ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2020, том 56, № 7, с. 1082–1091

УДК 547.796.1

ОСОБЕННОСТИ АЛКИЛИРОВАНИЯ 5-R-ТЕТРАЗОЛОВ СПИРТАМИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ В СРЕДЕ ЭФИРАТА ТРЕХФТОРИСТОГО БОРА И 1,2-ДИХЛОРЭТАНА

© 2020 г. С. А. Егоров*, М. А. Ищенко, Я. В. Прокопович, В. И. Иванова

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 22 февраля 2020 г.
После доработки 21 апреля 2020 г.
Принята к публикации 21 апреля 2020 г.

Исследовано алкилирование 5-R-тетразолов первичными, вторичными, третичными спиртами, а также спиртами бензилового и аллилового типа в среде эфирата трехфтористого бора и 1,2-дихлорэтана. Предельные первичные и вторичные спирты не способны алкилировать тетразолы в данной системе. Третичные спирты (*трет*-бутиловый спирт, адамантанол-1) региоселективно алкилируют 5-R-тетразолы с выходами 70–85% 2-изомеров. Бензиловый спирт региоселективно алкилирует 1*H*-тетразол с выходом 55%. Изучены закономерности алкилирования 1*H*-тетразола спиртами аллилового типа в зависимости от строения алкилирующего агента.

Ключевые слова: тетразол, эфират трехфтористого бора, региоселективное алкилирование, спирты.

DOI: 10.31857/S0514749220070125

Тетразолы являются ценными продуктами органического синтеза. Данный класс соединений особо интересен с точки зрения энергетических, фармакологических свойств. Это обусловлено высокой энтальпией образования, содержанием азота и биологической активностью тетразольного цикла.

Энергетические характеристики позволяют применять тетразолсодержащие соединения в качестве первичных [1, 2] и вторичных взрывчатых веществ [3, 4], связующих [5] и энергоемких добавок [6] для порохов и твердых ракетных топлив.

Фармацевтические субстанции на основе тетразолов проявляют противовирусную активность [7], противогрибковое [8], антибактериальное и гипотензивное действие [9, 10], а также они применимы для лечения некоторых кожных заболеваний [11]. Вероятно, некоторые производные тетразолов являются радиопротекторами и обладают противоопухолевым эффектом [12, 13]. Множество других потенциальных и уже доказанных эффектов различных соединений тетразола найдено в области медицинской химии [14, 15].

Помимо указанных выше областей, тетразолы применяются в ряде других сфер: ионообменные мембраны [16], координационные полимеры [17], фоточувствительные полимеры [18], катализ [19, 20], ионные жидкости [21], ингибиторы коррозии и др. [22, 23].

Из сказанного выше следует, что расширение знаний о химии тетразолов является актуальной задачей.

Алкилирование 5-R-тетразолов 3-хлорбутен-2-олом-1 в среде эфирата трехфтористого бора и 1,2-дихлорэтана рассматривалось нами ранее

[24]. Установлено, что в случае 3-хлорбутен-2-ола-1 данная система значительно более эффективна по сравнению с такими протонными кислотами, как фосфорная, трифторуксусная и серная, что достигается за счет мягкости кислотного агента и высокой кислотности системы.

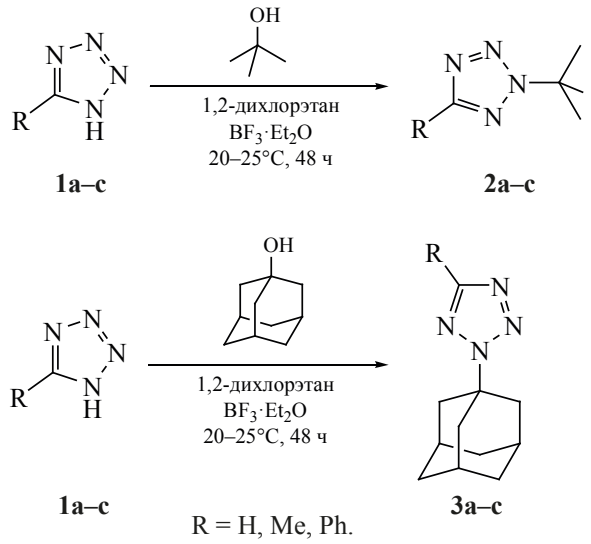
В связи с этим решено продолжить исследования в данной области, чтобы расширить диапазон применения системы, а также изучить закономерности алкилирования тетразолов различными спиртами с целью обобщения и объяснения феномена взаимодействия первичного спирта 3-хлорбутен-2-ола-1 с тетразолами.

Объектами исследования являлись первичные, вторичные, третичные спирты, спирты аллилового типа, а также бензиловый и салициловый спирты.

Первичные и вторичные спирты – пропанол-1, бутанол-1, пропанол-2 и бутанол-2 – не способны алкилировать тетразолы в исследуемой системе, что связано с низкой степенью стабилизации образующихся карбкатионов.

