

П. Н. Гапоник, Ю. В. Григорьев, Т. Н. Андреева,
И. И. Маруда

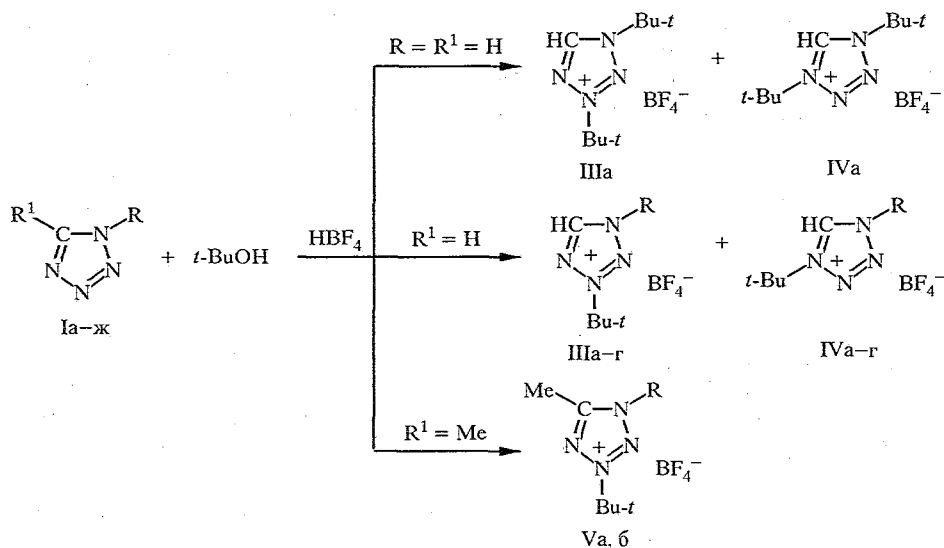
ИСЧЕРПЫВАЮЩЕЕ *N*-*трет*-БУТИЛИРОВАНИЕ ТЕТРАЗОЛОВ
В СИСТЕМЕ *t*-BuOH—HBF₄

Тетразол и его *N*-моно- и *C,N*-дизамещенные в среде 48% HBF₄ реагируют с *трет*-бутиловым спиртом, образуя соответствующие соли тетразолия. При этом *трет*-бутилирование 2-моно- и 2,5-дизамещенных тетразолов протекает по атому N(4), как и в случае других алкилирующих агентов; 1-замещенные изомеры, напротив, кватернизируются преимущественно по менее основному атому — N(3), а 1,5-дизамещенные — исключительно по атому N(3).

Исчерпывающее *N*-алкилирование тетразолов представляет интерес как с точки зрения выяснения возможностей повышения реакционной способности полиазотистых гетероциклов [1—3], так и для синтеза имеющих практическое значение солей тетразолия [4, 5]. При этом до сих пор в процессах кватернизации наиболее изученными являются различные метилирующие [6—9] и этилирующие [1, 9, 10] агенты, и только в единичных случаях известна *N*-кватернизация другими соединениями (бромацетон [11], фенацилбромид [12], *трет*-бутиловый спирт [7]). Вместе с тем широкое исследование различных кватернизирующих агентов позволит не только расширить ассортимент получаемых солей и регулировать их свойства (термостабильность, растворимость и др.), но и подойти к синтезу других гетероциклических систем [13, 14].

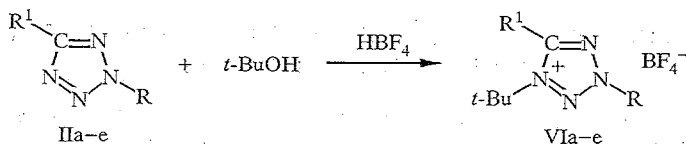
В случае тетразолов основными проблемами при кватернизации являются региоселективность процесса, связанная с амбидентным характером тетразольного цикла, а также низкая основность циклических атомов азота, что делает необходимым поиск оптимальных условий проведения реакции.

