УДК 547.796.1

РЕГИОСЕЛЕКТИВНОЕ АЛКИЛИРОВАНИЕ 5-R-ТЕТРАЗОЛОВ 3-ХЛОРБУТЕН-2-ОЛОМ-1 В КИСЛОТНОЙ СРЕДЕ

© 2019 г. С. А. Егоров*, М. А. Ищенко, Н. А. Кирилов, Р. С. Исхаков

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)», 190013, Россия, г. Санкт-Петербург, Московский пр. 26
**e-mail: sergey.egorov93@mail.ru*

Поступила в редакцию 14 сентября 2018 г.
После доработки 10 февраля 2019 г.
Принята к публикации 17 февраля 2019 г.

Проведено алкилирование 5-R-тетразолов (где R = H, Me, Ph) 3-хлорбутен-2-олом-1 в кислотной среде с использованием раствора эфирата трехфтористого бора в 1,2-дихлорэтане и других хлорорганических растворителях, трифторуксусной кислоте, смеси этилацетат – серная кислота. Установлено, что алкилирование в среде эфирата трехфтористого бора в 1,2-дихлорэтане проходит с выходами 70–80% при содержании 2-изомеров в получаемых продуктах не менее 99%.

Ключевые слова: тетразол, эфират трехфтористого бора, региоселективное алкилирование, кислотно-катализируемое алкилирование, галогенсодержащие спирты.

DOI: 10.1134/S0514749219040190

Алкилирование тетразола является одним из основных способов получения новых и уже изученных тетразолсодержащих соединений. Данный класс интересен, прежде всего, в качестве биологически активных веществ, которые могут быть использованы в медицине [1]. Высокое содержание азота в тетразольном цикле (80% масс.) и высокая энтальпия образования (237 кДж/моль [2]) позволяют использовать тетразолсодержащие соединения в качестве энергонасыщенных соединений – компонентов взрывчатых составов, порохов и твердых ракетных топлив.

Алкилированию тетразола посвящено большое число работ. Данная реакция является удобным способом получения его *N*-алкильных производных. В качестве алкилирующих агентов тетразола использованы галогеналканы, алкилсульфаты, соединения с активированными кратными связями и другие [3, 4].

Недостатком описанных методов алкилирования тетразолов является отсутствие региоселективности, связанной с возможностью атаки, как первого, так и второго атома азота в цикле, что приводит к дополнительной операции разделения изомеров, а также к нерациональному расходованию исходного сырья в случае, когда нужен только один из изомеров.

Методом, который может решить проблему региоселективного получения 2-изомеров тетразола является алкилирование его спиртами и олефинами в кислотной среде. Этому методу посвящен ряд публикаций [5–11]. В работе [5] был предложен механизм данной реакции (схема 1). Он состоит в протонировании азота в первом положении цикла и последующим электрофильным присоединением карбокатиона, образовавшегося из спирта или алкена, по электронной паре азота во втором положении.

В работе [6] этот механизм был доказан экспериментально на примере реакции 5-фенилтетразола и пропанола-2. В случае, когда возможно образование стабилизированных карбокатионов, реакция протекает с выходами 75–95% за 1 ч при комнатной температуре [5, 8].

Данный метод дает плохие результаты в том случае, когда строение алкильного субстрата не позволяет эффективно стабилизировать карбокатион или когда в молекуле спирта/алкена

Схема 1.

