

СИНТЕЗ 2-(ТЕТРАЗОЛИЛАЦЕТИЛ)ЦИКЛОГЕКСАН-1,3-ДИОНОВ

© 2021 г. Т. С. Хлебникова^{a,*}, В. Г. Зинович^a, Ю. А. Пивень^a, А. В. Барановский^a,
Ф. А. Лахвич^a, Р. Е. Трифонов^b

^a Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси,
ул. Академика Купревича 5/2, Минск, 220141 Беларусь

^b Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),
Санкт-Петербург, 190013 Россия
*e-mail: khlebnicova@iboch.by

Поступило в Редакцию 30 июня 2021 г.
После доработки 15 июля 2021 г.
Принято к печати 17 июля 2021 г.

Предложен метод синтеза новых 2-(тетразолилацетил)циклогексан-1,3-дионов путем С-ацилирования циклогексан-1,3-дионов тетразолилуксусными кислотами в присутствии гидрохлорида 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида и N,N-диметиламинопиридина в среде ацетонитрила при комнатной температуре. Структура синтезированных соединений подтверждена методами спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C и двумерной корреляционной спектроскопии ЯМР.

Ключевые слова: 2-(тетразолилацетил)циклогексан-1,3-дионы, тетразолилуксусные кислоты, циклогексан-1,3-дионы, С-ацилирование