Установлено, что из предельных алифатических спиртов только третичные спирты алкилируют тетразолы в среде эфирата трехфтористого бора и 1,2-дихлорэтана при комнатной температуре (схема 1). Это показано на примере *трет*-бутилового спирта и адамантанола-1. Выходы 2-*N*-изомеров составляли 70–80% при R = H (соединения **1a** и **2a**), Me (соединения **1b** и **2b**), Ph (соединения **1c** и **2c**). В случае с 5-аминотетразолом продуктов алкилирования получено не было, что связано, по-видимому, с взаимодействием трифторида бора с аминогруппой и, как следствие, дезактивацией тетразольного цикла. При анализе спектров ЯМР продуктов алкилирования 1-*N*-изомеров тетразолов не обнаружено. Высокая реакционная способность данных спиртов связана с эффективной стабилизацией третичных карбкатионов.

Схема 1.



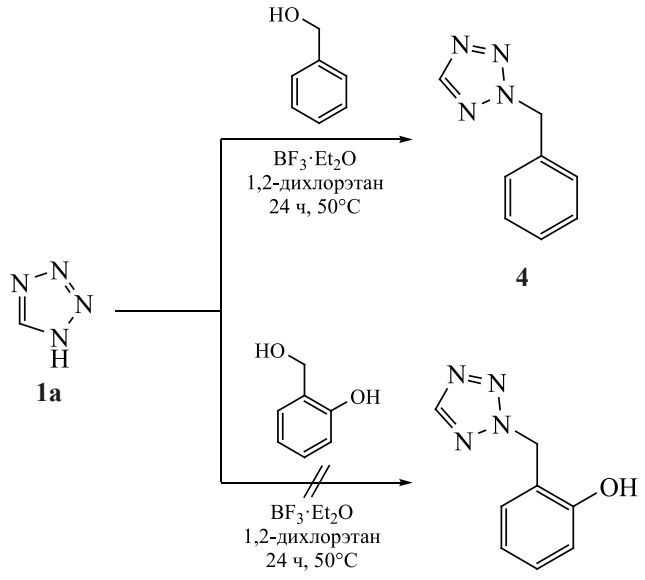
Реакционную способность спиртов при кислотно-катализируемом алкилировании исследовали дополнительно на примере бензилового и салицилового спиртов.

Установлено, что бензиловый спирт при температуре 55°C в течение 24 ч алкилирует 1*H*-тетразол с выходом 46% (схема 2). При комнатной температуре и выдержке в течение 3 сут выход достигал 35%. Необходимо заметить, что в протонных кислотных системах бензиловый спирт либо разлагается (серная кислота), либо не взаимодействует с тетразолом (трифторуксусная, фосфорная кислоты).

Неожиданным оказался результат в случае с салициловым спиртом. Данный спирт не алкилирует 1*H*-тетразол в используемой системе ни при комнатной температуре, ни при кипячении. При добавлении салицилового спирта к раствору эфирата трехфтористого бора выпадает осадок розового цвета. По-видимому, образуется комплекс трифторида бора и салицилового спирта. При замене растворителя с 1,2-дихлорэтана на диэтиловый эфир, в котором осадок растворим, реакция с 1*H*-тетразолом также не привела к образованию продукта алкилирования. Данный факт можно объяснить влиянием фенольной гидроксильной группы, которая, по-видимому, дезактивирует спиртовый гидроксил и не позволяет ему вступать в реакцию с эфиратом трехфтористого бора.

Большую долю в нашем исследовании занимало изучение спиртов аллилового типа. Как уже было сказано, алкилирование тетразолов одним из спиртов данного класса – 3-хлорбутен-2-олом-1 – прошло достаточно успешно (выходы составляли 75–85% для 5-R = H, Me, Ph, региоселективность по 2-*N*-изомеру превышала 99%).

Схема 2.



Для этого факта очевидной кажется гипотеза о стабилизации карбкатиона за счет мезомерного эффекта с двойной связью. Если принять данную гипотезу как достаточную для исчерпывающего объяснения, то можно предположить, что и любые другие спирты аллилового типа будут алкилировать тетразолы похожим образом. В действительности это не совсем так.

В качестве объектов исследования использовали следующий список первичных спиртов: аллиловый спирт, бутен-2-диол-1,4, 4-хлорбутен-2-ол-1, 4-бромбутен-2-ол-1, 2-хлорбутен-2-диол-1,4, 2-хлорпропен-2-ол-1, кротиловый спирт.

Ни один из перечисленных спиртов, кроме кротилового спирта, не алкилирует 1*H*-тетразол в среде эфирата трехфтористого бора и 1,2-дихлорэтана при комнатной температуре. Повышение температуры реакции в некоторых случаях приводило к получению целевого продукта в следовых количествах, загрязненного большим количеством примесей. Проанализировав строение спиртов (схема 3) и сравнив его со строением 3-хлорбутен-2-ола-1, можно заметить, что все непрореагировавшие спирты сходны между собой отсутствием метильной группы при двойной связи. В то же время отсутствие метильной группы отличает их от 3-хлорбутен-2-ола-1. Единственный спирт из приведенного списка, который содержит метильную группу при двойной связи, – кротиловый спирт – алкилирует 1*H*-тетразол в среде 1,2-дихлорэтана и эфирата трехфтористого бора. При этом в продуктах реакции обнаружено два 2-*N*-изомера, образованных за счет присоединения катиона тетразолия к атому 1 (**5a**) и 3 (**5b**) углерода кротилового спирта с миграцией двойной связи во втором случае в конец молекулы **5b** (схема 3).

Можно говорить о значительном влиянии метильной группы, находящейся при двойной связи, в стабилизации промежуточно образующегося карбкатиона за счет электронодонорных свойств метильной группы.

