

И. Н. Егоров^{а*}, Г. В. Зырянов^{а,б}, П. А. Слепухин^б, Т. А. Цейтлер^а,
В. Л. Русинов^а, О. Н. Чупахин^{а,б}

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 3-ФЕНИЛ-1,2,4-ТРИАЗИН-5(4*H*)-ОНА
С ПРИРОДНЫМИ СПИРТАМИ, СОДЕРЖАЩИМИ
АСИММЕТРИЧЕСКИЙ АТОМ УГЛЕРОДА
В АЦИЛИРУЮЩИХ УСЛОВИЯХ

Настоящее исследование посвящено реакциям природных хиральных спиртов, таких как борнеол, изоборнеол, холестерин и дигидрохолестерин, с 3-фенил-1,2,4-триазин-5(4*H*)-оном в присутствии ангидридов карбоновых кислот.

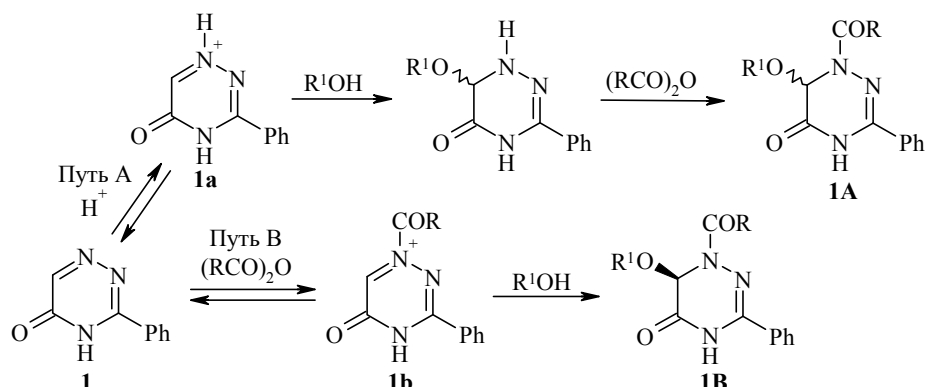
Ключевые слова: борнеол, дигидрохолестерин, 1,2,4-триазины, холестерин, реакции нуклеофильного присоединения.

Хиральные производные азинов в последнее время привлекают к себе большое внимание. Были проведены работы по синтезу борнильных производных бипиридинов [1, 2], терпиридинов [3–5], а также биспиридиламина [6] в качестве катализаторов для асимметрического синтеза. Кроме того, известны примеры проявления противовирусных свойств борнильными и изоборнильными производными азинов [7]. Представляет интерес и модификация азинов путём введения холестеринных остатков, поскольку функционализация кольца А холестеринной полициклической системы позволяет получить соединения, модифицирующие свойства клеточных мембран [8].

В данной работе нами исследовалась возможность асимметрического синтеза продуктов присоединения О-нуклеофилов к С=N связи ароматического азина [9] за счёт использования легкодоступных природных спиртов. При использовании нуклеофилов, содержащих оптически активный центр, возможно образование диастеремерно обогащённых продуктов. В литературе известен пример стереоселективного присоединения нуклеофилов по двойной связи С=N азиринов за счёт присутствия изоборнильного остатка [10]. Для 3-фенил-1,2,4-триазин-5(4*H*)-она (**1**) ранее было показано, что в реакциях с (–)-ментолом образуются продукты присоединения с диастереоселективностью *de* 20–70% в зависимости от типа используемого ангидрида [11].

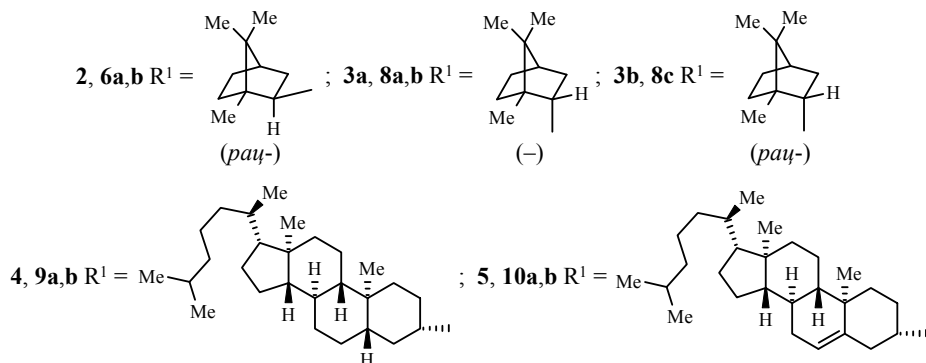
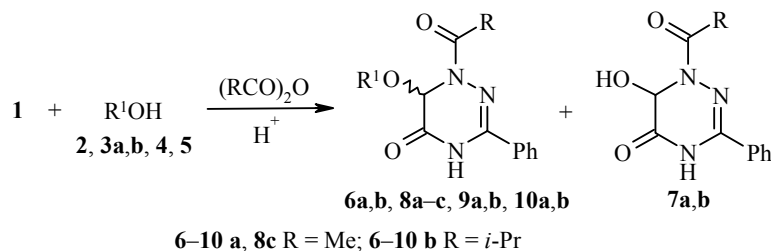
В качестве нуклеофилов в реакциях присоединения по двойной С=N связи 3-фенил-1,2,4-триазин-5(4*H*)-она (**1**) нами были выбраны легкодоступные рацемические изоборнеол (**2**), борнеол (**3b**), а также оптически чистые борнеол (**3a**), дигидрохолестерин (**4**) и холестерин (**5**). Неактивированный триазиносин **1** неактивен в отношении нуклеофилов, и для перевода его в активную азиниевую соль известны два пути – это либо проведение реакций в присутствии кислот (путь А), либо в присутствии ангидридов кислот (путь В) [12, 13], где, как предполагается, он существует либо в форме азиниевой **1a**, либо ацилазиниевой соли **1b** соответственно. Использование хирального нуклеофила в случае кислотной активации должно приводить к

смеси диастереомеров **1A**, а в случае активации ангидридами кислот, содержащими объёмные заместители, может привести к диастереомерно обогащённому продукту **1B**.