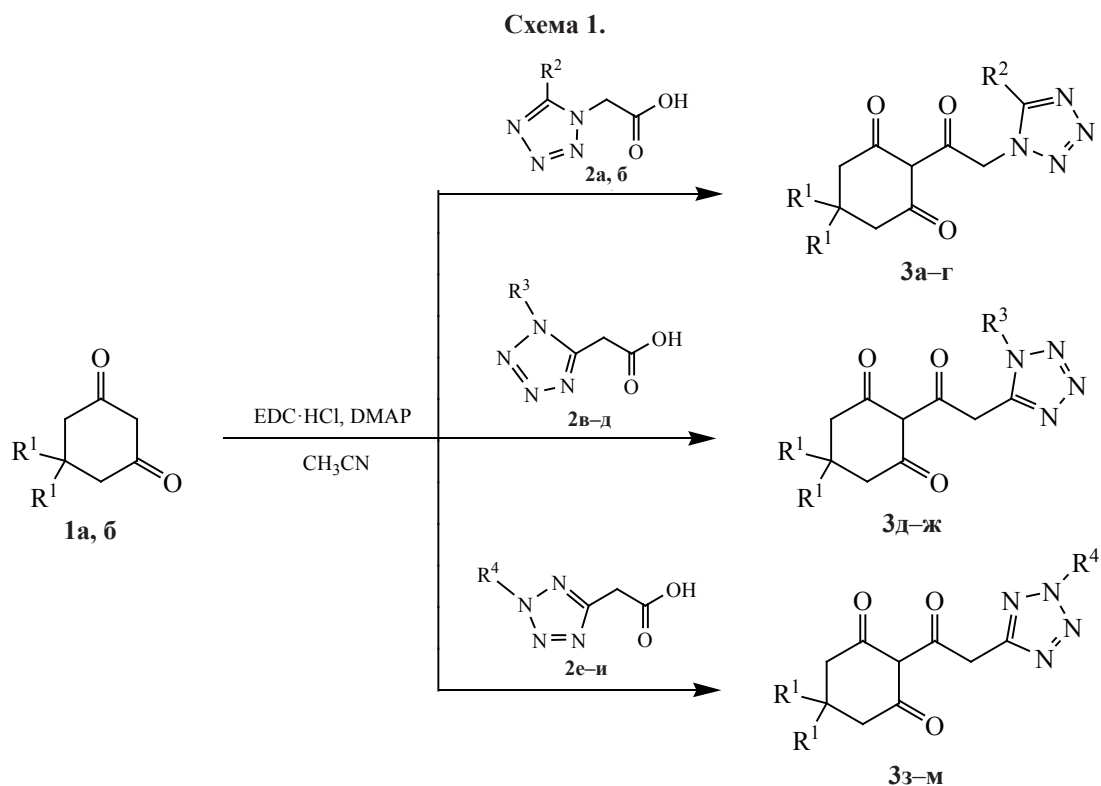
DOI: 10.31857/S0044460X21080023

Поликетиды – поликарбонильные соединения, которые представляют собой вторичные метаболиты, образующиеся в клетках бактерий, грибов, животных [1, 2]. Важное место в ряду поликетидов занимают распространенные в природе 2-ацилциклоалкан-1,3-дионы и их производные, обладающие антибиотическими, антибактериальными, противоопухолевыми свойствами [3–6]. Особенно широкое применение данные соединения нашли в качестве средств защиты растений [7]. Циклические β-трикетоны и их производные находят значительное применение в органическом синтезе, в том числе для получения биологически активных веществ, что связано с богатыми синтетическими возможностями полифункциональной β-трикарбонильной системы [8]. В зависимости от строения циклической части молекулы и боковой ацильной цепи они могут рассматриваться в качестве весьма универсальных строительных блоков в полных синтезах стероидов, некоторых антибиотиков, фе-

ромонов, простагландинов, лекарственных препаратов, современных эффективных пестицидов [9–11]. На фармацевтическом рынке представлен ряд высокоэффективных лекарственных средств, активные фармацевтические ингредиенты (субстанции) которых содержат тетразольный цикл [12, 13]. К настоящему времени тетразолсодержащие 2-ацилциклоалкан-1,3-дионы в литературе не описаны. Таким образом, введение тетразольного цикла в структуру 2-ацилциклогексан-1,3-дионов будет способствовать разработке новых классов биологически активных соединений.

Цель настоящей работы заключалась в разработке методов синтеза 2-ацилциклогексан-1,3-дионов, содержащих тетразольный фрагмент в боковой ацильной цепи.

Для синтеза циклических β-трикетонов предложен ряд методов. Наиболее эффективными подходами к синтезу 2-ацилциклогексан-1,3-ди-

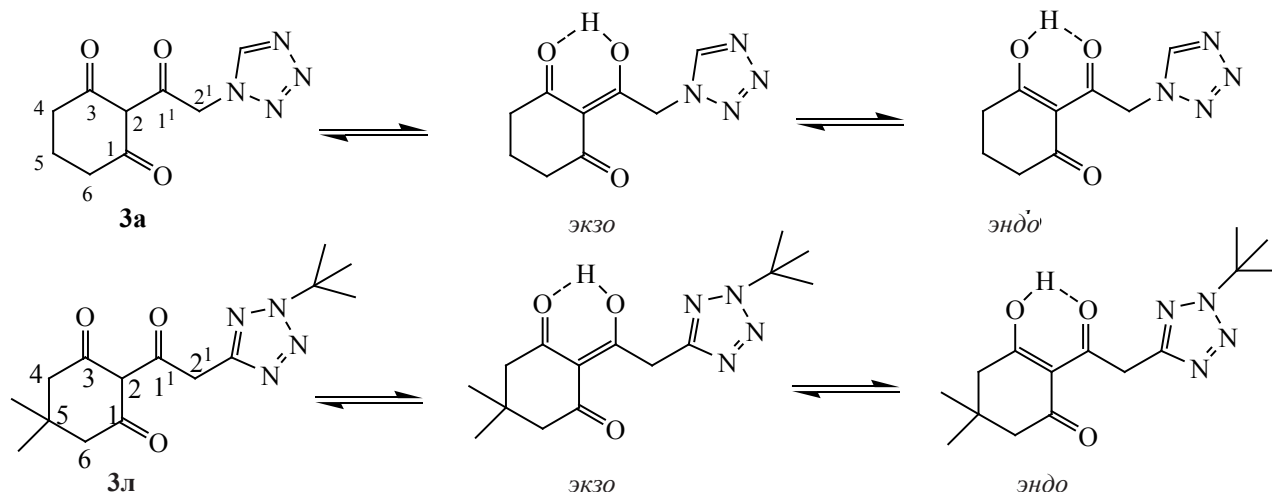


онов являются: О/С-изомеризация енолацилатов, полученных путем О-ацилирования циклогексан-1,3-дионов хлорангидридами карбоновых кислот, и метод прямого С-ацилирования циклогексан-1,3-дионов. Процесс О- или С-ацилирования циклогексан-1,3-дионов определяется условиями проведения реакции и используемыми катализаторами. Различные катализаторы используются на стадии О/С-изомеризации, включая как кислоты Льюиса (AlCl₃, ZnCl₂), так и основания [N,N-диметиламинопиридин (DMAP), KCN, ацетонциангидрин] и другие катализаторы [14–17]. Метод С-ацилирования включает ацилирование циклогексан-1,3-дионов карбоновыми кислотами, ангидридами карбоновых кислот либо хлорангидридами кислот в присутствии различных катализаторов и конденсирующих агентов. Так, для С-ацилирования циклогексан-1,3-дионов карбоновыми кислотами наиболее используемыми агента-

ми являются дициклогексилкарбодиимид (DCC), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDC), карбонилдиимидазол [18–21]. В нашем случае попытки синтезировать 2-(тетразолилацетил)циклогексан-1,3-дионы методом О/С-изомеризации были безуспешны из-за лабильности хлорангидридов тетразолилукусных кислот, используемых нами при получении соответствующих енолацилатов, что приводило к невысоким выходам целевых соединений.

