

Реакции β-карбонилзамещенных 4H-хроменов и 1H-бензо[f]хроменов с 5-аминопиразолами

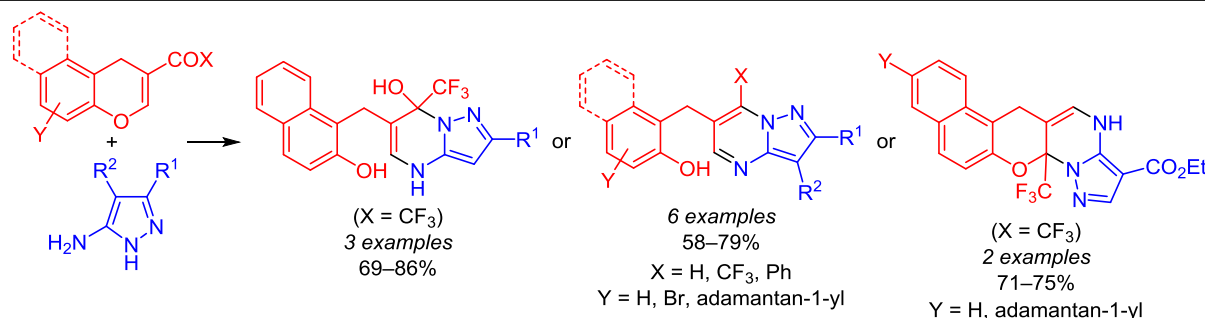
Виталий А. Осянин^{1*}, Дмитрий В. Осипов¹, Кирилл С. Корженко¹,
Олег П. Демидов², Юрий Н. Климочкин¹

¹ Самарский государственный технический университет,
ул. Молодогвардейская, 244, Самара 443100, Россия; e-mail: VOsyenin@mail.ru

² Северо-Кавказский федеральный университет,
ул. Пушкина, 1, Ставрополь 355009, Россия; e-mail: odemidov@gmail.com

Поступило 26.10.2020

Принято 26.11.2020



На основе реакции β-карбонилзамещенных 4H-хроменов и их бензаналогов с 5-аминопиразолами предложен метод получения пиразоло[1,5-а]пиримидинов, содержащих в положении 6 2-гидроксибензильную или (2-гидроксинафталин-1-ил)метильную группу. Обнаружен новый тип кольчато-цепной таутомерии с участием 7-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидинов.

Ключевые слова: 5-амино-1H-пиразолы, 1H-бензо[f]хромены, β-карбонилзамещенные хромены, пиразоло[1,5-а]пиримидины, 4H-хромены, аза-реакция Михаэля, таутомерия, (3+3)-циклоконденсация.

Пиразоло[1,5-а]пиримидины традиционно рассматриваются в химии лекарств как привилегированные структуры,¹ в связи с чем разработка новых подходов к их получению привлекает значительный интерес.² В качестве примеров фармакологически активных пиразоло[1,5-а]пиримидинов можно привести Z-препараты залеплон, индиплон и оцинаплон, являющиеся небензодиазепиновыми седативными средствами,³ а также ингибитор дипептидилпептидазы 4 анаглиптин,⁴ используемый при лечении диабета 2-го типа (рис. 1).

Синтез азолопиримидинов обычно осуществляется при действии на аминоазолы 1,3-дикарбонильных соединений или их синтетических эквивалентов.^{2,5} При этом одним из недостатков ряда существующих методов является образование смеси региоизомеров в случае несимметричных 1,3-бизлектрофилов.⁶ Для получения пиразоло[1,5-а]пиримидинов обычно применяются 1-незамещенные 5-аминопиразолы и ациклические 1,3-ССС-бизлектрофилы.⁷ В то же время использование соединений гетероциклического ряда, например 3-карбонилзамещенных хроменов, в качестве

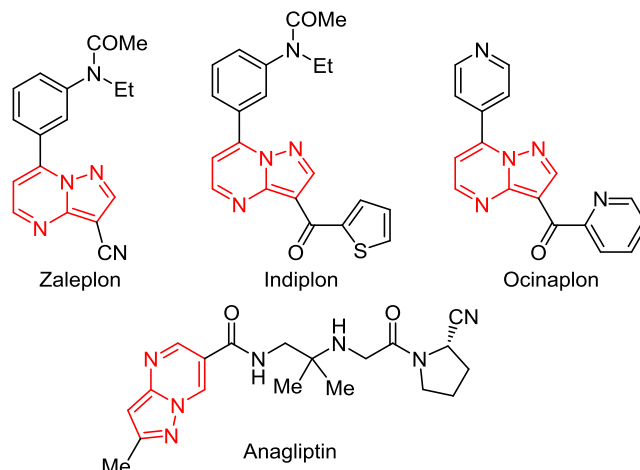


Рисунок 1. Фармацевтические препараты на основе пиразоло[1,5-а]пиримидинов.

трехуглеродных синтонов при построении данной гетероциклической системы встречается значительно реже.⁸

В настоящей работе мы показали, что менее электрофильные, по сравнению с 3-формилхромонами, β -карбонилзамещенные 4*H*-хромены и 1*H*-бензо[*f*]хромены могут быть использованы для получения производных пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов, содержащих 2-гидроксibenзильную группу в положении 6. Подобный косвенный метод *S*-гидроксibenзилирования гетероциклических соединений представляет интерес в связи с тем, что обычно напрямую ввести эту группу в π -электронно-дефицитные гетероциклы не удается.⁹

Наличие в ацилхроменах **1** двух неэквивалентных электрофильных центров, а в 5-аминопиразолах **2** четырех неэквивалентных нуклеофильных центров обуславливает широкий спектр продуктов, образование которых возможно при взаимодействии реагентов **1** и **2** (рис. 2). При этом считается, что, по сравнению с атомом азота аминогруппы, эндоциклический атом азота в 5-аминопиразолах **2** является более основным и более стерически затрудненным, вследствие чего он атакует менее затрудненный и более электрофильный карбонильный атом углерода в сопряженных системах.¹⁰

Сначала нами была исследована реакция 2-трифторацетил-1*H*-бензо[*f*]хромена (**1a**) с 5-амино-1*H*-пиразолами **2a–c**, содержащими фармакофорный адамантановый фрагмент, а также *трет*-бутильную группу. Оказалось, что при проведении реакции в отсутствие кислотных катализаторов в CH_2Cl_2 при комнатной температуре (метод I) образуются стабильные в твердом виде 7-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-олы **3a–c** (таутомерные формы **B**). Проведение реакции в кипящем MeCN (метод II) значительно сокращает длительность процесса, но выход продукта **3a** оказывается несколько ниже. Депротонирование аминопиразола **2a** под действием NaH в ДМФА (метод III) не изменяет регионарность реакции с хроменом **1a**. В растворе циклические полуаминальные формы соединений **3a–c** находятся в равновесии с соответствующими енаминокетонами (таутомерными формами **A**) (схема 1).

В растворе $\text{DMSO-}d_6$ форма **B** соединений **3a–c** преобладает, однако в первый момент после растворения, согласно данным спектроскопии ЯМР ^1H , соотношение таутомеров **B** и **A** несколько выше, чем через 1–2 ч, поэтому можно предположить, что в твердом виде соединения существуют в виде циклических 4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидинов

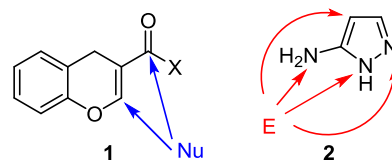


Рисунок 2. Амбидентная реакционная способность β -карбонилзамещенных 4*H*-хроменов **1** и 5-аминопиразолов **2**.

3a–c (таутомеров **B**).¹¹ Соотношение таутомерных форм продуктов **3a–c** может быть установлено по интегральным интенсивностям синглетных сигналов атомов фтора в спектрах ЯМР ^{19}F или метиленовых протонов в спектрах ЯМР ^1H и составляет примерно **B**:**A** = 6:4. Возможность существования кольчатоцепной таутомерии во многом обусловлена наличием электроноакцепторной группы CF_3 , препятствующей легкому элиминированию H_2O и образованию термодинамически более стабильных пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов. Наиболее характеристичные сигналы в спектрах ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F для таутомеров **A** или **B** соединений **3a–c** представлены на рис. 3.

