УДК 547.79+547.43

ЭПИХЛОРГИДРИН КАК ПРЕДШЕСТВЕННИК ФУНКЦИОНАЛЬНО-ЗАМЕЩЕННЫХ 1,2,3-ТРИАЗОЛОВ И ТЕТРАЗОЛОВ

© 2019 г. Т. В. Голобокова*, Л. И. Верещагин, А. Г. Пройдаков, В. Н. Кижняев

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет», 664003, Россия, г. Иркутск, ул. К. Маркса 1
**e-mail: t.golobokova@rambler.ru*

Поступила в редакцию 8 мая 2018 г.
После доработки 14 мая 2018 г.
Принята к публикации 13 октября 2018 г.

В ходе работы рассмотрены различные варианты азидирования эпихлоргидрина и 2-(оксиран-2-илметил)-5-фенилтетразола в водной среде; продемонстрирована синтетическая перспективность 1-азидо-3-хлорпропан-2-ола в реакциях с NH-незамещенными азолами и 1,3-диполярного циклоприсоединения к этинильными диполярофилам.

Ключевые слова: эпихлоргидрин, 1,3-диполярное циклоприсоединение, NH-незамещенные азолы, алкилирование, нуклеофильное замещение, азидирование, оксиран, 1,2,3-триазол, тетразол, азид натрия.

DOI: 10.1134/S0514749219020101

Как показал анализ литературных данных, основной способ получения 1,2-азидоспиртов основывается на реакции нуклеофильного замещения в исходном оксирановом цикле под действием азидирующих агентов (NaN_3, NH_4N_3 и др.) в различных условиях [1–4].

В качестве стартового эпоксисоединения был выбран эпихлоргидрин, азидирование которого открывает выход на полифукциональный 1-азидо-3-хлорпропан-2-ол – перспективный прекурсор для синтеза новых карбинолов гетероциклического ряда. При азидировании эпихлоргидрина азид-анион может атаковать как α-, так и β-атом углерода цикла, что приводит к образованию смеси изомерных продуктов. Кроме того, реакция может осложняться побочным протеканием нуклеофильного замещения хлора, давая 1,3-диазидопропан-2-ол. В данной работе установлены общие закономерности реакции азидирования эпихлоргидрина и 2-(оксиран-2-илметил)-5-фенилтетразола.

В [5] нами сообщалось о возможности синтеза 1-азидо-3-хлорпропан-2-ола в ходе реакции эпихлоргидрина с триэтиламмониевой солью азотистоводородной кислоты в среде диэтилового эфира без предварительного выделения в виду ее высокой гигроскопичности и нестабильности. Предложенный подход характеризуется высоким выходом целевого продукта (95%), однако работа с токсичной азотистоводородной кислотой ограничивает его практическое применение.

С целью поиска более безопасного пути подхода к 1-азидо-3-хлорпропан-2-олу (**1**) были выполнены шесть различных методик азидирования эпихлоргидрина и установлены основные закономерности данного процесса (схема 1).

Установлено, что в щелочной среде (табл. 1, № 1, 3, 4, 6) азид-анион присоединяется к наименее замещенному β-атому углерода эпихлоргидрина с последующим замещением хлорид-иона в промежуточном 1-азидо-3-хлорпропан-2-оле на второй

Схема 1.

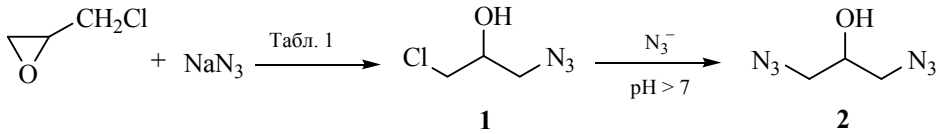


Таблица 1. Условия азидирования эпихлоргидрина NaN_3 в водной среде.

№ п/п	Условия реакции	pH	Выход, %	Продукты, %	
				1,3-диазидопропан-2-ол	1-азидо-3-хлорпропан-2-ол
1	Вода, 25°C	9.7	37	100	–
2	Вода, 25°C	5.6	63	–	100
3	Вода, 60°C, соотношение эпихлоргидрин : азид = 1 : 1	9.7	32	100	–
4	Вода, 60°C, соотношение эпихлоргидрин : азид = 1 : 2	9.7	18	100	–
5	Вода, 0–5°C, $Mg(ClO_4)_2$	7.3	40	25	75
6	Вода, ТЭБАХ, 80°C	9.7	79	100	–

N_3-функционал с образованием диазида **2**. Варьирование мольного соотношения эпихлоргидрин–азид натрия в реакционной смеси не повлияло на направление реакции.