Использование DCC в качестве конденсирующего агента в реакции С-ацилирования циклогексан-1,3-дионов приводит к необходимости дополнительной обработки реакционной смеси и применению колоночной хроматографии для выделения конечного продукта из-за присутствия дициклогексилмочевины, получаемой в процессе реакции. В результате наблюдается снижение выхода целевого 2-ацилциклогексан-1,3-диона.

Схема 2.



Для синтеза 2-ацилциклогексан-1,3-дионов, содержащих в боковой ацильной цепи тетразольный цикл, реализован метод С-ацилирования циклогексан-1,3-дионов **1а, б** тетразолилуксусными кислотами **2а-и** с использованием гидрохлорида 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDC·HCl) и N,N-диметиламинопиридина (DMAP) в качестве катализатора в среде ацетонитрила (схема 1). Выход 2-ацилциклогексан-1,3-дионов **3а-г**, содержащих 1*H*-тетразол-1-ильный фрагмент, составил 57–84%, тогда как выход трикетонов **3д-м**, содержащих тетразол-5-ильный фрагмент, был несколько ниже и составил 52–69%.

2-(1*H*-Тетразол-1-ил)уксусные кислоты **2а, б** получали путем взаимодействия глицина с азидом натрия и триэтилортоформиатом или триэтилортоацетатом в уксусной кислоте [25]. 2-(1-Алкил-1*H*-тетразол-5-ил)уксусные кислоты **2г, д** и (2-алкил-2*H*-тетразол-5-ил)уксусные кислоты **2ж-и** синтезировали алкилированием этилового эфира 2-(1*H*-тетразол-5-ил)уксусной кислоты алкилгалогенидами или *трет*-бутиловым спиртом с последующим гидролизом полученного эфира соответствующей кислоты [26]. Метилированием 2-(1*H*-тетразол-5-ил)уксусной кислоты diazometаном получали тетразолилуксусные кислоты **2в, е**. Характеристики синтезированных кислот **2а-и** соответствовали литературным данным [25, 26, 28].

Структура синтезированных соединений **3а-м** подтверждена методами спектроскопии ЯМР ¹H,

¹³C и данными элементного анализа. Наличие β-трикарбонильной группировки в соединениях **3а-м** предполагает возможность установления кето-енольного равновесия в указанных соединениях, а также образования *экзо/эндо*-енольных таутомеров, отличающихся положением сопряженно-хелатированной системы с прочной внутримолекулярной связью и сопряженного карбонила. В соответствии со спектроскопическими данными синтезированные трикетоны **3а-м** полностью енолизуются, что установлено и для других циклических β,β'-трикетонов [21–24]. В спектрах ЯМР ¹H соединений **3а-м** имеется сигнал енольного протона в области слабого поля порядка 16–17 м. д. В спектрах ЯМР ¹³C соединений **3а-г**, содержащих в боковой ацильной цепи 1*H*-тетразол-1-ильный фрагмент, наряду с сигналами атомов углерода CH₂, CH₃-групп наблюдаются сигналы в области 195.7–196.9 м. д. (углерода енолизованной карбонильной группы C³), 195.7–195.7 м. д. (углерода карбонильной группы цикла C¹), 194.8–195.8 м. д. (углерода карбонильной группы ацильной цепи C^{1'}), тогда как для соединений **3д-ж**, содержащих 1-алкил(арил)-1*H*-тетразол-5-ильный фрагмент, имеются сигналы в области 196.1–196.2 (C³), 195.7–195.7 (C¹) и 197.3–197.5 м. д. (C^{1'}). В случае соединений **3з-м**, содержащих 2-алкил(арил)-2*H*-тетразол-5-ильный фрагмент, в спектрах регистрируются сигналы при 196.1–197.0 (C³), 195.1–195.3 (C¹) и 199.7–200.5 м. д. (C^{1'}).