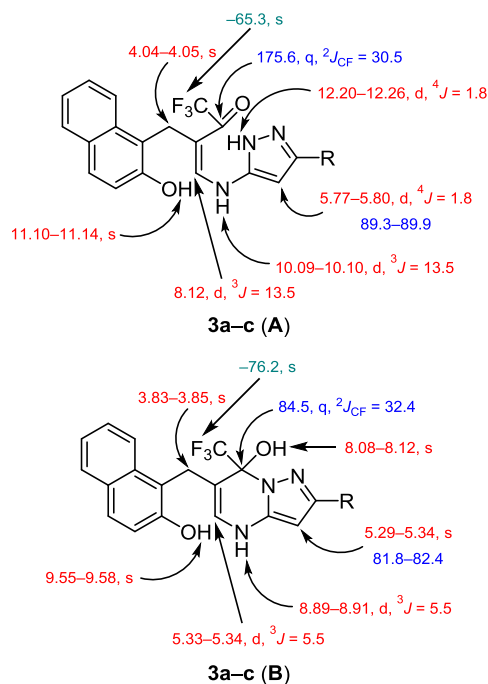


Рисунок 3. Идентификация таутомеров **A** и **B** продуктов **3a–c** по характеристичным сигналам в спектрах ЯМР ^1H (красный цвет), ^{13}C (синий цвет) и ^{19}F (зеленый цвет) (δ в м. д., J в Гц).

Схема 1

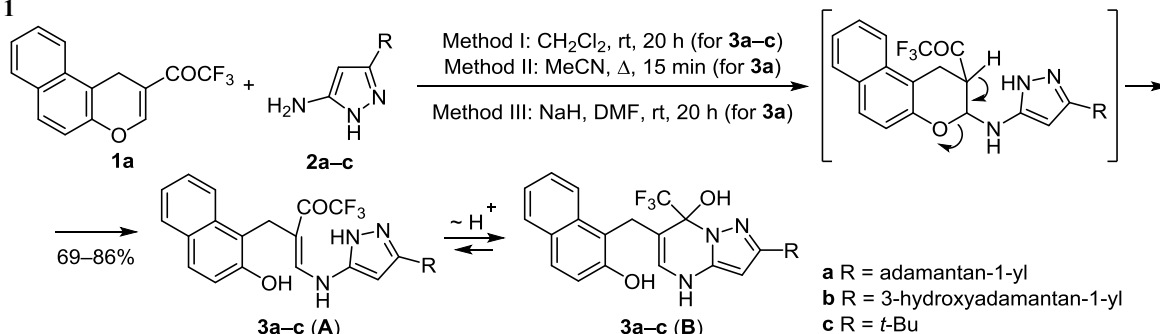
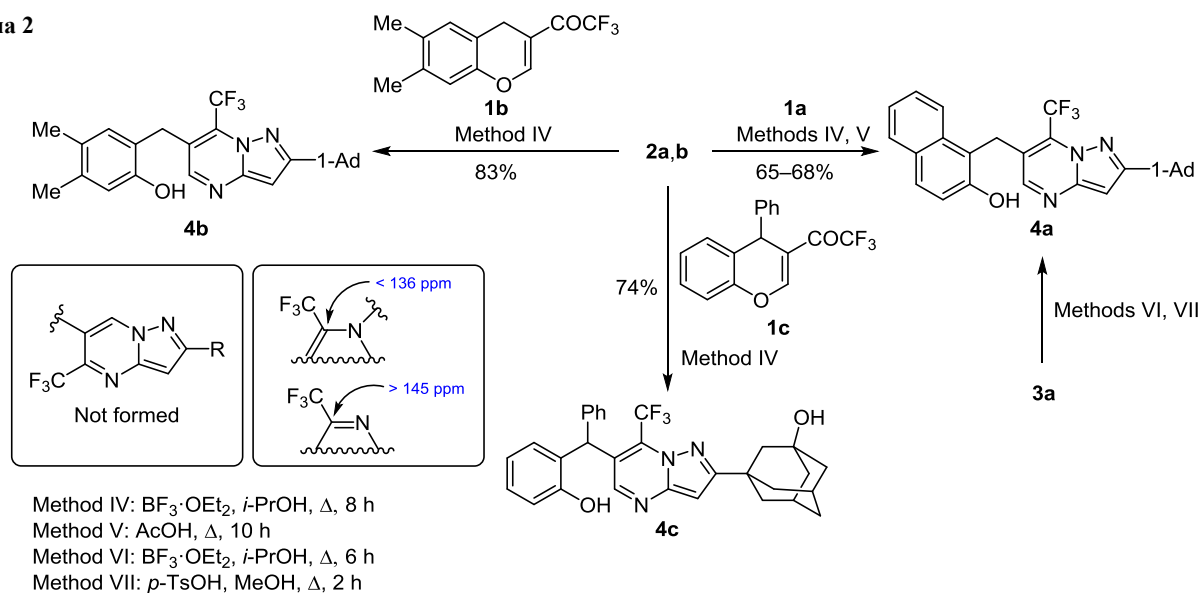


Схема 2



Проведение реакции трифторацетилхроменов **1a–c** и пиразолов **2a,b** в присутствии кислотного катализатора позволяет сразу получить 7-(трифторметил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидины **4a–c**. В качестве реакционной среды можно использовать кипящий *i*-PrOH в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (метод IV) или кипящую AcOH (метод V). Кроме того, пиразоло[1,5-*a*]пиримидин **4a** был получен при дегидратации полуаминала **3a** в *i*-PrOH в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (метод VI) или в кипящем MeOH в присутствии каталитических количеств *p*-TsOH (метод VII) (схема 2).

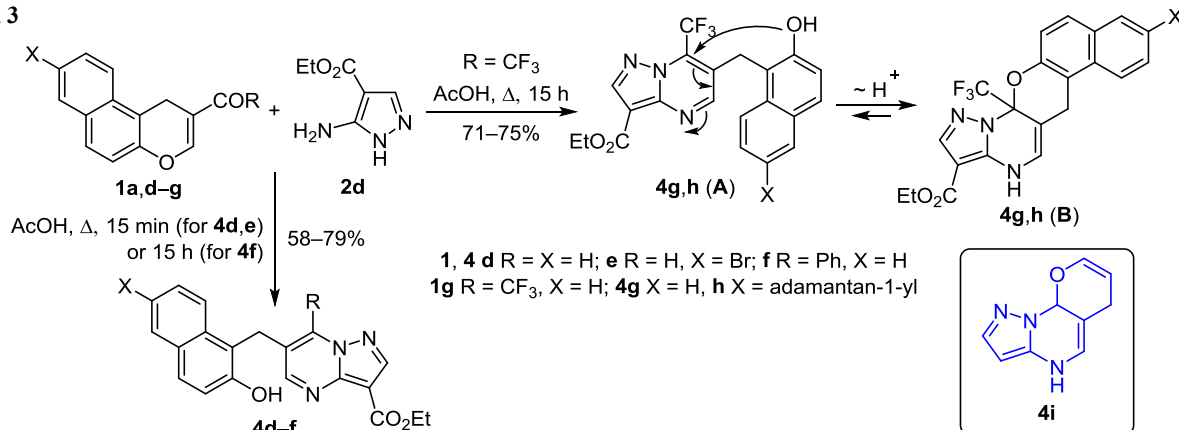
Отнесение полученных продуктов к 5- или 7-трифторметилзамещенным изомерам основано на том факте, что енаминовый атом углерода, связанный с трифторметильной группой и с атомом азота одинарной связью, обычно проявляется при 136 м. д., тогда как сигнал азотининового атома углерода, связанного с трифторметильной группой, резонирует в более слабом поле (при 145 м. д.) спектра соединений с фиксированным положением двойных связей^{5a,10,12} (схема 2). В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **4a–c** атом углерода C-5 пиразоло[1,5-*a*]пиримидинового цикла проявляется при 151.2–153.6 м. д. Сильное дезэкранирование обусловлено акцепторным влиянием соседнего атома азота

пиридинового типа. Трифторметильный атом углерода и атом углерода C-7 обнаруживаются в виде квартетов при 121.2–121.7 м. д. ($^1J_{\text{CF}} = 275.6$ Гц) и 129.7–130.3 м. д. ($^2J_{\text{CF}} = 34.3$ Гц) соответственно. Данные факты подтверждают образование региоизомеров с трифторметильной группой в положении 7. Атом углерода C-3 проявляется при 93.5–93.9 м. д.

Выделение промежуточных продуктов подтверждает механизм, согласно которому сначала происходит сопряженное присоединение экзоциклической аминогруппы пиразола **2** к α -углеродному атому пиранового цикла хромена **1**, раскрытие дигидропиранового фрагмента и далее нуклеофильное присоединение эндоциклического атома азота пиразольного цикла к карбонильному атому углерода с последующей дегидратацией в кислой среде.

