

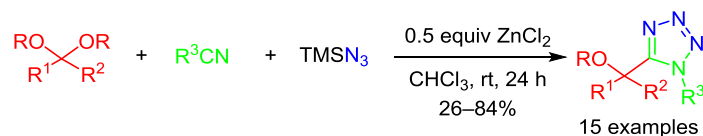
## Трехкомпонентная реакция кеталей, изонитрилов и триметилсилилазида

Никита Е. Голанцов<sup>1</sup>, Хунг М. Нгуен<sup>1</sup>, Алексей В. Варламов<sup>1</sup>,  
Александр В. Аксенов<sup>2</sup>, Леонид Г. Воскресенский<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Российский университет дружбы народов,  
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва 117198, Россия; e-mail: lvoskressensky@sci.pfu.edu.ru

<sup>2</sup> Северо-Кавказский федеральный университет,  
ул. Пушкина, 1, Ставрополь 355009, Россия; e-mail: alexaks05@rambler.ru

Поступило 22.12.2016  
Принято 31.01.2017



Катализируемая  $ZnCl_2$  трехкомпонентная реакция кеталей, изонитрилов и триметилсилилазида приводит к 1,5-дизамещенным тетразолам с выходами от умеренных до высоких.

**Ключевые слова:** изонитрил, кеталь, тетразол, триметилсилилазид, реакция Пассерини.

Производные тетразола перспективны с точки зрения получения новых биологически активных соединений.<sup>1–4</sup> Особое место в создании библиотек химических соединений для биоскрининга, и в частности тетразолов, занимают многокомпонентные реакции.<sup>5–7</sup> Хорошо изучено взаимодействие солей иминия с изонитрилами и  $HN_3$  или азидами – азидо-реакция Уги, приводящая к 1,5-дизамещенным тетразолам.<sup>7,8</sup> Соли иминия могут генерироваться *in situ* из карбонильных соединений и аминов (четырёхкомпонентная реакция) или же могут быть предварительно выделены (трехкомпонентная реакция). Известно также взаимодействие непосредственно карбонильных соединений с изонитрилами и  $HN_3$  (или азидами) – вариант реакции Пассерини.<sup>7,9</sup> Процесс протекает через образование протонированных форм карбонильных соединений – оксокарбониевых ионов (или их эквивалентов). В случае альдегидов реакция приводит к хорошим выходам 1,5-дизамещенных тетразолов, в случае же менее реакционноспособных кетонов – возрастает доля продуктов двухкомпонентного взаимодействия азида с изонитрилом, приводящего к монозамещенным по положению 1 тетразолам.<sup>9</sup> Хороших выходов продуктов трехкомпонентной реакции с кетонами удается достичь при использовании азида алюминия.<sup>9</sup> Совсем недавно была предложена эффективная методика проведения реакции Пассерини с  $TMSN_3$  при облучении ультразвуком.<sup>10</sup> Ацетали и кетали также могут взаимодействовать с изонитрилами с образованием разно-

образных продуктов,<sup>11,12</sup> однако трехкомпонентная реакция ацеталей с изонитрилами и азидом описана на крайне ограниченном количестве примеров циклических ацеталей такого специфического класса, как 2-метоксиизохромы.<sup>13</sup> Аналогичное превращение кеталей не изучено.

В развитие наших работ по синтезу тетразолов с использованием многокомпонентных реакций с изонитрилами<sup>14–17</sup> мы решили изучить взаимодействие кеталей с изонитрилами и  $TMSN_3$ . В качестве модельных соединений были выбраны диметилкеталь циклогексанона (**1a**) и бензилизонитрил (**2a**) (схема 1). Основное внимание при скрининге условий реакции было сконцентрировано на использовании кислот Льюиса в апротонном растворителе с целью минимизировать двухкомпонентное взаимодействие кетала с изонитрилом и побочные реакции с участием отличных от азида нуклеофилов. Было обнаружено, что в присутствии 50 моль. % такого доступного и недорогого катализатора, как  $ZnCl_2$ , протекает ожидаемая трехкомпонентная реакция, приводящая к образованию тетразола **3a** с хорошим выходом (табл. 1). Другие испробованные кислоты Льюиса не оказались эффективными. Структура соединения **3a** доказана совокупностью спектральных характеристик и данными элементного анализа (экспериментальная часть).