С целью установления направления енолизации, т. е. установления, какая из карбонильных групп (эндоциклическая или экзоциклическая) енолизована, а также для отнесения сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C , нами были выполнены двумерные эксперименты ЯМР для 2-[2-(1*H*-тетразол-1-ил)-ацетил]циклогексан-1,3-диола **3а** и 2-[2-(2-*трет*-бутил-2*H*-тетразол-5-ил)ацетил]-5,5-диметилциклогексан-1,3-диола **3л** (схема 2).

В результате проведенных экспериментов установлено, что протон енолизованной карбонильной группы имеет кросс-пики средней интенсивности в спектре НМВС с ядрами углерода при C^3 , C^2 и C^4 . С учетом полученных данных можно сделать вывод о том, что енолизация наблюдается для карбонильной группы, находящейся в циклической части молекулы. Дополнительным подтверждением этому служит наблюдаемое слабое взаимодействие между протоном гидроксильной группы и протонами при атоме C^4 . Полученные результаты согласуются с данными, описанными ранее для родственных β -трикетонных систем [21, 23, 24].

Таким образом, разработан удобный и эффективный метод получения 2-(тетразолилацетил)циклогексан-1,3-дионов, структура которых подтверждена методами спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и двумерной корреляционной спектроскопии ЯМР.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C получали на спектрометре AVANCE 500 Bruker-Biospin с рабочими частотами 500.13 и 125.77 МГц для ядер ^1H и ^{13}C соответственно с использованием 5 мм датчика (QNP) с Z-градиентом. Спектры регистрировали при температуре образца 293 К для растворов в CDCl_3 . В качестве внутреннего стандарта для спектров ЯМР использовали остаточный сигнал растворителя. Корреляционные спектры (HSQC, COSY, HMBC, NOESY) регистрировали и обрабатывали с использованием стандартного программного обеспечения фирмы «Bruker-Biospin». Температуры плавления определяли на блоке Voetius. Элементный анализ выполняли на CHNS-О анализаторе Eurovector EA3000. Ход реакций и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (этилацетат–петролейный эфир). Колоночную хроматографию

проводили на силикагеле (70–230 меш) элюированием смесью этилацетат–петролейный эфир.

Получение 2-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)- и 2-(2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)уксусных кислот **2в, е.** При перемешивании к раствору 4.3 ммоль (0.55 г) 2-(1*H*-тетразол-5-ил)уксусной кислоты в 25 мл диэтилового эфира при 0°C по каплям прибавляли 22 мл эфирного раствора диазометана, получаемого из 2.06 г N-нитрозометилмочевины по методике [27]. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч и после удаления растворителя методом колоночной хроматографии выделяли 0.18 г (28%) метил-2-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)ацетата и 0.21 г (32%) метил-2-(2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)ацетата. Далее к раствору 1 ммоль метил-2-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)- или метил-2-(2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)ацетата в 20 мл водно-метанольной смеси (1:1) прибавляли 10 экв. (0.40 г) гидроксида натрия. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 24 ч. Растворитель удаляли, водный слой промывали этилацетатом (1×50 мл), подкисляли конц. HCl до pH 1 и экстрагировали этилацетатом (5×15 мл). Объединенную органическую фазу сушили безводным сульфатом натрия. После удаления растворителя целевые кислоты **2в, е** получали в виде бесцветных кристаллов с выходом 75 и 86% соответственно.

Общая методика синтеза 2-(тетразолил-ацетил)циклогексан-1,3-дионов **3а–м.** К раствору смеси 2.0 ммоль циклогексан-1,3-диола **1а, б**, 2.0 ммоль тетразолилуксусной кислоты **2а–и** и 2.4 ммоль N,N-диметиламинопиридина в 15 мл ацетонитрила прибавляли 2.6 ммоль (0.50 г) 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 24 ч. После удаления ацетонитрила остаток растворяли в 30 мл хлороформа, промывали разбавленной (1:10) HCl (3×15 мл), насыщенным раствором NaCl (15 мл) и сушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель удаляли, остаток промывали диэтиловым эфиром (1×5 мл), получая целевые 2-(тетразолилацетил)циклогексан-1,3-дионы **3а–м** в виде бесцветных кристаллов с выходом 52–84%.