В кислой среде (табл. 1, № 2) нуклеофил селективно атакует наименее замещенный β-атом углерода оксиранового кольца с образованием одного продукта - азидохлоргидрина **1**, при начальном значении pH реакционной массы 7.3 (табл. 1, № 5) зафиксировано образование смеси продуктов **1** и **2** с выходами 75 и 25% соответственно.

Состав и строение синтезированных соединений доказаны методами ЯМР и ИК спектроскопии и подтверждены данными элементного анализа. В спектрах ЯМР ^{1}H промежуточного хлоргидрина **1** присутствуют характерные сигналы неэквивалентных протонов с химическими сдвигами 3.44 и 3.40, 4.00, 3.63 и 3.57 м.д. фрагмента N_3CH_2–CH(OH)–CH_2Cl, в спектре ЯМР ^{13}C азидохлоргидрина **1** зарегистрированы сигналы с δ 71.2, 46.7 и 54.2 м.д. для –CH–, Cl–CH_2– и –CH_2–N_3 соответственно. В ИК спектре соединения **1** наблюдаются характеристические полосы валентных колебаний OH групп в области 3380 см$^{-1}$, C–Cl в интервале 783 см$^{-1}$, –N_3 при 2145 см$^{-1}$. В спектре ЯМР ^{13}C симметричного продукта **2** присутствуют эквивалентные сигналы –CH_2-групп с δ 54.5 м.д., в спектре ЯМР ^{1}H – химический сдвиг составляет 3.33 м.д.

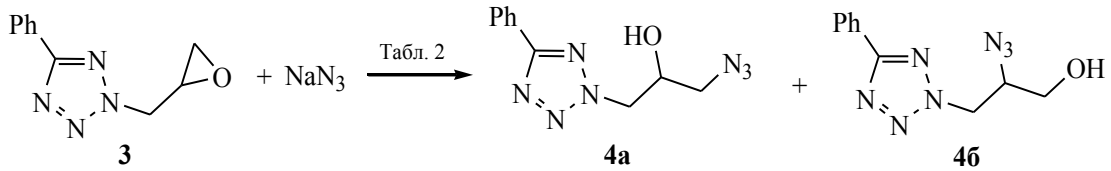
Отработка вышеуказанных методик позволила распространить подобное превращение на 2-(оксиран-2-илметил)-5-фенилтетразол (**3**) (схема 2).

Показано, что при азидировании 2-(оксиран-2-илметил)-5-фенилтетразола (**3**) азидом натрия в различных условиях (табл. 2) происходит конкурентная атака азид-анионом как β-(наименее замещенный)-, так и α-атома углерода исходного эпоксидного цикла с образованием смеси изомеров 1-азидо-3-(5-фенилтетразол-2-ил)пропан-2-ола (**4а**) и 2-азидо-3-(5-фенилтетразол-2-ил)пропан-1-ола (**4б**).

Установлено, что доминирующим продуктом при проведении синтеза как в кислой (табл. 2, № 2), так и в щелочной (табл. 2, № 1, 3) средах является 2-азидо-3-(5-фенилтетразол-2-ил)пропан-1-ол (**4б**). При начальном значении pH реакционной массы 7.3 (табл. 2, № 4) фиксируется селективное образование 1-азидо-3-(5-фенилтетразол-2-ил)пропан-2-ола (**4а**).

Состав и строение синтезированных соединений доказаны методами ЯМР и ИК спектроскопии и подтверждены данными элементного анализа. В спектрах ЯМР ^{1}H продуктов вида **4а** присутствуют характерные сигналы неэквивалентных протонов с

Схема 2.