Предполагаемый механизм исследуемого превращения приведен на схеме 1. После координации кислоты Льюиса по атому кислорода кетального фрагмента

Схема 1

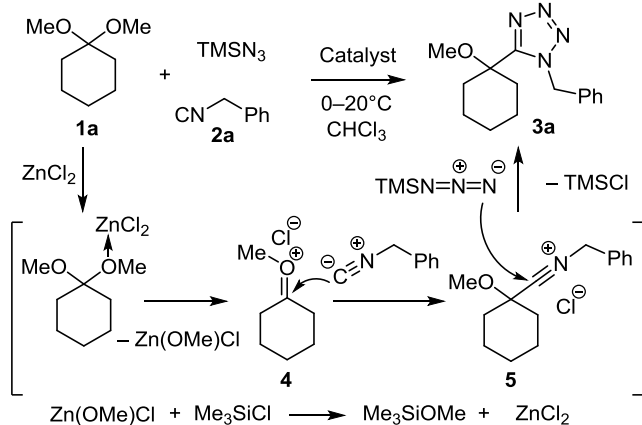
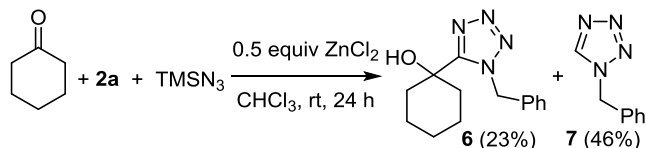


Схема 2



Выяснилось, что размер цикла (5–7) и характер кетона диметилкеталей **1a–e** не сильно влияет на эффективность протекания данного трехкомпонентного процесса – были получены соответствующие тетразолы **3a–e** с хорошими и высокими выходами (табл. 2, опыты 1–5). Большее влияние оказывает природа изонитрила **2** – хорошие и высокие выходы наблюдались в реакциях бензилизонитрила (**2a**) и *para*-метоксифенилизонитрила (**2c**) (опыты 1, 2, 5 и 7, 9, 11 соответственно), в то время как для ароматических изонитрилов, не содержащих электронодонорной группы (нитрилы **2b** и **2d**), выходы оказались существенно ниже (опыты 6, 8, 10, 12). Аналогично протекало взаимодействие изонитрилов **2a,c,d** и  $\text{TMSN}_3$  с диэтилкеталем **1f** (опыты 13–15).

Совершенно иные результаты были получены в реакции ароматического изонитрила **2e**, содержащего в *ortho*-положении сложноэфирную группу, с кеталем **1e** (схема 3). Вместо соответствующего тетразола был выделен амид **8**, который, очевидно, образовался в результате гидролиза при хроматографировании на силикагеле соединения **9** – продукта формального внедрения изонитрила по связи C–O кетала **1e**.<sup>11,12</sup> Вероятно, образованию продукта внедрения в данном случае способствует координация  $\text{Zn}(\text{OMe})\text{Cl}$  по атому кислорода сложноэфирной группы нитрилевой соли **10**.

Разработанный нами подход был распространен на 2-метокситетрагидропиран (**11**), который можно рассматривать как циклический ацеталь. В данном случае

Таблица 1. Оптимизация условий синтеза тетразола **3a**

Катализатор (экв.)	Выход, %	Катализатор (экв.)	Выход, %
TfOH (0.2)	0	$\text{AlCl}_3$ (0.5)	15
$\text{ZnCl}_2$ (0.2)	26	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.5)	0
$\text{ZnCl}_2$ (0.5)	76	$\text{SnCl}_4$ (0.5)	14
$\text{ZnCl}_2$ (1.0)	61	$\text{SnCl}_4$ (0.2)	8

происходит образование оксокарбениевого иона **4**, который при взаимодействии с изонитрилом превращается в нитрилевый ион **5**, реагирующий с азидом с формированием тетразольного цикла.

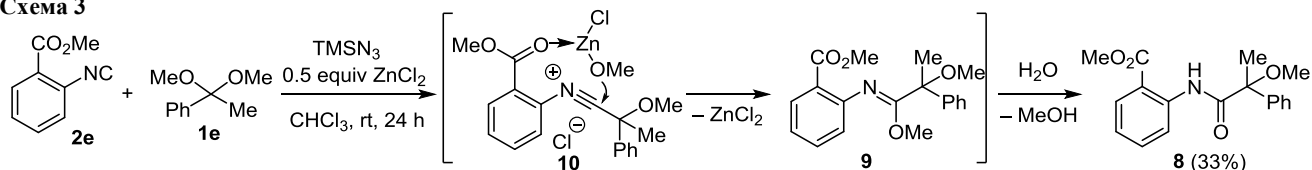
Интересно отметить, что в указанных условиях сам циклогексанон образует 1,5-дизамещенный тетразол **6** с выходом только 23%, в то время как основным продуктом является 1-бензилтетразол **7** (46%) (схема 2). Спектральные характеристики соединений **6** и **7** соответствуют ранее опубликованным данным.<sup>8,10</sup>

Разработанная методика была распространена на серию кеталей (табл. 2).