С целью получения диастереомерно обогащённых продуктов мы исследовали возможность использования в данной реакции ангидридов различных карбоновых кислот. Трудность состоит в том, что в реакции триазинона **1** с O-нуклеофилами взаимодействовать с ангидридом кислоты может как триазиновый субстрат, так и O-нуклеофил. Известно, что высокая активность ангидрида, например трифторуксусного, при комнатной температуре приводит к количественному образованию трифторацетатов борнеола [14] и холестерина [15]. Для минимизации побочных реакций нами были выбраны малоактивные ангидриды, отличающиеся только создаваемыми стерическими препятствиями для атаки нуклеофила, такие как уксусный, изомасляный и пивалевый.

Установлено, что при комнатной температуре в чистых ангидридах кислот триазинон **1** не реагирует с рассматриваемыми O-нуклеофилами, проведение реакции в смеси кислоты и её ангидрида также не дало результата. Успех был

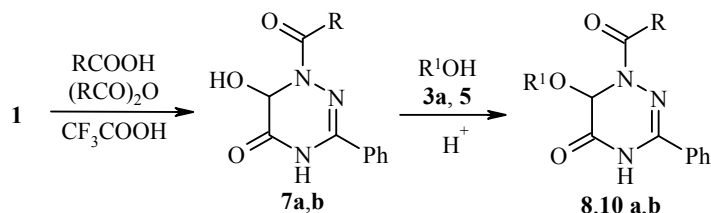


достигнут двумя путями. Во-первых, нами было обнаружено, что добавление трифторуксусной кислоты в суспензию триазинона **1** в ангидриде позволяет получить продукты присоединения O-нуклеофилов. Во-вторых, предварительное переосаждение триазинона **1** при нагревании в ангидриде кислоты с последующим добавлением нуклеофила также приводит к продуктам присоединения O-нуклеофилов.

Так, в результате взаимодействия 3-фенил-1,2,4-триазин-5(4*H*)-она (**1**) с рядом O-нуклеофилов в среде уксусного или изомасляного ангидрида в присутствии CF₃COOH при комнатной температуре были получены продукты присоединения **6–10**. Следует отметить, что в среде пивалевого ангидрида в присутствии CF₃COOH реакция не наблюдалась.

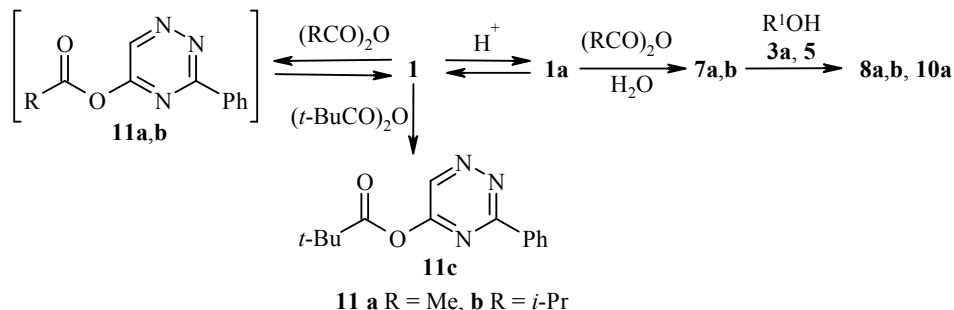
В спектрах ЯМР ¹H и ¹³C продуктов, полученных в результате присоединения хиральных O-нуклеофилов **3a**, **4**, **5** к C=N связи 3-фенил-1,2,4-триазин-5(4*H*)-она (**1**), наблюдается двойной набор сигналов, относительная интенсивность которых соответствует образованию продукта в виде смеси диастереомеров в соотношении 1:1. ВЭЖХ анализ продуктов **9–10 a,b** также показал, что они образуются в виде пар диастереомеров в соотношении 1:1. Следует отметить, что в случае соединения **6b** в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C наблюдается один набор сигналов, однако угол вращения этого соединения равен нулю, и данные РСА свидетельствуют о том, что вещество также представляет собой смесь диастереомеров в эквимолярном соотношении (молекулярная структура одного из диастереомеров представлена на рис. 1). Отсутствие стереоселективности в исследуемом ряде реакций позволяет предположить, что 3-фенил-1,2,4-триазин-5(4*H*)-он (**1**) в данном случае вступает в реакцию в виде протонной соли **1a**.

Помимо продуктов присоединения спиртов к триазиному **1** и сложных эфиров, использовавшихся в работе спиртов, во всех случаях в качестве побочного продукта были также выделены соединения **7a,b** с выходами 10–15%, являющиеся продуктами присоединения воды. Образование этих соединений можно объяснить присутствием следов воды в воздухе и растворителях в процессе выделения продуктов реакции [16]. С целью объяснить образование продуктов **7a,b** мы провели те же реакции, но без добавления O-нуклеофилов. В результате с хорошими выходами были получены соединения **7a,b**. Для проверки предположения о том, что продукты **7a,b** способны обменивать гидроксильную группу на другие O-нуклеофилы, мы исследовали их реакционную способность в отношении (–)-борнеола и холестерина. В результате были получены продукты **8a,b** и **10a,b**.