Реакция 1*H*-бензо[*f*]хромен-2-карбальдегидов **1d,e** с 5-аминопиразолом **2d** в кипящей AcOH завершается менее чем за 15 мин и приводит к образованию пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов **4d,e** с выходами 73–79%. Взаимодействие с таким менее активным акцептором Михаэля, как 2-бензоил-1*H*-бензо[*f*]хромен (**1f**), протекает значительно медленнее и приводит к продукту **4f** с выходом 58% (схема 3). Образование 7-фенилзамещен-

Схема 3



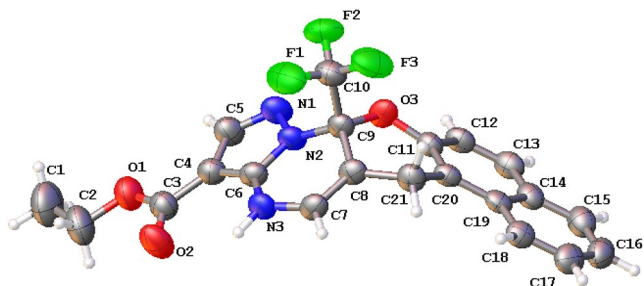


Рисунок 4. Молекулярная структура соединения **4g** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

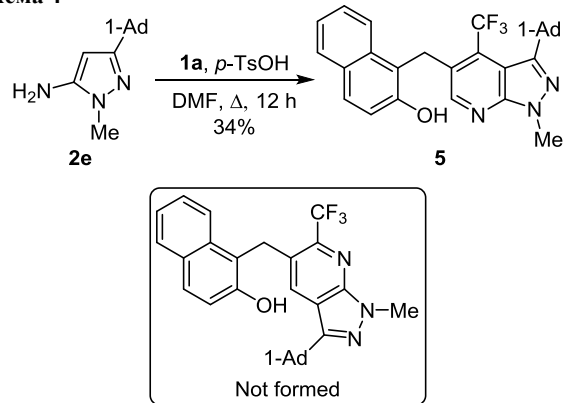
ного производного **4f** подтверждается присутствием в его спектре ЯМР ^{13}C сигнала атома углерода C-5 при 155.4 м. д.¹³

Наличие в структуре пиразола **2d** сложноэфирной группы, находящейся в прямом сопряжении с аминогруппой, приводит к понижению нуклеофильности последней, вследствие чего скорость реакции трифторацетилбензохроменов **1a, g** с соединением **2d** оказывается ниже, чем с 5-аминопиразолами **2a–c**. При этом, в отличие от пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов **4a–f**, продукты **4g, h** в кристаллическом состоянии существуют в виде циклических N,O-ацеталей (таутомерная форма **B**) (схема 3), что для соединения **4g** было подтверждено методом PCA (рис. 4). Следует также отметить, что 4,9а-дигидро-6*H*-пирано[3,2-*e*]пиразоло[1,5-*a*]пиримидин **4i** (схема 3) и его различные ареноконденсированные варианты ранее описаны не были.

В растворе ДМСО-*d*₆ соединений **4g, h** также преобладает таутомер **B**. Содержание минорных изомеров **4g, h** (**A**) составляет около 20%, что легко можно определить по интегральным интенсивностям сигналов атомов фтора в спектрах ЯМР ^{19}F , которые обнаруживаются при –60.0 (форма **A**) и –75.5 м. д. (форма **B**). Тем не менее при растворении бесцветных продуктов **4g, h** в ДМСО-*d*₆ раствор приобретает желтый цвет, характерный для пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов. Легкость гетероциклизации, по сравнению с соединениями **4a–c**, можно объяснить большей электрофильностью атома углерода C-7 пиразоло[1,5-*a*]пиримидинового цикла за счет наличия акцепторной сложноэфирной группы и вклада соответствующей резонансной структуры в распределение электронной плотности (схема 3).

Во всех представленных выше реакциях 1-незамещенные аминопиразолы **2a–d** выступают в роли 1,3-NCN-бинуклеофилов. В то же время замещенный по положению 1 5-аминопиразол **2e** взаимодействует с 2-трифторацетил-1*H*-бензо[*f*]хроменом (**1a**) уже как 1,3-NCC-бинуклеофил. Данное превращение удалось осуществить в кипящем ДМФА в присутствии каталитических количеств *p*-TsOH (схема 4). Наличие в спектре ЯМР ^{13}C продукта **5** квартетного сигнала атома углерода C-4 при 129.6 м. д. ($^2J_{\text{CF}} = 29.6$ Гц) и сильно дезэкранированного сигнала атома C-6 при 149.8 м. д. свидетельствует в пользу образования 4-(трифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиримидина **5**, а не изомерного ему 6-(2-трифторметильного производного.^{5a,14} По-видимому,

Схема 4



и в этом случае первоначальной стадией реакции является аза-реакция Михаэля с участием экзоциклической аминогруппы.

Таким образом, нами показано, что β-карбонилзамещенные хромены в реакциях с 5-аминопиразолами выступают в роли скрытых 1,3-дикарбонильных соединений и могут быть эффективными прекурсорами при получении 6-(2-гидроксибензил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Shimadzu IRAffinity-1, оснащенном приставкой Specac Diamond ATR GS10800-B. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F (400, 100 и 376 МГц соответственно), а также спектры DEPT-135 зарегистрированы на спектрометре JEOL JNM-ECX400 в ДМСО-*d*₆ (соединения **2b**, **3a, b, c**, **4a–e, g, h**, **5**) или CDCl_3 (соединения **2a, e**, **4f**), внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителей (ДМСО-*d*₆: 2.50 м. д. для ядер ^1H , 39.5 м. д. для ядер ^{13}C ; CDCl_3 : 7.26 м. д. для ядер ^1H , 77.2 м. д. для ядер ^{13}C) или CFCl_3 (0.0 м. д. для ядер ^{19}F). Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе EuroVector EA3000. Температуры плавления определены капиллярным методом на приборе SRS OptiMelt MPA100. Контроль за протеканием реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Merck M60 F₂₅₄, элюент CH_2Cl_2 , проявление в УФ свете и парах I_2 .

Исходные хромены **1a–g**,¹⁵ а также пиразолы **2c**¹⁶ и **2d**¹⁷ получены по известным методикам.

Моногидрат 3-(адамантан-1-ил)-1*H*-пиразол-5-амин (2a). К раствору 3.00 г (15 ммоль) 3-(адамантан-1-ил)-3-оксопропаннитрила в 50 мл EtOH добавляют 10 мл 100% $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ и полученную смесь кипятят в течение 5 ч. Летучие компоненты упаривают при пониженном давлении, остаток соупаривают с PhMe (2 × 20 мл) и растворяют при нагревании в 10 мл циклогексана, добавляют 0.3 мл (17 ммоль) H_2O . Выпавший осадок отфильтровывают, промывают 2 мл циклогексана и сушат на воздухе при комнатной температуре. Выход 1.66 г (47%), бесцветные кристаллы, т. пл. 139–140°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3400–3050 (NH, NH_2 , H_2O), 2904, 2846 (CH Ad), 1689, 1612, 1573, 1502, 1485, 1450, 1319, 1253, 1103, 991, 775, 713. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.69–

1.77 (6H, м, 3CH₂ Ad); 1.84–1.86 (6H, м, 3CH₂ Ad); 2.03 (3H, уш. с, 3CH Ad); 4.61 (5H, уш. с, NH, NH₂, H₂O); 5.41 (1H, с, Н-4). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 28.4 (3CH Ad); 33.1 (C Ad); 36.6 (3CH₂ Ad); 42.2 (3CH₂ Ad); 88.9 (C-4); 154.1; 155.6. Найдено, %: С 66.25; Н 8.92; N 17.75. C₁₃H₁₉N₃·H₂O. Вычислено, %: С 66.35; Н 8.99; N 17.86.

3-(5-Амино-1H-пиразол-3-ил)адамантан-1-ол (2b).