В результате алкилирования тетразола кротиловым спиртом получили 2 изомера – **5a** и **5b**. В то же время алкилирование тетразола 3-хлорбутен-2-олом дало только один изомер с терминальным положением тетразольной группы. Сравнивая результаты алкилирования 1*H*-тетразола 3-хлорбутен-2-олом-1 и кротиловым спиртом, можно прийти к следующему выводу. Атом хлора, находящийся при двойной связи, влияет на изомерный состав продуктов алкилирования. Когда атом хлора находится в γ-положении по отношению к гидроксильной группе (при двойной связи) присоединения катиона тетразолия по γ-атому углерода не происходит, что наблюдается в реакции тетразола с 3-хлорбутен-2-олом-1. В то же время в случае кротилового спирта, когда атома хлора нет, образуются 2 изомера в соотношении, близком 1:1.

Объяснение этому следующее (схема 4). В результате взаимодействия кротилового спирта с

Схема 3.

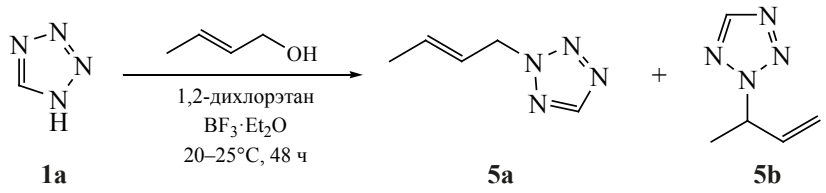
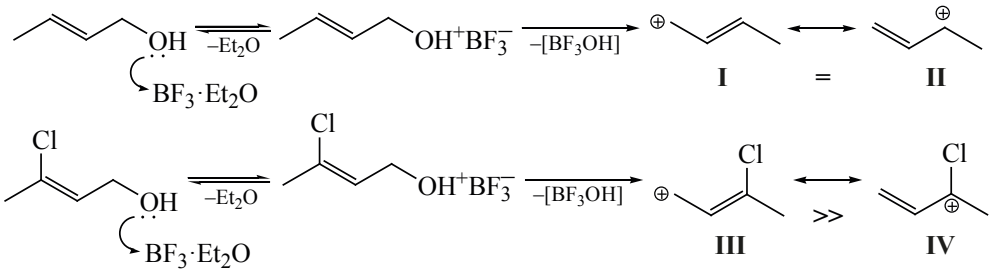


Схема 4.



эфиратом трехфтористого бора образуется катион, в реальную структуру которого вносят существенный вклад обе резонансные структуры **I** и **II**. В случае 3-хлорбутен-2-ола-1 атом хлора, вероятно, сильно снижает вклад резонансной структуры **IV** в реальное распределение электронной плотности катиона, поэтому для атаки катионом тетразолия предпочтительным является α-углеродный атом по отношению к гидроксильной группе.

Далее мы решили проверить, будут ли вести себя вторичные спирты таким же образом, как кротиловый спирт и 3-хлорбутен-2-ол-1, т.е. при алкилировании тетразола давать смесь 2-*N*-изомеров или только один 2-*N*-изомер в зависимости от наличия или отсутствия атома хлора при двойной связи.

Примером вторичного спирта аллилового типа, не содержащего атом хлора, был выбран гептен-2-ол-4. Алкилирование им 1*H*-тетразола, так же как в случае с кротиловым спиртом, привело к образованию двух 2-*N*-изомеров в соотношении, близком к 1:1, с суммарным выходом 41% (схема 5).

Далее исследовали алкилирование 1*H*-тетразола 2 хлорсодержащими спиртами – 1,4-дихлорбутен-3-олом-2 (**8**) и 1-хлорбутен-3-олом-2 (**9**) (схема 6). В первом случае, когда при двойной связи находился атом хлора (соединение **8**), тетразольный фрагмент присоединился к атому углерода, при котором находилась гидроксильная группа, с образованием дихлорпроизводного **9**. В то же время «удаление» атома хлора (соединение **10**) приводит к образованию продукта терминального присоединения тетразола и следовых количеств прямого замещения гидроксильной группы. Отсутствие продукта интернального присоединения тетразола можно объяснить отталкивающим действием концевого атома хлора соединения **10**.

Результатом работы является расширение знаний о закономерностях кислотно-катализируемого алкилирования тетразолов различными спиртами и увеличение спектра применимости системы эфирата трехфтористого бора и 1,2-дихлорэтана для региоселективного алкилирования тетразолов. В данной системе с высоким выходом и региоселективно алкилируют третичные спирты. Бензиловый спирт алкилирует тетразол с выходом до 50%, что не является отличным результатом, но может быть использовано в практических целях. Исследованы закономерности взаимодействия тетразолов со спиртами аллилового типа в зависимости от их строения. Установлено, что эффективно алкилируют первичные спирты аллилового типа, у которых есть метильная группа в β-положении по отношению к двойной связи, а также вторичные спирты аллилового типа. Когда спирт содержит атом хлора при двойной связи, образуется только один

Схема 5.