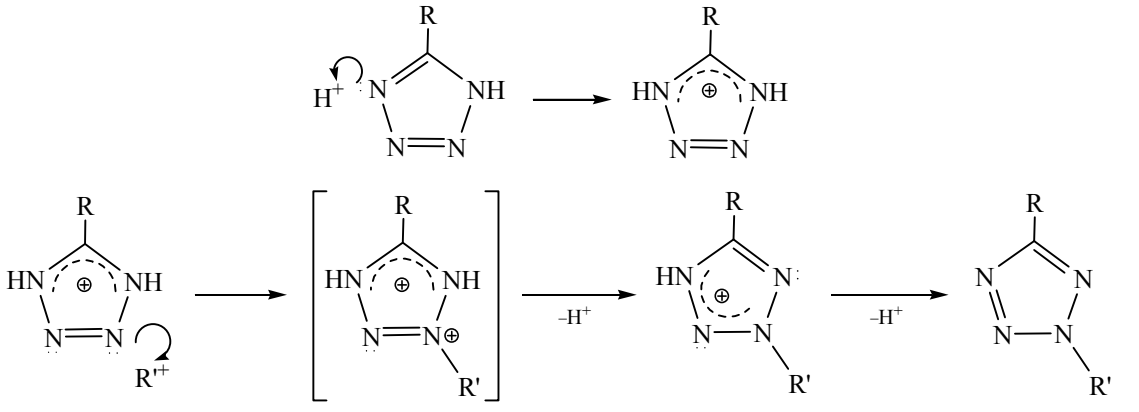
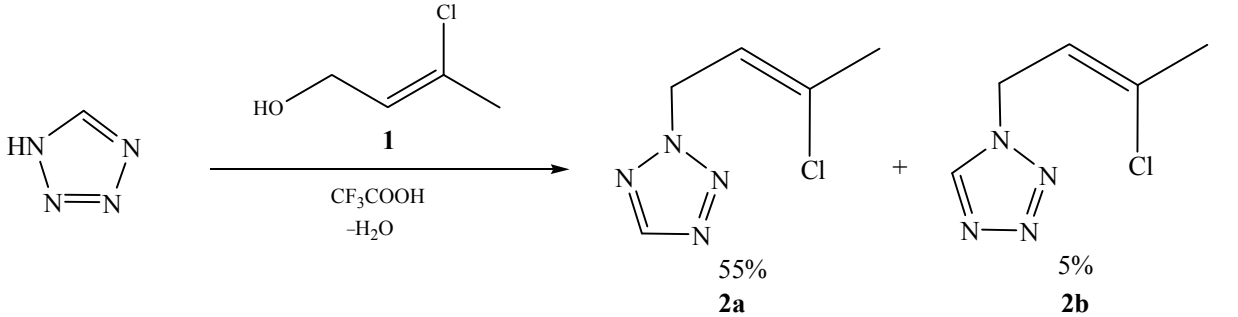


Схема 2.



2a **2b**

присутствует электроноакцепторная группа, например, галоген [11].

Тем не менее, алкилирование галогенсодержащими спиртами и алкенами дает возможность дальнейшей модификации получаемых тетразолсодержащих соединений. Целью данной работы является нахождение условий алкилирования 5-R-тетразолов (R = H, Me, Ph) 3-хлорбутен-2-олом-1.

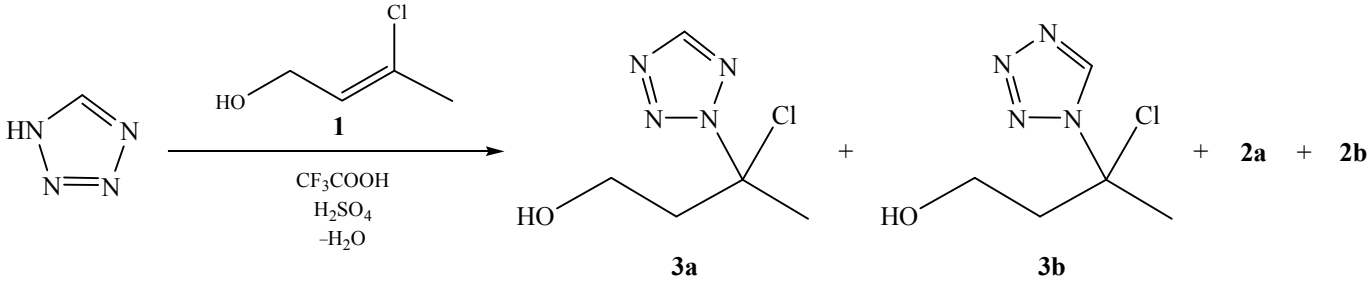
В случае, когда в качестве среды использовалась система уксусная кислота – серная кислота/хлорная кислота проходила исключительно этерификация 3-хлорбутен-2-ола-1 **1**. При этом получался (3-хлорбутен-2-ил-1)ацетат.