Смесь 0.90 г (4.1 ммоль) 3-(3-гидроксиадамантан-1-ил)-3-оксопропаннитрила и 3 мл 100% N₂H₄·H₂O в 15 мл EtOH кипятят в течение 5 ч. Растворитель и избыток N₂H₄·H₂O упаривают при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывают из смеси CHCl₃–MeOH, 10:1. Выход 0.82 г (86%), бесцветные кристаллы, т. пл. 143–145°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3450–3050 (ОН, NH, NH₂), 2920, 2850 (CH Ad), 1612, 1566, 1492, 1454, 1338, 1315, 1257, 1118, 1080, 1033, 1002, 925, 798, 648. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.49 (2H, уш. с, CH₂ Ad); 1.53–1.65 (10H, м, 5CH₂ Ad); 2.10 (2H, уш. с, 2CH Ad); 4.37 (3H, уш. с, NH₂, OH); 5.10 (1H, с, Н-4); 9.98 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 30.6 (2CH Ad); 35.6 (CH₂ Ad); 36.3 (C Ad); 41.4 (2CH₂ Ad); 45.0 (2CH₂ Ad); 50.3 (CH₂ Ad); 67.0 (COH); 87.4 (C-4); 153.9 (2C). Найдено, %: С 67.02; Н 8.16; N 17.90. C₁₃H₁₉N₃O. Вычислено, %: С 66.92; Н 8.21; N 18.01.

3-(Адамантан-1-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-амин (2e).

Смесь 0.80 г (3.9 ммоль) 3-(адамантан-1-ил)-3-оксопропаннитрила и 2 мл MeNHNH₂ в 10 мл EtOH кипятят в течение 10 ч. Растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывают из циклогексана. Выход 0.51 г (56%), бесцветные кристаллы, т. пл. 199–200°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3399, 3314, 3210 (NH₂), 2904, 2847 (CH Ad), 1632, 1562, 1523, 1450, 1419, 1385, 1361, 1315, 1265, 1250, 1172, 1103, 991, 748. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.71–1.75 (6H, м, 3CH₂ Ad); 1.86–1.89 (6H, м, 3CH₂ Ad); 2.00 (3H, уш. с, 3CH Ad); 3.61 (3H, с, CH₃); 3.67 (2H, уш. с, NH₂); 5.38 (1H, с, Н-4). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 28.7 (3CH Ad); 34.0 (C Ad); 34.1 (CH₃); 36.9 (3CH₂ Ad); 42.6 (3CH₂ Ad); 87.5 (C-4); 144.9 (C-5); 161.0 (C-3). Найдено, %: С 72.76; Н 9.11; N 18.08. C₁₄H₂₁N₃. Вычислено, %: С 72.69; Н 9.15; N 18.16.

2-(Адамантан-1-ил)-6-[(2-гидрокси-нафталин-1-ил)-метил]-7-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]-пиримидин-7-ол (3a). Метод I. Раствор 200 мг (0.72 ммоль) хромона **1a** и 156 мг (0.72 ммоль) пиразола **2a** в 5 мл CH₂Cl₂ выдерживают без перемешивания при комнатной температуре в течение 20 ч. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из EtOH.

Метод II. Смесь 200 мг (0.72 ммоль) хромона **1a** и 156 мг (0.72 ммоль) пиразола **2a** в 5 мл MeCN кипятят в течение 15 мин. Смесь охлаждают до 0°C, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из EtOH.

Метод III. К раствору 156 мг (0.72 ммоль) пиразола **2a** в 4 мл ДМФА добавляют 40 мг (1.0 ммоль) NaNH (в виде 60% суспензии в парафине). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин до

прекращения выделения H₂, добавляют 200 мг (0.72 ммоль) хромона **1a** и выдерживают без перемешивания при комнатной температуре в течение 20 ч. Раствор выливают в 10 мл H₂O, подкисляют AcOH до pH 6. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают 3 мл H₂O и перекристаллизовывают из EtOH.

Выход 303 мг (85%, метод I), 280 мг (78%, метод II), 307 мг (86%, метод III), бесцветные кристаллы, т. пл. 209–210°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3233, 3144, 3117, 3047, 2985 (OH, NH), 2904, 2850 (CH Ad), 1659, 1618, 1597, 1566, 1489, 1462, 1415, 1333, 1315, 1230, 1196, 1138, 1026, 995, 964, 814, 787, 748. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): таутомер **A**: 1.68 (6H, уш. с, 3CH₂ Ad); 1.81–1.83 (6H, м, 3CH₂ Ad); 1.97 (3H, уш. с, 3CH Ad); 4.04 (2H, с, CH₂); 5.77 (1H, д, J = 1.8, Н-4); 7.17–7.27 (2H, м, Н Ar); 7.38 (1H, д. д. д, J = 8.2, J = 7.1, J = 1.1, Н Ar); 7.68 (1H, д, J = 9.0, Н Ar); 7.74 (1H, д, J = 7.8, Н Ar); 7.97 (1H, д, J = 8.5, Н Ar); 8.12 (1H, д, J = 13.5, =CHNH); 10.09 (1H, д, J = 13.5, =CHNH); 11.10 (1H, уш. с, OH); 12.20 (1H, д, J = 1.8, NH); таутомер **B**: 1.68 (6H, уш. с, 3CH₂ Ad); 1.81–1.83 (6H, м, 3CH₂ Ad); 1.97 (3H, уш. с, 3CH Ad); 3.83 (2H, с, CH₂); 5.29 (1H, с, Н-3); 5.33 (1H, д, J = 5.5, Н-5); 7.17–7.27 (2H, м, Н Ar); 7.35 (1H, д. д. д, J = 8.2, J = 7.1, J = 1.1, Н Ar); 7.68 (1H, д, J = 9.0, Н Ar); 7.74 (1H, д, J = 7.8, Н Ar); 7.83 (1H, д, J = 8.5, Н Ar); 8.08 (1H, с, C(CF₃)OH); 8.89 (1H, д, J = 5.5, NH); 9.55 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J, Гц) (смесь таутомеров **A** и **B**): 19.1 (CH₂); 23.0 (CH₂); 28.1 (3CH Ad, **A**); 28.6 (3CH Ad, **B**); 33.1 (C Ad, **A**); 34.4 (C Ad, **B**); 36.5 (3CH₂ Ad, **A**); 37.0 (3CH₂ Ad, **B**); 42.0 (3CH₂ Ad, **A**); 42.6 (3CH₂ Ad, **B**); 81.8 (C-3, **B**); 84.5 (κ, ²J_{CF} = 32.4, C-7, **B**); 89.3 (C-4, **A**); 101.5; 107.6; 116.2; 117.1; 118.0 (CH); 118.6 (CH); 118.7 (κ, ¹J_{CF} = 291.8, CF₃); 122.9 (CH); 123.5 (CH); 123.9 (CH); 124.0 (CH); 125.0 (κ, ¹J_{CF} = 292.7, CF₃); 125.0 (CH); 126.8 (CH); 127.0 (CH); 128.5 (CH); 128.7 (2C); 128.9 (2CH); 129.3; 133.9; 134.0; 140.5; 147.3 (κ, ⁴J_{CF} = 4.8, CH); 148.3; 151.3; 153.6; 155.4; 162.1; 175.7 (κ, ²J_{CF} = 30.5, C=O, **A**). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: таутомер **A** (41%): –65.3 (с, CF₃); таутомер **B** (59%): –76.2 (с, CF₃). Найдено, %: С 67.92; Н 5.65; N 8.36. C₂₈H₂₈F₃N₃O₂. Вычислено, %: С 67.87; Н 5.70; N 8.48.

2-(3-Гидроксиадамантан-1-ил)-6-[(2-гидрокси-нафталин-1-ил)метил]-7-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ол (3b) получают по методу I синтеза соединения **3a** из 200 мг (0.72 ммоль) хромона **1a** и 168 мг (0.72 ммоль) пиразола **2b**. Выход 255 мг (69%, метод I), бесцветные кристаллы, т. пл. 201–202°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3300–3050 (ОН, NH), 2924, 2850 (CH Ad), 1659, 1597, 1566, 1489, 1462, 1415, 1333, 1311, 1230, 1196, 1138, 1087, 1026, 995, 960, 925, 903, 864, 814, 783, 744. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): таутомер **A**: 1.50–1.70 (12H, м, 5CH₂ Ad, 2CH Ad); 2.13 (2H, уш. с, CH₂ Ad); 4.04 (2H, с, CH₂); 4.54 (1H, с, AdOH); 5.78 (1H, д, J = 1.8, Н-4); 7.17–7.27 (2H, м, Н Ar); 7.38 (1H, д. д. д, J = 8.2, J = 6.9, J = 1.1, Н Ar); 7.68 (1H, д, J = 8.9, Н Ar); 7.74 (1H, д, J = 7.8, Н Ar); 7.97 (1H, д, J = 8.5, Н Ar); 8.12 (1H, д, J = 13.5, =CHNH); 10.09 (1H, д, J = 13.5, =CHNH); 11.12 (1H,

