

Новые трансформации цикла *N*-гетероарилциклопентано[*d*][1,2,3]триазиолонов в амидины 5-алкоксивалериановой кислоты

Николай А. Беляев¹, Татьяна В. Березкина¹, Герт Любек²,
Вим Дэхан³, Василий А. Бакулев^{1*}

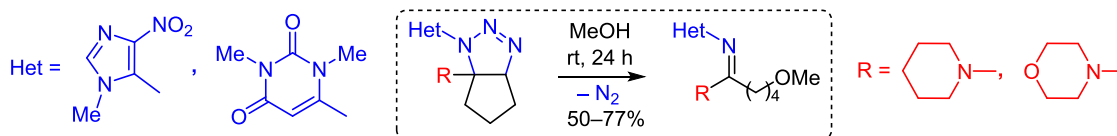
¹ Кафедра технологии органического синтеза,
Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия; e-mail: v.a.bakulev@urfu.ru

² Отдел невропротеомики, Медицинский университет им. Парацельса,
Зальцбург 5020, Австрия; e-mail: gert.lubec@lubeclab.com

³ Лаборатория молекулярного дизайна и синтеза, кафедра химии,
Лёвенский католический университет,
Левен 3001, Бельгия; e-mail: wim.dehaen@kuleuven.be

Поступило 25.09.2018

Принято 20.11.2018



Обнаружено, что при кратковременном кипячении *N*-гетероарилциклопентано[*d*][1,2,3]триазиолонов в метаноле происходит элиминирование азота, сопровождающееся раскрытием циклопентанового цикла с образованием *N*-гетероариламидинов валериановой кислоты. Амидины, содержащие пиримидин-2,4-дионовый цикл, были синтезированы одностадийным методом – реакцией 5-азидопиримидин-2,4-дионов с эндоциклическими енаминами, содержащими циклопентановый цикл, через промежуточный *N*-пиримидил-1,2,3-триазолин. Триазиолы с 1,3,5-триазиновым циклом в положении 1 при кипячении в метаноле не образуют амидинов валериановой кислоты. Было обнаружено, что *N*-(1,3,5-триазин-2-ил)циклопента[*d*][1,2,3]-триазолин, содержащий в положении 6а морфолиновый цикл, при растворении в уксусной кислоте претерпевает другой тип трансформации с образованием *N*-(1,3,5-триазин-2-ил)диаминоалкена. Приведены механизмы обнаруженных реакций.

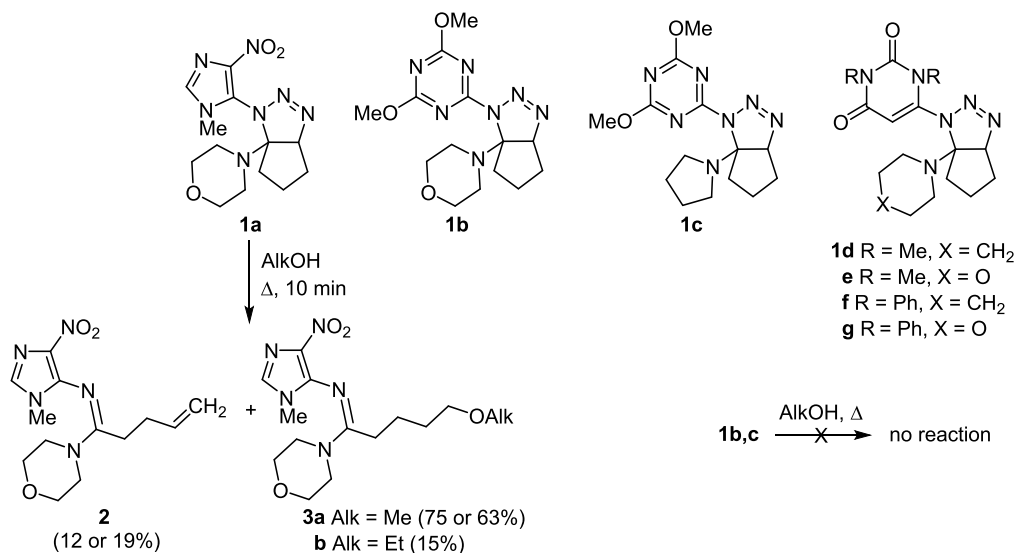
Ключевые слова: амидины, имидазолы, пиримидиндионы, триазины, триазиолы, трансформации цикла.

Трансформации цикла 5-амино-1,2,3-триазиолонов положены в основу успешной стратегии методов синтеза большого числа разнообразных гетероциклических соединений, включая 1,2,3-триазолы,^{1,2} азиридины,³ пирролы,⁴ пираноны,⁵ бензимидазолы,⁶ хиноксалины,⁷ амидины,^{5,7} 3-азадиены^{7c,8} и диаминоалкены разного типа.^{2b,9} Вместе с тем, за редким исключением,^{1a} эти соединения постулируются как нестабильные интермедиаты, что осложняет их выделение и идентификацию. Известны примеры, когда выделенные из реакционной смеси 5-аминотриазиолы не превращаются в целевые продукты.^{1a} Решение этих вопросов требует дополнительных исследований структуры и химических свойств 1,2,3-триазиолонов. Следует отметить, что исследования трансформаций триазиолонов, которые были выделены и идентифицированы с помощью современных методов физико-химического

анализа, немногочисленны.^{1a} Недавно нами был предложен метод синтеза 5-амино-1-гетероарил-1,2,3-триазиолонов, конденсированных с циклопентановым и тетрагидропирановым циклами; полученные вещества были идентифицированы с помощью спектров ЯМР и данных РСА.¹⁰ В настоящем сообщении мы приводим результаты исследования трансформации 1-гетероарилциклопента[*d*][1,2,3]триазиолонов в *N*-гетероарил-амидины валериановой кислоты.

