

## Диастереоселективный синтез 1,2,3-триазилинов, конденсированных с пентановым и дигидропирановым циклами

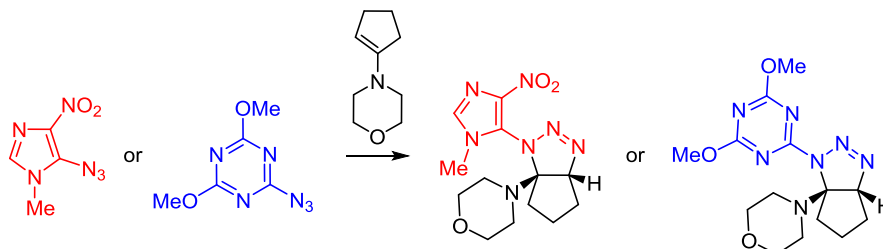
Николай А. Беляев<sup>1</sup>, Татьяна В. Березкина<sup>1</sup>, Василий А. Бакулев<sup>1\*</sup>, Олег С. Ельцов<sup>1</sup>, Герт Любек<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия; e-mail: v.a.bakulev@urfu.ru

<sup>2</sup> Отдел невропротеомики, Медицинский университет им. Парацельса, 5020 Зальцбург, Австрия; e-mail: gert.lubec@lubecclab.com

Поступило 28.08.2018

Принято 26.09.2018



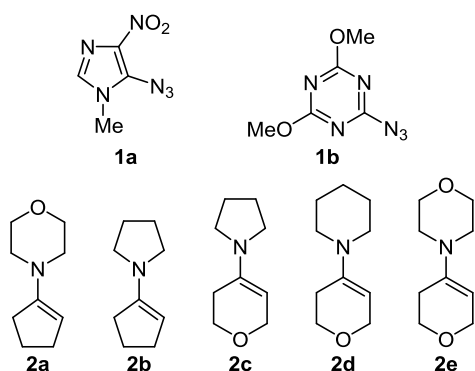
В результате исследования реакций 5-азидо-1-метил-4-нитроимидазола и 2,4,5-триметокси-1,3,5-триазина с эндоциклическими енаминами разработан диастереоселективный метод получения и синтезированы 1-гетероарилциклоалкано[1,2,3]триазилины с *цис*-расположенными заместителями у мостиковых атомов углерода. Строение полученных продуктов реакции исследовано методами спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии высокого разрешения и рентгеноструктурного анализа.

**Ключевые слова:** азид, енамин, имидазол, триазин, триазаолин.

Биологическая активность,<sup>1</sup> технически полезные свойства<sup>2</sup> и широкое использование 1,2,3-триазилинов в органическом синтезе как уникальных химических реагентов<sup>3</sup> делает их интересными объектами изучения в органической и медицинской химии и химии материалов. В сравнении с ароматическими 1,2,3-триазилами химия неароматических 1,2,3-триазилинов развита в меньшей степени.<sup>3a</sup> В частности, 1-гетероарил-5-амино-1,2,3-триазилины, конденсированные с пентановым и дигидропирановым циклами, представлены в литературе двумя статьями.<sup>3c,4</sup> Такие вещества интересны для медицинской химии в связи с увеличенной, по сравнению с моноциклическими 1,2,3-триазилилами, липофильностью, способствующей проникновению веществ через клеточную мембрану для последующего взаимодействия с мишенью. С другой стороны, производные 1,3,5-триазина и имидазола обладают противораковой, противовирусной и антибактериальной активностью.<sup>5</sup> Приведенные данные инициировали идею синтеза гибридных молекул, содержащих фрагмент 1,2,3-триазилина, конденсированного с алициклом, и фрагмент имидазола или 1,3,5-триазина.

С целью синтеза гибридных молекул, содержащих эти фрагменты, мы исследовали реакции эндоциклических енаминов с гетероароматическими азидами. Выбор этого метода обусловлен литературными данными о высокой региоселективности, мягких условиях реакции и высокой скорости циклизации енаминов под действием высокоэлектрофильных азидов.<sup>6</sup> С использованием этой реакции были разработаны методы синтеза 1,2,3-триазолов, амидинов и диаминоалкенов.<sup>3a,6a,7</sup> Реакция протекает через промежуточные триазилины, которые, однако, не были выделены в связи с быстрым превращением их в другие соединения. Поэтому выделение 1,2,3-триазилинов в чистом виде представляет собой сложную задачу.