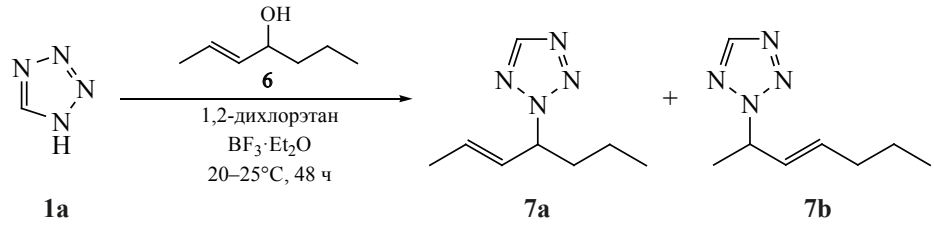
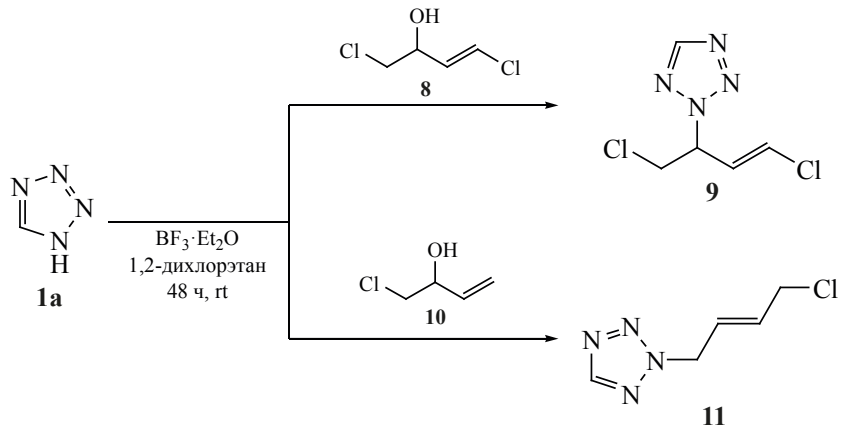


Схема 6.



2-*N*-изомер тетразола, в то время как в отсутствие атома хлора алкилирование приводит к образованию двух 2-изомеров в соотношении, близком 1:1, что связано с электроноакцепторным действием атома хлора.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C регистрировали на приборе Avance 400 (Германия) с рабочими частотами 400 (^{1}H), 100 (^{13}C) МГц. ИК спектры снимали на приборе Shimadzu IRTracer-100 (Япония) с использованием приставки НПВО. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ-П-А-УФ. Для колоночной хроматографии использовали силикагель L 100/400. Для проведения элементного анализа использовали элементный CHNS анализатор LECO-932 (Великобритания).

Общая методика алкилирования 5-R-тетразолов в среде эфирата трехфтористого бора и 1,2-дихлорэтана. Готовили раствор эфирата трехфтористого бора в 1,2-дихлорэтане. Для этого к 2 мл 1,2-дихлорэтана добавляли 1 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 при температуре 20–25°C. Реакционную смесь выдерживали при перемешивании при температуре 20–25°C в течение 48 ч. Продукт экстрагировали 5 мл дихлорметана 3 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. Для съемки ^{1}H и ^{13}C ЯМР, ИК спектров и проведения элементного анализа остаток очищали методом колоночной хроматографии или перекристаллизовывали из этанола.

2-(*трет*-Бутил)-2*H*-тетразол (2a). Очистка методом колоночной хроматографии, элюент – *н*-гексан–этилацетат, 80:20. Выход 0.127 г (72%). Бесцветная маслянистая жидкость. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2970, 2932, 2884, 1464, 1375, 1310, 1290, 1202, 1161, 1161, 1130, 1099, 1024, 951, 818, 702, 590. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 1.72 с (9H), 8.44 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 29.3, 63.9, 152.3. Найдено, %: C 47.64; H 7.91; N 44.45. $C_5H_{10}N_4$. Вычислено, %: C 47.60; H 7.99; N 44.41.

2-(*трет*-Бутил)-5-метил-2*H*-тетразол (2b). Очистка методом колоночной хроматографии, элюент – *н*-гексан–этилацетат, 80:20. Выход 0.137 г (70%). Бесцветная маслянистая жидкость. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2986, 2939, 2878, 1502, 1477, 1462, 1404, 1371, 1362, 1313, 1279, 1236, 1194, 1175, 1074, 1028, 985, 935, 825, 714, 577, 500, 465. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 1.72 с (9H), 2.52 с (3H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 10.9, 29.3, 63.3, 162.2. Найдено, %: C 51.43; H 8.58; N 39.99. $C_6H_{12}N_4$. Вычислено %: C 51.41; H 8.63; N 39.97.

2-(*трет*-Бутил)-5-фенил-2*H*-тетразол (2c). Очистка методом колоночной хроматографии, элюент – *н*-гексан–этилацетат, 80:20. Выход 0.209 г (74%). Бесцветная маслянистая жидкость. ИК

спектр, ν, см$^{-1}$: 2954, 2112. 1531, 1450, 1369, 1315, 1267, 1236, 1201, 1072, 1026, 1006, 924, 823, 789, 733. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 1.79 с (9H), 7.44–7.50 м (3H), 8.17–8.19 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 29.4, 63.8, 126.8, 127.9, 128.8, 130.0, 164.3. Найдено, %: C 65.41; H 6.86; N 27.73. $C_{11}H_{14}N_4$. Вычислено, %: C 65.32; H 6.98; N 27.70.