В качестве исходных соединений для изучения трансформаций триазиолонов были выбраны триазиолы **1a–c**, конденсированные с циклопентановым циклом, которые синтезировали из соответствующих азидов и циклических енаминов (схема 1).¹⁰

Мы обнаружили, что кратковременное кипячение триазиолина **1a** в MeOH приводит к элиминированию азота и образованию смеси *N*-гетероариламидинов **2** и

Схема 1. Исходные 1,2,3-триазолины **1a–g** и трансформация 1,2,3-триазолина **1a** в амидины **2, 3**

3a с выходами 12 и 75% соответственно. Реакция протекала быстро, контролировалась по выделению образующегося азота и заканчивалась через 10 мин. Оба продукта реакции были легко разделены с помощью колоночной хроматографии. Замена MeOH на 1,4-диоксан привела к интенсивному осмолению реакционной смеси, из которой выделить продукты реакции не удалось. Дальнейшая оптимизация условий реакции триазолина **1a** с варьированием температуры и времени реакции не привела к увеличению выходов соединений **2** и **3a**. Использование EtOH вместо MeOH привело к снижению суммарного выхода продуктов реакции (схема 1). Хотя мы наблюдали выделение газообразного азота при нагревании триазолина **1a** в пропаноле, все наши попытки идентифицировать продукты реакции были неудачными.

Таким образом, природа спирта влияет на выход соединения **3** и на возможность осуществления превращения 1-(1-метил-4-нитро-1*H*-имидазол-5-ил)-6а-(морфолин-4-ил)-1,3а,4,5,6а-гексагидроциклопента[*d*]1,2,3-триазола (**1a**) в амидины валериановой кислоты **2**.

В отличие от соединения **1a**, нагревание триазолинов **1b, c** в MeOH не приводит к образованию амидинов **2, 3**, и выделения газообразного азота зафиксировано не было.

С целью расширения области применимости обнаруженной реакции мы предприняли попытки синтеза циклопента[*d*][1,2,3]триазолинов, содержащих пиримидиновый цикл, реакцией енаминов **4a, b** с азидами **5a, b** по методу, описанному для получения триазолинов **1a–c**.¹⁰ Однако вместо ожидаемых триазолинов **1d–g** были получены продукты их трансформации, амидины **6a–d**, с хорошими выходами. Следует отметить, что трансформация триазолинов **1d–g** в амидины **6a–d** в этом случае протекает при комнатной температуре, то есть в более мягких условиях, чем трансформация триазолина **1a** (схема 2). Интересно, что в реакции енамина **4b** с азидом **5b** образуется смесь амидина **6d** и 2-аминоциклопентанона **8** с суммарным выходом 91%. Мы предполагаем, что соединение **8** образуется в результате гидролиза из первоначально образующегося диаминоалкена **7**. Производные амидинов *N*-гетеро-

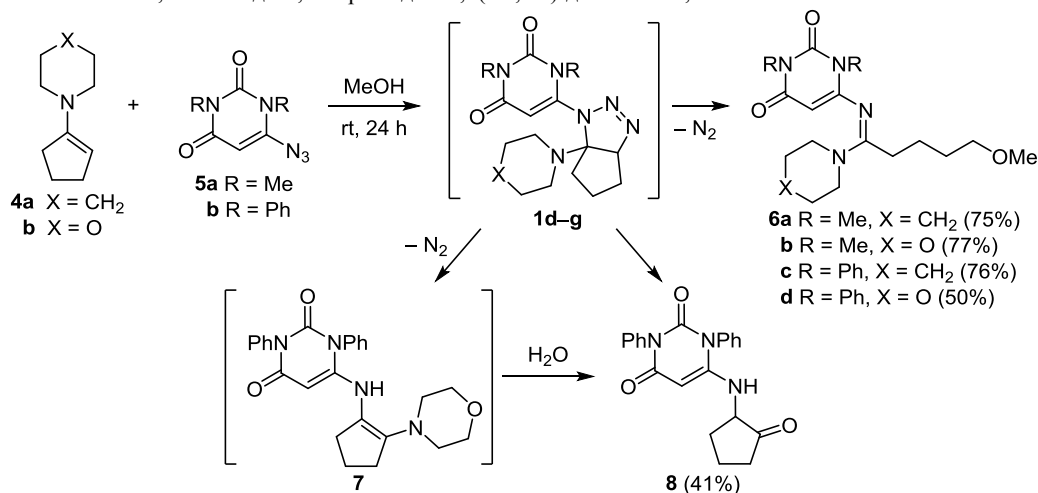
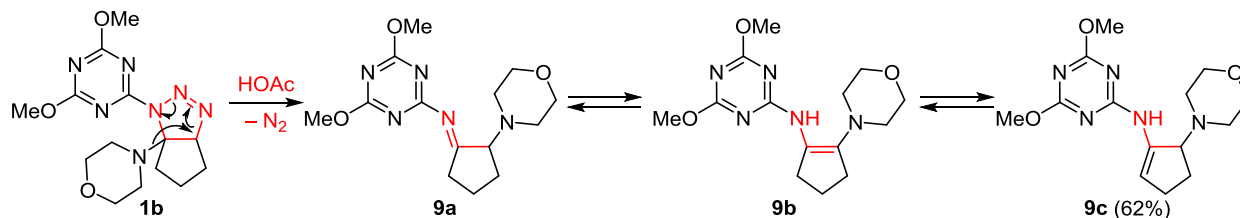
Схема 2. Реакция енаминов **4a, b** с 6-азидо-1,3-пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионами **5a, b**