В качестве исходных соединений для исследований были выбраны имидазол- и триазилилазиды **1a, b** и эндоциклические енамины **2a–e**, содержащие пирролидиновую, пиперидиновую, морфолиновую, циклопентановую и дигидропирановую группы (рис. 1). Мы попытались генерировать енамин **2a** в реакции циклопентанона с морфолином для того, чтобы использовать его *in situ* в реакции с азидом **1a** для синтеза конден-

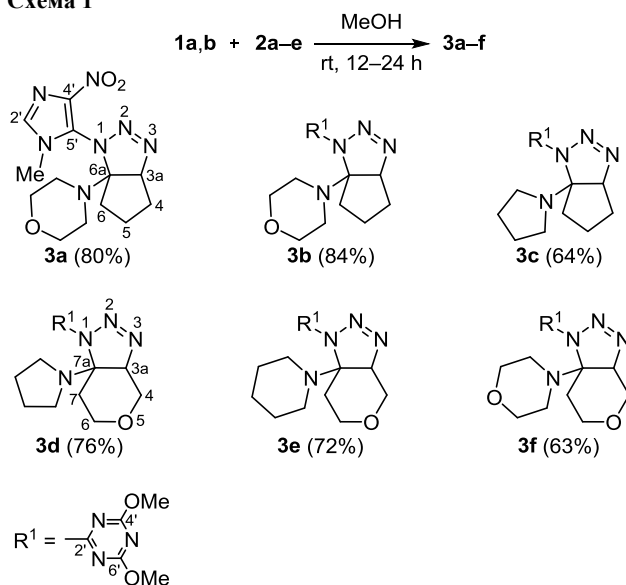
Рисунок 1. Структуры исходных азидов **1** и енаминов **2**.

сированного триазиолина **3a**. На основании данных о высокой скорости реакции енаминов с азидами<sup>8</sup> мы предполагали, что триазиолин **3a** будет быстро образовываться и выпадать в осадок из реакционной смеси при низких температурах при использовании минимального количества растворителя. Однако, в отличие от енаминов с 6- и 7-членными циклами, которые были успешно генерированы<sup>6a</sup> и использованы в реакциях циклоприсоединения с высокоэлектрофильными азидами с целью получения *N*-гетероариламидинов,<sup>6a,7</sup> все наши эксперименты были неудачными.

Вместо ожидаемого триазиолина **3a** была получена трудноразделимая смесь нескольких веществ. Мы обнаружили, что азид **1a** медленно (в течение 12 ч) реагирует со свежеперегранным енамином **2a** в метаноле при 25 °С с образованием стабильного кристаллического триазиолина **3a** с выходом 80%. Понижение температуры до 0 °С значительно увеличивает время реакции (120 ч) и снижает выход продукта до 60%. Замена растворителя на этанол, 1,4-диоксан или толуол также снижает выход соединения **3a**. Таким образом, оптимальными условиями являются использование свежеперегранныго енамина и метанола в качестве растворителя при температуре реакции 25 °С. Азид **1b** также реагирует с енамином **2a** в оптимальных условиях с образованием триазиолина **3b** с выходом 84%. Реакции этого азида с енаминами **2b–e** приводят к селективному образованию по одному из возможных региоизомеров триазиолинов **3c–f** с более низкими выходами (63–76%) (схема 1).

Триазиолины **3a–f** представляют собой новые гетероциклические системы циклопента- и тетрагидропирано-[*d*][1,2,3]триазиолинов, содержащие два хиральных центра – мостиковые атомы углерода. Они являются бесцветными или желтыми кристаллами с температурами плавления 125–172 °С. Их строение согласуется с данными спектров ЯМР, масс-спектров с ионизацией электронным ударом и масс-спектрами высокого разрешения. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H триазиолинов **3a–c**, е сигналы протонов при атоме С-3а наблюдаются в области 4.43–5.18 м. д. в виде двух дублетов с разными константами. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H триазиолинов **3d,f** сигналы протонов при атоме С-3а проявляются в виде триплетов. В результате анализа спектров ЯМР <sup>1</sup>H соединений **3d,f**, зарегистрированных на спектрометре