В данной работе нами изучены процессы кватернизации большого ряда тетразолов в системе *t*-BuOH—HBF₄, способной служить источником *трет*-бутильного карбокатиона. Выбор кватернизирующей системы обуслов-



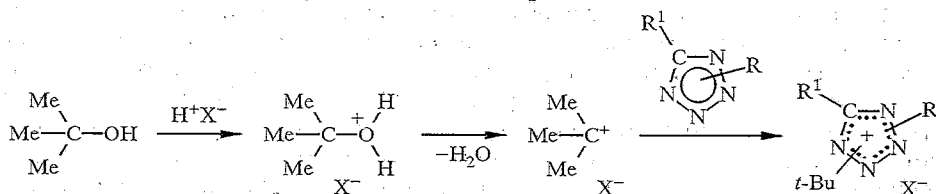
лен, кроме указанных выше причин, удобством выделения образующихся тетрафторборатов тетразолия, а также возможностью легкого отщепления *трет*-бутильной группы от производного тетразола в случае необходимости [15].

Показано, что тетразол (Ia) и его производные (Iб—ж, IIa—e) вступают в реакцию с *трет*-бутанолом в среде 48% HBF₄, образуя соответствующие соли тетразолия (IIIa—г, IVa—г, Va,б, VIa—e):



Ia R=R¹=H; Iб—д, IIIб—г, IVб—г R¹=H, б R=Me, в R=CH=CH₂, г R=Ph, д R=*t*-Bu;
 Ie, Va R=R¹=Me; Iж, Vб R=CH=CH₂, R¹=Me; IIa—в, VIa—в R¹=H, а R=Me, б R=Et,
 в R=Allyl; IIг—д, VIг—д R¹=CH=CH₂, г R=Me, д R=*t*-Bu; IIe, VIe R=Et, R¹=Me

Предполагается следующий механизм реакции:



Процесс хорошо идет при комнатной температуре и в случае монозамещенных производных, по данным спектроскопии ПМР, полностью заканчивается за 48 ч для 1-R-тетразолов (Iб—д) и 72 ч — для 2-R-тетразолов (IIa—в). Общие выходы солей тетразолия составляют 55...80%.

При *трет*-бутировании соединений Ia—д, не имеющих заместителя в положении 5 цикла (R¹ = H), образуется смесь изомерных 1,3- и 1,4-дизамещенных солей, разделение которых, как правило, является довольно сложной задачей. По результатам препаративного выделения (табл. 1) судить об их реальном соотношении в смеси не представляется возможным вследствие существенных потерь 1,3-изомеров (IIIa—г), поскольку последние гораздо более растворимы в сравнении с 1,4-солями (IVa—г) в тех растворителях, которыми обрабатывается реакционная смесь при разделении продуктов.

В связи с этим нами было проведено *трет*-бутирование тетразолов Iб,г,д в датчике прибора ЯМР. Полученные результаты (табл. 1) свидетельствуют о преимущественной кватернизации в положение 3 цикла,

Таблица 1

Результаты *трет*-бутирования тетразола и его 1-R-замещенных

1R	Продукты	Соотношение III : IV*		Данные ПМР для 5-Н, δ, м. д.			
		А, %	Б, %	III	Δδ ²	IV	Δδ ²
H	IIIa, IVa	76 : 24	—	—	—	—	—
Me	IIIб, IVб	20 : 80	60 : 40	9,45	0,30	10,15	1,00
Ph	IIIг, IVг	37 : 63	67 : 33	9,72	0,42	10,48	1,18
<i>t</i> -Bu	IIIa, IVa	42 : 58	65 : 35	9,70	0,40	10,47	1,17

* А — по результатам препаративного выделения; Б — по данным ПМР при проведении реакции в датчике прибора ПМР.

² Слабопольный сдвиг сигнала 5-Н относительно сигнала 5-Н исходного тетразола.

Результаты метилирования 1-R-тетразолов (Iв,г,з) в датчике прибора ПМР*

R	Условия проведения реакции		Изомерное соотношение продуктов реакции	
	температура, °С	продолжительность, мин	доля 1,3-изомера, %	доля 1,4-изомера, %
Et	19	500	18	82
Et	34	120	21	79
Et	48	30	22	78
Ph	19	1800	13	87
Ph* ²	Комнатная	>2880	10	90
CH=CH ₂ * ³	55	300	16	84

* Реакция проводилась без растворителя в избытке диметилсульфата.