Схема 3. Трансформация триазиолина **1b** в диаминоалкен **9c** в AcOH

арилвалериановой кислоты до нашего исследования в литературе описаны не были.

Нами было установлено, что триазиолины **1b,c** не трансформируются в амидины типа **3, 6** в MeOH как при комнатной температуре, так и при нагревании вплоть до температуры кипения растворителя. Мы обнаружили, однако, что триазиолин **1b** при растворении в AcOH претерпевает трансформацию, аналогичную превращению триазиолина **1d** в диаминоалкен **7**, с образованием диаминоалкена **9c** с выходом 62% (схема 3).

По аналогии с литературными данными^{9b,c} мы предполагаем механизм реакции, в котором первоначальное образование циклопентанимина **9a** происходит в результате элиминирования молекулы азота, сопровождающегося 1,2-сдвигом морфолина. Последующие таутомерные превращения через промежуточный диаминоалкен **9b** приводят к конечному продукту **9c**.

До настоящего исследования в литературе были описаны только *N*-сульфонил- и *N*-карбонилдиаминоалкены как представители этого редкого класса соединений, синтезированные реакцией сульфонил- или карбонилазидов с енаминами.^{2b,9a,11} Экспериментальные данные, представленные в этой статье, подтверждают образование промежуточных 1,2,3-триазиолинов в синтезе диаминоалкенов^{1a,9b,c} из высокоэлектрофильных азидов и енаминов.

Структуры синтезированных соединений подтверждены спектроскопией ИК и ЯМР и масс-спектрометрией, а также данными РСА монокристаллов соединений **2** и **9c** (рис. 1).

Предполагаемый механизм трансформации 1-гетероарил-1,2,3-триазиолина **1a** в амидины **2** и **3a** (схема 4) включает ретро-[3+2]-циклоприсоеди-

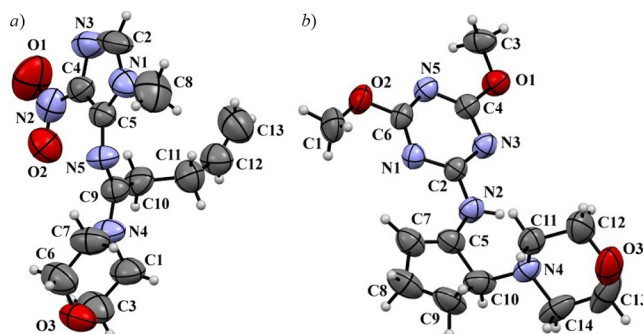
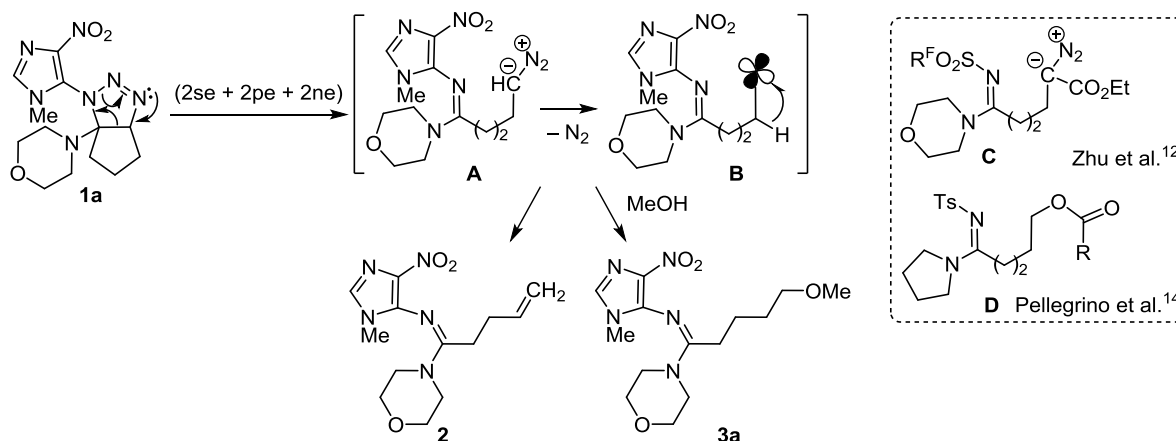


Рисунок 1. Молекулярные структуры соединений а) **2** и б) **9c** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 60% вероятностью.