2-[2-(1*H*-Тетразол-1-ил)ацетил]циклогексан-1,3-дион (3а**).** Выход 57%, т. пл. 137–140°C.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.03–2.11 м (2H, CH_2), 2.54–2.59 м (2H, CH_2), 2.76 т (2H, CH_2 , J 6.4 Гц), 5.92 с (2H, CH_2), 8.67 с (1H, CH), 16.06 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 19.2 (C^5), 31.8 (C^4), 38.0 (C^6), 55.7 (C^2), 112.3 (C^2), 144.2 ($\text{CH}=\text{N}$), 195.2 (C^1), 195.8 (C^1), 196.9 (C^3). Найдено, %: С 48.54; Н 4.50; N 25.09. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 48.65; Н 4.54; N 25.21.

5,5-Диметил-2-[2-(1H-тетразол-1-ил)ацетил]циклогексан-1,3-дион (3б). Выход 71%, т. пл. 113–116°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.11 с (6H, CH_3), 2.41 с (2H, CH_2), 2.62 с (2H, CH_2), 5.93 с (2H, CH_2), 8.70 с (1H, CH), 16.03 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 28.2 (2 CH_3), 31.3 (C^5), 45.2 (C^4), 51.8 (C^6), 55.6 (C^2), 111.2 (C^2), 144.3 ($\text{CH}=\text{N}$), 194.8 (C^1), 195.7 (C^1 , C^3). Найдено, %: С 52.67; Н 5.60; N 22.28. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 52.79; Н 5.64; N 22.39.

2-[2-(5-Метил-1H-тетразол-1-ил)ацетил]циклогексан-1,3-дион (3в). Выход 77%, т. пл. 168–169°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.03–2.10 м (2H, CH_2), 2.46 с (3H, CH_3), 2.52–2.58 м (2H, CH_2), 2.75 т (2H, CH_2 , J 6.4 Гц), 5.76 с (2H, CH_2), 16.10 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 8.8 (CH_3), 19.1 (C^5), 31.8 (C^4), 38.0 (C^6), 54.8 (C^2), 112.3 (C^2), 153.2 ($\text{C}=\text{N}$), 195.5 (C^1), 195.9 (C^1), 196.9 (C^3). Найдено, %: С 50.71; Н 5.06; N 22.62. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 50.84; Н 5.12; N 22.72.

5,5-Диметил-2-[2-(5-метил-1H-тетразол-1-ил)ацетил]циклогексан-1,3-дион (3г). Выход 84%, т. пл. 125–127°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.13 с (6H, CH_3), 2.42 с (2H, CH_2), 2.47 с (3H, CH_3), 2.62 с (2H, CH_2), 5.76 с (2H, CH_2), 16.08 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 8.9 (CH_3), 28.3 (2 CH_3), 31.4 (C^5), 45.3 (C^4), 51.8 (C^6), 54.7 (C^2), 111.3 (C^2), 153.2 ($\text{C}=\text{N}$), 195.0 (C^1), 195.7 (C^1 , C^3). Найдено, %: С 54.38; Н 6.00; N 21.11. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 54.54; Н 6.10; N 21.20.

5,5-Диметил-2-[2-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)ацетил]циклогексан-1,3-дион (3д). Выход 65%, т. пл. 133–136°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.09 с (6H, CH_3), 2.35 с (2H, CH_2), 2.59 с (2H, CH_2), 4.03 с (3H, CH_3), 4.65 с (2H, CH_2), 16.68 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 28.2 (2 CH_3), 31.1 (C^5), 33.9 (CH_3), 36.6 (C^2), 45.7 (C^4), 52.1 (C^6), 111.9 (C^2), 150.3 ($\text{C}=\text{N}$), 195.4 (C^1), 196.2 (C^3), 197.3 (C^1). Найдено, %: С 54.65; Н 6.15; N

21.28. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 54.54; Н 6.10; N 21.20.

5,5-Диметил-2-[2-(1-этил-1H-тетразол-5-ил)ацетил]циклогексан-1,3-дион (3е). Выход 58%, т. пл. 130–132°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.09 с (6H, CH_3), 1.58 т (3H, CH_3 , J 7.3 Гц), 2.35 с (2H, CH_2), 2.59 с (2H, CH_2), 4.31 к (2H, CH_2 , J 7.3 Гц), 4.65 с (2H, CH_2), 16.71 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.8 (CH_3), 28.3 (2 CH_3), 31.1 (C^5), 36.6 (C^2), 42.8 (CH_2-N), 45.7 (C^4), 52.1 (C^6), 111.9 (C^2), 149.5 ($\text{C}=\text{N}$), 195.4 (C^1), 196.2 (C^3), 197.5 (C^1). Найдено, %: С 56.20; Н 6.57; N 20.19. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 56.10; Н 6.52; N 20.13.