уш. с, OH); 12.22 (1H, д, $J = 1.8$, NH); таутомер **B**: 1.50–1.70 (12H, м, 5CH₂ Ad, 2CH Ad); 2.13 (2H, уш. с, CH₂ Ad); 3.84 (2H, с, CH₂); 4.40 (1H, с, Ad–OH); 5.29 (1H, с, H-3); 5.33 (1H, д, $J = 5.5$, H-5); 7.18–7.28 (2H, м, H Ar); 7.36 (1H, д, д, $J = 8.2$, $J = 6.9$, $J = 1.1$, H Ar); 7.68 (1H, д, $J = 8.9$, H Ar); 7.74 (1H, д, $J = 7.8$, H Ar); 7.83 (1H, д, $J = 8.5$, H Ar); 8.10 (1H, с, C(CF₃)OH); 8.91 (1H, д, $J = 5.5$, NH); 9.56 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J , Гц) (смесь таутомеров **A** и **B**): 19.1 (CH₂); 23.0 (CH₂); 30.4 (2CH Ad); 30.7 (2CH Ad); 35.3 (CH₂ Ad); 35.8 (CH₂ Ad); 36.3 (C Ad); 37.7 (C Ad); 41.1 (2CH₂ Ad); 41.7 (2CH₂ Ad); 44.8 (2CH₂ Ad); 45.1 (2CH₂ Ad); 49.9 (CH₂ Ad); 50.5 (CH₂ Ad); 66.9 (C–OH); 67.3 (C–OH); 81.9 (C-3, **B**); 84.5 (к, $^2J_{CF} = 32.4$, C-7, **B**); 89.4 (C-4, **A**); 101.5; 107.6; 116.2; 117.1; 117.9 (CH); 118.6 (CH); 118.7 (к, $^1J_{CF} = 291.8$, CF₃); 122.9 (CH); 123.5 (CH); 123.9 (CH); 124.0 (CH); 124.6 (к, $^1J_{CF} = 292.7$, CF₃); 125.0 (CH); 126.8 (CH); 127.0 (CH); 128.5 (CH); 128.7 (2C); 128.9 (2CH); 129.3; 133.9; 134.0; 140.5; 147.2 (к, $^4J_{CF} = 4.8$, CH); 148.2; 151.3; 153.6; 154.5; 161.2; 175.7 (к, $^2J_{CF} = 30.5$, C=O, **A**). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: таутомер **A** (38%): –65.3 (с, CF₃); таутомер **B** (62%): –76.2 (с, CF₃). Найдено, %: С 65.71; Н 5.45; N 8.16. C₂₈H₂₈F₃N₃O₃. Вычислено, %: С 65.74; Н 5.52; N 8.21.

2-(трет-Бутил)-6-[(2-гидроксиафталин-1-ил)-метил]-7-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]-пиримидин-7-ол (3с) получают по методу I синтеза соединения **3a** из 200 мг (0.72 ммоль) хромена **1a** и 100 мг (0.72 ммоль) пиразола **2c**. Выход 240 мг (80%, метод I), бесцветные кристаллы, т. пл. 216–218°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3219, 3148, 3119 (OH, NH), 2965, 2870, 1657, 1611, 1597, 1566, 1495, 1462, 1416, 1327, 1283, 1231, 1192, 1136, 1024, 995, 816, 789, 756, 745. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): таутомер **A**: 1.21 (9H, с, (CH₃)₃C); 4.05 (2H, с, CH₂); 5.80 (1H, д, $J = 1.8$, H-4); 7.18–7.27 (2H, м, H Ar); 7.38 (1H, д, д, $J = 8.2$, $J = 7.1$, $J = 1.1$, H Ar); 7.68 (1H, д, $J = 8.7$, H Ar); 7.75 (1H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.98 (1H, д, $J = 8.5$, H Ar); 8.13 (1H, д, $J = 13.5$, =CHNH); 10.10 (1H, д, $J = 13.5$, =CHNH); 11.14 (1H, уш. с, OH); 12.26 (1H, д, $J = 1.8$, NH); таутомер **B**: 1.20 (9H, с, (CH₃)₃C); 3.85 (2H, с, CH₂); 5.34–5.36 (2H, м, H-3,5); 7.18–7.27 (2H, м, H Ar); 7.36 (1H, д, д, $J = 8.2$, $J = 7.1$, $J = 1.1$, H Ar); 7.68 (1H, д, $J = 8.7$, H Ar); 7.75 (1H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.83 (1H, д, $J = 8.5$, H Ar); 8.12 (1H, с, C(CF₃)OH); 8.91 (1H, д, $J = 5.3$, NH); 9.58 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J , Гц) (смесь таутомеров **A** и **B**): 19.0 (CH₂); 23.0 (CH₂); 30.2 (3CH₃, **A**); 30.8 (3CH₃, **B**); 82.4 (C-3, **B**); 84.5 (к, $^2J_{CF} = 32.4$, C-7, **B**); 89.9 (C-4, **A**); 101.5; 107.6; 116.2; 117.1; 117.9 (CH); 118.6 (CH); 118.7 (к, $^1J_{CF} = 291.8$, CF₃); 122.8 (CH); 123.5 (CH); 123.9 (CH); 124.0 (CH); 124.6 (к, $^1J_{CF} = 292.7$, CF₃); 125.0 (CH); 126.7 (CH); 126.9 (CH); 128.5 (CH); 128.6 (CH); 128.7; 128.9 (2CH); 129.3; 133.9; 134.0; 140.6; 147.3 (к, $^4J_{CF} = 4.8$, CH); 148.2; 151.2; 153.5; 155.1; 161.8; 175.6 (к, $^2J_{CF} = 30.5$, C=O, **A**). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: таутомер **A** (36%): –65.3 (с, CF₃); таутомер **B** (64%): –76.2 (с, CF₃). Найдено, %: С 63.41; Н 5.27; N 9.93. C₂₂H₂₂F₃N₃O₂. Вычислено, %: С 63.30; Н 5.31; N 10.07.

1-[[2-(Адамантан-1-ил)-7-(трифторметил)пиразоло-1,5-*a*]пиримидин-6-ил]метил}нафталин-2-ол (4a). Метод IV. К смеси 200 мг (0.72 ммоль) хромена **1a** и 156 мг (0.72 ммоль) пиразола **2a** в 5 мл *i*-PrOH добавляют 20 мкл (20 моль. %) BF₃·OEt₂ и кипятят в течение 8 ч. Растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток суспендируют при кипении в 2 мл MeOH, затем выдерживают при –30°C в течение 2 ч. Продукт отфильтровывают, промывают 2 мл охлажденного до –30°C MeOH и перекристаллизовывают из EtOH.

Метод V. Смесь 200 мг (0.72 ммоль) хромена **1a** и 156 мг (0.72 ммоль) пиразола **2a** в 5 мл AcOH кипятят в течение 10 ч. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывают, промывают 2 мл AcOH и перекристаллизовывают из EtOH.

Метод VI. К раствору 99 мг (0.20 ммоль) соединения **3a** в 3 мл *i*-PrOH добавляют 20 мкл (80 моль. %) BF₃·OEt₂ и полученную смесь кипятят в течение 6 ч. Растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывают из EtOH.

Метод VII. К раствору 99 мг (0.20 ммоль) соединения **3a** в 6 мл MeOH добавляют кристаллик *p*-TsOH и полученную смесь кипятят в течение 2 ч. Растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывают из EtOH.

Выход 235 мг (68%, метод IV), 225 мг (65%, метод V), 75 мг (80%, метод VI), 78 мг (82%, метод VII), светло-желтые кристаллы, т. пл. 246–247°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3209, 3070 (OH), 2904, 2850 (CH Ad), 1631, 1604, 1546, 1516, 1440, 1400, 1357, 1296, 1271, 1249, 1192, 1157, 1072, 1022, 987, 813, 786, 740. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.70 (6H, уш. с, 3CH₂ Ad); 1.93 (6H, уш. с, 3CH₂ Ad); 1.99 (3H, уш. с, 3CH Ad); 4.57 (2H, с, CH₂); 6.66 (1H, с, H-3); 7.20 (1H, д, $J = 8.9$, H Ar); 7.28 (1H, т, $J = 7.6$, H Ar); 7.42 (1H, д, д, $J = 8.2$, $J = 6.9$, $J = 1.1$, H Ar); 7.76 (1H, д, $J = 8.7$, H Ar); 7.79–7.82 (2H, м, H-5, H Ar); 7.86 (1H, д, $J = 8.5$, H Ar); 10.00 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J , Гц): 23.8 (CH₂); 28.4 (3CH Ad); 34.8 (C Ad); 36.7 (3CH₂ Ad); 42.4 (3CH₂ Ad); 93.5 (C-3); 114.8; 118.6 (CH); 120.7; 121.7 (к, $^1J_{CF} = 275.6$, CF₃); 122.7 (CH); 123.2 (CH); 127.5 (CH); 128.8; 129.2 (CH); 129.7 (к, $^2J_{CF} = 34.3$, C-7); 129.7 (CH); 133.7; 148.2; 151.2 (C-5); 154.1; 167.4. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: –60.4 (с, CF₃). Найдено, %: С 70.50; Н 5.41; N 8.77. C₂₈H₂₆F₃N₃O. Вычислено, %: С 70.43; Н 5.49; N 8.80.