нение с образованием диазосоединений **A**. Существование диазосоединений **A** подтверждают эксперименты Жу с сотр., которые синтезировали стабильное диазосоединение **C**, содержащее сложноэфирную группу в прямом сопряжении с диазогруппой, реакцией высокоэлектрофильного полифторалкилсульфонилазидов с енаминами.¹² Соединения **A** не стабилизированы и элиминируют азот с генерированием карбена **B**. В свою очередь, карбен **B** может трансформироваться с образованием либо алкена **2** в результате псевдопериперического^{13a} (гетероэлектроциклического^{13b}) сдвига атома водорода к карбеновому атому углерода, либо эфира **3a** – в результате внедрения карбена в связь O–H метанола.

MeOH, обладающий более высокой кислотностью, по-видимому, способствует образованию продукта своего взаимодействия с карбеном **B**. При проведении реакции в EtOH преимущественно образуется продукт внутримолекулярной стабилизации карбена **B** – алкен **1a**.

Схема 4. Предполагаемый механизм трансформации 1-гетероарил-1,2,3-триазиолина **1a** в амидины **2** и **3a**

Следует отметить, что Пеллегрини с сотр. синтезировали *N*-тозиламидины **D**, содержащие сложноэфирные группы, используя многокомпонентную реакцию пролина, циклопентанона, тозилазида и карбоновых кислот, в которой предполагается образование промежуточных 1,2,3-триазиолина и диазосоединения, а взаимодействие промежуточного диазосоединения с карбоновыми кислотами является заключительной стадией общего процесса.¹⁴

Таким образом, трансформации 1-гетероарил-1,2,3-триазиолинов, конденсированных с циклопентановым циклом, представляют собой новый подход к синтезу *N*-гетероариламидинов валериановой кислоты. В некоторых случаях происходит альтернативная реакция с образованием диаминоалкенов или продуктов их гидролиза. Наличие в положении 1 триазиолинового цикла высокоэлектроноакцепторного гетероароматического радикала является определяющим фактором направления трансформации циклопентано[*d*][1,2,3]-триазиолинов в амидины валериановой кислоты и диаминоалкены.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре Bruker Alpha с приставкой НПВО (ZnSe) в диапазоне 500–3500 см⁻¹. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на приборе Bruker Avance II (400 и 100 МГц соответственно) в растворах CDCl₃ или ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ¹³C сделано на основании экспериментов ¹H–¹³C HMBC и ¹H–¹³C HSQC соединений **3a**, **6a–c**, **8**. Масс-спектры записаны на приборе Shimadzu GCMS-QP2010 (ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе PerkinElmer 2400 II. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP-10. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинках Sorbfil UV-254. Для колоночной хроматографии использован силикагель 60–120 мкм.

Триазиолины **1a–c** синтезированы из соответствующих азидов¹⁵ и енаминов реакцией циклоприсоединения.¹⁰ Азиды **5a,b** получены по известным литературным методикам.¹⁶ Енамины **4a,b** приобретены из коммерческих источников и перед использованием очищены перегонкой в вакууме.

Синтез амидинов 2 и 3a,b (общая методика). Раствор 250 мг (0.78 ммоль) триазиолина **1a** в 10 мл MeOH или EtOH кипятят в течение 10 мин. Растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, элюент CHCl₃–EtOH, 100:15. Собирают фракции с *R*_f 0.33 (соединение **2**), *R*_f 0.13 (соединение **3a**) и *R*_f 0.14 (соединение **3b**). Растворители упаривают при пониженном давлении досуха.

1-Метил-*N*-[(1*Z*)-(1-морфолин-4-ил)пент-4-ен-1-илиден]-4-нитро-1*H*-имидазол-5-амин (2). Выход 43 мг (19%), желтое масло, затвердевающее при хранении в течение месяца при комнатной температуре, т. пл. 107–110 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1110, 1172, 1235, 1264, 1349,

1467, 1520, 1581, 2854, 2919, 2959. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.13 (2H, уш. с, CH₂); 2.51 (2H, уш. с, CH₂); 3.39 (3H, с, NCH₃); 3.68 (4H, уш. с, 2NCH₂ морфолин); 3.73–3.82 (4H, м, 2OCH₂ морфолин); 4.95 (1H, с, =CH₂); 4.99 (1H, д, *J* = 6.3, =CH₂); 5.46–5.64 (1H, м, =CH); 7.18 (1H, с, Н имидазол). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 29.2 (CH₂); 30.5 (NCH₃); 30.8 (CH₂); 45.4 (NCH₂ морфолин); 46.7 (NCH₂ морфолин); 66.7 (2OCH₂ морфолин); 116.7 (=CH₂); 131.9 (C-2 имидазол); 132.9 (C-5 имидазол); 135.3 (=CH); 142.2 (C-4 имидазол); 166.2 (C=N амидин). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 293 [M]⁺ (10), 247 (100), 160 (20), 153 (20), 83 (16), 55 (70). Найдено, %: С 53.57; Н 6.51; N 23.70. С₁₃H₁₉N₅O₃. Вычислено, %: С 53.23; Н 6.53; N 23.88.