Нами обнаружено, что в среде трифторуксусной кислоты идет алкилирование тетразола (схема 2).

При времени выдержки 116 ч и комнатной температуре 20–25°C выход **2a** составлял 55%. При этом выход 1-изомера **2b** составил лишь 5%. При увеличении времени выдержки до 7 суток выход изомера **2a** составил 60%.

Добавление серной кислоты в аналогичных условиях приводило к образованию смеси продуктов – **2a**, **b**, а также продуктов присоединения тетразола по двойной связи **3a**, **b** (схема 3). Строение продуктов присоединения по двойной связи 3-хлор-3-(2*H*-тетразол-2-ил)бутанола-1 **3a** и 3-хлор-3-(1*H*-тетразол-1-ил)бутанола-1 **3b** было установлено на основании ^{1}H-ЯМР спектров. С увеличением кислотности среды соотношение продуктов **2a**, **b** к **3a**, **b** увеличивалось в сторону **3a**, **b**.

Схема 3.



3a **3b**

Таблица 1. Экспериментальные данные по выходам продуктов реакции тетразола со спиртом **1** в среде ТФК и серной кислоты.

Параметр	Номер эксперимента				
	1	2	3	4	5
Температура, °C	20–25				
Время выдержки, ч	2			5	
$C_{СК}$[a], моль/л	0.076	0.160	0.284	0.93	1.86
Выход **2a**, %	8.9	8.7	4.4	0	0
Выход **2b**, %	1.2	1.4	0.7	0	0
Выход **3a**, %	2.5	4.3	6.3	8.6	10.7
Выход **3b**, %	0.3	0.7	1.2	2.0	2.8

[a] $C_{СК}$ – молярная концентрация серной кислоты.

Расчет выходов продуктов реакции производился на основании спектров ЯМР ^{1}H (табл. 1).

Отсутствие продукта присоединения к спирту **1** по двойной связи тетразола в случае проведения реакции в ТФК без добавления серной кислоты, по-видимому, связано с недостаточно высокой кислотностью среды. В тоже время, повышение кислотности приводит к преимущественному образованию продуктов присоединения тетразола по двойной связи **3a**, **b**.

Применение смесей этилацетата с серной кислотой также не привело к получению изомера **2a** с высоким выходом. Наилучший результат был достигнут при времени выдержки 70 ч и температуре 20–25°C с концентрацией серной кислоты 62.5% – выход 2-изомера составил 32%.

Наилучшей средой для алкилирования тетразола спиртом **1** оказалась система эфират трехфтористого бора (ЭТБ) – 1,2-дихлорэтан. Применение в качестве растворителя 1,2-дихлорэтана обусловлено нейтральным характером его действия по отношению к эфирату трехфтористого бора. Данный растворитель не затрудняет взаимодействия BF_3 с молекулами спирта и тетразола. В таких растворителях, как метанол, ацетон или ацетонитрил алкилирование 5-R-тетразолов спиртом **1** не идет, что было установлено экспериментально. По-видимому, это связано со снижением активности трехфтористого бора из-за взаимодействия его с молекулами указанных растворителей.

Был проведен ряд экспериментов с различной концентрацией BF_3. Полученные данные приведены в таблице 2. Алкилирование таким способом позволило получить региоселективно 2-изомер **2a**.

Использование чистого эфирата трехфтористого бора не приводит к увеличению выхода изомера **2a**, однако увеличивает долю 1-изомера. На данный

Таблица 2. Экспериментальные данные по выходам продуктов реакции тетразола со спиртом **1** в среде 1,2-дихлорэтана с добавлением различных количеств эфирата трехфтористого бора.