2-(Адамантан-1-ил)-2*H*-тетразол (3a). Перекристаллизация из этанола. Выход 0.243 г (85%). Белый кристаллический порошок. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2905, 2851, 1456, 1352, 1346, 1304, 1254, 1205, 1115, 1078, 1055, 1033, 1022, 981, 927, 841, 816, 770, 694, 656, 551, 521, 466, 428. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 1.81 м (6H), 2.29 м (3H), 2.34 м (6H), 8.48 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 29.4, 35.8, 42.2, 64.0, 152.1. Найдено, %: C 64.70; H 7.92; N 27.38. $C_{11}H_{16}N_4$. Вычислено, %: C 64.68; H 7.90; N 27.43.

2-(Адамантан-1-ил)-5-метил-2*H*-тетразол (3b). Перекристаллизация из этанола. Выход 0.244 г (80%). Белый кристаллический порошок. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2916, 2850, 1499, 1452, 1356, 1315, 1188, 1167, 1103, 1088, 1053, 1022, 983, 970, 937, 847, 816, 771, 712, 669, 472. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 1.38 м (6H), 1.84 м (3H), 1.88 м (6H), 2.07 с (3H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 10.4, 29.0, 35.5, 41.8, 62.6, 161.2. Найдено, %: C 66.12; H 8.25; N 25.63. $C_{12}H_{18}N_4$. Вычислено, %: C 66.02; H 8.31; N 25.67.

2-(Адамантан-1-ил)-5-фенил-2*H*-тетразол (3c). Перекристаллизация из этанола. Выход 0.314 г (80%). Белый кристаллический порошок. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2912, 2853, 1528, 1463, 1447, 1358, 1346, 1306, 1186, 1168, 1107, 1049, 1030, 926, 843, 816, 789, 770, 729, 702, 692, 596, 525, 507, 474. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 1.77 м (6H), 2.25 м (3H), 2.36 м (6H), 7.41–7.44 м (3H), 8.13–8.15 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 34.0, 40.5, 46.9, 68.5, 158.8. Найдено, %: C 72.84; H 7.26; N 19.90. $C_{17}H_{20}N_4$. Вычислено, %: C 72.83; H 7.19; N 19.98.

2-Бензил-2*H*-тетразол (4). Температура реакции 55°C, время выдержки 24 ч. Очистка методом колоночной хроматографии, элюент – *н*-гексан–этилацетат, 80:20. Выход 0.103 г (46%). Светло-желтая маслянистая жидкость. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2918, 2850, 2361, 1602, 1494, 1454, 1340, 1281, 1124, 1074, 1026, 881, 825, 694. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 5.79 с (2H), 7.39 с (5H), 8.52 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 56.7, 128.5, 129.1, 153.3. Найдено, %: C 60.06; H 5.08; N 34.86. $C_8H_8N_4$. Вычислено, %: C 59.99; H 5.03; N 34.98.

Смесь 2-(бутаен-2-ил-1)-2*H*-тетразола (5a) и 2-(бутен-2-ил-3)-2*H*-тетразола (5b). Разделение методом колоночной хроматографии, элюент – *н*-гексан–бутанол-1, 95:5. Масса продукта 0.122 г. Общий выход 70%. Соотношение изомера **5a** к изомеру **5b** 1.2:1. Светло-желтая маслянистая жидкость.

2-(Бутаен-2-ил-1)-2*H*-тетразол (5a). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3136, 2961, 2934, 2874, 1676, 1450, 1379, 1340, 1283, 1188, 1134, 1097, 1026, 1007, 966, 881, 793, 706, 683. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 1.72–1.73 м (3H), 5.15 д (2H, *J* 6.8 Гц), 5.66–5.74 м (1H), 5.84–5.93 м (1H), 8.48 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 19.9, 54.9, 118.2, 133.3, 152.7. Найдено, %: C 48.50; H 6.51; N 44.99. $C_5H_8N_4$. Вычислено, %: C 48.37; H 6.50; N 45.13.

2-(Бутен-2-ил-3)-2*H*-тетразол (5b). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3132, 2960, 2934, 2877, 1675, 1460, 1385, 1341, 1279, 1190, 1134, 1099, 1021, 1013, 969, 881, 793, 710, 686. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 1.75 д (3H, *J* 10.0 Гц), 5.22–5.29 м (2H), 6.05–6.14 м (1H), 5.51 квинтет (1H, *J* 27.4, 13.7 Гц), 8.49 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 17.7, 62.1, 122.6, 136.6, 152.9. Найдено, %: C 48.42; H 6.53; N 45.05. $C_5H_8N_4$. Вычислено, %: C 48.37; H 6.50; N 45.13.

Гептен-2-ол-4 (6). Магний 5.0 г (0.206 моль) и 1 кристалл йода помещали в трехгорлую колбу (250 мл). Колбу нагревали до появления фиолетовых паров йода, после чего охлаждали до комнатной температуры. Далее в колбу помещали 100 мл безводного диэтилового эфира. Около 2 г (0.016 моль) 1-бромпропана по каплям добавляли в колбу к диэтиловому эфиру при перемешивании. Смесь аккуратно нагревали на водяной бане до начала реакции, которое фиксируется по характеру кипения диэтилового эфира. После начала