Схема 1

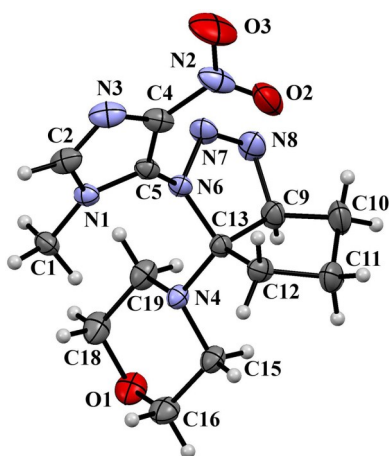


с частотой 600 МГц, включая двумерную гомоядерную корреляцию <sup>1</sup>H–<sup>1</sup>H COSY, были выявлены химические сдвиги спин-спиновых партнеров для мостикового атома водорода 3a-CH в тетрагидропирановом цикле (группа 4-CH<sub>2</sub>) при 3.32 и 4.18 м. д. (соединение **3d**) и 3.75 и 4.08 м. д. (соединение **3e**). Следует также отметить, что в соединении **3e** для каждого из четырех протонов двух других метиленовых групп пиранового фрагмента, сигналы которых проявляются при 3.89–3.95, 3.34–3.44, 2.24–2.34 м. д., выявлены взаимодействия со всеми тремя соседними атомами Н при С-6 и С-7.

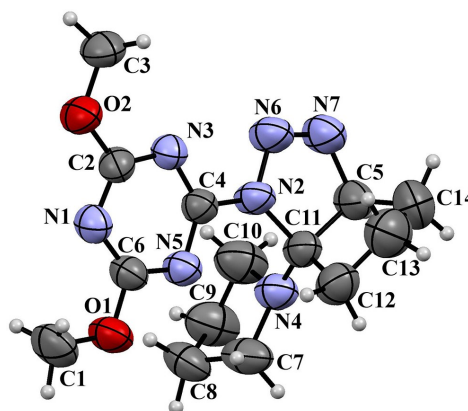
Характеристичными в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C являются сигналы в области 81.6–92.8 (С-3а) и 77.3–89.8 м. д. (С-6а/7а). Отнесение сигналов атомов углерода в спектрах было сделано на основании 2D экспериментов <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HSQC и HMBC соединений **3c–e**, в которых наблюдаются кросс-пики сигналов протонов 3a-CH и сигналов углеродов мостиковых атомов. Углеродные спектры соединений **3c–e** содержат по одному набору сигналов, что свидетельствует об образовании одного из двух возможных диастереомеров.

Масс-спектры высокого разрешения соединений **3b,c,e,f** содержат пики молекулярных ионов. В масс-спектрах с ионизацией электронным ударом соединений **3a–f** присутствуют пики [M–N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, являющиеся характеристичными для данного класса соединений и свидетельствующие о высокой склонности соединений **3a–f** элиминировать азот. Окончательно структура триазиолинов **3** как диастереомеров с *cis*-расположением циклоаминных фрагментов и мостикового атома водорода установлена на основании данных РСА монокристаллов соединений **3a,c** (рис. 2, 3).

В принципе, превращение азидов **1** в 1,2,3-триазиолины **3** под действием енаминов **2** может протекать либо как ступенчатый двустадийный процесс, либо как согласованное образование двух новых σ-связей из π-связей азидной группы и енамина. Наблюдаемые регио- и стереоселективность реакции свидетельствуют в пользу



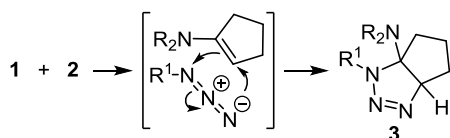
**Рисунок 2.** Молекулярная структура соединения **3a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 60% вероятностью.



**Рисунок 3.** Молекулярная структура соединения **3c** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 60% вероятностью.

перициклического (концертного) механизма реакции высокоэлектрофильных азидов **1** с эндоциклическими енаминами **2** (схема 2). Предпочтительность перициклического механизма, по сравнению со ступенчатым, была показана Хоуком с коллегами с помощью квантово-механических расчетов для реакции ароматических азидов с енаминами.<sup>8</sup>

**Схема 2**



Таким образом, в результате исследования реакции эндоциклических аминов с гетероароматическими азидами был разработан регио- и стереоселективный метод получения и синтезированы гетероциклические системы нового типа – *N*-гетероарилциклопента- и тетрагидропирано[*d*][1,2,3]триазилины. В свою очередь, наблюдаемые регио- и стереоселективность реакции свидетельствуют в пользу перициклического механизма реакции высокоэлектрофильных азидов с эндоциклическими енаминами.

#### Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре Bruker Alpha с приставкой НПВО (ZnSe) для образцов соединений в виде порошков. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C записаны на приборах Bruker Avance II (400 и 100 МГц соответственно) и Bruker Avance NEO (только спектры ЯМР <sup>1</sup>H, 600 МГц), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на приборах Shimadzu GCMS-QP2010 (ионизация ЭУ, 70 эВ). Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе Bruker Daltonics MicrOTOF-Q II (ионизация электрораспылением). Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе PerkinElmer 2400 II. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP-10.

Азиды **1a,b** получены по известным литературным методикам.<sup>6b,9</sup>

Енамины **2a–f** получены из коммерческих источников и перед использованием очищены перегонкой в вакууме.

**Синтез триазилинов 3a–f** (общая методика). К суспензии 2.0 ммоль азида **1a,b** в 5 мл метанола добавляют 2.1 ммоль соответствующего енамина **2a–e** и образовавшийся раствор перемешивают при 25 °С в течение 24 ч (12 ч для соединения **3a**). Образовавшийся осадок (в случае соединений **3a,d–f**) отфильтровывают, промывают метанолом и сушат при температуре 50 °С в сушильном шкафу. Для выделения триазилинов **3b,c** растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток суспендируют в 4 мл воды (для соединения **3b**) или 4 мл метанола (для соединения **3c**) и суспензию перемешивают в течение 1 ч. Затем осадок отфильтровывают, промывают водой (для соединения **3b**) или метанолом (для соединения **3c**) и сушат в вакуумном эксикаторе над P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> (соединение **3b**) или при 50 °С в сушильном шкафу (соединение **3c**).

**(3aS\*,6aR\*)-1-(1-Метил-4-нитро-1H-имидазол-5-ил)-6a-(морфолин-4-ил)-1,3a,4,5,6,6a-гексагидроциклопента[*d*][1,2,3]триазол (3a)**. Выход 512 мг (80%), желтые кристаллы, т. пл. 134–135 °С (с разл.). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 823, 995, 1104, 1238, 1263, 1345, 1451, 1513, 1568, 2855, 2955, 2974, 3102. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.60–1.92 (4H, м, 5,6-CH<sub>2</sub>); 2.17–2.26 (1H, м) и 2.32–2.42 (1H, м, 4-CH<sub>2</sub>); 2.48 (2H, уш. с) и 2.62 (2H, д, *J* = 10.8, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 3.57–3.70 (4H, м, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 4.02 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 5.18 (1H, д. д, *J* = 8.5, *J* = 7.3, 3a-CH); 7.76 (1H, с, H-2'). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO),  $\delta$ , м. д.: 24.6 (C-5); 32.8 (C-4); 33.7 (NCH<sub>3</sub>); 34.7 (C-6); 47.5 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 67.3 (O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 82.2 (C-6a); 92.8 (C-3a); 127.9 (C-5'); 136.0 (C-2'); 142.6 (C-4'). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 293 [M–N<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (5); 247 (27), 153 (61), 152 (100), 94 (29), 67 (60). Найдено, %: С 48.39; Н 5.74; N 30.41. C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 48.59; Н 5.96; N 30.51.

**(3aS\*,6aR\*)-1-(4,6-Диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-6a-(морфолин-4-ил)-1,3a,4,5,6,6a-гексагидроцикло-**