При проведении реакции между 3-фенил-1,2,4-триазин-5(4*H*)-оном (**1**) и O-нуклеофилами (предварительно при нагревании растворяют триазином **1** в ангидриде карбоновой кислоты, затем реакция продолжается при комнатной температуре) также происходит образование продуктов присоединения **8a,b**,

10a. Однако при использовании в качестве ангидрида карбоновой кислоты пивалевого ангидрида единственным продуктом реакции было соединение **11c**, являющееся результатом *O*-ацилирования. Структура полученного продукта подтверждена рентгеноструктурным анализом (рис. 2).



Можно предположить, что триазинон **1** в ангидриде карбоновой кислоты первоначально образует продукт *O*-ацилирования, который в случае R = Me, *i*-Pr способен диссоциировать до исходного триазина в условиях реакции, поэтому в этих случаях соединения **11a,b** не наблюдаются. Если же R = *t*-Bu, то положение 6 триазинового кольца, вследствие стерических препятствий, становится неактивным, и в результате образуется только соединение **11c**.

Возможны два варианта объяснения отсутствия стереоселективности в реакциях образования соединений **8–10a,b**. Во-первых, это протекание реакции через промежуточное образование азиниевой соли **1a**, не создающей достаточных стерических препятствий при взаимодействии с хиральными нуклеофилами **3–5**. Во-вторых, это протекание реакции через промежуточное образование рацемических N(1)-ацилированных гидокситриазинов **7a,b**.

Таким образом, нами впервые были получены продукты присоединения холестерина, дигидрохолестерина, борнеола и изоборнеола в качестве *O*-нуклеофилов к азиновому циклу. Было показано, что присоединение упомянутых спиртов к 3-фенил-1,2,4-триазин-5(4*H*)-ону в уксусном и изомазляном ангидридах карбоновых кислот происходит недиастереоселективно.

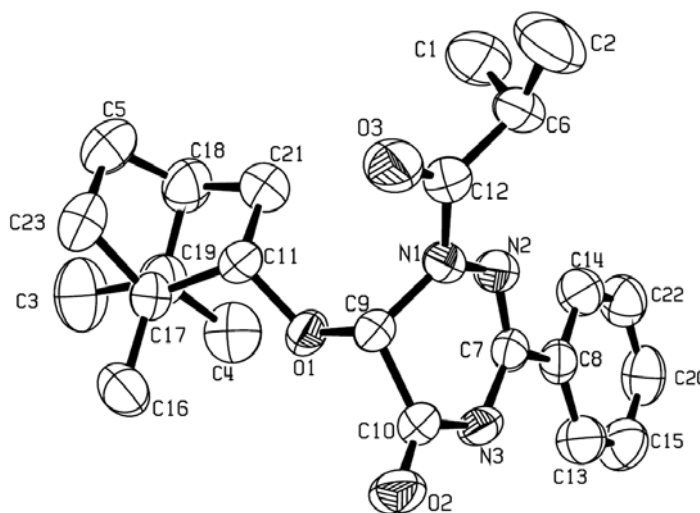


Рис. 1. Общий вид соединения **6b** в тепловых эллипсоидах с 50% вероятностью

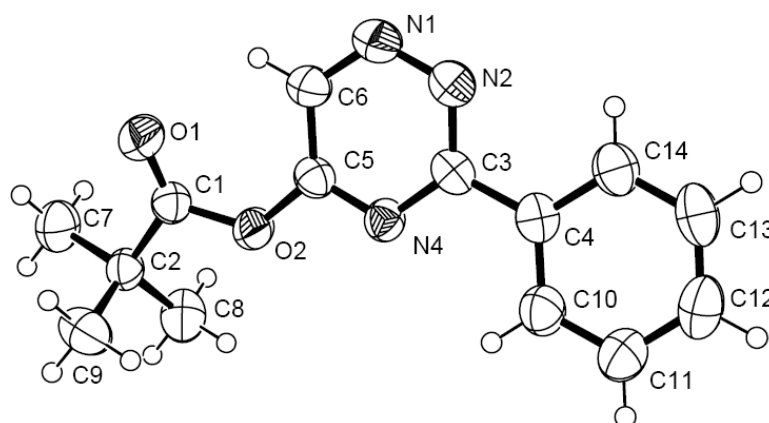


Рис. 2. Общий вид соединения **11c** в тепловых эллипсоидах с 50% вероятностью

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX-400 (400 и 100 МГц соответственно), внутренний стандарт ТМС. УФ спектры записаны на спектрометре PerkinElmer Lambda 45 в 2-пропанол. Масс-спектры записаны на масс-спектрометре Bruker Daltonics MicrOTOF-Q II, ионизация ESI. Оптическое вращение определено на поляриметре PerkinElmer. Температуры плавления определены на плавильном столике Voetius. ВЭЖХ анализ соединений **9–10a,b** выполнен на хроматографе Knauer Smartline-1100 с использованием колонки Reprosil 100 (250 × 4.6 мм). Для ТСХ анализа применяли пластины Merck silica gel 60F254 с визуализацией в УФ свете. Колоночная хроматография проведена с использованием силикагеля Merck Silica gel 60, элюент EtOAc–CH₂Cl₂, 1:1. В работе использованы коммерчески доступные исходные материалы, 3-фенил-1,2,4-триазин-3(2*H*)-он (**1**) синтезирован по известной методике [17].