2-[2-(1-Бензил-1H-тетразол-5-ил)ацетил]-5,5-диметилциклогексан-1,3-дион (3ж). Выход 69%, т. пл. 85–88°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.08 с (6H, CH_3), 2.31 с (2H, CH_2), 2.57 с (2H, CH_2), 4.47 с (2H, CH_2), 5.57 с (2H, CH_2), 7.15–7.19 м (2H, H_{Ar}), 7.31–7.35 м (3H, H_{Ar}), 16.66 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 28.2 (2 CH_3), 31.1 (C^5), 36.8 (C^2), 45.7 (C^4), 51.5 (CH_2-N), 52.0 (C^6), 111.7 (C^2), 127.9 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 133.1 (C_{Ar}), 150.1 ($\text{C}=\text{N}$), 195.3 (C^1), 196.1 (C^3), 197.3 (C^1). Найдено, %: С 63.61; Н 5.96; N 16.53. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 63.52; Н 5.92; N 16.46.

5,5-Диметил-2-[2-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)ацетил]циклогексан-1,3-дион (3з). Выход 65%, т. пл. 101–103°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.09 с (6H, CH_3), 2.38 с (2H, CH_2), 2.57 с (2H, CH_2), 4.33 с (3H, CH_3), 4.70 с (2H, CH_2), 17.17 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 28.3 (2 CH_3), 31.0 (C^5), 38.4 (C^2), 39.6 (Me), 46.0 (C^4), 52.3 (C^6), 112.1 (C^2), 160.8 ($\text{C}=\text{N}$), 195.2 (C^1), 196.1 (C^3), 199.7 (C^1). Найдено, %: С 54.41; Н 6.04; N 21.11. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 54.54; Н 6.10; N 21.20.

5,5-Диметил-2-[2-(2-этил-2H-тетразол-5-ил)ацетил]циклогексан-1,3-дион (3и). Выход 61%, т. пл. 88–91°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.09 с (6H, 2Me), 1.62 т (3H, CH_3 , J 7.4 Гц), 2.37 с (2H, CH_2), 2.57 с (2H, CH_2), 4.63 к (2H, CH_2 , J 7.4 Гц), 4.70 с (2H, CH_2), 17.19 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.5 (CH_3), 28.3 (2 CH_3), 31.0 (C^5), 38.4 (C^2), 46.0 (C^4), 48.4 (CH_2-N), 52.3 (C^6), 112.1 (C^2), 160.6 ($\text{C}=\text{N}$), 195.1 (C^1), 196.1 (C^3), 199.8 (C^1). Найдено, %: С 56.22; Н 6.58; N 20.21. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 56.10; Н 6.52; N 20.13.

2-[2-(2-трет-Бутил)-2H-тетразол-5-ил]ацетил]циклогексан-1,3-дион (3к). Выход 63%, т. пл. 65–66°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.73 с (9H, CH_3), 1.97–2.03 м (2H, CH_2), 2.48–2.54 м (2H, CH_2), 2.70 т (2H, CH_2 , $J = 6.4$), 4.69 с (2H, CH_2), 17.25 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 19.2 (C^5), 29.4 (3 CH_3), 32.4 (C^4), 38.5 (C^2), 38.7 (C^6), 63.9 (C–N), 113.2 (C^2), 159.9 (C=N), 195.3 (C^1), 197.0 (C^3), 200.5 (C^1). Найдено, %: С 56.19; Н 6.58; N 20.19. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 56.10; Н 6.52; N 20.13.

2-[2-(2-трет-Бутил)-2H-тетразол-5-ил]ацетил]-5,5-диметилциклогексан-1,3-дион (3л). Выход 52%, т. пл. 90–92°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.09 с (6H, CH_3), 1.73 с (9H, CH_3), 2.37 с (2H, CH_2), 2.56 с (2H, CH_2), 4.70 с (2H, CH_2), 17.24 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 28.3 (2 CH_3), 29.4 (3 CH_3), 31.0 (C^5), 38.6 (C^2), 46.0 (C^4), 52.3 (C^6), 63.9 (C–N), 112.1 (C^2), 159.9 (C=N), 195.2 (C^1), 196.0 (C^3), 200.0 (C^1). Найдено, %: С 58.69; Н 7.20; N 18.21. $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 58.81; Н 7.24; N 18.29.