² Данные работы [9].³ Данные работы [6].

что существенно отличает их от имеющихся в литературе и полученных нами данных по метилированию соединений Iв,г,з (з R = Et, R¹ = H) диметилсульфатом (табл. 2), которое протекает, в основном, в направлении образования 1,4-дизамещенных солей. Такие различия в направлении алкилирования обусловлены, в первую очередь, применением в случае *трет*-бутилирования протонного растворителя, который, взаимодействуя с более нуклеофильным центром производного тетразола (атом N₍₄₎), блокирует его и способствует кватернизации по менее нуклеофильному атому. Подобное поведение в реакциях типа S_N2 при переходе от апротонных растворителей к протонным наблюдалось и для других амбидентных молекул [16].

При наличии метильного заместителя в положении 5 1-R-тетразолов (см. Iе,ж) направление *трет*-бутилирования полностью сдвинуто в сторону образования соответствующих 1,3,5-тризамещенных солей (Va,б), что обусловлено, по-видимому, стерическими факторами. При этом выход конечных продуктов заметно снижается.

Следует отметить, что наряду с HBF₄ для *трет*-бутилирования замещенных тетразолов могут использоваться также HClO₄ (концентрации > 59%) и H₂SO₄ (50...80%). Однако в этих случаях образующиеся соли тетразолия взрывоопасны (HClO₄) или трудно выделяются (H₂SO₄).

Ранее сообщалось о неудачных попытках кватернизации различных 5-R¹-1-*трет*-бутилтетразолов (R¹ = CH₃, Cl, SCH₃) диметилсульфатом из-за протекающего при этом расщепления субстратов [7, 8]. Только применение более мощных метилирующих агентов (метиловый эфир фторсульфоновой кислоты, тетрафторборат триметиллоксония) позволило получить соответствующие метил-*трет*-бутилзамещенные соли. Нами показано, что в случае не замещенного в положении 5 1-*трет*-бутилтетразола (Iд) кватернизация диметилсульфатом протекает при комнатной температуре, и с 55% выходом образуется метилсульфат 1-*трет*-бутил-4-метилтетразолия (VII).

Замещенные в положении 2 тетразолы IIа—в и 2,5-дизамещенные тетразолы IIг—е *трет*-бутилируются исключительно по атому N₍₄₎, причем в случае 2,5-производных выходы конечных продуктов значительно ниже. Поскольку основность 2,5-дизамещенных изомеров несколько выше основности 2-замещенных тетразолов [17], уменьшение выхода продуктов кватернизации связано, по-видимому, как и в случае 1,5-производных, со стерическими препятствиями *трет*-бутилированию в положении 4.