Рентгеноструктурный анализ проведён на дифрактометре Oxford Diffraction Xcalibur S CCD с использованием программного обеспечения CrysAlisPro [18]. Структура определена прямыми методами с помощью программного обеспечения SHELXS-97 и уточнена с помощью полноматричного МНК на F^2 с SHELXL-97 [19]. Кристаллографические данные соединений **6b** и **11c** (представлены в таблице) депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 768207 и 815379).

Синтез соединений 6a,b, 8a–c, 9–10 a,b (общая методика). А. К суспензии 200 мг (1.15 ммоль) триазинона **1** и 1.73 ммоль соответствующего О-нуклеофила **2–5** в смеси 2 мл As₂O, 5 мл AcOH и 3 мл CHCl₃ добавляют 0.2 мл CF₃COOH. Полученный раствор перемешивают в течение 1 сут при комнатной температуре, после чего упаривают досуха, остаток разделяют на хроматографической колонке.

Б. Суспензию 200 мг (1.15 ммоль) триазинона **1** в 3 мл соответствующего ангидрида нагревают до растворения, затем при охлаждении к полученному раствору добавляют 1.15 ммоль О-нуклеофила. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 сут при комнатной температуре. Полученный раствор упаривают досуха в чашке Петри, остаток разделяют на хроматографической колонке.

В. Суспензию 200 мг (1.15 ммоль) триазинона **1** и 1.15 ммоль соответствующего О-нуклеофила в смеси 2 мл соответствующего ангидрида и 0.2 мл CF₃COOH перемешивают в течение 1 сут при комнатной температуре. Полученный раствор упаривают досуха, остаток разделяют на хроматографической колонке.

Г. К суспензии 200 мг (1.15 ммоль) триазинона **1** и 1.73 ммоль соответствующего О-нуклеофила в смеси 2 мл As₂O и 5 мл AcOH добавляют 0.2 мл CF₃COOH. Полученный раствор перемешивают в течение 1 сут при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из EtOH и при необходимости очищают на хроматографической колонке.

Основные кристаллографические параметры соединений **6b** и **11c**

Параметры	Соединение 6b	Соединение 11c
Брутто-формула	C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O ₃	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₂
M	397.51	257.29
Размер кристалла, мм	0.45 × 0.36 × 0.21	0.25 × 0.20 × 0.15
Температура, К	295(2)	295(2)
Сингония	Моноклинная	Моноклинная
Пространственная группа	P2 ₁ /c	P2 ₁ /c
<i>a</i> , Å	16.575(3)	5.8524(7)
<i>b</i> , Å	6.5340(9)	18.848(3)
<i>c</i> , Å	21.338(5)	12.0716(15)
β, град.	109.579(18)	97.817(10)
<i>V</i> , Å ³	2177.3(7)	1319.2(3)
<i>Z</i>	4	4
ρ _{calc} , г·см ⁻³	1.213	1.295
μ/мм ⁻¹	0.081	0.089
θ/град	2.71–26.38	2.75–26.37
Общее число отражений измеренных/независимых	9605 / 4436	5610 / 2780
<i>R</i> _{int}	0.0413	0.0208
Число наблюдаемых отражений с <i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)	1696	1915
Комплетность (для θ, град.)	99.6 % (26.38)	99.6 % (26.37)
<i>R</i> ₁ , <i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)	0.0368	0.0382
w <i>R</i> ₂ , <i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)	0.0464	0.0974
<i>R</i> ₁ , <i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)	0.1100	0.0595
w <i>R</i> ₂ , <i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)	0.0487	0.1037
Остаточная электронная плотность/e ⁻ ·Å ⁻³ , ρ _{max} /ρ _{min}	0.125 / -0.159	0.206 / -0.148

Д. К суспензии 0.7 ммоль соединения **7a,b** в 5 мл AcOH добавляют 0.7 ммоль О-нуклеофила и 0.2 мл CF₃COOH, затем смесь перемешивают в течение 1 сут при комнатной температуре. Полученный осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из спирта (соединения **10a,b**), в случаях отсутствия осадка (соединения **8a,b**) реакционную смесь упаривают, остаток разделяют на хроматографической колонке.

1-Ацетил-6-((1*S*/*R*,2*R*/*S*,4*R*/*S*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси)-3-фенил-1,6-дигидро-1,2,4-триазин-5(4*H*)-он (6a). Выход 20% (метод А), бесцветный кристаллический порошок, т. пл. 182–183 °С, *R*_f 0.8 (EtOAc–CH₂Cl₂, 1:1). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д.: 0.65 (1.5H, с) и 0.74 (4.5H, с, 2CH₃); 0.85 (1.5H, с) и 0.86 (1.5H, с, CH₃); 0.94–1.06 (2H, м, CH₂); 1.41–1.73 (4.5H, м) и 1.85–1.91 (0.5H, м, 2CH₂, CH); 2.36 (1.5H, с) и 2.38 (1.5H, с, COCH₃); 3.49–3.51 (0.5H, м) и 3.57–3.60 (0.5H, м, Н-2'); 5.85 (0.5H, с) и 5.86 (0.5H, с, Н-6); 7.42–7.50 (3H, м, Н Ph); 7.85–7.88 (2H, м, Н Ph); 11.56 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ, м. д.: 11.1; 11.4; 19.6; 19.8; 19.9; 21.0; 21.2; 33.6; 33.7; 37.9; 38.0; 44.3; 44.4; 46.2; 48.6; 48.8; 73.4; 74.9; 84.6; 86.1; 126.4; 126.5; 128.6; 130.3 (2C); 130.7 (2C); 141.0; 141.3; 161.4; 161.8; 172.7; 172.9. Найдено, *m/z*: 370.2110 [M+H]⁺. C₂₁H₂₈N₃O₃. Вычислено, *m/z*: 370.2125.