Параметр	Номер эксперимента			
	1	2	3	4
Температура, °C	20–25			
Время выдержки, ч	48			
ω(BF3)[a], %	5.6	6.4	13.4	47.8[б]
Соотношение 1- и 2-изомеров	1:100			1:20
Выход **2a**, %	60	72	82	81

[a] ω(BF3) – массовая концентрация трехфтористого бора; [б] реакция была проведена в чистом эфирате трехфторстого бора.

Таблица 3. Экспериментальные данные по алкилированию тетразола спиртом (**1**) в различных растворителях.

Параметр	Растворитель		
	1,2-дихлорэтан	Хлороформ	Хлористый метилен
Температура, °C	20–25		
Время выдержки, ч	48		
ω(BF3), %	13.4		
Выход **2a**, %	82	47	58

момент мы затрудняемся объяснить этот результат. Возможно, это связано с увеличением вероятности атаки положения *1* тетразольного цикла трехфтористым бором из-за его высокой концентрации.

В качестве растворителя, были также использованы хлороформ и хлористый метилен. Результаты приведены в таблице 3.

Трудно объяснить уменьшение выхода алкилирования в случае хлороформа и хлористого метилена. В данных растворителях, при прочих равных условиях, растворимость тетразола ниже, чем в случае с 1,2-дихлорэтаном. Тетразол растворяется во всех трех приведенных хлорорганических растворителях за счет образования комплекса с трехфтористым бором. Исходя из этого, можно предположить, что получающемуся комплексу труднее существовать в хлороформе и хлористом метилене, чем в 1,2-дихлорэтане. Следовательно, все дальнейшие превращения, связанные с этим комплексом, также будут затруднены.

Причина же такого влияния растворителей, по-видимому, заключается в электрических свойствах молекул, таких как дипольный момент и диэлектрическая проницаемость. Дипольный момент 1,2-дихлорэтана равен 1.75^{20}, в то время как для хлороформа и хлористого метилена данный показатель составляет 1.15^{20} и 1.58^{20} соответственно. Диэлектрическая проницаемость 1,2-дихлорэтана также имеет более высокое значение – 10.4^{25} против 4.8^{20} и 9.0^{20} для хлороформа и хлористого метилена соответственно [12].

Проведено исследование системы эфират трехфтористого бора – 3-хлорбутен-2-ол-1 методом спектрометрии ЯМР ^{1}H. Значения сдвигов исходного спирта **1** и спирта в избытке эфирата трехфтористого бора приведены в таблице 4.

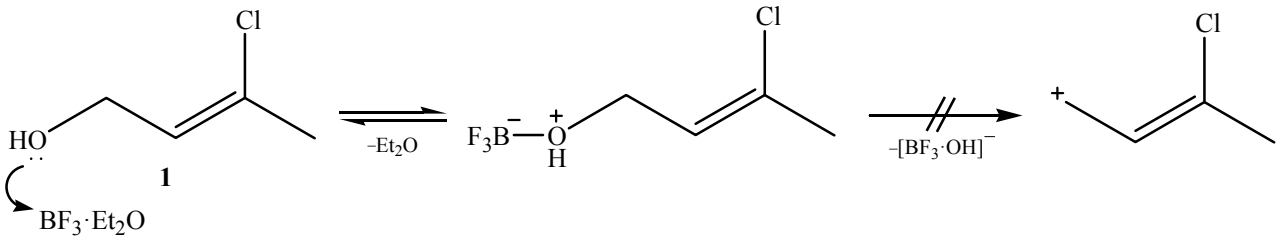
Сигнал водородов метиленовой группы спирта **1** в среде эфирата трехфтористого бора сместился в более слабое поле на 0.4 м.д. В то же время значения остальных сигналов изменились не существенно. Это говорит об оттягивании электронной плотности от метиленовых водородов со стороны атома кислорода. Из полученных данных можно сделать предположение о промежуточной структуре, непосредственно участвующей во взаимодействии с тетразолом – это комплекс спирта **1** с эфиратом трехфтористого бора (схема 4). Смещение сигнала метиленовых водородов в более слабое поле можно объяснить электроноакцепторным действием трехфтористого бора связанного с атомом кислорода гидроксильной группы.