2-[2-(2-Бензил-1H-тетразол-5-ил)ацетил]-5,5-диметилциклогексан-1,3-дион (3м). Выход 63%, т. пл. 92–93°C. ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.08 с (6H, CH_3), 2.36 с (2H, CH_2), 2.56 с (2H, CH_2), 4.70 с (2H, CH_2), 5.75 с (2H, CH_2), 7.30–7.40 м (5H, H_{Ar}), 17.17 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 28.3 (2 CH_3), 31.0 (C^5), 38.5 (C^2), 45.9 (C^4), 52.3 (C^6), 56.9 (CH_2 -N), 112.1 (C^2), 128.4 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 129.14 (C_{Ar}), 133.4 (C_{Ar}), 161.0 (C=N), 195.1 (C^1), 196.0 (C^3), 199.7 (C^1). Найдено, %: С 63.39; Н 5.85; N 16.37. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 63.52; Н 5.92; N 16.46.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Хлебникова Татьяна Степановна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0023-6534>

Пивень Юрий Андреевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3640-0981>

Барановский Александр Вячеславович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3463-4936>

Трифонов Ростислав Евгеньевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9295-3279>

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского Республиканского фонда фундамен-

тальных исследований (проект Х20Р-226) и Российского фонда фундаментальных исследований (проект 20-53-00039-Bel_a).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ray L., Moore B.S. // Nat. Prod. Rep. 2016. Vol. 33. N 2. P. 150. doi 10.1039/c5np00112a
2. Polyketides: Biosynthesis, biological activity, and genetic engineering / Eds A.M. Rimando, S.R. Baerson. Oxford: University Press, 2007. 296 p.
3. Рубинов Д.Б., Рубинова И.Л., Ахрем А.А. // ХПС. 1995. Т. 31. № 5. С. 635; Rubinov D.B., Rubinova I.L., Akhrem A.A. // Chem. Nat. Compd. 1995. Vol. 31. N 5. P. 537. doi 10.1007/BF01164877
4. Лахвич Ф.А., Хлебникова Т.С. // Изв. АН Беларуси. Сер. хим. наук. 1996. № 4. С. 101.
5. Gatadi S., Gour J., Nanduri S. // Bioorg. Med. Chem. 2019. Vol. 27. N 17. P. 3760. doi 10.1016/j.bmc.2019.07.023
6. Bocquet L., Sahpaz S., Hilbert J.L., Rambaud C., Riviere C. // Phytochem. Rev. 2018. Vol. 17. N 5. P. 1047. doi 10.1007/s11101-018-9584-y
7. Santucci A., Bernardini G., Braconi D., Petricci E., Manetti F. // J. Med. Chem. 2017. Vol. 60. N. 10. P. 4101. doi 10.1021/acs.jmedchem.6b01395
8. Reber K. P., Burdge H. // Org. Prep. Proc. Int. 2018. Vol. 50. N 1. P. 2. doi 10.1080/00304948.2018.1405332
9. Lakhvich F.A., Khlebnicova T.S., Akhrem A.A. // Synthesis. 1985. N 8. P. 784. doi 10.1055/s-1985-31348
10. Schmidt A., Boland W. // J. Org. Chem. 2007. Vol. 72. N 5. P. 1699. doi 10.1021/jo062359x
11. Beaudegnies R., Edmunds A.J.F., Fraser T.E.M., Hall R.G., Hawkes T.R., Mitchell G., Schaezter J., Wendeborn S., Wibley J. // Bioorg. Med. Chem. 2009. Vol. 17. N 12. P. 4134. doi 10.1016/j.bmc.2009.03.015
12. Попова Е.А., Трифонов Р.Е., Островский В.А. // Усп. хим. 2019. Т. 88. № 6. С. 644; Popova E.A., Trifonov R.E., Ostrovskii V.A. // Rus. Chem. Rev. 2019. Vol. 88. N 6. P. 644. doi 10.1070/RCR4864
13. Мызников Л.В., Храбалек А., Колдобский Г.И. // ХГС. 2007. Т. 43. № 1. С. 1; Myznikov L.V., Hrabalek A., Koldobskii G.I. // Chem. Heterocycl. Compd. 2007. Vol. 43. N 1. P. 1. doi 10.1007/s10593-007-0001-5
14. Akhrem A.A., Lakhvich F.A., Budai S.I., Khlebnicova T.S., Petrusevich I.I. // Synthesis. 1978. N 12. P. 925. doi 10.1055/s-1978-24943
15. Лахвич Ф.А., Козинец В.А., Хлебникова Т.С. // ЖОрХ. 1992. Т. 28. Вып. 6. С. 1634.