Таблица 2. Условия реакций кеталей **1a–f** с изонитрилами **2a–d** и  $\text{TMSN}_3$  и выходы тетразолов **3a–o**

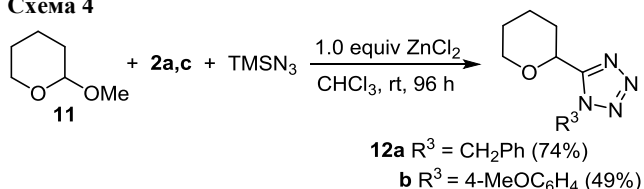
Опыт	Кеталь	Изонитрил	Тетразол	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Выход, %
1	<b>1a</b>	<b>2a</b>	<b>3a</b>	Me	Циклогексил		$\text{PhCH}_2$	76
2	<b>1b</b>	<b>2a</b>	<b>3b</b>	Me	Циклопентил		$\text{PhCH}_2$	84
3	<b>1c</b>	<b>2a</b>	<b>3c</b>	Me	Циклогептил		$\text{PhCH}_2$	78
4	<b>1d</b>	<b>2a</b>	<b>3d</b>	Me	Bu	Et	$\text{PhCH}_2$	80
5	<b>1e</b>	<b>2a</b>	<b>3e</b>	Me	Ph	Me	$\text{PhCH}_2$	76
6	<b>1a</b>	<b>2b</b>	<b>3f</b>	Me	Циклогексил		Ph	35
7	<b>1a</b>	<b>2c</b>	<b>3g</b>	Me	Циклогексил		4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	82
8	<b>1a</b>	<b>2d</b>	<b>3h</b>	Me	Циклогексил		4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	41
9	<b>1b</b>	<b>2c</b>	<b>3i</b>	Me	Циклопентил		4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	66
10	<b>1b</b>	<b>2d</b>	<b>3j</b>	Me	Циклопентил		4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	29
11	<b>1e</b>	<b>2c</b>	<b>3k</b>	Me	Ph	Me	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	54
12	<b>1e</b>	<b>2d</b>	<b>3l</b>	Me	Ph	Me	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	43
13	<b>1f</b>	<b>2a</b>	<b>3m</b>	Et	Циклогексил		$\text{PhCH}_2$	72
14	<b>1f</b>	<b>2c</b>	<b>3n</b>	Et	Циклогексил		4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	80
15	<b>1f</b>	<b>2d</b>	<b>3o</b>	Et	Циклогексил		4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	26

## Схема 3



для достижения приемлемых выходов потребовалось увеличение количества катализатора и времени реакции (схема 4). Полученные продукты **12** интересны

## Схема 4



тем, что представляют собой аналоги нуклеозидов.

Таким образом, нами продемонстрировано, что кетали ароматических и алифатических кетонов вступают в присутствии доступного и недорогого  $ZnCl_2$  в трехкомпонентную реакцию с изонитрилами и триметилсилилилазидом с образованием 1,5-дизамещенных тетразолов.

## Экспериментальная часть

ИК спектры регистрировали на фурье-спектрометре Nicolet 6700 в тонком слое (приставка НПВО/алмаз, область  $4000\text{--}400\text{ см}^{-1}$ ). Спектры ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  зарегистрированы на спектрометре Bruker-400 (400 и 100 МГц соответственно) в  $CDCl_3$ , внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя (7.26 и 77.2 м. д. соответственно). ЖХ-МС записаны на системе, включающей жидкостной хроматограф Agilent 1100 Series, масс-спектрометр Agilent Technologies LC/MSD VL (ионизация электрораспылением), детектор Sedex 75 ELSD. Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе EuroVector EA-3000. Температуры плавления определены в капиллярах на приборе SMP 10. Для тонкослойной хроматографии использованы пластины Sorbfil (проявление парами иода), для колоночной хроматографии – силикагель фирмы Macherey Nagel GmbH & Co. (0.04–0.06 мм / 230–400 меш, 60 Å). Растворители очищены согласно стандартным процедурам. Кетали **1a–f**,<sup>18,19</sup> изонитрилы **2a–d**<sup>16,20</sup> и 2-метокси-пипран (**11**)<sup>21</sup> синтезированы по описанным в литературе методикам.

**Синтез тетразолов 3a–o** (общая методика). К раствору 1.2 ммоль кетали **1** в 1.8 мл абс.  $CHCl_3$  добавляют 1.6 ммоль изонитрила **2**, 184 мг (0.211 мл, 1.6 ммоль)  $TMSN_3$  и 80 мг (0.6 ммоль) безводного  $ZnCl_2$ . Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 24 ч, разбавляют 20 мл  $CH_2Cl_2$ , промывают 5%  $NaOH$  (2 × 10 мл), насыщенным раствором  $NaCl$  (10 мл) и высушивают над безводным  $Na_2SO_4$ . Растворитель удаляют при пониженном давлении, а остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, элюируя смесью гексан– $EtOAc$ , 5:1.