По-видимому, образования катиона из соответствующего комплекса с трехфтористым бором не происходит, поскольку смещение сигнала метиленовых водородов в более слабое поле хоть и произошел, но слишком мал и не соответствует чистой катионной структуре.

Таблица 4. Значения сигналов протонов исходного спирта **1** и в среде эфирата трехфтористого бора.

1H, CH	2H, CH_2	3H, CH_3
Исходный спирт **1**		
5.67	4.23	2.11
Эфират трехфтористого бора (избыток) – спирт **1**		
5.77	4.60	2.18

Схема 4.



Проведено исследование алкилирования 5-метилтетразола и 5-фенилтетразола спиртом **1**. Нами было определено, что алкилирование таких производных тетразола происходит также с высокими выходами и региоселективно по второму положению цикла.

В результате проведенной работы была найдена система, в которой тетразол и его 5-R-замещенные производные – 5-метилтетразол и 5-фенилтетразол – алкилируются 3-хлорбутен-2-олом-1 **1** практически полностью (99%) по второму атому азота тетразольного цикла. Данной системой является смесь эфират трехфтористого бора – 1,2-дихлорэтан с концентрацией трехфтористого бора в смеси – 13.4% (5 г эфирата трехфтористого бора на 10 мл 1,2-дихлорэтана). Выходы целевых продуктов составляли 70–80%. Реакция проводилась при комнатной температуре в течение 48 ч.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C регистрировали на приборе Avance 400 с рабочими частотами 400 МГц (^{1}H), 100 МГц (^{13}C). ИК-спектры снимали на приборе Shimadzu IRTracer-100 с использованием приставки НПВО. Контроль над ходом реакции осуществлялся с помощью ТСХ на пластинах Sorfil ПТСХ-П-А-УФ, элюент – *н*-гексан–этилацетат, 70:30. Для колоночной хроматографии использовали силикагель L 100/400, элюент – *н*-гексан–этилацетат, 80:20. Для проведения элементного анализа использовался элементный CHNS анализатор LECO-932.

В качестве алкилирующих агентов были использованы свежеперегнанный 3-хлорбутен-2-ол-1. В качестве объектов исследования использовались тетразол, 5-метилтетразол и 5-фенилтетразол.

3-Хлорбутен-2-ол-1 (1). В трехгорлую колбу, оснащенную обратным холодильником, механической мешалкой, термометром и капельной воронкой, помещали 120 мл воды и 21.2 г (0.2 моль) карбоната натрия при перемешивании. Поднимали температуру до 95–100°C и после полного растворения карбоната натрия по каплям дозировали 40 г (0.32 моль) 1,3-дихлорбутена. Реакционную массу выдерживали при температуре 95–100°C и интенсивном перемешивании в течение 3.5 ч. Органический слой отделяли. Водную фазу экстрагировали 50×3 мл этилацетата. Экстракт объединяли с органическим слоем, промывали водой и сушили сульфатом натрия. Этилацетат отгоняли, остаток перегоняли при температуре 80–85°C (32 мм рт.ст.). Получали 21.6 г. Выход 63%. n_D^{20} 1.466. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 5.67 т (1H, CH, *J* 12.4 Гц), 4.23 д (2H, CH_2, *J* 6.2 Гц), 2.8 м (1H, OH), 2.11 с (3H, CH_3). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3317, 2922, 1668, 1441, 1427, 1283, 1225, 1117, 1086, 1001, 629.

