=O); 2900, 2936, 2976 (δ , C_{alk}-H); 3074, 3117 (δ , C_{ar}-H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 0.83 (3H, т, ³*J* = 6.8) и 1.13 (3H, т, ³*J* = 6.8, OCH₂CH₃); 3.18–3.22 (1H, м), 3.40–3.44 (1H, м), 3.74–3.77 (1H, м) и 3.80–3.83 (1H, м, OCH₂CH₃); 6.95 (1H, д, ³*J* = 8.8, Н-3'); 7.55–7.63 (4H, м, Н-4', Н-3,4,5 Ph); 7.90 (1H, с, Н-2); 7.93 (1H, д, ⁴*J* = 1.2, Н-6'); 7.99–8.01 (2H, м, Н-2,6 Ph). Масс-спектр (*t*_R 27.9 мин), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 535 [M(⁸¹Br)]⁺ (18), 533 [M(⁸¹Br,⁷⁹Br)]⁺ (35), 531 [M(⁷⁹Br)]⁺ (17), 507 [M(⁸¹Br)-CO]⁺ (9), 505 [M(⁸¹Br,⁷⁹Br)-CO]⁺ (19), 503 [M(⁷⁹Br)-CO]⁺ (9), 478 [M(⁸¹Br)-CO-C₂H₅]⁺ (17), 476 [M(⁸¹Br,⁷⁹Br)-CO-C₂H₅]⁺ (33), 474 [M(⁷⁹Br)-CO-C₂H₅]⁺ (16), 454 [M(⁸¹Br)-Br]⁺ (8), 452 [M(⁷⁹Br)-Br]⁺ (8), 250 (17), 248 (18), 103 (9), 229 (15), 227 (15), 201 (33), 199 (32), 120 (17), 77 [C₆H₅]⁺ (18), 29 [C₂H₅]⁺ (100). Найдено, %: С 49.38; Н 3.52; N 7.91. C₂₂H₁₉Br₂N₃O₃. Вычислено, %: С 49.54; Н 3.56; N 7.88.

Структура **3-бромо-5-фенил-7-этокси-7-(2-этоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6(7H)-она (5b)** установлена путем сравнения его хромато-масс-спектрометрических данных с таковыми соединений **2a** и **5a**. Масс-спектр (*t*_R 24.56 мин), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 455 [M(⁸¹Br)]⁺ (4), 453 [M(⁷⁹Br)]⁺ (4), 427 [M(⁸¹Br)-CO]⁺ (29), 425 [M(⁷⁹Br)-CO]⁺ (29), 398 [M(⁸¹Br)-CO-C₂H₅]⁺ (33), 396 [M(⁷⁹Br)-CO-C₂H₅]⁺ (31), 374 [M-Br]⁺ (21), 250 (18), 248 (18), 238 (14), 209 (8), 149 (50), 121 (100), 103 (10), 93 (22), 77 [C₆H₅]⁺ (20), 65 (21).

3-(2-Бромфенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-имин (6). Масс-спектр (*t*_R 22.51 мин), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 287 [M(⁸¹Br)]⁺ (98), 285 [M(⁷⁹Br)]⁺ (100), 118 [C₈H₈N]⁺ (16), 105 [C₇H₇N]⁺ (67), 89 [C₇H₅]⁺ (26), 77 [C₆H₅]⁺ (90).

1-(5-бром-2-этоксифенил)-2-фенилэтан-1,2-дион (7). Спектр ЯМР ¹H препаративно выделенной фракции с

соединением **7** в растворе ДМСО- d_6 , δ , м. д. (J , Гц): 0.68 (3H, т, $^3J = 6.9$, OCH_2CH_3); 3.92 (2H, к, $^3J = 6.9$, OCH_2CH_3); 7.18 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-3'); 7.58–7.62 (2H, м, H-3,5 Ph); 7.73–7.77 (1H, м, H-4 Ph); 7.88 (1H, д, $^3J = 8.8$, $^4J = 2.5$, H-4'); 7.98 (1H, д, $^4J = 2.5$, H-6'). Масс-спектр (t_R 21.08 мин), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 334 $[\text{M}^{(81)\text{Br}}]^+$ (5), 332 $[\text{M}^{(79)\text{Br}}]^+$ (5), 229 (84), 227 (86), 201 (44), 199 (45), 120 $[\text{C}_8\text{H}_8\text{O}]^+$ (28), 105 $[\text{C}_7\text{H}_5\text{O}]^+$ (74), 77 $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$ (100).