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	T _{пл.} , °C	растворитель	Спектр ПМР		Выход, %
				сигналы протонов, м. д.		
				t-Бу	5-Н, прочие заместители	
Смесь IIIa*, IVa (из Ia)	C ₉ H ₁₉ N ₄ BF ₄	—	DMCO-D ₆	1,73...1,83 (36H, м)	10,48 (1H, с, 5-Н, III), 11,03 (1H, с, 5-Н, IV)	26
Смесь IIIa*, IVa (из Id)	C ₉ H ₁₉ N ₄ BF ₄	—	CD ₃ CN	1,73...1,84 (36H, м)	9,60 (1H, с, 5-Н, III), 10,06 (1H, с, 5-Н, IV)	73
Смесь IIIб*, IVб	C ₆ H ₁₃ N ₄ BF ₄	—	CD ₃ CN	1,79 (9H, с, III), 1,74 (9H, с, IV)	4,34 (3H, с, Me, III), 4,29 (3H, с, Me, IV), 9,52 (1H, с, 5-Н, III), 10,25 (1H, с, 5-Н, IV)	63
IVв	C ₇ H ₁₃ N ₄ BF ₄	193...194	CD ₃ CN	1,78 (9H, с)	5,78...6,42 (2H, м, CH ₂ =CH), 7,45 (1H, к, CH ₂ =CH), 10,38 (1H, с, 5-Н)	19
Смесь IIIв*, IVв	C ₇ H ₁₃ N ₄ BF ₄	—	CD ₃ CN	1,82 (9H, с, III), 1,78 (9H, с, IV)	5,77...6,44 (4H, м, 2CH ₂ =CH, III, IV), 7,31...7,62 (2H, м, 2CH ₂ =CH, III, IV), 9,70 (1H, с, 5-Н, III), 10,38 (1H, с, 5-Н, IV)	41
IIIг	C ₁₁ H ₁₅ N ₄ BF ₄	120...122	CD ₃ CN	1,88 (9H, с)	7,80...8,00 (5H, м, Ph), 10,30 (1H, с, 5-Н)	26
IVг	C ₁₁ H ₁₅ N ₄ BF ₄	183...185	CD ₃ CN	1,85 (9H, с)	7,80...8,00 (5H, м, Ph), 10,40 (1H, с, 5-Н)	45
Va	C ₇ H ₁₅ N ₄ BF ₄	151...152* ³	CD ₃ CN	1,76 (9H, с)	2,70 (3H, с, 5-Me), 4,17 (3H, с, 1-Me)	40
Vб	C ₈ H ₁₅ N ₄ BF ₄	Разл. без плав. > 50°	CD ₃ CN	1,79 (9H, с)	2,75 (3H, с, Me), 5,84...6,34 (2H, м, CH ₂ =CH), 7,30 (1H, к, CH ₂ =CH)	40
VIa	C ₆ H ₁₃ N ₄ BF ₄	155...156	CD ₃ CN	1,79 (9H, с)	4,59 (3H, с, Me), 9,61 (1H, с, 5-Н)	56
VIб	C ₇ H ₁₅ N ₄ BF ₄	136...137	CD ₃ CN	1,75 (9H, с)	1,65 (3H, т, CH ₂ -CH ₃), 4,95 (2H, к, CH ₂ -CH ₃), 9,50 (1H, с, 5-Н)	72
VIв	C ₈ H ₁₅ N ₄ BF ₄	105...107	CD ₃ CN	1,82 (9H, с)	5,50...5,73 (4H, м, CH ₂ =CH-CH ₂), 6,23 (1H, м, CH ₂ =CH-CH ₂), 10,22 (1H, с, 5-Н)	62
VIг	C ₈ H ₁₅ N ₄ BF ₄	Разл. без плав. > 50°	CD ₃ CN	1,76 (9H, с)	4,48 (3H, с, Me), 6,15...6,62 (2H, м, CH ₂ =CH), 7,10 (1H, к, CH ₂ =CH)	45
VIд	C ₁₁ H ₂₁ N ₄ BF ₄	138...140 (разл.)	CD ₃ CD	1,76 (9H, с), 1,78 (9H, с)	6,13... 6,62 (2H, м, CH ₂ =CH), 7,10 (1H, к, CH ₂ =CH)	50
VIе	C ₈ H ₁₇ N ₄ BF ₄	130...132	DMCO-D ₆	1,75 (9H, с)	1,59 (3H, т, CH ₃ -CH ₂), 2,90 (3H, с, Me), 4,86 (2H, к, CH ₃ -CH ₂)	33
VII	C ₇ H ₁₆ N ₄ SO ₄	113...115	CD ₃ CN	1,76 (9H, с)	3,49 (3H, с, CH ₃ SO ₄), 4,33 (3H, с, Me), 10,89 (1H, с, 5-Н)	55
VIII	C ₇ H ₁₅ N ₄ ClO ₄	140...141	DMCO-D ₆	1,74 (9H, с)	2,74 (3H, с, 5-Me), 4,23 (3H, с, 1-Me)	46