Методика проведения алкилирования. Готовили раствор эфирата трехфтористого бора в 1,2-дихлорэтане. Для этого к 10 мл 1,2-дихлорэтана добавляли 5 г эфирата трехфтористого бора. К полученному раствору добавляли 1.4 ммоль 5-R-тетразола. После полного растворения 5-R-тетразола, полученный раствор приливали к 1.6 ммоль спирта **1** при температуре 20–25°C и перемешивании. Реакционную смесь выдерживали при перемешивании и температуре 20–25°C в течение 48 ч. Продукт экстрагировали 10 мл хлороформа три раза при интенсивном перемешивании в течение 5 мин. Экстракты промывали 2%-ным раствором соды, водой, сушили безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель на ротационном испарителе. Выход определяли на основании ЯМР спектра остатка. Для съемки спектров ЯМР ^{1}H и ^{13}C, ИК спектров и проведения элементного анализа остаток очищали методом колоночной хроматографии.

2-(3-Хлорбутен-2-ил-1)тетразол (2a). Выход 82%, бесцветная жидкость, медленно желтеющая при комнатной температуре. Спектр ЯМР ^{1}H

($CDCl_3$), δ, м.д.: 8.48 с (1H, $CH_{тетразола}$), 5.83 т (1H, =CH–, *J* 12.9 Гц), 5.37 д (2H, CH_2, *J* 6.6 Гц), 2.17 с (3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 153.02 ($CH_{тетразола}$), 137.06 [=C(Cl)–], 117.42 (=CH–) 51.16 (CH_2), 26.21 (CH_3). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1668, 1437, 1381, 1348, 1283, 1192, 1154, 1132, 1098, 1026, 1007, 878, 835, 708, 685, 629, Найдено, %: C 37.95; H 4.65; N 35.19; Cl 22.21. $C_5H_7N_4Cl$. Вычислено, %: C 37.87; H 4.45; N 35.33; Cl 22.35.

2-(3-Хлорбутен-2-ил-1)-5-метилтетразол. Выход 75%, бесцветная жидкость, медленно желтеющая при комнатной температуре. Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 5.83 т (1H, =CH–, *J* 12.9), 5.32 д (2H, CH_2, *J* 6.7 Гц), 2.54 с (3H, CH_3–$C_{тетразола}$), 2.20 с (3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 163.10 ($CH_{тетразола}$), 136.54 [=C(Cl)–], 117.70 (=CH–) 50.94 (CH_2), 26.17 (CH_3), 10.83 ($CH_{3тетразола}$). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1670, 1503, 1431, 1381, 1346, 1312, 1281, 1198, 1163, 1105, 1076, 1032, 926, 768, 700, 627. Найдено, %: C 41.89; H 5.18; N 31.83; Cl 21.10. $C_6H_9N_4Cl$. Вычислено, %: C 41.75; H 5.26; N 32.46; Cl 20.54.