1-Изобутирил-6-((1*S*/*R*,2*R*/*S*,4*R*/*S*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси)-3-фенил-1,6-дигидро-1,2,4-триазин-5(4*H*)-он (6b). Выход 25% (метод В), бесцветный кристаллический порошок, т. пл. 204–205 °С, *R*_f 0.8 (EtOAc–CH₂Cl₂, 1:1). [α]_D²⁰ = 0 (*c* = 0.5, MeOH). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д.: 0.64–0.74 (6H, м, 2CH₃); 0.85–0.91 (3H, м, CH₃); 0.93–1.06 (2H, м, CH₂); 1.12–1.14 (3H, м) и 1.19–1.25 (3H, м, CH(CH₃)₂); 1.40–1.92 (5H, м, 2CH₂, CH); 3.46–3.61 (2H, м, Н-2', CH(CH₃)₂); 5.84 (1H, с, Н-6); 7.41–7.49 (3H, м, Н Ph); 7.84–7.86 (2H, м, Н Ph); 11.53 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ, м. д.: 12.0; 18.8; 19.3; 20.1; 20.4; 27.1; 30.6; 34.1; 38.8;

44.9; 46.7; 49.4; 75.7; 86.8; 126.9; 129.2; 130.9; 131.3; 141.7; 162.0; 179.1. Найдено, m/z : 398.2414 $[M+H]^+$. $C_{23}H_{32}N_3O_3$. Вычислено, m/z : 398.2438.

1-Ацетил-6-((1S,2S,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси)-3-фенил-1,6-дигидро-1,2,4-триазин-5(4H)-он (8a). Выход 53% (метод А), 31% (метод Б), 17% (метод Д); бесцветный кристаллический порошок, т. пл. 183–184 °С, R_f 0.65 (EtOAc–CH₂Cl₂, 1:1). $[\alpha]_D^{20} = -18.7$ ($c = 1.0$, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 0.71 (1.5H, с), 0.80–0.83 (6H, с) и 0.89 (1.5H, с, 3CH₃); 0.97–1.01 (0.5H, м), 1.05–1.22 (2.5H, м, CH₂); 1.57–1.67 (2H, м, CH₂); 1.74–1.82 (1H, м); 2.06–2.15 (0.5H, м) и 2.21–2.29 (0.5H, м, CH); 2.46 (1.5H, с) и 2.47 (1.5H, с, COCH₃); 4.06 (0.5H, д. д. д., $J = 9.6$, $J = 3.2$, $J = 1.9$) и 3.98 (0.5H, д. д. д., $J = 9.5$, $J = 3.2$, $J = 1.9$, H-2'); 6.21 (1H, с, H-6); 7.48–7.56 (3H, м, H Ph); 7.81–7.86 (2H, м, H Ph); 9.08 (0.5H, с) и 9.13 (0.5H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 13.3; 13.5; 18.9 (2C); 19.6; 19.7; 21.5; 21.7; 26.3; 28.0; 36.0; 36.1; 44.9; 45.0; 47.5; 47.7; 49.3; 49.6; 74.9; 76.1; 84.5; 86.5; 125.9; 129.0; 130.2; 131.1; 139.6; 139.7; 162.8; 163.1; 173.7; 173.9. Найдено, m/z : 370.2115 $[M+H]^+$. $C_{21}H_{28}N_3O_3$. Вычислено, m/z : 370.2125.

1-Изобутирил-6-((1S,2S,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси)-3-фенил-1,6-дигидро-1,2,4-триазин-5(4H)-он (8b). Выход 8% (метод Б), 17% (метод В), 13% (метод Д); бесцветный кристаллический порошок, т. пл. 158 °С, R_f 0.8 (EtOAc–CH₂Cl₂, 1:1). $[\alpha]_D^{20} = -14.9$ ($c = 1.0$, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 0.69–1.31 (17H, м, 3CH₃, CH₂, CH(CH₃)₂); 1.55–1.67 (2H, м, CH₂); 1.75–1.82 (2H, м, CH₂); 2.04–2.13 (0.5H, м, CH); 2.20–2.28 (0.5H, м, CH); 3.60–3.69 (1H, м, CH(CH₃)₂); 3.92–3.96 (0.5H, м) и 4.07–4.10 (0.5H, м, H-2'); 6.19 (0.5H, с) и 6.22 (0.5H, с, H-6); 7.48–7.55 (3H, м, H Ph); 7.87–7.91 (2H, м, H Ph); 9.93 (0.5H, с) и 9.99 (0.5H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 13.3; 13.5; 18.5; 18.8 (2C); 18.9; 19.1; 19.6; 26.2; 28.0 (2C); 30.9; 31.0; 35.7; 36.3; 44.9; 45.0; 47.5; 47.6; 49.1; 49.6; 74.8; 76.4; 77.0; 77.3; 83.7; 86.6; 125.8; 129.0; 130.4; 131.0; 139.1; 139.4; 162.4; 162.8; 179.8; 180.2. Найдено, m/z : 398.2434 $[M+H]^+$. $C_{23}H_{31}N_3O_3$. Вычислено, m/z : 398.2438.