**1-Бензил-5-(1-метоксициклогексил)-1H-тетразол (3a)**. Выход 248 мг (76%), желтоватые кристаллы, т. пл. 72–

73 °С ( $EtOAc$ –гексан). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2935, 2858, 2207, 1707, 1498, 1455, 1411, 1150, 1068, 934, 723, 694. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.24–1.36 (1H, м, H Cy); 1.51–1.65 (5H, м, H Cy); 1.84–1.94 (4H, м, H Cy); 2.87 (3H, с,  $OCH_3$ ); 5.73 (2H, с,  $NCH_2$ ); 7.21–7.25 (2H, м, H Ph); 7.27–7.35 (3H, м, H Ph). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 21.2 (2C); 25.1; 33.8 (2C); 51.0; 51.7; 75.1; 127.8 (2C); 128.6; 128.9 (2C); 134.5; 157.5. Масс-спектр,  $m/z$ : 273  $[M+H]^+$ . Найдено, %: C 66.32; H 7.46; N 20.53.  $C_{15}H_{20}N_4O$ . Вычислено, %: C 66.15; H 7.40; N 20.57.

**1-Бензил-5-(1-метоксициклопентил)-1H-тетразол (3b)**.

Выход 260 мг (84%), желтоватые кристаллы, т. пл. 59–60 °С ( $EtOAc$ –гексан). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3067, 3031, 2976, 2945, 2872, 2835, 1497, 1454, 1421, 1072, 965, 730, 693. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.69–1.83 (4H, м, H Cyр); 2.05–2.13 (2H, м, H Cyр); 2.13–2.21 (2H, м, H Cyр); 2.85 (3H, с,  $OCH_3$ ); 5.69 (2H, с,  $NCH_2$ ); 7.26–7.30 (2H, м, H Ph); 7.30–7.36 (3H, м, H Ph). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 23.6 (2C); 36.3 (2C); 51.6; 52.0; 83.5; 128.0 (2C); 128.7; 129.0 (2C); 134.3; 156.7. Масс-спектр,  $m/z$ : 259  $[M+H]^+$ . Найдено, %: C 65.32; H 7.09; N 21.53.  $C_{14}H_{18}N_4O$ . Вычислено, %: C 65.09; H 7.02; N 21.69.

**1-Бензил-5-(1-метоксициклогептил)-1H-тетразол (3c)**.

Выход 268 мг (78%), бесцветное масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3034, 2928, 2858, 2828, 1497, 1455, 1409, 1073, 722, 700. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.45–1.69 (8H, м, H циклогептил); 2.04–2.16 (4H, м, H циклогептил); 2.87 (3H, с,  $OCH_3$ ); 5.69 (2H, с,  $NCH_2$ ); 7.23–7.27 (2H, м, H Ph); 7.27–7.34 (3H, м, H Ph). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 21.8 (2C); 29.4 (2C); 37.3 (2C); 51.5; 51.8; 79.3; 128.0 (2C); 128.6; 129.0 (2C); 134.4; 158.3. Масс-спектр,  $m/z$ : 287  $[M+H]^+$ . Найдено, %: C 67.32; H 7.78; N 19.53.  $C_{16}H_{22}N_4O$ . Вычислено, %: C 67.11; H 7.74; N 19.56.

**1-Бензил-5-(1-этил-1-метокси-пентил)-1H-тетразол (3d)**.

Выход 276 мг (80%), бесцветное масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3034, 2957, 2873, 2832, 1498, 1456, 1409, 1163, 1066, 721, 702. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.57 (3H, т,  $J = 7.5$ ,  $CH_3$ ); 0.69 (3H, т,  $J = 7.3$ ,  $CH_3$ ); 0.77–0.86 (2H, м), 0.96–1.12 (2H, м), 1.74–1.82 (1H, м), 1.87–1.97 (2H, м) и 1.99–2.08 (1H, м,  $4CH_2$ ); 3.05 (3H, с,  $OCH_3$ ); 5.68–5.76 (2H, м,  $NCH_2$ ); 7.17–7.22 (2H, м, H Ph); 7.22–7.30 (3H, м, H Ph). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 13.9; 17.2; 22.5; 25.0; 27.8; 34.8; 49.5; 52.4; 80.5; 127.8 (2C); 128.4; 128.7 (2C); 135.1; 156.8. Масс-спектр,  $m/z$ : 289  $[M+H]^+$ . Найдено, %: C 66.77; H 8.43; N 19.38.  $C_{16}H_{24}N_4O$ . Вычислено, %: C 66.64; H 8.39; N 19.43.