реакции к реакционной массе по каплям добавляли 24.3 г (0.198 моль) 1-бромпропана. По завершении добавления 1-бромпропана реакционную массу охлаждали до 0–5°C и при этой температуре и перемешивании по каплям дозировали 10 г (0.143 моль) кротонового альдегида. После добавления кротонового альдегида реакционную массу выдерживали при температуре 0–5°C и перемешивании в течение 10 мин и выливали в смесь 100 г льда и 15 г хлорида аммония. Полученную смесь экстрагировали 3×50 мл хлороформа. Экстракт промывали водой и сушили безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли, а полученный осадок перегоняли. Выход 14.0 г (86%). Бесцветная жидкость. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3345, 2959, 2934, 2874, 1674, 1452, 1441, 1377, 1309, 1217, 1177, 1143, 1121, 1067, 1011, 964, 903, 847, 745, 507. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 0.81 т (3H), 1.27 м (2H), 1.43 м (2H), 1.59 м (3H), 3.90 м (1H), 5.33–5.54 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 13.8, 17.5, 18.6, 39.3, 72.5, 125.9, 134.5. Найдено, %: C 73.73; H 12.17; O 14.10. Вычислено, %: C 73.63; H 12.36; O 14.01.

Смесь 2-(гептен-2-ил-4)-2*H*-тетразола (7a) и 2-(гептен-3-ил-2)-2*H*-тетразола (7b). Синтез проводили согласно общей методике. Разделение методом колоночной хроматографии, элюент – *н*-гексан–бутанол-1, 90:10. Масса продукта 0.122 г. Общий выход 41%. Соотношение изомера **7a** к изомеру **7b** 1.2:1. Светло-желтая маслянистая жидкость.

2-(Гептен-2-ил-4)-2*H*-тетразол (7a). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3128, 2961, 2932, 2874, 1647, 1558, 1541, 1466, 1458, 1423, 1379, 1340, 1307, 1256, 1163, 1097, 1017, 966, 870, 679, 669, 660. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 0.87 м (3H), 1.39 м (2H), 1.71 м (3H), 2.10 м (2H), 5.03 к (1H, *J* 22.5, 7.5 Гц), 5.69–5.60 м (1H), 5.75–5.84 м (1H), 8.60 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 13.5, 17.7, 21.8, 34.0, 62.1, 127.3, 131.9, 141.4. Найдено, %: C 57.88; H 8.53; N 33.59. $C_8H_{14}N_4$. Вычислено, %: C 57.80; H 8.49; N 33.71.

2-(Гептен-3-ил-2)-2*H*-тетразол (7b). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3131, 2957, 2931, 2872, 1647, 1558, 1530, 1468, 1455, 1423, 1379, 1340, 1307, 1256, 1163, 1065, 1022, 966, 870, 681. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 0.90 м (3H), 1.66 м (3H), 1.46 м (2H), 2.04 м (2H), 5.18 квинтет (1H, *J* 27.7, 13.9 Гц), 5.58–5.64 м (1H), 5.72–5.79 м (1H), 8.64 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 13.4, 18.9, 20.9, 36.9, 57.6, 127.6, 136.3, 141.1. Найдено, %: C 57.89; H 8.54; N 33.57. $C_8H_{14}N_4$. Вычислено, %: C 57.80; H 8.49; N 33.71.

1,4-Дихлорбутен-3-ол-2 (8). Для синтеза 1,4-дихлорбутен-3-ола-1 предварительно проводили последовательный синтез хлорацетилхлорида (**8a**) и 1,4-дихлорбутен-3-она-2 (**8b**).

Хлорацетилхлорид (8a). К 95 г (0.798 моль) тионилхлорида добавляли 8 г ДМФА при комнатной температуре и перемешивании. Далее к полученной смеси добавляли 50 г (0.575 моль) хлоруксусной кислоты при комнатной температуре и перемешивании. Полученную смесь выдерживали в течение 24 ч при комнатной температуре. По завершении выдержки продукт отгоняли в вакууме водоструйного насоса при температуре 50–55°C (10 мм рт.ст.). Выход 42 г (70%). Бесцветная или светло-желтая жидкость. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 4.54 с (2H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 48.7, 167.5.

1,4-Дихлорбутен-3-он-2 (8b). В трехгорлую колбу (100 мл) загружали 30 мл дихлорметана, 5 г (0.044 моль) хлорацетилхлорида и 6.2 г (0.047 моль) хлорида алюминия безводного. Смесь охлаждали до –8°C и пропускали через нее ацетилен в течение 2 ч при температуре не выше 0°C (около 0.1 л/мин). Полученную смесь выливали в 20 мл смеси воды и льда. Полученную массу экстрагировали 3×10 мл хлороформа. Экстракт промывали 2% раствором карбоната натрия и водой. Промытый экстракт сушили сульфатом натрия в течение 4 ч. После осушения растворитель удаляли. Выход 4.0 г (64%). Полученный продукт использовали без очистки на следующей стадии. Жидкость черного цвета. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 4.17 с (2H), 6.70–6.74 м (1H), 7.40–7.43 м (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 47.3, 128.4, 139.4, 188.8.