1-Ацетил-6-((1S/R,2S/R,4R/S)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси)-3-фенил-1,6-дигидро-1,2,4-триазин-5(4H)-он (8c). Выход 12% (метод А), 20% (метод В); бесцветный кристаллический порошок, т. пл. 189–190 °С, R_f 0.65 (EtOAc–CH₂Cl₂, 1:1). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ , м. д.: 0.67 (1.5H, с), 0.80–0.83 (6H, с) и 0.87 (1.5H, с, 3CH₃); 0.91–0.95 (0.5H, м), 1.00–1.20 (2.5H, м), 1.56–1.67 (2H, м) и 1.72–1.79 (1H, м, 3CH₂); 2.00–2.08 (0.5H, м) и 2.16–2.24 (0.5H, м, CH); 2.36 (1.5H, с) и 2.37 (1.5H, с, COCH₃); 3.84–3.88 (0.5H, м) и 3.93–3.97 (0.5H, м, H-2'); 5.87 (1H, с, H-6); 7.42–7.50 (3H, м, H Ph); 7.88–7.91 (2H, м, H Ph); 11.61 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ , м. д.: 13.0; 13.3; 18.4; 19.3; 19.4; 21.0; 21.2; 25.7; 25.8; 27.7; 35.6; 44.1; 44.2; 46.9; 47.2; 48.7; 49.0; 74.3; 75.4; 82.5; 84.4; 126.5; 128.6; 130.2; 130.3; 130.8; 140.7; 141.0; 161.5; 161.7; 172.7; 173.0. Найдено, m/z : 370.2113 $[M+H]^+$. $C_{21}H_{28}N_3O_3$. Вычислено, m/z : 370.2125.

1-Ацетил-6-[(3S,5S,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-10,13-диметил-17-((R)-6-метилгептан-2-ил)гексадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3-илокси]-3-фенил-1,6-дигидро-1,2,4-триазин-5(4H)-он (9a). Выход 51% (метод Г), бесцветный кристаллический порошок, т. пл. 199–200 °С, R_f 0.9 (EtOAc–CH₂Cl₂, 1:1). $[\alpha]_D^{20} = +13.7$ ($c = 1.0$, CHCl₃). УФ спектр, λ_{\max} , нм: 228, 292. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 0.57–0.64 (4H, м); 0.74 (3H, с, CH₃); 0.84–0.87 (10H, м); 0.95–2.03 (20H, м); 1.42–2.03 (9H, м); 2.37 (3H, с, COCH₃); 3.49–3.59 (1H, м, H-3'); 5.92 (1H, с, H-6); 7.40–7.49 (3H, м, H Ph); 7.89–7.90 (2H, м, H Ph); 11.58 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 12.1; 12.2; 18.7; 21.2; 21.6; 22.6; 22.8; 23.8; 24.2; 28.0; 28.1; 28.3; 28.5; 28.7; 28.8; 32.0; 34.6; 35.0; 35.5 (2C); 35.8; 36.2; 36.9; 37.0; 39.5; 40.0; 42.6; 44.6; 44.9; 54.3; 56.2; 56.4; 73.5; 73.7; 77.2; 79.2; 79.4; 125.9; 129.0; 130.1; 131.1; 139.4; 139.5; 163.1 (2C); 173.7. Найдено, m/z : 610.4523 $[M+Li]^+$. $C_{38}H_{57}N_3O_3Li$. Вычислено, m/z : 610.4555.

6-[(3S,5S,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-10,13-Диметил-17-((R)-6-метилгептан-2-ил)гексадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3-илокси]-1-изобутирил-3-фенил-1,6-дигидро-1,2,4-триазин-5(4H)-он (9b). Выход 6% (метод В), бесцветный кристал-

личный порошок, т. пл. 191–192 °С, R_f 0.9 (EtOAc–CH₂Cl₂ 1:1), $[\alpha]_D^{20} = +15.4$ ($c = 0.5$, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 0.56–0.63 (4H, м); 0.74 (3H, с); 0.85–1.84 (43.5H, м); 1.92–1.97 (1H, м); 2.01–2.09 (0.5H, м); 3.59–3.74 (2H, м, СН(СН₃)₂, Н-3'); 6.27 (0.5H, с) и 6.28 (0.5H, с, Н-6); 7.47–7.54 (3H, м, Н Ph); 7.81–7.83 (2H, м, Н Ph); 8.95 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 12.1; 12.2; 18.6; 18.7; 19.1 (2C); 21.2; 22.6; 22.8 (2C); 24.2; 28.0; 28.2; 28.6; 28.7; 28.8; 31.0; 32.0; 34.7; 35.2; 35.5; 35.8; 36.2; 36.9; 37.0; 39.5; 40.0; 42.6; 44.7; 44.9; 54.3; 56.3; 56.5; 74.0; 74.1; 79.3; 79.5; 125.9; 129.0; 130.3; 131.0; 139.1; 163.1; 180.0 (2C). Найдено, m/z : 632.4743 [M+H]⁺. C₄₀H₆₂N₃O₃. Вычислено, m/z : 632.4786.