**1-Бензил-5-(1-метокси-1-фенилэтил)-1H-тетразол (3e)**.

Выход 268 мг (76%), белые кристаллы, т. пл. 67–68 °С ( $EtOAc$ –гексан). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2992, 2937, 1495, 1456, 1448, 1371, 1133, 1104, 1072, 1040, 877, 768, 722, 698. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.01 (3H, с,  $CC_3H_3$ ); 2.95 (3H, с,  $OCH_3$ ); 5.05 (1H, д,  $J = 14.9$ ) и 5.28 (1H, д,  $J = 14.9$ ,  $CH_2$ ); 6.95–6.99 (2H, м, H Ph); 7.16–7.23 (5H, м, H Ph); 7.23–7.30 (3H, м, H Ph). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,

$\delta$ , м. д.: 25.9; 51.5; 51.6; 76.9; 124.9 (2C); 128.1; 128.3; 128.4 (2C); 128.5 (2C); 128.8 (2C); 133.6; 143.0; 156.6. Масс-спектр,  $m/z$ : 295 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 69.48; Н 6.18; N 18.95. C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено, %: С 69.37; Н 6.16; N 19.03.

**5-(1-Метоксициклогексил)-1-фенил-1H-тетразол (3f).** Выход 108 мг (35%), желтоватые кристаллы, т. пл. 56–58 °С (EtOAc–гексан). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3061, 2936, 2858, 2831, 1595, 1501, 1455, 1417, 1153, 1072, 769, 691. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.25–1.37 (1H, м, Н Су); 1.40–1.47 (2H, м, Н Су); 1.47–1.58 (3H, м, Н Су); 1.87–2.03 (4H, м, Н Су); 3.03 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 7.42–7.46 (2H, м, Н Ph); 7.49–7.57 (3H, м, Н Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 21.6 (2C); 25.2; 33.6 (2C); 50.8; 74.8; 126.4 (2C); 129.4 (2C); 130.6; 135.6; 157.0. Масс-спектр,  $m/z$ : 259 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 65.32; Н 7.09; N 21.53. C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено, %: С 65.09; Н 7.02; N 21.69.

**5-(1-Метоксициклогексил)-1-(4-метоксифенил)-1H-тетразол (3g).** Выход 283 мг (82%), желтоватое масло. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3078, 2939, 2857, 1609, 1590, 1516, 1461, 1254, 1172, 1156, 1071, 1026, 837, 623. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.26–1.37 (1H, м, Н Су); 1.41–1.48 (2H, м, Н Су); 1.48–1.60 (3H, м, Н Су); 1.90–2.02 (4H, м, Н Су); 3.04 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.87 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 7.00 (2H, д, *J* = 8.9, Н Ar); 7.35 (2H, д, *J* = 8.9, Н Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 21.5 (2C); 25.0; 33.3 (2C); 50.6; 55.6; 74.6; 114.3 (2C); 127.5 (2C); 128.0; 156.9; 160.9. Масс-спектр,  $m/z$ : 289 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 62.70; Н 7.01; N 19.36. C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 62.48; Н 6.99; N 19.43.

**5-(1-Метоксициклогексил)-1-(4-хлорфенил)-1H-тетразол (3h).** Выход 144 мг (41%), кристаллы янтарного цвета, т. пл. 80–81 °С (EtOAc–гексан). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2944, 2864, 2854, 1495, 1458, 1411, 1242, 1157, 1084, 1012, 926, 830, 561. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.29–1.38 (1H, м, Н Су); 1.44–1.52 (2H, м, Н Су); 1.52–1.63 (3H, м, Н Су); 1.90–1.98 (2H, м, Н Су); 1.98–2.05 (2H, м, Н Су); 3.04 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 7.44 (2H, д, *J* = 8.8, Н Ar); 7.52 (2H, д, *J* = 8.8, Н Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 21.6 (2C); 25.1; 33.6 (2C); 50.8; 74.8; 127.6 (2C); 129.7 (2C); 134.1; 136.8; 157.2. Масс-спектр,  $m/z$ : 293 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 57.42; Н 5.91; N 19.03. C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>O. Вычислено, %: С 57.44; Н 5.85; N 19.14.

**5-(1-Метоксициклопентил)-1-(4-метоксифенил)-1H-тетразол (3i).** Выход 217 мг (66%), желтоватые кристаллы, т. пл. 74–76 °С (EtOAc–гексан). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3088, 3012, 2947, 2876, 2842, 2828, 1609, 1590, 1516, 1464, 1253, 1177, 1095, 1067, 837, 625. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.63–1.76 (4H, м, Н Сур); 1.99–2.07 (2H, м, Н Сур); 2.08–2.16 (2H, м, Н Сур); 3.02 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.86 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 7.00 (2H, д, *J* = 8.8, Н Ar); 7.40 (2H, д, *J* = 8.8, Н Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 23.2 (2C); 35.9 (2C); 51.5; 55.7; 82.6; 114.4 (2C); 127.4 (2C); 127.7; 156.6; 161.1. Масс-спектр,  $m/z$ : 275 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 61.19; Н 6.64; N 20.37. C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 61.30; Н 6.61; N 20.42.