***N*-[(1*Z*)-5-Метокси-1-(морфолин-4-ил)пентилиден]-1-метил-4-нитро-1*H*-имидазол-5-амин (3a)**. Выход 160 мг (63%), желтое масло. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1022, 1109, 1216, 1238, 1321, 1426, 1440, 1520, 1585, 2801, 2923, 3106. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 1.37 (4H, уш. с, 2CH₂); 2.33 (2H, уш. с, CH₂); 3.12 (3H, с, OCH₃); 3.16 (2H, уш. с, OCH₂); 3.33 (3H, с, NCH₃); 3.65 (8H, уш. с, 4CH₂ морфолин); 7.51 (1H, с, Н имидазол). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 22.9 (CH₂); 28.1 (CH₂); 28.8 (CH₂); 30.05 (NCH₃); 44.6 (NCH₂ морфолин); 46.4 (NCH₂ морфолин); 57.8 (OCH₃); 66.1 (2OCH₂ морфолин); 70.9 (OCH₂); 132.3 (C-5 имидазол); 133.0 (C-2 имидазол); 142.8 (C-4 имидазол); 166.1 (N–C=N). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 325 [M]⁺ (49), 279 (22), 153 (27), 126 (41), 71 (100). Найдено, %: С 51.66; Н 7.44; N 21.55. С₁₄H₂₃N₅O₄. Вычислено, %: С 51.68; Н 7.13; N 21.52.

***N*-[(1*Z*)-5-Этокси-1-(морфолин-4-ил)пентилиден]-1-метил-4-нитро-1*H*-имидазол-5-амин (3b)**. Выход 39 мг (15%), желтые кристаллы, т. пл. 107–110 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1065, 1109, 1203, 1252, 1267, 1348, 1448, 1517, 1586, 2919, 2939, 3097. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.10 (3H, т, *J* = 6.9, CH₃); 1.42 (4H, уш. с, 2CH₂); 2.39 (2H, уш. с, CH₂); 3.26 (2H, уш. с, OCH₂); 3.31–3.43 (5H, м, NCH₃, OCH₂); 3.64 (4H, уш. с, 2NCH₂ морфолин); 3.73 (4H, уш. с, 2OCH₂ морфолин); 7.14 (1H, с, Н имидазол). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 15.1 (CH₃); 23.7 (CH₂); 28.9 (CH₂); 29.5 (CH₂); 30.4 (NCH₃); 45.2 (NCH₂ морфолин); 45.0 (NCH₂ морфолин); 66.2 (OCH₂); 66.6 (2OCH₂ морфолин); 69.1 (OCH₂); 131.8 (C-5 имидазол); 132.8 (C-2 имидазол); 142.4 (C-4 имидазол); 167.1 (C=N амидин). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 339 [M]⁺ (49), 293 (29), 248 (18), 219 (18), 198 (17), 153 (29), 126 (47), 55 (89), 42 (100). Найдено, %: С 52.93; Н 7.16; N 20.59. С₁₅H₂₅N₅O₄. Вычислено, %: С 53.08; Н 7.42; N 20.64.

Синтез амидинов 6a–c (общая методика). Раствор 1.1 ммоль соответствующего енамина **4a,b** и 1.0 ммоль азиды **5a,b** в 6 мл MeOH перемешивают при температуре 20–25 °С в течение 24 ч. Растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, элюент CHCl₃–Me₂CO, 2:1 (соединения **6a,b**) или EtOAc–MeOH, 10:1 (соединения **6c,d**).

1,3-Диметил-6-[(1*Z*)-5-метокси-1-(пиперидин-1-ил)пентилиден]амино}-пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (6a) получают из 164 мг (1.1 ммоль) енамина **4a** и 181 мг

(1.0 ммоль) азида **5a**. Выход 252 мг (75%), бесцветное масло, R_f 0.16. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1117, 1186, 1274, 1383, 1418, 1435, 1583, 1643, 1695, 2859, 2938. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.51–1.68 (8H, м, 2CH_2 пиперидин, 2CH_2); 1.68–1.81 (2H, м, CH_2 пиперидин); 2.44–2.60 (2H, м, CH_2); 3.28 (3H, с, NCH_3); 3.31 (3H, с, OCH_3); 3.33–3.39 (5H, м, NCH_3 , OCH_2); 3.56 (4H, уш. с, 2NCH_2 пиперидин); 4.86 (1H, с, Н пириимидин). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 24.4 (CH_2 пиперидин); 24.5 (CH_2); 26.2 (2CH_2 пиперидин); 27.3 (CH_2); 27.7 (NCH_3); 29.1 (CH_2); 30.3 (NCH_3); 46.3 (2NCH_2 пиперидин); 58.6 (OCH_3); 71.6 (OCH_2); 86.3 (C-5 пириимидин); 152.9 (C=O); 157.9 (C-6 пириимидин); 161.3 (C амидин); 163.7 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 336 [$\text{M}]^+$ (20), 321 (81), 277 (27), 264 (25), 195 (20), 140 (68), 84 (100), 82 (74), 55 (77). Найдено, %: С 61.01; Н 8.53; N 16.69. $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 60.69; Н 8.39; N 16.65.