Этил-5-бром-2-этоксibenзоат (8). Масс-спектр (t_R 14.86 мин), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 274 $[\text{M}^{(81)\text{Br}}]^+$ (17), 272 $[\text{M}^{(79)\text{Br}}]^+$ (18), 227 $[\text{M}^{(81)\text{Br}}-\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}-\text{H}]^+$ (41), 225 $[\text{M}^{(79)\text{Br}}-\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}-\text{H}]^+$ (42), 200 $[\text{M}^{(81)\text{Br}}-2\text{C}_2\text{H}_5]^+$ (98), 198 $[\text{M}^{(79)\text{Br}}-2\text{C}_2\text{H}_5]^+$ (100), 172 $[\text{M}^{(81)\text{Br}}-2\text{C}_2\text{H}_5-\text{CO}]^+$ (21), 170 $[\text{M}^{(79)\text{Br}}-2\text{C}_2\text{H}_5-\text{CO}]^+$ (22), 91 (10), 63 (38).

Рентгеноструктурное исследование соединений 3b, c, 5a и 9c проведено на автоматическом дифрактометре Xcalibur 3 CCD (MoK α -излучение, λ 0.71073 Å, графитовый монохроматор, ω -сканирование с шагом 1°, T 295K). Кристаллы соединений **3b, c, 5a** и **9c** получены медленным упариванием из ацетонитрильных растворов. Введена эмпирическая поправка на поглощение. Расшифровка и уточнение структур проведено с использованием программного пакета SHELXTL.¹⁶ Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены полноматричным МНК по F^2 в анизотропном для неводородных атомов приближении. Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены по модели "наездник". Рентгеноструктурные данные депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 1858441 (соединение **3b**), CCDC 1858442 (соединение **3c**), CCDC 1858444 (соединение **5a**), CCDC 1858440 (соединение **9c**).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 15-13-00077-П).

Список литературы

- Saikia, I.; Borah, A. J.; Phukan, P. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 6837.
- Petrone, D. A.; Ye, J.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 8003.
- Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Zeni, G. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2937.
- Афанасьев, В. В.; Беспалова, Н. Б.; Белецкая, И. П. *Рос. хим. журн. Рос. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева* **2006**, *L(4)*, 81.
- Snieckus, V. *Johnson Matthey Technol. Rev.* **2016**, *60*, 99.
- Shkurko, O. P.; Tolstikova, T. G.; Sedova, V. F. *Russ. Chem. Rev.* **2016**, *85*, 1056. [*Успехи химии* **2016**, *85*, 1056.]
- Clough, J. M.; Dale, R. P.; Elsdon, B.; Hawkes, T. R.; Hogg, B. V.; Howell, A.; Kloer, D. P.; Lecoq, K.; McLachlan, M. M. W.; Milnes, P. J.; O'Riordan, T. J. C.; Ranasinghe, S.; Shanahan, S. E.; Sumner, K. D.; Taya, S. *Pest Manage. Sci.* **2016**, *72*, 2254.
- Brigance, R. P.; Meng, W.; Fura, A.; Harrity, T.; Wang, A.; Zahler, R.; Kirby, M. S.; Hamann, L. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4395.
- Vasilev, V. N. *Mycobaterioses and Pulmonary Mycoses* [in Bulgarian]; Medicina i Fizkultura: Sofia, 1971, p. 377.
- Ovchinnikova, I. G.; Valova, M. S.; Fedorova, O. V.; Tumashov, A. A.; Kravchenko, M. A.; Medvinsk'i, I. D.; Rusinov, G. L.; Charushin, V. N. *Macroheterocycles* **2016**, *9*, 301.
- Липсон, В. В. Дис. докт. хим. наук; Харьков, 1991.
- Десенко, С. М.; Орлов, В. Д. *Азагетероциклы на основе ароматических непредельных кетонов*; Фолио: Харьков, 1998, p. 148.
- Ovchinnikova, I. G.; Valova, M. S.; Matochkina, E. G.; Kodess, M. I.; Tumashov, A. A.; Slepukhin, P. A.; Fedorova, O. V.; Rusinov, G. L.; Charushin, V. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2014**, *63*, 1552. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2014**, 1552.]
- Neese, F. *Wiley Interdiscip. Rev.: Comput. Mol. Sci.* 2012, *2*, 73.
- Song, Z.-L.; Fan, C.-A.; Tu, Y.-Q. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7523.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112.