**5-(1-Метоксициклопентил)-1-(4-хлорфенил)-1H-тетразол (3j).** Выход 97 мг (29%), желтоватое масло. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3098, 2949, 2873, 2826, 1497, 1407, 1197, 1091, 1068, 1013, 955, 832, 528. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.67–1.80 (4H, м, Н Сур); 2.02–2.10 (2H, м, Н Сур); 2.12–2.19 (2H, м, Н Сур); 3.04 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 7.49–7.53 (4H, м, Н Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 23.3

(2C); 36.1 (2C); 51.6; 82.7; 127.4 (2C); 129.7 (2C); 133.6; 136.8; 156.7. Масс-спектр,  $m/z$ : 279 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 55.94; Н 5.46; N 20.03. C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>O. Вычислено, %: С 56.02; Н 5.42; N 20.10.

**1-(4-Метоксифенил)-5-(1-метокси-1-фенилэтил)-1H-тетразол (3k).** Выход 201 мг (54%), белые кристаллы, т. пл. 112–113 °С (EtOAc–гексан). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3052, 2997, 2963, 2935, 2834, 1610, 1593, 1516, 1467, 1446, 1369, 1308, 1256, 1183, 1127, 1106, 1073, 1044, 826, 703, 624. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.05 (3H, с, CCH<sub>3</sub>); 3.18 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.78 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 6.70 (2H, д, *J* = 9.1, Н Ar); 6.74 (2H, д, *J* = 9.1, Н Ar); 7.05–7.09 (2H, м, Н Ph); 7.16–7.20 (3H, м, Н Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 25.9; 51.4; 55.6; 76.8; 113.7 (2C); 125.0 (2C); 127.3 (3C); 127.7; 128.3 (2C); 143.2; 157.5; 160.6. Масс-спектр,  $m/z$ : 311 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 65.68; Н 5.88; N 17.97. C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 65.79; Н 5.85; N 18.05.

**5-(1-Метокси-1-фенилэтил)-1-(4-хлорфенил)-1H-тетразол (3l).** Выход 162 мг (43%), белые кристаллы, т. пл. 120–121 °С (EtOAc–гексан). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3068, 2997, 2970, 2933, 2836, 1496, 1449, 1367, 1248, 1196, 1123, 1095, 1075, 1035, 1012, 830, 776, 752, 704, 600. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.08 (3H, с, CCH<sub>3</sub>); 3.20 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 6.82 (2H, д, *J* = 8.8, Н Ar); 7.05–7.10 (2H, м, Н Ar); 7.18–7.22 (5H, м, Н Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 25.9; 51.5; 76.9; 125.0 (2C); 127.4 (2C); 128.0; 128.5 (2C); 128.9 (2C); 133.2; 136.4; 143.0; 157.5. Масс-спектр,  $m/z$ : 315 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 59.89; Н 4.81; N 17.78. C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>O. Вычислено, %: С 61.05; Н 4.80; N 17.80.

**1-Бензил-5-(1-этоксициклогексил)-1H-тетразол (3m).** Выход 247 мг (72%), белые кристаллы, т. пл. 61–63 °С (EtOAc–гексан). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3036, 2983, 2941, 2880, 2863, 1607, 1497, 1445, 1422, 1314, 1150, 1061, 980, 904, 774, 736, 691. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.11 (3H, т, *J* = 7.0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.26–1.37 (1H, м, Н Су); 1.51–1.68 (5H, м, Н Су); 1.88–1.96 (2H, м, Н Су); 2.01–2.10 (2H, м, Н Су); 3.12 (2H, к, *J* = 7.0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 5.79 (2H, с, NCH<sub>2</sub>); 7.16–7.21 (2H, м, Н Ph); 7.29–7.37 (3H, м, Н Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 15.4; 21.4 (2C); 25.2; 34.3 (2C); 51.5; 58.6; 74.5; 127.3 (2C); 128.0 (2C); 128.5; 134.6; 157.9. Масс-спектр,  $m/z$ : 287 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 67.30; Н 7.78; N 19.49. C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено, %: С 67.11; Н 7.74; N 19.56.

**1-(4-Метоксифенил)-5-(1-этоксициклогексил)-1H-тетразол (3n).** Выход 290 мг (80%), желтоватые кристаллы, т. пл. 78–79 °С (EtOAc–гексан). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2986, 2937, 2901, 2858, 1610, 1515, 1453, 1306, 1254, 1173, 1153, 1063, 1029, 903, 835, 622. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.02 (3H, т, *J* = 7.0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.29–1.39 (1H, м, Н Су); 1.40–1.65 (5H, м, Н Су); 1.95–2.05 (4H, м, Н Су); 3.22 (2H, к, *J* = 7.0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.89 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 7.01 (2H, д, *J* = 8.9, Н Ar); 7.39 (2H, д, *J* = 8.9, Н Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 15.3; 21.8 (2C); 25.3; 34.1 (2C); 55.8; 58.1; 74.3; 114.5 (2C); 127.7 (2C); 128.4; 157.2; 161.0. Масс-спектр,  $m/z$ : 303 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 63.61; Н 7.35; N 18.49. C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 63.55; Н 7.33; N 18.53.