1,3-Диметил-6-{{(1Z)-5-метокси-1-морфолин-4-ил}-пентилиден}амино}-пириимидин-2,4(1H,3H)-дион (6b) получают из 165 мг (1.1 ммоль) енамина **4b** и 181 мг (1.0 ммоль) азида **5a**. Выход 260 мг (77%), бесцветное масло, R_f 0.38. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1115, 1168, 1252, 1385, 1419, 1435, 1590, 1642, 1696, 2861, 2928. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.48–1.66 (4H, м, 2CH_2); 2.43–2.57 (2H, м, CH_2); 3.25 (3H, с, NCH_3); 3.29 (3H, с, NCH_3); 3.31–3.38 (5H, м, OCH_3 , OCH_2); 3.60 (4H, уш. с, 2NCH_2 морфолин); 3.68–3.79 (4H, м, 2OCH_2 морфолин); 4.89 (1H, с, Н пириимидин). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 24.4 ($\gamma\text{-CH}_2$); 26.9 ($\alpha\text{-CH}_2$); 27.7 (NCH_3); 29.0 ($\beta\text{-CH}_2$); 30.3 (NCH_3); 45.4 (2NCH_2 морфолин); 58.6 (OCH_3); 66.7 (2OCH_2 морфолин); 71.4 ($\delta\text{-OCH}_2$); 86.7 (C-5 пириимидин); 152.7 (C=O); 157.6 (C-6 пириимидин); 161.7 (C амидин); 163.5 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 338 [$\text{M}]^+$ (13), 323 (42), 279 (17), 140 (54), 82 (100), 55 (75). Найдено, %: С 57.04; Н 8.04; N 16.63. $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 56.79; Н 7.74; N 16.56.

6-{{(1Z)-5-Метокси-1-(пиперидин-1-ил)пентилиден}амино}-1,3-дифенилпириимидин-2,4(1H,3H)-дион (6c) получают из 164 мг (1.1 ммоль) енамина **4a** и 305 мг (1.0 ммоль) азида **5b**. Выход 350 мг (76%), бесцветное масло, R_f 0.68. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1115, 1263, 1298, 1384, 1446, 1495, 1587, 1653, 1704, 2853, 2920. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.28 (4H, уш. с, CH_2 , CH_2 пиперидин); 1.47–1.72 (6H, м, CH_2 , 2CH_2 пиперидин); 2.43–2.55 (2H, м, CH_2); 3.20–3.31 (4H, м, 2NCH_2 пиперидин); 3.36 (3H, с, OCH_3); 3.42 (2H, т, $J = 5.7$, OCH_2); 5.11 (1H, с, Н пириимидин); 7.19–7.26 (2H, м, Н Ph); 7.31–7.43 (6H, м, Н Ph); 7.43–7.52 (2H, м, Н Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 24.3 (CH_2); 24.6 (2CH_2 пиперидин); 28.1 (CH_2 пиперидин); 29.2 (CH_2 пиперидин); 29.7 (CH_2 пиперидин); 46.4 (2NCH_2 пиперидин); 58.7 (OCH_3); 71.7 (OCH_2); 86.9 (CH пириимидин); 127.9 (CH Ph); 128.1 (CH Ph); 128.6 (CH Ph); 128.7 (CH Ph); 129.0 (CH Ph); 129.1 (CH Ph); 135.7 (C Ph); 137.2 (C Ph); 152.4 (C=O); 158.2 (C=O); 160.0 (C=N амидин); 163.6 (C-6 пириимидин). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 460 [$\text{M}]^+$ (10), 445 (38), 249 (100), 222 (26), 195 (17), 144 (42), 117 (80), 84 (48), 77 (67). Найдено, %: С 70.38; Н 7.00; N 12.06. $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 70.41; Н 7.00; N 12.16.

Синтез амидина 6d и 2-аминоциклопентанона 8. К раствору 305 мг (1.0 ммоль) азида **5b** в 6 мл MeOH добавляют 164 мг (1.1 ммоль) енамина **4b** и перемешивают при температуре 20–25 °С в течение 24 ч. Растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, элюент $\text{CHCl}_3\text{-Me}_2\text{CO}$, 3:1. Собирают фракции с R_f 0.36 (соединение **8**) и R_f 0.28 (соединение **6d**), растворитель упаривают при пониженном давлении. К остатку, содержащему соединение **8**, добавляют 2 мл MeOH, смесь кипятят в течение 3 мин, охлаждают. Осадок отфильтровывают, промывают MeOH, сушат при пониженном давлении и получают чистый продукт **8**.