1,4-Дихлорбутен-3-ол-1 (8). В трехгорлую колбу (100 мл) помещали 25 мл этанола, 25 мл воды и 5 г (0.036 моль) 1,4-дихлорбутен-3-она-2. Раствор охлаждали до 0°C на ледяной бане с солью. К охлажденному раствору добавляли при перемешива-

нии и температуре не выше 2°C 0.8 г (0.021 моль) боргидрида натрия небольшими порциями. По завершении добавления смесь выдерживали при температуре 0–5°C в течение 10 мин. Полученную смесь экстрагировали 2×20 мл дихлорметана, объединенные экстракты промывали водой и сушили сульфатом натрия безводным. По завершении сушки растворитель отгоняли, остаток отгоняли в вакууме водоструйного насоса. Выход 3.6 г (72%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3366, 2959, 1640, 1626, 1429, 1286, 1256, 1192, 1084, 1051, 933, 887, 812, 736, 615, 517, 474. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 3.18 с (OH), 3.49–3.63 м (2H), 4.36–4.40 к (1H, *J* 4.7, 16.8 Гц), 5.94–5.99 м (1H), 6.37 д.д (1H, *J* 12.4, 14.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 48.8, 70.6, 122.5, 131.6. Найдено, %: C 34.16; H 4.20; Cl 50.18; O 11.46. Вычислено, %: C 34.08; H 4.29; Cl 50.29; O 11.35.

2-(1,4-Дихлорбутен-3-ил-2)-2*H*-тетразол (9). Синтез проводили согласно общей методике, очистку – методом колоночной хроматографии, элюент – *н*-гексан–этилацетат, 80:20. Выход 0.092 г (34%). Светло-желтая маслянистая жидкость. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2959, 2920, 2850, 1738, 1628, 1429, 1285, 1242, 1091, 1053, 1026, 935, 743, 669, 609, 527, 476. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 3.98–4.16 с (2H), 6.25–6.31 м 1H), 6.51 д (1H, *J* 13.3 Гц), 5.67–5.72 м (1H), 8.59 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 44.3, 65.1, 126.3, 126.8, 153.2. Найдено, %: C 31.15; H 3.16; Cl 36.69; N 29.00. $C_5H_6Cl_2N_4$. Вычислено, %: C 31.11; H 3.13; Cl 36.73; N 29.03.

1-Хлорбутен-3-ол-2 (10). В трехгорлую колбу (250 мл) загружали 100 мл воды и 30 мл ледяной уксусной кислоты. Полученную смесь охлаждали до 0°C. В отдельный стакан загружали 30 мл дихлорметана и охлаждали его как минимум до 0°C. К охлажденному дихлорметану приливали 10 г (0.185 моль) свежеперегнанного бутадиена-1,3. Полученный раствор бутадиена-1,3 в дихлорметане приливали в трехгорлую колбу к смеси воды и ледяной уксусной кислоты. К полученной смеси при интенсивном перемешивании и температуре 0–3°C в течение 45 мин по каплям дозировали 10 г (0.092 моль) *трет*-бутилгипохлорита. Смесь интенсивно перемешивали в течение 1 ч при температуре не более 5°C. По окончании выдержки реакционную массу нейтрализовали карбонатом калия и фильтровали. Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали 2×20 мл хлороформа. Объединенный экстракт промывали 20 мл воды и сушили над сульфатом натрия. Экстракт упаривали на роторном испарителе. Остаток перегоняли в вакууме водоструйного насоса. Выход 3.1 г (32%). Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 3.43–3.59 м (2H), 4.36 м (1H), 5.26–5.42 д.д (2H, *J* 66.7, 39.0 Гц), 5.83–5.91 м (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 49.1, 72.3, 117.3, 136.6.

2-(4-Хлорбутен-2-ил-1)-2*H*-тетразол (11). Очистка методом колоночной хроматографии, элюент – *н*-гексан–этилацетат, переход от 90:10 до 80:20. Масса продукта 0.067 г. Выход 0.067 г (30%). Светло-желтая маслянистая жидкость. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3143, 2956, 2868, 2127, 1440, 1350, 1282, 1251, 1192, 1128, 1080, 1026, 1006, 968, 883, 742, 707, 682, 574. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 4.06 м (2H), 5.27 м (2H), 6.25–6.31 м (2H), 8.53 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 43.2, 53.8, 125.4, 132.4, 153.0. Найдено, %: C 37.95; H 4.47; Cl 22.30; N 35.28. $C_5H_7ClN_4$. Вычислено, %: C 37.87; H 4.45; Cl 22.35; N 35.33.

БЛАГОДАРНОСТИ

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

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (госзадание 0785.00.X06019).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Stierstorfer J., Wurzenberger M., Klapotke T., Gruhne M.S. *Asian J.* **2019**, *14*, 2018–2030. doi 10.1002/asia.201900269
2. Zhang Q., Chena D., Jing D., Fan G., He L., Li H., Wang H., Nie F. *Green Chem.* **2019**, *21*, 1947–1958. doi 10.1039/C8GC03973A