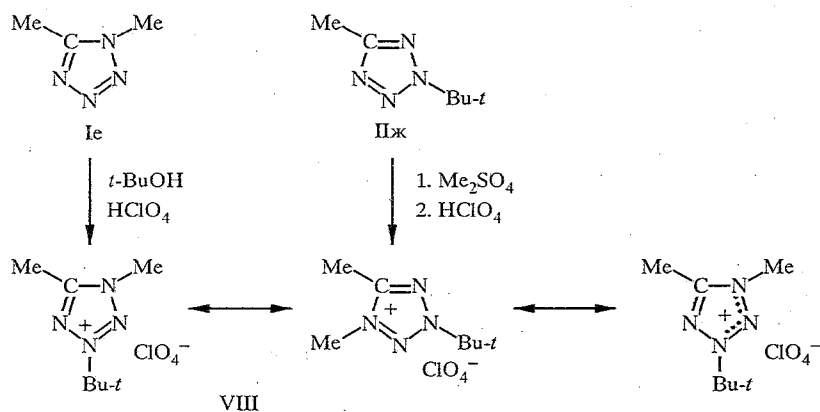
* Соотношение изомеров указано в таблице.

*2 Соотношение изомеров указано в экспериментальной части.

*3 По данным [7] 149...150 °C.

Из полученных и литературных данных [6—10] следует, что имеющие заместитель в положении 2 и 2,5-дизамещенные тетразолы, в отличие от их 1- и 1,5-изомеров, кватернизируются селективно по атому N(4) с образованием 1,3-ди- и 1,3,5-тризамещенных солей соответственно. Упоминание о возможности кватернизации 2,5-дифенилтетразола в положение 3 [18] является ошибочным. По-видимому, тетразолы с замещенным атомом азота из-за низкой нуклеофильности не могут быть кватернизованы в α -положение к нему. Тот факт, что замещенные в положениях 1 или 1,5 тетразолы кватернизируются по атомам N(4) и N(3), а их 2- и 2,5-изомеры — только по атому N(4), соответствует этому предположению и хорошо согласуется с данными квантово-химических расчетов энергий взаимодействия изомерных тетразолов с простейшим электрофилом — протоном [19].

Известно, что при исчерпывающем алкилировании ненасыщенных гетероциклических соединений центры кватернизации не всегда совпадают с последующей делокализацией положительного заряда. В ряду солей изомерных тетразолов делокализация положительного заряда показана на нескольких примерах [6, 10]. К ним можно отнести и полученные нами данные о том, что из 1,5-диметилтетразола (Ie) и 2-*tert*-бутил-5-метилтетразола (IIж) получены соли, идентичные по спектральным и физико-химическим свойствам перхлорату 1,5-диметил-3-*tert*-бутилтетразолия (VIII):



Характеристики полученных соединений представлены в табл. 3.

В спектрах ПМР синтезированных 5-незамещенных солей тетразолия (IIIa—д, IVa—д) наблюдается существенный сдвиг сигнала 5-Н (относительно сигнала того же протона в исходных Ia—д) в слабое поле, который составляет 0,3...0,5 м. д. для 1,3-изомеров III и 0,9...1,5 м. д. для 1,4-изомеров IV (см. также табл. 1). Величина сдвига, значительно зависящая от используемого растворителя и концентрации раствора (см. также [20]), свидетельствует о существенном увеличении подвижности протона у атома углерода при кватернизации и образовании водородных связей с молекулами растворителя.

Такие же величины химических сдвигов протона у циклического углерода при протонировании [21, 22] и кватернизации [11, 21] получены ранее на примере некоторых 1- и 2-замещенных тетразолов. КССВ $^{13}\text{C}-\text{H}$ изменяются при этом с 211...216 до 233...238 Гц. Пользуясь известной зависимостью величины $^{13}\text{C}-\text{H}$ и pK_a [23], можно сделать вывод, что при кватернизации $\text{C}-\text{H}$ -кислотность N-замещенных тетразолов увеличивается на 5...6 единиц pK_a , что и делает соответствующие соли, как и соли других 1,3-азолиев, существенно более активными в реакциях дейтериеобмена и других электрофильных процессах [3, 24, 25], протекающих, как неоднократно показано [1—3, 25, 26], с промежуточным образованием азолиевых илидов.