**пента[*d*][1,2,3]триазол (3b).** Выход 563 мг (84%), бесцветный порошок, т. пл. 125–127 °С (с разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1115, 1351, 1376, 1452, 1554, 2852, 2954. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.13–1.36 (1H, м), 1.75 (1H, д. т.,  $J = 12.7$ ,  $J = 6.2$ ) и 1.92–2.22 (3H, м, 4,5,6- $\text{CH}_2$ ); 2.57–2.80 (4H, м,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$ ); 3.10 (1H, д. д.,  $J = 13.1$ ,  $J = 5.5$ , 4,5,6- $\text{CH}_2$ ); 3.51–3.77 (4H, м,  $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ); 4.05 (6H, с,  $2\text{OCH}_3$ ); 4.68 (1H, д. д.,  $J = 9.8$ ,  $J = 2.0$ , 3a-CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 24.0 (C-5); 31.4 (C-6); 34.1 (C-4); 48.7 ( $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 55.2 ( $2\text{OCH}_3$ ); 67.4 ( $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ); 89.8 (C-6a); 90.1 (C-3a); 166.0 (C-2'); 172.5 (C-4',6'). Найдено,  $m/z$ : 336.1789  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_7\text{O}_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 336.1779. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 335  $[\text{M}]^+$  (4), 307 (3), 222 (48), 194 (56), 153 (100), 152 (73), 72 (25), 67 (21). Найдено, %: C 50.02; H 6.66; N 29.26.  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 50.14; H 6.31; N 29.24.

**(3aS\*,6aR\*)-1-(4,6-Диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-ба-(пирролидин-1-ил)-1,3a,4,5,6,6a-гексагидроциклопента[*d*][1,2,3]триазол (3c).** Выход 408 мг (64%), бесцветный порошок, т. пл. 141–144 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1280, 1447, 1503, 2867, 2953. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.18–1.37 (1H, м, 4,5,6- $\text{CH}_2$ ); 1.58–1.82 (5H, м, 4,5,6- $\text{CH}_2$ ,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$ ); 1.92–2.05 (1H, м) и 2.05–2.23 (2H, м, 4,5,6- $\text{CH}_2$ ); 2.50–2.67 (2H, м,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 2.97–3.15 (3H, м, 4,5,6- $\text{CH}_2$ ,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 4.04 (6H, с,  $2\text{OCH}_3$ ); 4.68 (1H, д. д.,  $J = 9.9$ ,  $J = 2.1$ , 3a-CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 24.2 (C-5); 24.5 ( $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$ ); 31.6 (C-6); 35.6 (C-4); 47.5 ( $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 55.1 ( $2\text{OCH}_3$ ); 88.6 (C-6a); 89.4 (C-3a); 165.9 (C-2'); 172.5 (C-4',6'). Найдено,  $m/z$ : 320.1829  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_7\text{O}_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 320.1829. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 291  $[\text{M}-28]^+$  (4), 222 (15), 194 (24), 137 (92), 136 (100), 70 (15). Найдено, %: C 52.30; H 6.29; N 30.86.  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 52.65; H 6.63; N 30.70.

**(3aS\*,7aS\*)-1-(Диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-7a-(пирролидин-1-ил)-1,3a,4,6,7,7a-гексагидропирано-[3,4-*d*][1,2,3]триазол (3d).** Выход 509 мг (76%), бесцветный порошок, т. пл. 142–145 °С (с разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1348, 1441, 1553, 2810, 2852, 2947. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.60–1.77 (4H, м,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$ ); 2.41 (1H, д. д. д.,  $J = 14.5$ ,  $J = 12.2$ ,  $J = 6.5$ , 7- $\text{CH}_2$ ); 2.47–2.49 (2H, м) и 2.82–2.90 (2H, м,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 3.32 (1H, д. д.,  $J = 12.4$ ,  $J = 5.8$ , 4- $\text{CH}_2$ ); 3.34–3.40 (1H, м, 6- $\text{CH}_2$ ); 3.42–3.51 (1H, м, 7- $\text{CH}_2$ ); 3.88–3.96 (1H, м, 6- $\text{CH}_2$ ); 4.06 (6H, с,  $2\text{OCH}_3$ ); 4.18 (1H, д. д.,  $J = 12.4$ ,  $J = 5.7$ , 4- $\text{CH}_2$ ); 4.43 (1H, т.,  $J = 5.7$ , 3a-CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 23.7 ( $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$ ); 27.3 (7- $\text{CH}_2$ ); 46.2 ( $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 55.21 ( $2\text{OCH}_3$ ); 62.8 (6- $\text{CH}_2$ ); 64.1 (6- $\text{CH}_2$ ); 77.8 (C-7a); 81.6 (C-3a); 167.0 (C-2'); 172.5 (C-4',6'). Найдено,  $m/z$ : 336.1785  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_7\text{O}_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 336.1779. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 307  $[\text{M}-\text{N}_2]^+$  (6), 238 (22), 223 (16), 153 (63), 152 (100), 124 (47), 70 (53). Найдено, %: C 50.50; H 6.42; N 29.57.  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 50.14; H 6.31; N 29.24.