1-Ацетил-6-[(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-диметил-17-((R)-6-метилгептан-2-ил)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3-илокси]-3-фенил-1,6-дигидро-1,2,4-триазин-5(4H)-он (10a). Выход 8% (метод Б), 35% (метод В), 50% (метод Г), 44% (метод Д); бесцветный кристаллический порошок, т. пл. 182–183 °С, R_f 0.9 (EtOAc–CH₂Cl₂ 1:1), $[\alpha]_D^{20} = -6.5$ ($c = 1.0$, CHCl₃). УФ спектр, λ_{max} , нм: 229, 292. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 0.66 (3H, с, СН₃); 0.85–1.61 (34H, м); 1.78–2.03 (4.5H, м.); 2.08–2.36 (2H, м); 2.48 (1.5H, с) и 2.49 (1.5H, с, СОСН₃); 2.53–2.58 (0.5H, м); 3.60–3.71 (1H, м, Н-3'); 5.31–5.33 (0.5H, м) и 5.38–5.40 (0.5H, м, =СН); 6.28 (0.5H, с) и 6.29 (0.5H, с, Н-6); 7.47–7.54 (3H, м, Н Ph); 7.83–7.85 (2H, м, Н Ph); 9.31 (0.5H, с) и 9.38 (0.5H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 11.9; 18.7; 19.3; 21.1; 21.6; 22.6; 22.9; 23.8; 24.3; 28.0; 28.3; 28.7; 31.9 (2C); 32.0; 35.8; 36.2; 36.6; 37.0; 37.1; 39.0; 39.2; 39.5; 39.8; 42.3; 50.0; 50.1; 56.1; 56.7; 73.4; 73.7; 79.3; 79.6; 122.1; 122.4; 126.0; 129.0; 130.1; 131.2; 139.4; 140.1; 140.3; 163.1; 163.2; 173.7 (2C). Найдено, m/z : 602.4296 [M+H]⁺. C₃₈H₅₆N₃O₃. Вычислено, m/z : 602.4316.

1-Изобутирил-6-[(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-диметил-17-((R)-6-метилгептан-2-ил)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3-илокси]-3-фенил-1,6-дигидро-1,2,4-триазин-5(4H)-он (10b). Выход 28% (метод В), 60% (метод Д); бесцветный кристаллический порошок, т. пл. 209–210 °С, R_f 0.85 (EtOAc–CH₂Cl₂ 1:1), $[\alpha]_D^{20} = -4.7$ ($c = 1.0$, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 0.68 (3H, с, СН₃); 0.88–1.70 (39H, м); 1.80–2.04 (4.5H, м); 2.04–2.28 (2H, м); 2.50–2.55 (0.5H, м); 3.62–3.74 (2H, м, СН(СН₃)₂, Н-3'); 5.31–5.33 (0.5H, м) и 5.40–5.41 (0.5H, м, =СН); 6.29 (0.5H, с) и 6.31 (0.5H, с, Н-6); 7.49–7.56 (3H, м, Н Ph); 7.89–7.92 (2H, м, Н Ph); 9.85 (0.5H, с) и 9.92 (0.5H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 11.8; 18.5; 18.6; 18.7; 19.1 (2C); 19.3; 21.0; 22.6; 22.8; 23.8; 24.3; 28.0; 28.2; 28.3; 28.8; 31.0 (2C); 31.8; 31.9 (2C); 35.8; 36.2; 36.6; 37.0; 37.1; 39.1; 39.3; 39.5; 39.7; 42.3; 49.9; 50.0; 56.1; 56.7; 73.9; 74.1; 77.2; 79.5; 79.8; 122.0; 122.3; 125.9; 129.0; 130.2; 131.0; 139.1; 139.2; 140.1; 140.3; 163.1; 179.9 (2C). Найдено, m/z : 630.4632 [M+H]⁺. C₄₀H₆₀N₃O₃. Вычислено, m/z : 630.4629.

1-Ацетил-6-гидрокси-3-фенил-1,6-дигидро-1,2,4-триазин-5(4H)-он (7a). Суспензию 1.0 г (5.77 ммоль) 3-фенил-1,2,4-триазин-5(4H)-она (1) в смеси 10 мл АсОН, 3 мл Ас₂О и 0.5 мл CF₃COOH перемешивают в течение 1 сут при комнатной температуре. Триазинон 1 постепенно растворяется и через некоторое время выпадает осадок продукта. Осадок отфильтровывают, промывают небольшим количеством АсОН, эфиром и высушивают. Полученный продукт достаточно чист, но при необходимости может быть подвергнут разделению на хроматографической колонке. Выход 0.93 г (69%), бесцветный кристаллический порошок, т. пл. 185–186 °С, R_f 0.4 (EtOAc–CH₂Cl₂ 1:1). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ , м. д. (J , Гц): 2.36 (3H, с, СОСН₃); 5.92 (1H, д, $J = 6.3$, Н-6); 7.20 (1H, д, $J = 6.3$, ОН); 7.39–7.48 (3H, м, Н Ph); 7.89–7.92 (2H, м, Н Ph); 11.43 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ , м. д.: 21.2; 69.2; 126.4; 128.5; 130.4; 130.6; 140.1; 163.5; 172.3. Найдено, m/z : 232.0710 [M–H][–]. C₁₁H₁₀N₃O₃. Вычислено, m/z : 232.0728.