2-(3-Хлорбутен-2-ил-1)-5-фенилтетразол. Выход 70%, жидкость розового цвета. Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 8.17 м (2H, *мета*-CH), 7.49 м (3H, *орто*-CH, *пара*-CH), 5.90 т (1H, =CH–, *J* 12.9), 5.40 д (2H, CH_2, *J* 6.7 Гц), 2.21 с (3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 165.31 ($CH_{тетразола}$), 136.60 [=C(Cl)–], 130.37 (*пара*-CH), 128.89 (2C, *мета*-CH), 126.87 (2C, *орто*-CH), 127.30 (*ипсо*-C), 117.79 (=CH–) 51.31 (CH_2), 26.23 (CH_3). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1668, 1530, 1449, 1385, 1348, 1281, 1198, 1136, 1100, 1072, 1044, 1026, 1007, 924, 839, 789, 731, 692, 631, 513. Найдено, %: C 56.29; H 4.74; N 22.93; Cl 16.04. $C_{11}H_{11}N_4Cl$. Вычислено, %: C 56.30; H 4.72; N 23.87; Cl 15.11.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования Инжинирингового центра Санкт-Петербургского Государственного Технологического института (Технического университета).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Островский В.А., Трифонов Р.Е., Попова Е.А. *Изв. АН. Сер. хим.* **2012**, *61*, 765. [Ostrovskii V.A., Trifonov R.E., Popova E.A. *Rus. Chem. Bull. Int. Ed.* **2012**, *61*, 768.] doi 10.1007/s11172-012-0108-4
2. Козыро А.А., Симирский В.В., Красулин А.П., Севрук В.М., Кабо Г.Я., Френкель М.Л., Гапоник П.Н., Григорьев Ю.В. *ЖФХ*. **1990**, *64*, 656.
3. Колдобский Г.И., Островский В.А. *Усп. хим.* **1994**, *63*, 847. [Koldobskii G.I., Ostrovskii V.A. *Rus. Chem. Rev.* **1994**, *63*, 797.] doi 10.1070/RC1994v063n10ABEH000119
4. Ostrovskii V.A., Koren' A.O. *Heterocycles*. **2000**, *53*, 1421. doi 10.3987/REV-00-530
5. Корень А.О., Гапоник П.Н. *ХГС*. **1990**, *282*, 1643. [Koren' A.O., Gaponik P.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1990**, *26*, 1366.] doi 10.1007/BF00473965
6. Koren' A.O., Gaponik P. N., Ostrovskii V. A. *Int. J. Chem. Kinet*. **1993**, *25*, 1043. doi 10.1002/kin.550251209
7. Корень А.О., Гапоник П.Н. ХГС. **1991**, 292, 1280. [Koren' A.O., Gaponik P.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1991**, *27*, 1036.] doi 10.1007/BF00484379
8. Гапоник П.Н. Войкетович С.В. Кляус Б.Г. *ЖОрХ*. **2004**, *40*, 624. [Gaponik P.N., Voitekhovich S.V., Klyaus B.G. *Rus. J. Org. Chem.* **2004**, *40*, 598.] doi 10.1023/B:RUJO.0000036092.15897.ba
9. Koren' A.O., Gaponik P.N., Ostrovskii V.A. *Int. J. Chem. Kinet.* **1995**, *27*, 919. doi 10.1002/kin.550270908
10. Lisakova A.D., Ryabukhin D.S., Trifonov R.E., Ostrovskii V.A., Vasilyev A.V. *Tetraherdron Lett.* **2015**, *56*, 7020. doi 10.1016/j.tetlet.2015.11.005
11. Voitekhovich S.V., Gaponk P.N., Koren' A.O. *Mendeleev Commun.* **1997**, *1*, 41. doi 10.1070/MC1997v007n01ABEH000654
12. Рабинович В.А. Краткий химический справочник. М.: Химия, **1977**, 376 с.

Regioselective Acid-catalysed Alkylation of 5-R-tetrazole by 3-chlorobutene-2-ol-1

S. A. Egorov*, M. A. Ishchenko, N. A. Kirilov, and R. S. Iskhakov

St. Petersburg State Institute of Technology, 190013, Russia, St. Petersburg, Moskovskii prospect 26
**e-mail: sergey.egorov93@mail.ru*

Received Sptember 14, 2018
Revised February 10, 2019
Accepted February 17, 2019

The alkylation of 5-R-tetrazoles (R = H, Me, Ph) is carried out by 3-chlorobutene-2-ol-1 in acid media using boron trifluoride etherate in 1,2-dichloroethane solution and others organochloride solvents, trifluoroacetic acid, mixture of ethylacetate and sulfuric acid. It has been established, the alkylation in the boron trifluoride etherate in 1,2-dichloroethane media takes place with yield of 70–80% and content of 2-isomers in resulting products is at least 99%.

Keywords: tetrazole, boron trifluoride etherate, regioselective alkylation, acid-catalysed alkylation, acid-catalysed alkylation, halogenated alcohols