**(3aS\*,7aS\*)-1-(4,6-Диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-7a-(пиперидин-1-ил)-1,3a,4,6,7,7a-гексагидропирано-[3,4-*d*][1,2,3]триазол (3e).** Выход 503 мг (72%), бесцветный порошок, т. пл. 170–172 °С (с разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1273, 1379, 1451, 1554, 2844, 2945. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$

(600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.38–1.45 (2H, м) и 1.45–1.57 (4H, м,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ); 2.24–2.34 (1H, м, 7- $\text{CH}_2$ ); 2.40–2.49 (2H, м) и 2.62 (2H, т.,  $J = 7.9$ ,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 3.34–3.44 (2H, м, 6,7- $\text{CH}_2$ ); 3.74 (1H, д. д.,  $J = 12.5$ ,  $J = 3.6$ , 4- $\text{CH}_2$ ); 3.89–3.95 (1H, м, 6- $\text{CH}_2$ ); 4.06 (6H, с,  $2\text{OCH}_3$ ); 4.08 (1H, д. д.,  $J = 12.5$ ,  $J = 4.7$ , 4- $\text{CH}_2$ ); 4.43 (1H, д. д.,  $J = 4.7$ ,  $J = 3.6$ , 3a-CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 24.5 ( $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ); 25.0 (7- $\text{CH}_2$ ); 26.6 ( $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$ ); 47.2 ( $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 55.2 ( $2\text{OCH}_3$ ); 62.0 (4- $\text{CH}_2$ ); 62.1 (6- $\text{CH}_2$ ); 78.0 (C-7a); 84.3 (C-3a); 166.7 (C-2'); 172.4 (C-4',6'). Найдено,  $m/z$ : 350.1940  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_7\text{O}_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 350.1934. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 321  $[\text{M}-\text{N}_2]^+$  (5), 238 (40), 223 (30), 167 (54), 166 (88), 138 (38), 122 (23), 98 (58), 84 (100), 72 (63). Найдено, %: C 51.75; H 6.97; N 28.44.  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 51.56; H 6.64; N 28.06.

**(3aS\*,7aS\*)-1-(4,6-Диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-7a-(морфолин-4-ил)-1,3a,4,6,7,7a-гексагидропирано-[3,4-*d*][1,2,3]триазол (3f).** Выход 442 мг (63%), бесцветный порошок, т. пл. 158–161 °С (с разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1196, 1279, 1300, 1378, 1556, 2857, 2942. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.23–2.33 (1H, м, 7- $\text{CH}_2$ ); 2.50–2.61 (2H, м) и 2.61–2.71 (2H, м,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 3.33–3.45 (2H, м, 4,6,7- $\text{CH}_2$ ); 3.57–3.64 (2H, м,  $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ); 3.65–3.72 (3H, м, 4,6- $\text{CH}_2$ ,  $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ); 3.91–3.98 (1H, м, 4,6- $\text{CH}_2$ ); 4.07 (6H, с,  $2\text{OCH}_3$ ); 4.12 (1H, д. д.,  $J = 12.5$ ,  $J = 4.6$ , 4,6- $\text{CH}_2$ ); 4.46 (1H, т.,  $J = 4.6$ , 3a-CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 24.6 (7- $\text{CH}_2$ ); 46.7 ( $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 55.3 ( $2\text{OCH}_3$ ); 62.0 (4- $\text{CH}_2$ ); 62.5 (6- $\text{CH}_2$ ); 67.3 ( $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ); 77.3 (C-7a); 83.7 (C-3a); 166.6 (C-2'); 172.5 (C-4',6'). Найдено,  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  352.1731.  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_7\text{O}_4$ . Вычислено,  $m/z$ : 352.1728. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 323  $[\text{M}-28]^+$  (4), 265 (11), 238 (53), 237 (25), 223 (31), 208 (27), 195 (18), 168 (60), 140 (43), 100 (72), 72 (100). Найдено, %: C 47.75; H 5.74; N 27.81.  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 47.86; H 6.02; N 27.91.