6-Гидрокси-1-изобутирил-3-фенил-1,6-дигидро-1,2,4-триазин-5(4H)-он (7b). Суспензию 200 мг (1.15 ммоль) 3-фенил-1,2,4-триазин-5(4H)-она (1) в смеси 3 мл изомасляной кислоты, 1 мл изомасляного ангидрида и 0.2 мл CF₃COOH перемешивают в

течение 1 сут при комнатной температуре. Полученный раствор упаривают в чашке Петри, остаток разделяют на хроматографической колонке. Выход 195 мг (65%), жёлтый кристаллический порошок, т. пл. 225–226 °С, R_f 0.4 (EtOAc–CH₂Cl₂, 1:1). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 1.17 (6H, д. д., $J = 21.9, J = 6.9$, CH(CH₃)₂); 3.52–3.62 (1H, м, $J = 7.0$, CH(CH₃)₂); 5.91 (1H, д, $J = 6.3$, H-6); 7.20 (1H, д, $J = 6.3$, OH); 7.38–7.50 (3H, м, H Ph); 7.89–7.92 (2H, м, H Ph); 11.44 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆), δ, м. д.: 18.2; 19.0; 30.0; 69.4; 126.4; 128.6; 130.5; 130.6; 140.0; 163.6; 178.2. Найдено, m/z : 260.1026 [M–H][–]. C₁₃H₁₅N₃O₃. Вычислено, m/z : 260.1041.

3-Фенил-1,2,4-триазин-5-илпивалат (11с). Суспензию 150 мг (0.87 ммоль) 3-фенил-1,2,4-триазин-5(4H)-она (**1**) нагревают в 3 мл пивалевого ангидрида до растворения, затем перемешивают в течение 1 сут при комнатной температуре. Реакционную смесь разделяют на хроматографической колонке. Выход 46%, бесцветный кристаллический порошок, т. пл. 77–78 °С, R_f 0.6 (EtOAc–CH₂Cl₂, 1:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.44 (9H, с, 3CH₃); 7.51–7.59 (3H, м, H Ph); 8.51–8.54 (2H, м, H Ph); 9.13 (1H, с, H-6). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 26.8; 39.7; 128.6; 128.8; 132.1; 133.9; 142.2; 159.1; 164.3; 174.7.

Работа выполнена при поддержке Государственного контракта Минобрнауки РФ № 14.740.11.1020.

В работе использовались результаты, полученные в Лаборатории комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов при ЦКП УрФУ.

Авторы выражают благодарность А. Н. Гришакову за помощь при выполнении ВЭЖХ анализа и И. С. Ковалёву за помощь в регистрации масс-спектров.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. E. Wright, S. A. Svejda, M.-J. Jin, M. A. Peterson, *Organometallics*, **9**, 136 (1990).
2. E. C. Constable, C. E. Housecroft, V. Jullien, M. Neuburger, I. Poleschak, S. Reymann, S. Saxer, S. Schaffner, *Polyhedron*, **26**, 5519 (2007).
3. E. C. Constable, T. Kulke, M. Neuburger, M. Zehnder, *Chem. Commun.*, 489 (1997).
4. G. Baum, E. C. Constable, D. Fenske, C. E. Housecroft, T. Kulke, M. Neuburger, M. Zehnder, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 945 (2000).
5. E. C. Constable, C. E. Housecroft, T. Kulke, C. Lazzarini, E. R. Schofield, Y. Zimmermann, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2864 (2001).
6. S. Gaillard, M. K. Elmkaddem, C. Fischmeister, C. M. Thomas, J.-L. Renaud, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 3471 (2008).
7. O. N. Chupakhin, V. N. Charushin, G. M. Petrova, M. G. Ponizovsky, V. G. Baklykov, G. Y. Dubur, E. A. Biseniex, Y. R. Uldrikis, O. U. Kiselev, V. I. Iliencko, V. G. Platonov, V. M. Guseva, US Pat. Appl. 5166348A (1992). [*Chem. Abstr.*, **115**, 183354 (1993).]
8. S. N. Kumari, G. N. Ranadive, A. K. Lala, *Biochim. Biophys. Acta*, **692**, 441 (1982).
9. И. Н. Егоров, Г. В. Зырянов, В. Л. Русинов, О. Н. Чупахин, *Успехи химии*, 1176 (2005).
10. Y. S. P. Álvares, M. J. Alves, N. G. Azoia, J. F. Bickley, T. L. Gilchrist, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1911 (2002).
11. Г. В. Зырянов, В. Л. Русинов, О. Н. Чупахин, В. П. Краснов, Г. Л. Левит, М. И. Кодесс, Т. С. Штукина, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1238 (2004).
12. V. L. Rusinov, G. V. Zyryanov, T. L. Pilitcheva, O. N. Chupakhin, H. Neunhoeffer, *J. Heterocycl. Chem.*, **34**, 1013 (1997).
13. O. N. Chupakhin, G. L. Rusinov, D. G. Beresnev, H. Neunhoeffer, *J. Heterocycl. Chem.*, **34**, 573 (1997).

14. G. E. Gream, D. Wege, M. Mular, *Aust. J. Chem.*, **27**, 567 (1974).
15. C. Portella, M. Iznaden, *Tetrahedron*, **45**, 6467 (1989).
16. R. S. Sodum, R. S. Klein, B. A. Otter, *J. Heterocycl. Chem.*, **23**, 1239 (1986).
17. V. Uchutilova, P. Fiedler, M. Prystas, J. Gut, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **36**, 1955 (1971).
18. CRYVALYSPRO and CRYVALYSRED (Version 1.171.31.8). Oxford Diffraction Ltd., Abingdon, Oxfordshire, 2007.
19. G. M. Sheldrick, SHELXS/L-97, Programs for Crystal Structure Determination, University of Göttingen, Germany, 1997; G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.*, **A46**, 467 (1990); G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).

^a Уральский федеральный университет
им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия
e-mail: i.n.egorov@gmail.com

Поступило 1.02.2012

^b Институт органического синтеза
им. И. Я. Постовского УрО РАН,
ул. С. Ковалевской, 22 / ул. Академическая, 20,
Екатеринбург 620219, Россия
e-mail: chupakhin@ios.uran.ru