6-{{(1Z)-5-Метокси-1-(морфолин-4-ил)пентилиден}амино}-1,3-дифенилпириимидин-2,4(1H,3H)-дион (6d) получают из 165 мг (1.1 ммоль) енамина **4b** и 305 мг (1.0 ммоль) азида **5b**. Выход 231 мг (50%), бесцветный порошок, т. пл. 152–155 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1115, 1252, 1263, 1382, 1419, 1438, 1590, 1642, 1696, 2861, 2928. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.53–1.73 (4H, м, 2CH_2); 2.44–2.55 (2H, м, CH_2); 3.25–3.34 (4H, м, 2NCH_2 морфолин); 3.36 (3H, с, OCH_3); 3.39–3.47 (6H, м, 2OCH_2 морфолин, CH_2OCH_2); 5.18 (1H, с, Н пириимидин); 7.18–7.26 (2H, м, Н Ph); 7.31–7.44 (6H, м, Н Ph); 7.44–7.52 (2H, м, Н Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 24.4 (CH_2); 27.7 (CH_2); 29.1 (CH_2); 45.6 (2NCH_2 морфолин); 58.7 (OCH_3); 66.4 (2OCH_2 морфолин); 71.5 (OCH_2); 87.5 (CH пириимидин); 128.2 (CH Ph); 128.3 (CH Ph); 128.7 (CH Ph); 128.7 (CH Ph); 129.0 (CH Ph); 129.1 (CH Ph); 135.6 (C Ph); 137.0 (C Ph); 152.2 (C=O); 157.8 (C-6 пириимидин); 160.3 (C=N амидин); 163.5 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 462 [$\text{M}]^+$ (8), 448 (9), 447 (32), 251 (100), 144 (48), 117 (57), 77 (60). Найдено, %: С 67.40; Н 6.46; N 12.10. $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 67.51; Н 6.54; N 12.11.

6-[(2-Оксоциклопентил)амино]-1,3-дифенилпириимидин-2,4(1H,3H)-дион (8). Выход 148 мг (41%), бесцветные призмы, т. пл. 275–278 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1266, 1296, 1378, 1454, 1486, 1523, 1589, 1608, 1649, 1707, 1745, 2929, 3092, 3341. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.48 (1H, д, д, $J = 12.5$, $J = 6.5$, CH_2 циклопентанон); 1.77–2.00 (1H, м, CH_2 циклопентанон); 2.00–2.23 (2H, м, CH_2 циклопентанон); 2.34–2.52 (1H, м, CH_2 циклопентанон); 2.68–2.86 (1H, м, CH_2 циклопентанон); 3.73 (1H, д, д, д, $J = 12.2$, $J = 7.9$, $J = 4.0$, HNCH_2 циклопентанон); 4.58 (1H, д, $J = 3.8$, NH); 5.11 (1H, с, Н пириимидин); 7.24–7.42 (4H, м, Н Ph); 7.42–7.51 (3H, м, Н Ph); 7.51–7.59 (2H, м, Н Ph); 7.59–7.69 (1H, м, Н Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 17.6 (CH_2 циклопентанон); 30.0 (CH_2 циклопентанон); 33.9 (CH_2 циклопентанон); 60.3 (CH циклопентанон); 76.8 (CH пириимидин); 128.4 (CH Ph); 128.7 (CH Ph); 129.1 (CH Ph); 129.2 (CH Ph); 129.4 (CH Ph); 130.3 (CH Ph); 130.4 (CH Ph); 130.5 (CH Ph); 133.0 (C Ph); 135.3 (C Ph); 151.3 (C=O); 152.6 (C-6 пириимидин); 162.9 (C=O); 212.5 (C=O циклопентанон). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 361 [$\text{M}]^+$ (75), 278 (17), 242 (16), 224 (21), 213 (27), 187 (86), 144 (100), 116 (30), 93 (34), 77 (100). Найдено, %: С 70.08; Н 5.41; N 11.50. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 69.79; Н 5.30; N 11.63.

4,6-Диметокси-N-[5-(морфолин-4-ил)циклопент-1-ен-1-ил]-1,3,5-триазин-2-амин (9c). При комнатной температуре в 0.7 мл ледяной АсОН растворяют 114 мг (0.34 ммоль) триазиолина **1b**. При этом наблюдается выделение пузырьков газа. Раствор оставляют на открытом воздухе при комнатной температуре. После испарения АсОН к остатку добавляют 2 мл EtOAc и перемешивают суспензию в течение 1 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают EtOAc и сушат при пониженном давлении. Выход 64 мг (62%), бесцветный порошок, т. пл. 125–130 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 1.68–1.83 (1H, м, СН циклопентен); 1.83–1.97 (1H, м, СН₂ циклопентен); 2.36–2.59 (6H, м, СН₂ циклопентен, 2NCH₂ морфолин); 3.58–3.79 (4H, м, 2OCH₂ морфолин); 3.79–3.91 (1H, м, NCH циклопентен); 4.00 (6H, уш. с, 2OCH₃); 6.19 (1H, д, J = 1.8, C=CH); 7.33 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 18.5 (CH₂ циклопентен); 29.4 (CH₂ циклопентен); 48.3 (2NCH₂ морфолин); 54.8 (2OCH₃); 67.3 (2OCH₂ морфолин); 70.9 (NCH циклопентен); 112.0 (=CH); 133.8 (=C–NH); 166.4 (C–NH триазин); 172.2 (C–O триазин); 173.1 (C–O триазин). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 307 [M]⁺ (53), 249 (16), 225 (34), 222 (68), 194 (100), 109 (19), 86 (26), 72 (32). Найдено, %: С 54.93; Н 6.53; N 22.51. С₁₄H₂₁N₅O₃. Вычислено, %: С 54.71; Н 6.89; N 22.79.