**1-(4-Хлорфенил)-5-(1-этоксициклогексил)-1H-тетразол (3o).** Выход 95 мг (26%), желтоватые кристаллы, т. пл. 90–91 °С (EtOAc–гексан). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3074, 2972, 2963, 2934, 1497, 1451, 1271, 1153, 1093, 1064, 1006,

978, 903, 836, 746. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.00 (3H, т,  $J = 7.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.31–1.40 (1H, м, H Cy); 1.42–1.50 (2H, м, H Cy); 1.50–1.64 (3H, м, H Cy); 1.94–2.07 (4H, м, H Cy); 3.21 (2H, к,  $J = 7.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 7.48 (2H, д,  $J = 8.7$ , H Ar); 7.52 (2H, д,  $J = 8.7$ , H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 15.2; 21.7 (2C); 25.2; 34.1 (2C); 58.2; 74.3; 127.6 (2C); 129.6 (2C); 134.1; 136.7; 157.0. Масс-спектр,  $m/z$ : 307  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: C 58.71; H 6.29; N 18.28.  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}$ . Вычислено, %: C 58.73; H 6.24; N 18.26.

**Взаимодействие циклогексанона с бензилизонитрилом (2a) и триметилсилилазидом.** К раствору 98 мг (1.0 ммоль) циклогексанона в 1.5 мл абс.  $\text{CHCl}_3$  добавляют 152 мг (1.3 ммоль) бензилизонитрила (2a), 150 мг (0.17 мл, 1.3 ммоль)  $\text{TMSN}_3$  и 68 мг (0.5 ммоль) безводного  $\text{ZnCl}_2$ . Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч, разбавляют 20 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают 5%  $\text{NaOH}$  ( $2 \times 10$  мл), 10 мл насыщенного раствора  $\text{NaCl}$  и высушивают над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удаляют при пониженном давлении, а остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, элюируя смесью гексан– $\text{EtOAc}$ , 3:1. Получают 59 мг (23%) 1-(1-бензил-1H-тетразол-5-ил)-циклогексанола (6) и 74 мг (46%) 1-бензил-1H-тетразола (7), спектральные характеристики которых соответствуют литературным данным.<sup>8,10</sup>

**Метил 2-[(2-метокси-2-фенилпропан)амидо]бензоат (8).** Соединение получают по общей методике синтеза тетразолов 3a–o, но  $\text{TMSN}_3$  при этом в реакцию не вступает. Выход 124 мг (33%), желтоватое масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3265 (уш.), 2986, 2952, 2832, 1694, 1585, 1516, 1449, 1266, 1137, 1086, 1049, 756, 699. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.89 (3H, с,  $\text{CCH}_3$ ); 3.39 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.96 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 7.04–7.09 (1H, м, H Ar); 7.26–7.31 (1H, м, H Ar); 7.33–7.38 (2H, м, H Ar); 7.46–7.52 (1H, м, H Ar); 7.56–7.60 (2H, м, H Ar); 8.03 (1H, д,  $J = 1.7$ ,  $J = 8.0$ , H Ar); 8.72 (1H, д,  $J = 1.7$ ,  $J = 8.6$ , H Ar); 12.10 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 20.6; 51.8; 52.4; 82.7; 116.0; 120.4; 122.7; 126.3 (2C); 127.9; 128.5 (2C); 131.0; 134.5; 141.0; 141.1; 168.2; 172.9. Масс-спектр,  $m/z$ : 314  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: C 69.23; H 6.08; N 4.53.  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ . Вычислено, %: C 69.00; H 6.11; N 4.47.

**1-Бензил-5-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-тетразол (12a).** К раствору 150 мг (1.3 ммоль) 2-метокситетрагидропирана (11) в 1.8 мл абс.  $\text{CHCl}_3$  добавляют 200 мг (1.7 ммоль) бензилизонитрила (2a), 196 мг (0.223 мл, 1.7 ммоль)  $\text{TMSN}_3$  и 177 мг (1.3 ммоль) безводного  $\text{ZnCl}_2$ . Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 96 ч, разбавляют 20 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают 5%  $\text{NaOH}$  ( $2 \times 20$  мл), насыщенным раствором  $\text{NaCl}$  (10 мл) и высушивают над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удаляют при пониженном давлении, а остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, элюируя смесью гексан– $\text{EtOAc}$ . Выход 235 мг (74%), желтоватое масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2942, 2852, 1455, 1203, 1086, 1045, 911, 721, 695. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.50–1.70 (3H, м, H пиран); 1.77–1.88 (1H, м, H пиран); 1.89–1.99 (1H, м, H пиран); 1.99–2.09 (1H, м, H пиран); 3.49–3.60 (1H, м, H пиран); 3.98–4.08 (1H, м, H пиран); 4.57 (1H, д,  $J = 2.8$ ,  $J = 10.7$ , H пиран); 5.63 (1H, д,  $J = 15.0$ ) и 5.73 (1H, д,  $J = 15.0$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 7.22–7.30 (2H, м, H Ph); 7.31–7.42 (3H, м, H Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,