Строение всех соединений доказано с помощью данных элементного анализа и спектроскопии ПМР. Отнесение полученных продуктов к 1,4 (1,4,5)- или 1,3 (1,3,5)-изомерам проводили, как и в работах [7, 9, 21], на основании данных спектроскопии ПМР, что при наличии двух изомеров не вызывает затруднений. Образующийся в случае *трет*-бутилирования дизамещенных тетразолов единственный изомер идентифицирован как 1,3,5-изомер на основании сравнения данных ПМР со спектрами указанных выше смесей изомеров; правильность отнесения подтверждается также идентичностью свойств соединения Va описанному в литературе [7] соответствующему 1,3,5-изомеру.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные тетразолы синтезированы по известным методикам [27—29]. Спектры ПМР сняты на спектрометрах Bruker-360 и Tesla-100.

Общая методика *трет*-бутилирования замещенных тетразолов Ia—ж и Ia—e. Синтез тетрафторборатов замещенного тетразолия IIIa—г, IVa—г, Va, б, VIa—e. Смесь 0,01 моль замещенного тетразола Ib—ж, Ia—e, 1,48 г (0,02 моль) *трет*-бутанола и 3,7 мл (0,02 моль) 48% HBF_4 перемешивают при комнатной температуре в течение 48 ч (в случае 1-R-тетразолов I) или 72 ч (в случае 2-R-тетразолов II). Затем реакционную смесь (исходные Ia, б, д—ж, Ia—e) разбавляют в 2 раза водой, охлаждают до $-30...-50^\circ\text{C}$, отфильтровывают выпавший продукт, промывают охлажденным изопропанолом и эфиром и сушат в вакууме. Продукты IVв, г кристаллизуются из реакционной смеси. Их отфильтровывают, фильтраты разбавляют водой. Из разбавленного фильтрата от IVв выпадает смесь (37 : 63) IIIв и IVв. Из разбавленного фильтрата от IVг кристаллизуется соль IIIг. При проведении реакции с тетразолом Ia количество *трет*-бутанола и HBF_4 увеличивают до 0,05 моль.

При проведении реакции по описанной выше методике, но в HClO_4 из Ie синтезируют перхлорат 1,5-диметил-3-*трет*-бутилтетразолия VIII.

Метилсульфат 1-*трет*-бутил-4-метилтетразолия VII. Растворяют 1,26 г (0,01 моль) 1-*трет*-бутилтетразола Id в 6,3 г (0,05 моль) диметилсульфата и выдерживают при 20°C 72 ч. Далее к реакционной смеси добавляют 15...20 мл эфира, выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают холодным изопропанолом. Получают 1,4 г продукта VII.

Перхлорат 1,5-диметил-3-*трет*-бутилтетразолия VIII. Раствор 1,4 г (0,01 моль) тетразола IIж в 3,78 г (0,03 моль) диметилсульфата выдерживают 3 ч при 75°C . Далее реакционную смесь охлаждают, избыток диметилсульфата экстрагируют эфиром (4×5 мл), остаток высушивают в вакууме. Полученный метилсульфат 1,5-диметил-3-*трет*-бутилтетразолия (бесцветное вязкое масло) растворяют в 2 мл воды, добавляют 3 мл конц. HClO_4 , охлаждают, выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают на фильтре ледяной водой. Получают 2,0 г перхлората VIII, идентичного описанному выше продукту *трет*-бутилирования Ie в HClO_4 ($T_{\text{пл}}$, спектр ПМР).