2-[[2-(Адамантан-1-ил)-7-(трифторметил)пиразоло-1,5-*a*]пиримидин-6-ил]метил}-4,5-диметилфенол (4b) получают по методу IV синтеза соединения **4a** из 184 мг (0.72 ммоль) хромена **1b** и 156 мг (0.72 ммоль) пиразола **2a**. Выход 270 мг (83%, метод IV), светло-желтые кристаллы, т. пл. 179–180°C (MeOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3206 (OH), 2908, 2850 (CH Ad), 1601, 1547, 1516, 1462, 1431, 1415, 1354, 1292, 1250, 1188, 1157, 1080, 945, 887, 783. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.71 (6H, уш. с, 3CH₂ Ad); 1.94–2.05 (15H, м, 3CH₂ Ad, 3CH Ad, 2CH₃); 4.04 (2H, с, CH₂); 6.56 (1H, с, H Ar); 6.64 (1H, с, H Ar); 6.72 (1H, с, H-3); 8.40 (1H, с, H-5); 9.23 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J , Гц): 18.9 (CH₃); 19.7 (CH₃); 28.4 (3CH Ad); 28.9 (CH₂); 34.8 (C Ad); 36.7

(3CH₂ Ad); 42.4 (3CH₂ Ad); 93.6 (C-3); 116.9 (CH); 120.6; 121.3 (к, ¹J_{CF} = 275.6, CF₃); 122.5; 126.8; 129.9 (к, ²J_{CF} = 34.3, C-7); 130.8 (CH); 136.0; 148.6; 153.2; 153.6 (C-5); 167.3. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: –61.5 (с, CF₃). Найдено, %: С 68.47; Н 6.21; N 9.15. C₂₆H₂₈F₃N₃O. Вычислено, %: С 68.56; Н 6.20; N 9.22.

3-{6-[(2-Гидроксифенил)(фенил)метил]-7-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}адамантан-1-ол (4с) получают по методу IV синтеза соединения **4а** из 219 мг (0.72 ммоль) хромона **1с** и 168 мг (0.72 ммоль) пиразола **2b**. Выход 275 мг (74%, метод IV), светло-желтые кристаллы, т. пл. 229–231 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.52–1.66 (6H, м, 3CH₂ Ad); 1.77–1.84 (6H, м, 2CH₂ Ad, 2CH Ad); 2.17 (2H, уш. с, CH₂ Ad); 4.51 (1H, с, Ad–OH); 6.22 (1H, с, CHPh); 6.67 (1H, д. д, *J* = 7.6, *J* = 1.4, H Ar); 6.71–6.75 (1H, м, H Ar); 6.76 (1H, с, H-3); 6.79 (1H, д, *J* = 8.0, H Ar); 7.07–7.12 (3H, м, H Ar); 7.25 (1H, т, *J* = 7.3, H Ar); 7.30–7.34 (2H, м, H Ar); 8.07 (1H, с, H-5); 9.67 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (*J*, Гц): 30.6 (2CH Ad); 35.5 (CH₂ Ad); 38.2 (C Ad); 41.5 (2CH₂ Ad); 42.9 (к, ⁴J_{CF} = 3.8, CHPh); 44.9 (2CH₂ Ad); 50.1 (CH₂ Ad); 67.1 (COH); 93.9 (C-3); 115.8 (CH); 119.6 (CH); 121.2 (к, ¹J_{CF} = 275.6, CF₃); 123.0; 127.4 (CH); 128.7; 129.0 (CH); 129.3 (2CH); 129.5 (2CH); 130.0 (CH); 130.3 (к, ²J_{CF} = 34.3, C-7); 141.5; 148.5; 151.3 (C-5); 155.0; 167.0. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: –60.8 (с, CF₃). Найдено, %: С 69.42; Н 5.40; N 7.98. C₃₀H₂₈F₃N₃O₂. Вычислено, %: С 69.35; Н 5.43; N 8.09.

Этил-6-[(2-гидроксинафталин-1-ил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (4d). К раствору 155 мг (1.0 ммоль) пиразола **2d** в 2 мл AcOH добавляют 210 мг (1.0 ммоль) 1*H*-бензо[*f*]хромен-2-карбальдегида (**1d**). Смесь кипятят при интенсивном перемешивании в течение 15 мин и охлаждают до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизуют из смеси EtOH–DMFA, 4:1. Выход 255 мг (73%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 271–273 °С. ИК спектр, ν, см^{–1}: 3246, 3055 (OH), 1720 (C=O), 1627, 1516, 1056, 808. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.23 (3H, т, *J* = 7.1, CH₃); 4.21 (2H, к, *J* = 7.1, CH₂O); 4.42 (2H, с, CH₂); 7.24–7.28 (2H, м, H Ar); 7.42 (1H, д. д. д, *J* = 8.5, *J* = 6.9, *J* = 1.4, H Ar); 7.73 (1H, д, *J* = 8.7, H Ar); 7.78 (1H, д, *J* = 7.6, H Ar); 8.04 (1H, д, *J* = 8.9, H Ar); 8.49 (1H, с, H-2); 8.77 (1H, д, *J* = 2.1) и 8.94 (1H, д, *J* = 2.1, H-5,7); 10.09 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.9 (CH₃); 24.6 (CH₂); 60.0 (CH₂O); 102.1; 116.4; 118.6 (CH); 123.0 (CH); 123.2 (CH); 124.8; 127.3 (CH); 128.8; 129.1 (CH); 129.3 (CH); 133.3; 134.8 (C-7); 146.1; 147.5 (C-2); 153.3; 155.3 (C-5); 162.1 (C=O). Найдено, %: С 69.22; Н 4.88; N 12.01. C₂₀H₁₇N₃O₃. Вычислено, %: С 69.15; Н 4.93; N 12.10.

Этил-6-[(6-бром-2-гидроксинафталин-1-ил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (4е) получают по методике синтеза соединения **4d** из 155 мг (1.0 ммоль) пиразола **2d** и 289 мг (1.0 ммоль) 8-бром-1*H*-бензо[*f*]хромен-2-карбальдегида (**1е**). Выход 335 мг (79%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 300–302 °С. ИК спектр, ν, см^{–1}: 3240, 3051 (OH), 1708 (C=O), 1627, 1274, 1058. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.24 (3H, т,

J = 7.1, CH₃); 4.22 (2H, к, *J* = 7.1, CH₂O); 4.41 (2H, с, CH₂); 7.29 (1H, д, *J* = 8.9, H-3 нафталин); 7.51 (1H, д. д, *J* = 9.1, *J* = 2.3, H-7 нафталин); 7.73 (1H, д, *J* = 8.9, H-4 нафталин); 8.01 (1H, *J* = 9.1, H-8 нафталин); 8.05 (1H, д, *J* = 2.3, H-5 нафталин); 8.50 (1H, с, H-2); 8.74 (1H, д, *J* = 2.1) и 8.93 (1H, д, *J* = 2.1, H-5,7); 10.27 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.9 (CH₃); 24.6 (CH₂); 60.0 (CH₂O); 102.1; 116.1; 116.8; 119.9 (CH); 124.5; 125.6 (CH); 128.6 (CH); 130.0 (CH); 130.1; 130.8 (CH); 131.9; 134.8 (C-7); 146.2; 147.6 (C-2); 153.9; 155.2 (C-5); 162.1 (C=O). Найдено, %: С 56.30; Н 3.83; N 9.75. C₂₀H₁₆BrN₃O₃. Вычислено, %: С 56.35; Н 3.78; N 9.86.