Рентгеноструктурное исследование соединений 2 и 9c выполнено на монокристалльном дифрактометре Xcalibur 3 согласно стандартной процедуре (MoKα-излучение, графитовый монохроматор, 295(2) К, ω-сканирование с шагом 1°). Структуры расшифрованы и уточнены с использованием пакета программ SHELXTL.¹⁷ Расшифровка структур проведена прямым методом по программе ShelXS, уточнение структур проведено по программе ShelXL полноматричным МНК по F² в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы водорода помещены в рассчитанные позиции и включены в уточнение по модели "наездник". Полный набор рентгеноструктурных данных депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 1845484 и CCDC 1845486 соответственно).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 18-03-00715).

Список литературы

- (a) Bakulev, V. A.; Beryozkina, T.; Thomas, J.; Dehaen, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 3, 262. (b) Burger, K.; Höß, E.; Sewald, N.; Geith, K.; Riede, J.; Bissinger, P. *Z. Naturforsch.* **1990**, 45b, 1695. (c) Nikonov, I. L.; Korchuk, D. S.; Kovalev, I. S.; Zyryanov, G. V.; Khasanov, A. F.; Slepukhin, P. A.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 6427.
- (a) Bakulev, V. A.; Efimov, I. V.; Belyaev, N. A.; Rozin, Yu. A.; Volkova, N. N.; El'tsov, O. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, 47, 1593. [Химия гетероцикл. соединений **2011**, 47, 1900.] (b) Efimov, I.; Bakulev, V.; Beliaev, N.; Beryozkina, T.; Knippschild, U.; Leban, J.; Zhi-Jin, F.; El'tsov, O.; Slepukhin, P.; Ezhikova, M.; Dehaen, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3684. (c) Efimov, I.; Beliaev, N.; Beryozkina, T.; Slepukhin, P.; Bakulev, V. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 1949. (d) Adiche, C.; Hamadouche, M.; El Abed, D. *Heterocycles* **2016**, 92, 1614.
- Battistini, M.; Erba, E.; Pocar, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1993**, 339.
- Pocar, D.; Roversi, E.; Trimarco, P.; Valgattari, G. *Liebigs Ann.* **1995**, 487.
- Erba, E.; Pokar, D.; Trimarco, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2001**, 1723.
- Erba, E.; Mai, G.; Pokar, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1992**, 2709.
- (a) Fusco, R.; Bianchetti, G.; Pokar, D. *Gazz. Chim. Ital.* **1961**, 933. (b) Livi, O.; Amato, E.; Biagi, G.; Ferrarini, P. L.; Primofiore, G. P. *Farmaco, Ed. Sci.* **1978**, 33, 838. (c) Nomura, Y.; Takeuchi, Y.; Tomoda, S.; Ito, M. M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, 54, 261. (d) Pocar, D.; Ripamonti, M. C.; Stradi, R.; Trimarco, P. *J. Heterocycl. Chem.* **1977**, 14, 173. (e) Xie, S.; Lopez, S. A.; Ramström, O.; Yan, M.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 2958. (f) Bertacche, V.; Contini, A.; Erba, E.; Nava, D.; Trimarco, P. *Tetrahedron* **2007**, 63, 9652. (g) Beccalli, E. M.; Contini, A.; Trimarco, P. *Tetrahedron* **2005**, 61, 4957. (h) Beccalli, E. M.; Contini, A.; Trimarco, P. *Tetrahedron* **2002**, 58, 1213. (i) Julino, M.; Lowe, P. R.; Stevens, M. F. G. *J. Chem. Res.* **2000**, 2, 74. (j) Mochul'skaya, N. N.; Nagibina, E. N.; Volchenkova, Yu. S.; Sidorova, L. P.; Charushin, V. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, 41, 1694. [*Журн. орган. химии* **2005**, 41, 1728.]
- Ito, M. M.; Monura, Y.; Takeuchi, Y.; Tomoda, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, 56, 641.
- (a) Stephen, J. F.; Marcus, E. *J. Heterocycl. Chem.* **1969**, 969. (b) Contini, A.; Erba, E. *RSC Adv.* **2012**, 2, 10652. (c) Pellegrino, S.; Contini, A.; Gelmi, M. L.; Presti, L. L.; Soave, R.; Erba, E. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 3094.
- Beliaev, N. A.; Beryozkina, T. V.; Bakulev, V. A.; Lubec, G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 984. [Химия гетероцикл. соединений **2018**, 54, 984.]
- Pocar, D.; Rossi, L. M.; Trimarco, P. *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, 16, 925.
- Xu, Y.; Wang, Y.; Zhu, S. *J. Fluorine Chem.* **2000**, 104, 195.
- (a) Birney, D. M. *Curr. Org. Chem.* **2010**, 14, 1658. (b) Bakulev, V. A. *Russ. Chem. Rev.* **1995**, 64, 99. [*Ученый химии* **1995**, 64, 107.]
- Contini, A.; Erba, E.; Pellegrino, S. *Synlett* **2012**, 1523.
- (a) 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. (b) Wang, Z.; Wang, X.; Zhang, G.; Zhang, W.; Gao, Z. *Chem. Lett.* **2015**, 44, 1333.
- (a) Bhuyan, P. J.; Borah, H. N.; Sandhu, J. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 3083. (b) Sako, M.; Ohara, S.; Hirota, K.; Kano, K.; Maki, Y.; Taylor, E. C. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6302.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found Crystallogr.* **2008**, A64, 112.