Работа выполнена при финансовой поддержке Международного научного фонда, грант N RWE 000.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rochat A. C., Olofson R. A. // Tetrah. Lett. — 1969. — N 39. — P. 3377.
2. Schroeder M. A., Makino R. C. // Tetrahedron. — 1973. — Vol. 29. — P. 3469.
3. Araki S., Wanibe Y., Uno F., Morikawa A., Yamamoto K., Chiba K., Butsugan Y. // Chem. Ber. — 1993. — Bd 126. — N 5. — S. 1149.
4. Pat. 0527368 [9327368] (Japan) // С. А. — 1993. — Vol. 119. — 59638.
5. Живил А. Б., Колдобский Г. И., Островский В. А. // ХГС. — 1990. — № 12. — С. 1587.
6. Gaponik P. N., Ivashkevich O. A., Naumenko V. N., Kovalyova T. B., Andreeva T. N., Koren A. O. // Spectrochim. Acta. Part A. — 1993. — Vol. 49. — P. 135.
7. Quast H., Bieber L., Meichsner G. // Lieb. Ann. Chem. — 1987. — S. 469.
8. Quast H., Bieber L. // Chem. Ber. — 1981. — Bd 114. — S. 3253.
9. Konneke A., Lippmann E. // Z. Chem. — 1977. — Bd 17. — Heft 7. — S. 261.
10. Lee L. A., Wheeler J. W. // J. Org. Chem. — 1972. — Vol. 37. — P. 348.
11. Семенов В. В., Богданов В. С., Эльянов Б. С., Мельникова Л. Г., Шевелев С. А., Жулин В. М., Файнзильберг Л. Г. // ХГС. — 1982. — № 8. — С. 1118.

12. *Moderhack D., Lembcke A.* // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* — 1986. — P. 1157.
13. *Moderhack D., Bode D. O., Schomburg D.* // *Chem. Ber.* — 1993. — Bd 126. — S. 129.
14. *Quast H., Hergenrother T.* // *Lieb. Ann. Chem.* — 1992. — S. 581.
15. *Henry R. A.* // *J. Heterocycl. Chem.* — 1976. — Vol. 13. — P. 391.
16. *Гордон Дж.* // *Органическая химия растворов электролитов.* — М.: Мир, 1979. — С. 431.
17. *Науменко В. Н., Гапоник П. Н., Корень А. О., Дегтярик М. М.* // *Весті АН Беларусі. Сер. хім. навук.* — 1993. — № 1. — С. 64.
18. *Claramunt R. M., Sanz D., Boyer G., Catalan J., Paz J. L. G., Elquero J.* // *Magn. Res. Chem.* 1993. — Vol. 31. — P. 791.
19. *Ivashkevich O. A., Gaponik P. N., Koren A. O., Bubel O. N., Fronchek E. V.* // *Int. J. Quant. Chem.* — 1992. — Vol. 43. — P. 813.
20. *Konneke A., Behrendt S., Lippmann E.* // *J. prakt. Chem.* — 1977. — Bd 319. — S. 408.
21. *Konneke A., Lippmann E., Kleinpeter E.* // *Tetrahedron.* — 1977. — Vol. 33. — P. 1399.
22. *Колдобский Г. И., Островский В. А., Поплавский В. С.* // *ХГС.* — 1981. — № 10. — С. 1299.
23. *Реутов О. А., Белецкая И. П., Бутин К. П.* *Кислоты.* — М.: Наука, 1980.
24. *Гапоник П. Н., Науменко В. Н., Григорьев Ю. В., Мадзиевская Т. А.* // *Вестник Белорусск. ун-та. Сер. 2.* — 1955. — № 1. — С. 9.
25. *Беленький Л. И.* // *ХГС.* — 1986. — № 6. — С. 749.
26. *Lowack R. H., Weiss R.* // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1990. — Vol. 112. — P. 333.
27. *Гапоник П. Н., Каравай В. П., Григорьев Ю. В.* // *ХГС.* — 1985. — № 11. — С. 1521.
28. *Гапоник П. Н., Ивашкевич О. А., Дегтярик М. М.* // *Изв. ВУЗов. Химия и хим. технол.* — 1985. — Т. 25, № 11. — С. 43.
29. *Markgraf J. H., Bachmann W. T., Hollis D. P.* // *J. Org. Chem.* — 1965. — Vol. 30, N 10. — P. 3472.

НИИ физико-химических проблем
Белорусского государственного университета,
Минск 220080

Поступило в редакцию 30.12.94
После переработки 13.06.95