Этил-6-[(2-гидроксинафталин-1-ил)метил]-7-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (4f) получают по методике синтеза соединения **4d** из 155 мг (1.0 ммоль) пиразола **2d** и 286 мг (1.0 ммоль) 1*H*-бензо[*f*]хромен-2-ил(фенил)метанона (**1f**). Время реакции 15 ч. Выход 245 мг (58%), бесцветные кристаллы, т. пл. 270–272 °С. ИК спектр, ν, см^{–1}: 3182, 3057 (OH), 1699 (C=O), 1529, 1246, 1056, 810. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.30 (3H, т, *J* = 7.1, CH₃); 4.37 (2H, к, *J* = 7.1, CH₂O); 4.41 (2H, с, CH₂); 7.09–7.13 (2H, м, H Ar); 7.19–7.23 (2H, м, H Ar); 7.35 (1H, д, *J* = 8.7, H Ar); 7.62–7.66 (1H, м, H Ar); 7.70–7.82 (5H, м, H Ar); 8.55 (1H, с, H-2); 8.75 (1H, с, H-5); 9.63 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.6 (CH₃); 24.2 (CH₂); 60.6 (CH₂O); 102.8; 116.7; 118.2 (CH); 122.2 (CH); 122.4; 122.8 (CH); 126.5 (CH); 128.9 (2C); 129.1 (2C); 129.2 (2CH); 130.2 (2CH); 131.3 (CH); 132.9; 146.0; 146.4; 147.3 (C-2); 152.6; 155.4 (C-5); 162.9 (C=O). Найдено, %: С 73.79; Н 4.95; N 9.83. C₂₆H₂₁N₃O₃. Вычислено, %: С 73.74; Н 5.00; N 9.92.

Этил-13а-(трифторметил)-4,13а-дигидро-6*H*-бензо[5,6]хромено[3,2-*e*]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (4g) получают по методике синтеза соединения **4d** из 155 мг (1.0 ммоль) пиразола **2d** и 278 мг (1.0 ммоль) хромона **1а**. Время реакции 15 ч. Выход 295 мг (71%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 249–250 °С (EtOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): таутомер **A**: 1.21 (3H, т, *J* = 7.1, CH₃); 4.20 (2H, к, *J* = 7.1, CH₂O); 4.64 (2H, с, CH₂); 7.17 (1H, д, *J* = 8.9, H Ar); 7.27–7.31 (1H, м, H Ar); 7.42–7.46 (1H, м, H Ar); 7.78 (1H, д, *J* = 8.5, H Ar); 7.82 (1H, д, *J* = 8.7, H Ar); 7.89 (1H, д, *J* = 8.5, H Ar); 8.19 (1H, с, H Ar); 8.68 (1H, с, H Ar); 10.05 (1H, с, OH); таутомер **B**: 1.25 (3H, т, *J* = 7.1, CH₃); 3.76 (1H, д, *J* = 18.5, 6-CH₂); 4.21 (2H, к, *J* = 7.1, CH₂); 4.27 (1H, д, *J* = 18.5, 6-CH₂); 7.16 (1H, д, *J* = 8.9, H-12); 7.22 (1H, д, *J* = 5.0, H-5); 7.40–7.44 (1H, м) и 7.54–7.58 (1H, м, H-8,9); 7.77 (1H, д, *J* = 8.9, H Ar); 7.85 (1H, д, *J* = 8.2, H Ar); 7.89 (1H, д, *J* = 8.5, H Ar); 7.97 (1H, с, H-2); 10.19 (1H, д, *J* = 5.0, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (*J*, Гц): таутомер **A**: 14.8 (CH₃); 24.1 (CH₂); 60.4 (CH₂O); 103.4; 114.3; 118.6 (CH); 122.7 (CH); 123.3 (CH); 123.8; 127.6 (CH); 128.8; 129.2 (CH); 130.0 (CH); 131.0 (к, ²J_{CF} = 34.5, CCF₃); 133.7; 146.9; 147.4 (C-2); 154.2; 155.9 (C-5); 161.8 (C=O) (квартетный сигнал атома углерода группы CF₃ зафиксировать не удается из-за его низкой интенсивности); таутомер **B**: 15.0 (CH₃); 24.0 (C-6); 60.2 (CH₂O); 84.6 (к, ²J_{CF} = 34.3, C-13а); 94.2; 94.8; 114.2; 118.3 (CH); 122.9 (CH); 123.4 (к, ¹J_{CF} = 292.7,

CF₃); 125.0 (CH); 127.2 (CH); 127.5 (CH); 129.0 (CH); 129.1 (CH); 129.7; 131.7; 142.0; 142.5 (C-2); 148.7; 162.6 (C=O). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: таутомер **A** (22%): –60.0 (с, CF₃); таутомер **B** (78%): –75.5 (с, CF₃). Найдено, %: С 60.65; Н 3.94; N 10.01. C₂₁H₁₆F₃N₃O₃. Вычислено, %: С 60.72; Н 3.88; N 10.12.

Этил-9-(адамantan-1-ил)-13а-(трифторметил)-4,13а-дигидро-6H-бензо[5,6]хромено[3,2-е]пиразоло-[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (4h) получают по методике синтеза соединения **4d** из 155 мг (1.0 ммоль) пиразола **2d** и 412 мг (1.0 ммоль) 1-[8-(адамantan-1-ил)-1H-бензо[*f*]хромен-2-ил]-2,2,2-трифторэтан-1-она (**1g**). Время реакции 15 ч. Выход 410 мг (75%), бесцветные кристаллы, т. пл. 289–291°C (ДМФА). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): таутомер **A**: 1.21 (3H, т, *J* = 7.1, CH₃); 1.71 (6H, уш. с, 3CH₂ Ad); 1.89 (6H, уш. с, 3CH₂ Ad); 2.03 (3H, уш. с, 3CH Ad); 4.20 (2H, к, *J* = 7.1, CH₂O); 4.61 (2H, с, CH₂); 7.16 (1H, д, *J* = 8.9, H Ar); 7.51 (1H, д, *J* = 8.9, H Ar); 7.67 (1H, с, H Ar); 7.75 (1H, д, *J* = 8.7, H Ar); 7.80 (1H, д, *J* = 8.9, H Ar); 8.20 (1H, с, H Ar); 8.68 (1H, с, H Ar); 9.92 (1H, с, OH); таутомер **B**: 1.25 (3H, т, *J* = 7.1, CH₃); 1.71 (6H, уш. с, 3CH₂ Ad); 1.89 (6H, уш. с, 3CH₂ Ad); 2.03 (3H, уш. с, 3CH Ad); 3.73 (1H, д, *J* = 18.8, 6-CH₂); 4.20–4.25 (3H, м, CH₂O, 6-CH₂); 7.11 (1H, д, *J* = 8.9, H-12); 7.21 (1H, д, *J* = 4.8, H-5); 7.63 (1H, д, *J* = 8.9, H Ar); 7.70 (1H, с, H-10); 7.74 (1H, д, *J* = 8.7, H Ar); 7.82 (1H, д, *J* = 8.9, H Ar); 7.96 (1H, с, H-2); 10.17 (1H, д, *J* = 4.8, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (*J*, Гц): таутомер **A**: 14.8 (CH₃); 24.0 (CH₂); 28.8 (3CH Ad); 36.0 (C Ad); 36.7 (3CH₂ Ad); 43.0 (3CH₂ Ad); 60.4 (CH₂O); 103.4; 114.0; 118.4 (CH); 122.5 (CH); 123.9; 124.1 (CH); 128.8; 129.1 (CH); 130.0 (CH); 131.0 (к, ²*J*_{CF} = 34.5, CCF₃); 131.9; 145.6; 146.9; 147.4 (C-2); 153.6; 156.0 (C-5); 161.8 (C=O) (квартетный сигнал атома углерода группы CF₃ зафиксировать не удается из-за его низкой интенсивности); таутомер **B**: 15.0 (CH₃); 24.0 (C-6); 28.8 (3CH Ad); 36.2 (C Ad); 36.7 (3CH₂ Ad); 43.0 (3CH₂ Ad); 60.1 (CH₂O); 84.6 (к, ²*J*_{CF} = 34.3, C-13a); 94.4; 94.8; 113.9; 118.0 (CH); 122.7 (CH); 123.4 (к, ¹*J*_{CF} = 293.7, CF₃); 123.8 (CH); 125.5 (CH); 127.0 (CH); 129.1 (CH); 129.8; 129.9; 142.0; 142.4 (C-2); 147.4; 148.2; 162.6 (C=O). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: таутомер **A** (19%): –60.0 (с, CF₃); таутомер **B** (81%): –75.5 (с, CF₃). Найдено, %: С 67.67; Н 5.53; N 7.55. C₃₁H₃₀F₃N₃O₃. Вычислено, %: С 67.75; Н 5.50; N 7.65.