3. Yu Q., Imler G.H., Parrish D.A., Shreeve J.M. *Org. Lett*. **2019**, *21*, 4684–4689. doi 10.1021/acs.orglett.9b01565
4. Wang Q., Shaoa Y., Lu M. *Chem. Commun*. **2019**, *55*, 6062–6068. doi 10.1039/C9CC01777A
5. Cheng T. *Des. Monomers Polym*. **2019**, *22*, 54–67. doi 10.1080/15685551.2019.1575652
6. Лемперт Д.Б., Казаков А.И., Согласнова С.И., Далингер И.Л., Шереметев А.Б. *Изв. РАН Сер. Хим*. **2018**, *9*, 1580–1588. [Lempert D.B., Kazakov A.I., Soglasnova S.I., Dalinger I.L., Sheremetev A.B. *Russ. Chem. Bull*. **2018**, *67*, 1580–1589.] doi 10.1007/s11172-018-2261-x
7. Трифонов Р.Е., Сараев В.В., Зарубаев В.В., Анфимов П.М., Киселев О.И., Островский В.А., Бокач Н.А., Кукушкин В.Ю. Пат. 2526263, **2014**. РФ. № 23.
8. Monk B.C., Keniya M.V., Sabherwal M., Wilson R.K., Graham D.O., Hassan H.F., Chen D., Tyndall J.D.A. *Am. Soc. Microbiol*. **2018**, 1–59. doi 10.1128/AAC.02114-18
9. Vitaku E., Smith D.T., Njardarson J.T. *J. Med. Chem*. **2014**, *57*, 10257. doi 10.1021/jm501100b
10. Renslo A.R., Luehr G.W., Gordeev M.F. *Bioorg. Med. Chem*. **2006**, *14*, 4227–4245. doi 10.1016/j.bmc.2006.01.068
11. Eriksson L.G., Sirsjo A.O., Strid A.O. Пат. 20190040020A1 US, **2019**. США.
12. Zhang J., Wang S., Ba Y., Xu Z. *Eur. J. Med. Chem*. **2019**, *178*, 341–352. doi 10.1016/j.ejmech.2019.05.071
13. Китаева В.Г., Ишметова Р.И., Латош Н.И., Малкина Р.М., Аношина Г.М. *Хим.-фарм. ж*. **1986**, *20*, 559–563. [Kitaeva V.G., Ishmetova R.I., Latosh N.I., Malkina R.M., Anoshina G.M. *Pharm. Chem. J*. **1986**, *20*, 336–341.] doi 10.1007/BF00758615
14. Wei C., Bian M., Gong G. *Molecules*. **2015**, *20*, 5528–5554. doi 10.3390/molecules20045528
15. Ostrovskii V.A., Popova E.A., Trifonov R.E. *Adv. Heterocycl. Chem*. **2017**, *123*, 1–62. doi 10.1016/bs.aihch.2016.12.003
16. Bakangura E., He Y., Ge X., Zhu Y., Wu L., Ran J., Cheng C., Emmanuel K., Yang Z., Xu T. *Front. Chem. Sci. Eng*. **2018**, *12*, 306–311. doi 10.1007/s11705-017-1690-7
17. Zhang M., Xu J., Zhang N., Lu J., Xin X., Zheng F., Guo G. *New J. Chem*. **2018**, *42*, 13927–13934. doi 10.1039/C8NJ02659A
18. Hooker J.P., Delafresnaye L., Barner L., Barner-Kowollik C. *Mater. Horiz*. **2019**, *6*, 356–364. doi 10.1039/c8mh01078a
19. Kritchenkov A.S., Egorov A.R., Krytchankou I.S., Dubashynskaya N.V., Volkova O.V., Shakola T.V., Kurliuk A.V., Skorik Y.A. *Int. J. Biol. Macromol*. **2019**, *132*, 340–351. doi 10.1016/j.ijbiomac.2019.03.153
20. Stepinski D.C., Hess J.N., Herlinger A.W. *Synthetic Commun*. **2003**, *33*, 3483–3492. doi 10.1081/SCC-120024727
21. Ogihara W., Yoshizawa M., Ohno H. *Chem. Lett*. **2004**, *33*, 1022–1024. doi 10.1246/cl.2004.1022
22. Dhayabaran V.V., Lydia I.S., Merlin J.P., Srirenganayaki P. *Ionics*. **2004**, *10*, 123–125. doi 10.1007/BF02410319
23. Колдобский Г.И., Островский В.А. *Усп. хим*. **1994**, *63*, 847–865. [Koldobskii G.I., Ostrovskii V.A. *Rus. Chem. Rev*. **1994**, *63*, 797–814.] doi 10.1070/RC1994v063n10ABEH000119
24. Егоров С.А., Ищенко М.А., Кирилов Н.А., Исхаков Р.С. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 628–634. [Egorov S.A., Ishchenko M.A., Kirilov N.A., Iskhakov R.S. *Russ. J. Org. Chem*. **2019**, *55*, 525–529.] doi 10.1134/S1070428019040183

Particularities of 5-R-Tetrazoles Alkylation with Various Alcohols in Boron Trifluoride Etherate–1,2-Dichloroethane Media

S. A. Egorov*, M. A. Ishchenko, Y. V. Prokopovich, and V. I. Ivanova

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

Received February 22, 2020; revised April 21, 2020; accepted April 21, 2020

Alkylation of 5-R-tetrazoles with primary, secondary, tertiary as well benzylic type and allylic type alcohols in acid media using boron trifluoride etherate in the 1,2-dichloroethane solution was investigated. It has been established that alkylation in boron trifluoride etherate – 1,2-dichloroethane media takes place with a yield of 70–80% for tertiary alcohols (and 46% for benzyl alcohol) and provides high regioselectivity for 2-isomers (>99%), while primary and secondary alcohols do not alkylate tetrazoles under these conditions. Alkylation regularities of 1H-tetrazole with allylic alcohols depending on their structure were studied.

Keywords: tetrazole, boron trifluoride etherate, regioselective alkylation, alcohols