$\delta$ , м. д.: 22.4; 25.4; 29.3; 51.9; 68.6; 70.7; 128.2 (2C); 128.8; 129.0 (2C); 134.1; 154.2. Масс-спектр,  $m/z$ : 245  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: C 63.99; H 6.64; N 22.89.  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$ . Вычислено, %: C 63.91; H 6.60; N 22.93.

**1-(4-Метоксифенил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-тетразол (12b)** получают аналогично соединению 12a. Выход 166 мг (49%), желтоватое масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2939, 2844, 1609, 1508, 1443, 1250, 1172, 1083, 1043, 1023, 834, 637, 546. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.47–1.59 (2H, м, H пиран); 1.59–1.71 (1H, м, H пиран); 1.80–1.89 (1H, м, H пиран); 1.92–2.03 (1H, м, H пиран); 2.08–2.22 (1H, м, H пиран); 3.43–3.52 (1H, м, H пиран); 3.85 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.93–4.00 (1H, м, H пиран); 4.52 (1H, д,  $J = 2.6$ ,  $J = 10.8$ , H пиран); 7.01 (2H, д,  $J = 9.0$ , H Ar); 7.46 (2H, д,  $J = 9.0$ , H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 22.5; 25.2; 28.8; 55.7; 68.6; 69.0; 114.7 (2C); 126.4 (2C); 126.8; 154.2; 161.0. Масс-спектр,  $m/z$ : 261  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: C 60.32; H 6.28; N 21.45.  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 59.99; H 6.20; N 21.52.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке Минобрнауки России (соглашение № 02.а03.21.0008) и РФФИ (гранты 17-03-00605 а, 17-53-560020 Иран\_а).*

#### Список литературы

1. Myznikov, L. V.; Hrabalek, A.; Koldobskii, G. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2007**, *43*, 1. [Химия гетероцикл. соединений **2007**, 3.]
2. Frija, L. M. T.; Ismael, A.; Cristiano, M. L. S. *Molecules* **2010**, *15*, 3757.
3. Köhler, S. C.; Silbermann, K.; Wiese, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *124*, 881.
4. Jawabrah Al-Hourani, B.; Al-Awaida, W.; Matalka, K. Z.; El-Barghouthi, M. I.; Alsoubani, F.; Wuest, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 4757.
5. Chandgude, A. L.; Dömling, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *14*, 2383.
6. Lygin, A. V.; De Meijere, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 9094.
7. Maleki, A.; Sarvary, A. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 60938.
8. Shmatova, O. I.; Nenajdenko, V. G. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9214.
9. Banfi, L.; Riva, R. In *Organic Reactions*; Wiley: New Jersey, 2005, vol. 65, p. 1.
10. Chandgude, A. L.; Dömling, A. *Green Chem.* **2016**, *18*, 3718.
11. Tobisu, M.; Kitajima, A.; Yoshioka, S.; Hyodo, I.; Oshita, M.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11431.
12. Qiu, G.; Ding, Q.; Wu, J. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5257.
13. Yanai, H.; Sakiyama, T.; Oguchi, T.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3161.
14. Borisov, R. S.; Voskressensky, L. G.; Polyakov, A. I.; Borisova, T. N.; Varlamov, A. V. *Synlett* **2014**, 955.
15. Voskressensky, L. G.; Borisov, R. S.; Kulikova, L. N.; Kleimenov, A. V.; Borisova, T. N.; Varlamov, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 680. [Химия гетероцикл. соединений **2012**, 728.]
16. Borisov, R. S.; Polyakov, A. I.; Medvedeva, L. A.; Guranova, N. I.; Voskressensky, L. G. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2012**, *61*, 1609. [Изв. АН, Сер. хим. **2012**, 1592.]
17. Borisov, R. S.; Polyakov, A. I.; Medvedeva, L. A.; Khrustalev, V. N.; Guranova, N. I.; Voskressensky, L. G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3894.
18. Chopin, N.; Novitchi, G.; Médebielle, M.; Pilet, G. *J. Fluorine Chem.* **2015**, *179*, 169.
19. Giersch, W.; Farris, I. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 1601.
20. Ugi, I.; Meyr, R. *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 239.
21. Woods, G. F.; Kramer, D. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2246.