1-{{[3-(Адамantan-1-ил)-1-метил-4-(трифторметил)-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиримидин-5-ил]метил}нафталин-2-ол (5)}. К раствору 169 мг (0.73 ммоль) пиразола **2e** и 200 мг (0.72 ммоль) хромона **1a** в 5 мл ДМФА добавляют кристаллик *p*-TsOH. Смесь кипятят в течение 12 ч, охлаждают и при перемешивании выливают в 10 мл H₂O. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из MeOH. Выход 120 мг (34%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 117–118°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3500–3150 (OH), 2904, 2850 (CH Ad), 1628, 1566, 1512, 1442, 1404, 1361, 1327, 1215, 1179, 1126, 1087, 1011, 987, 904, 810, 744, 705. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.74 (6H, уш. с, 3CH₂ Ad); 2.06 (3H, уш. с, 3CH Ad); 2.16 (6H, уш. с, 3CH₂ Ad); 3.88 (3H, с, CH₃);

4.59 (2H, с, CH₂); 7.21–7.27 (2H, м, H Ar); 7.33 (1H, д. д. д, *J* = 8.0, *J* = 6.9, *J* = 1.2, H Ar); 7.55 (1H, д, *J* = 8.5, H Ar); 7.76–7.83 (3H, м, H Ar); 10.01 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (100°C), δ, м. д. (*J*, Гц): 26.3 (CH₂); 29.0 (3CH Ad); 34.2 (CH₃); 37.0 (3CH₂ Ad); 38.5 (C Ad); 41.7 (3CH₂ Ad); 107.5; 116.2; 118.9 (CH); 122.4 (CH); 123.1 (CH); 124.3 (к, ¹*J*_{CF} = 274.6, CF₃); 127.3 (CH); 128.5; 129.1 (CH, C); 129.4 (CH); 129.6 (к, ²*J*_{CF} = 29.6, C-4); 133.9; 149.8 (C-6); 150.0; 151.3; 154.0. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: –52.4 (с, CF₃). Найдено, %: С 70.78; Н 5.70; N 8.63. C₂₉H₂₈F₃N₃O. Вычислено, %: С 70.86; Н 5.74; N 8.55.

Рентгеноструктурное исследование соединения 4g проведено на дифрактометре Agilent SuperNova с использованием микрофокусного источника рентгеновского излучения (CuKα-излучение, λ 1.54060 Å) и координатным CCD-детектором Atlas S2. Кристаллы, пригодные для PCA, получены медленным упариванием при комнатной температуре раствора соединения **4g** в EtOH. Сбор отражений, определение и уточнение параметров элементарной ячейки проведены с использованием специализированного программного пакета CrysAlisPro.¹⁸ Структура расшифрована с помощью программы SHELXT,¹⁹ уточнена с помощью программы SHELXL,²⁰ молекулярная графика и подготовка материала для публикации выполнены с использованием программного пакета OLEX2.²¹ Полный набор рентгеноструктурных данных для соединения **4g** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2038689).

Файл сопроводительных материалов, содержащий методики синтеза и спектрально-аналитические характеристики исходных соединений для получения адамантилзамещенных пиразолов **2a,b,e** и основные кристаллографические данные и параметры уточнения PCA соединения **4g**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 18-33-20249).

Список литературы

1. Cherukupalli, S.; Karpoornath, R.; Chandrasekaran, B.; Hampannavar, G. A.; Thapliyal, N.; Palakollu, V. N. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *126*, 298.
2. (a) Salem, M. A.; Helal, M. H.; Gouda, M. A.; El-Gawad, H. H. A.; Shehab, M. A. M.; El-Khalafawy, A. *Synth. Commun.* **2019**, *49*, 1750. (b) Al-Azmi, A. *Curr. Org. Chem.* **2019**, *23*, 721.
3. (a) Mirza, N. R.; Rodgers, R. J.; Mathiasen, L. S. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2006**, *316*, 1291. (b) Lipka, A.; Czobor, P.; Stark, J.; Beer, B.; Kostakis, E.; Gravielle, M.; Bandyopadhyay, S.; Russek, S. J.; Gibbs, T. T.; Farb, D. H.; Skolnick, P. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2005**, *102*, 7380.
4. Kato, N.; Oka, M.; Murase, T.; Yoshida, M.; Sakairi, M.; Yamashita, S.; Yasuda, Y.; Yoshikawa, A.; Hayashi, Y.; Makino, M.; Takeda, M.; Mirenska, Y.; Kakigami, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 7221.
5. (a) Emelina, E. E.; Petrov, A. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 417. [*Журн. орган. химии* **2009**, *45*, 427.] (b) Krasovskiy, A. L.;

- Moiseev, A. M.; Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S. *Synthesis* **2002**, 901.
6. Filyakova, V. I.; Kuznetsova, O. A.; Ulomskii, E. N.; Rybalova, T. V.; Gatilov, Yu. V.; Kodess, M. I.; Rusinov, V. L.; Pashkevich, K. I. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2002**, 51, 332. [Изв. АН, Сер. хим. **2002**, 313.]
7. Shaabani, A.; Nazeri, M. T.; Afshari, R. *Mol. Diversity* **2019**, 23, 751.
8. (a) Ryabukhin, S. V.; Plaskon, A. S.; Volochnyuk, D. M.; Pipko, S. E.; Tolmachev, A. A. *Heterocycles* **2008**, 75, 583. (b) Quiroga, J.; Mejía, D.; Insuasty, B.; Abonía, R.; Noguerras, M.; Sánchez, A.; Cobo, J.; Low, J. N. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, 39, 51. (c) Zimmerman, J. R.; Myers, B. J.; Bouhall, S.; McCarthy, A.; Johntony, O.; Manpadi, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 936. (d) Santos, C. M. M.; Silva, V. L. M.; Silva, A. M. S. *Molecules* **2017**, 22, 1665/1.
9. Osipov, D. V.; Osyanin, V. A.; Klimochkin, Yu. N. In *Targets in Heterocyclic Systems: Chemistry and Properties*; Attanasi, O. A.; Merino, P.; Spinelli, D., Eds.; Società Chimica Italiana: Rome, 2018, vol. 22, p. 436.
10. Krasovskiy, A. L.; Hartulyari, A. S.; Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S. *Synthesis* **2002**, 133.
11. Goryaeva, M. V.; Burgart, Y. V.; Saloutin, V. I.; Sadchikova, E. V.; Ulomskii, E. N. *Heterocycles* **2009**, 78, 435.
12. (a) Emelina, E. E.; Petrov, A. A.; Selivanov, S. I.; Filyukov, D. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, 44, 251. [Журн. орган. химии **2008**, 44, 259.] (b) Emelina, E. E.; Petrov, A. A.; Firsov, A. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, 37, 852. [Журн. орган. химии **2001**, 37, 899.] (c) Emelina, E. E.; Petrov, A. A.; Selivanov, S. I.; Nelyubina, Y. V.; Antipin, M. Yu. *J. Fluorine Chem.* **2009**, 130, 861.
13. Bharathi, Ch.; Prabahaar, K. J.; Prasad, Ch. S.; Kumar, M. S.; Magesh, S.; Handa, V. K.; Dandala, R.; Naidu, A. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2007**, 44, 101.
14. (a) Volochnyuk, D. M.; Pushechnikov, A. O.; Krotko, D. G.; Sibgatulin, D. A.; Kovalyova, S. A.; Tolmachev, A. A. *Synthesis* **2003**, 1531. (b) Aggarwal, R.; Kumar, V.; Bansal, A.; Sanz, D.; Claramunt, R. M. *J. Fluorine Chem.* **2012**, 140, 31.
15. (a) Lukashenko, A. V.; Osyanin, V. A.; Osipov, D. V.; Klimochkin, Yu. N. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 1517. (b) Lukashenko, A. V.; Osyanin, V. A.; Osipov, D. V.; Klimochkin, Yu. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52, 711. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, 52, 711.] (c) Osyanin, V. A.; Lukashenko, A. V.; Osipov, D. V. *Russ. Chem. Rev.* **2021**, 90, 324. [Ученые химии **2021**, 90, 324.]
16. Magee, W. L.; Rao, C. B.; Glinka, J.; Hui, H.; Amick, T. J.; Fiscus, D.; Kakodkar, S.; Nair, M.; Shechter, H. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5538.
17. Selvakumar, B.; Vaidyanathan, S. P.; Madhuri, S.; Elango, K. P. *J. Chem. Res.* **2017**, 41, 221.
18. *CrysAlisPro, version 1.171.38.41*; Rigaku Oxford Diffraction, 2015.
19. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.* **2015**, A71, 3.
20. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, C71, 3.
21. Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, 42, 339.