16. *Montes I.F., Burger U.* // *Tetrahedron Let.* 1996. Vol. 37. N 7. P. 1007. doi 10.1016/0040-4039(95)02362-3
17. *Oliver J.E., Wilzer K.R., Waters R.M.* // *Synthesis.* 1990. N 12. P. 1117. doi 10.1055/s-1990-27107
18. *Tabuchi H., Hamamoto T., Ichihara A.* // *Synlett.* 1993. N 9. P. 651. doi 10.1055/s-1993-22558
19. *Kohout M., Bielec B., Steindl P., Trettenhahn G., Lindner W.* // *Tetrahedron.* 2015. Vol. 71. N 18. P. 2698. doi 10.1016/j.tet.2015.03.037
20. *Gundoju N.R., Bokam R., Yalavarthi N.R., Buddana S.K., Prakasham R.S., Ponnappalli M.G.* // *J. Asian Nat. Prod. Res.* 2019. Vol. 21. N 3. P. 262. doi 10.1080/10286020.2018.1460362
21. *Khlebnicova T.S., Isakova V.G., Baranovsky A.V., Borisov E.V., Lakhvich F.A.* // *J. Fluorine Chem.* 2006. Vol. 127. N 12. P. 1564. doi 10.1016/j.jfluchem.2006.08.003
22. *Forsen S., Merenyi F., Nilsson M.* // *Acta Chem. Scand.* 1964. Vol. 18. N 5. P. 1208.
23. *Күзьмина Н.Е., Мусеев С.В., Лутцева А.И.* // *Хим.-фарм. ж.* 2021. Т. 55. № 4. С. 60. doi 10.30906/0023-1134-2021-55-4-60-64
24. *Хлебникова Т.С., Исакова В.Г., Барановский А.В., Лахвич Ф.А., Ляхов А.С.* // *ЖОХ.* 2007. Т. 77. Вып. 10. С. 1657; *Khlebnikova T.S., Isakova V.G., Baranovskii A.V., Lakhvich F.A., Lyakhov A.S.* // *Rus. J. Gen. Chem.* 2007. Vol. 77. N 10. P. 1724. doi 10.1134/S1070363207100118
25. *Kamiya T., Saito Yo.* Pat. US 3767667 (1973).
26. *Nohara A., Kato T., Kawarazaki T., Sawa Yo.* Pat. GB 1549094 (1979).
27. *Беккер Х., Домике Г., Фангхенель Э., Фишер М., Гевальд К., Майер Р., Пафель Д., Шмидт Г., Шветлик К., Бергер В., Фауст И., Генге Ф., Глух., Мюллер К., Шольберг К., Зайлер Э., Цеппенфельд Г.* *Органикум.* М.: Мир, 1992. Т. 2. С. 284.
28. *Raap R., Howard J.* // *Can. J. Chem.* 1969. Vol. 47. N 5. P. 813.

Synthesis of 2-(Tetrazolylacetyl)cyclohexane-1,3-diones

T. S. Khlebnicova^{a,*}, V. G. Zinovich^a, Yu. A. Piven^a, A. V. Baranovsky^a,
F. A. Lakhvich^a, and R. E. Trifonov^b

^a Institute of Bioorganic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, 220141 Belarus

^b St. Petersburg State Institute of Technology, St. Petersburg, 190013 Russia

*e-mail: khlebnicova@iboch.by

Received June 30, 2021; revised July 15, 2021; accepted July 17, 2021

2-(Tetrazolylacetyl)cyclohexane-1,3-diones were synthesized via C-acylation of cyclohexane-1,3-diones by tetrazolylacetic acids in the presence of 1-ethyl-3-(dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride and *N,N*-dimethylaminopyridine in acetonitrile at room temperature. Structure of the synthesized compounds was confirmed by methods of ¹H, ¹³C NMR spectroscopy and two-dimensional NMR spectroscopy.

Keywords: 2-(tetrazolylacetyl)cyclohexane-1,3-diones, tetrazolylacetic acids, cyclohexane-1,3-diones, C-acylation