**Рентгеноструктурные исследования соединений 3a,c** выполнены на монокристалльном дифрактометре Xcalibur 3 согласно стандартной процедуре (MoK $\alpha$ -излучение, графитовый монохроматор, 295(2) К,  $\omega$ -сканирование с шагом 1°). Структуры расшифрованы и уточнены с использованием пакета программ SHELXTL.<sup>10</sup> Расшифровка структур проведена прямым методом по программе ShelXS, уточнение структур проведено по программе ShelXL полноматричным МНК по  $F^2$  в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы водорода добавлены в рассчитанные позиции и включены в уточнение по модели "наездник". Полный набор рентгеноструктурных данных для соединений 3a,c депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 1845483 и CCDC 1845485 соответственно).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  синтезированных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант №18-13-00161).

### Список литературы

1. Lauria, A.; Delisi, R.; Mingoia, F.; Terenzi, A.; Martorana, A.; Barone, G.; Almerico, A. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3289.  
(b) Agalave, S. G.; Maujan, S. R.; Pore, V. S. *Chem.–Asian J.* **2011**, 6, 2696. (c) Keri, R. S.; Patil, S. A.; Budagumpi, S.; Nagaraja, B. M. *Chem. Biol. Drug Des.* **2015**, 86, 410.
2. (a) Lee, S.; Flood, A. H. *Top. Heterocycl. Chem.* **2012**, 28, 85.  
(b) Puguan, J. M. C.; Jadav, A. R.; Boton, L. B.; Kim, H. *Sol. Energy Mater. Sol. Cells* **2018**, 179, 409.
3. (a) Bakulev, V. A.; Beryozkina, T.; Thomas, J.; Dehaen, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 262. (b) Belskaya, N.; Subbotina, J.; Lesogorova, S. *Top. Heterocycl. Chem.* **2015**, 40, 51.  
(c) Burger, K.; Höß, E.; Sewald, N.; Geith, K. *Z. Naturforsch.* **1990**, 45b, 1695. (d) Bakulev, V. A.; Beryozkina, T. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52, 4. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, 52, 4.] (e) Beryozkina, T.; Efimov, I.; Fabian, W. M. F.; Beliaev, N.; Slepukhin, P.; Isenov, M. L.; Dehaen, W.; Lubec, G.; Eltsov, O. S.; Fan, Z.; Thomas, J.; Bakulev, V. A. *Tetrahedron* **2015**, 71, 6189.
4. Funicello, M.; Spagnolo, P.; Zanirato, P. *J. Chem. Soc., Perkin I* **1990**, 2971.
5. (a) Joshi, A. P.; Tripathi, A.; Prabhakar, C. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **2018**, 57, 816.  
(b) Mibu, N.; Yokomizo, K.; Sano, M.; Kawaguchi, Y.; Morimoto, K.; Shimomura, S.; Sato, R.; Hiraga, N.; Matsunaga, A.; Zhou, J. R.; Ohata, T.; Aki, H.; Sumoto, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2018**, 66, 830. (c) Hirose, T.; Sunazuka, T.; Noguchi, Y.; Yamaguchi, Y.; Hanaki, H.; Sharpless, K. B.; Omura, S. *Heterocycles* **2006**, 69, 55.
6. (a) Efimov, I.; Beliaev, N.; Beryozkina, T.; Slepukhin, P.; Bakulev, V. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 1949. (b) Beliaev, N. A.; Shafikov, M. Z.; Efimov, I. V.; Beryozkina, T. V.; Lubec, G.; Dehaen, W.; Bakulev, V. A. *New J. Chem.* **2018**, 42, 7049.  
(c) Efimov, I.; Bakulev, V.; Beliaev, N.; Beryozkina, T.; Knippschild, U.; Leban, J.; Zhi-Jin, F.; Eltsov, O.; Slepukhin, P.; Ezhikova, M.; Dehaen, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3684.  
(d) Dianova, L.; Berseneva, V.; Beryozkina, T.; Efimov, I.; Kosterina, M.; Eltsov, O.; Dehaen, W.; Bakulev, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 6917.
7. (a) Adiche, C.; Hamadouche, M.; El Abed, D. *Heterocycles* **2016**, 92, 1614. (b) Scribner, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 4737.
8. Xie, S.; Lopez, S. A.; Ramström, O.; Yan, M.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 2958.
9. Wang, Z.; Wang, X.; Zhang, G.; Zhang, W.; Gao, Z. *Chem. Lett.* **2015**, 44, 1333.
10. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found Crystallogr.* **2008**, A64, 112.