химическими сдвигами 3.81 и 3.87, 4.57, 4.87 и 4.95 м.д. фрагмента N_3CH_2–CH(OH)–CH_2– соответственно. В ИК спектре соединения **4а** наблюдаются характеристические полосы валентных колебаний OH групп в области 3386 см$^{-1}$, N_3 при 2156 см$^{-1}$. В спектре ЯМР ^{1}H продукта **4б** присутствуют неэквивалентные сигналы протонов с химическими сдвигами 3.52 и 3.58, 4.63, 4.84 м.д. фрагмента HO–CH_2–CH(N_3)–CH_2– соответственно. Определение соотношения выходов образующихся изомеров **4а** и **4б** установлено на основании интенсивности сигналов неэквивалентных протонов –CH_2–OH и –CH_2–N_3 функциональных фрагментов.

Синтезированный 1-азидо-3-хлорпропан-2-ол (**1**) можно рассматривать как бифункциональный прекурсор, трансформация терминальных групп которого открывает выход на гетероциклические би- и полиядерные карбинолы различного строения.

Во-первых, наличие азидного фрагмента обеспечивает активность целевого азидохло-гидрина **1** в реакциях 1,3-диполярного цикло-присоединения к различным ацетиленовым диполярофилам **5а–г** и выходом на 1.2.3-триазол-илзамещенные хлор-пропанолы-2 **6а–г** (схема 3).

Реакции проводились в среде толуола (или этанола) в течение 4–12 ч в различном диапазоне температур, в зависимости от реакционной способности ацетиленовой компоненты. Установлено, что в случае с этинилкетоном **5в** и ацетилен-карбоновой кислотой **5б** реакция 1.3-диполярного циклоприсоединения 1-азидо-3-хлор-пропан-2-ол (**1**) протекает в более мягких условиях и за более короткое время.

Использование ассиметричного этинильного производного **5а** в реакции в азидохлоргидрином **1** привело к образованию смеси 1,5- и 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов **6а**, с доминирующем преобладанием (≈70%) 1,4-изомера, поскольку установлено [6], что δ H*орто* фенильного кольца этого изомера смещается в более слабое поле. В спектре ЯМР ^{1}H целевого продукта **6а** фиксируется

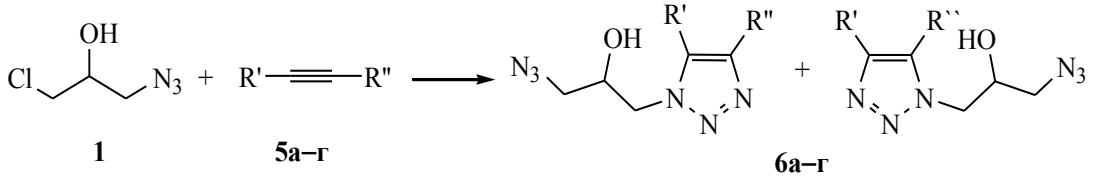
Таблица 2. Условия азидирования 2-(оксиран-2-илметил)-5-фенилтетразола NaN_3 в водной среде.

№ п/п	Условия реакции	pH	Продукты, %	
			4б	**4а**
1	Вода, 25°C	9.7	95	5
2	Вода, 25°C	5.6	80	20
3	Вода, 60°C, соотношение эпоксид : азид = 1 : 1	9.7	60	40
4	Вода, 0–5°C, $Mg(ClO_4)_2$	7.3	–	100

двойной набор сигналов *орто*-, *пара*- и *мета*-протонов фенильного цикла – 7.89, 7.41, 7.30 м.д. для 1,4-изомера и 7.71, 7.61, 7.50 м.д. для 1,5-изомера. Циклоприсоединение 1-азидо-3-хлор-пропан-2-ол (**1**) к ацетилендикарбоновой кислоте **5б** позволяет получать один изомер 1,4,5-тризамещенного 1,2,3-триазола **6б**. В ходе взаимодействия азидохлоргидрина **1** с диполярофилами **5в**, **г** образование изомерных продуктов зафиксировано не было – в спектре ЯМР ^{1}H (**6в**) не наблюдается разделение сигналов протонов фенильного цикла при 1,2,3-триазольном кольце; в спектре ЯМР ^{1}H соединения **6г** зарегистрирован только один сигнал протона 1.2.3-триазола (δ 7.5 м.д.).

Во-вторых, наличие атома хлора в молекуле 1-азидо-3-хлорпропан-2-ола (**1**) открывает возможность его применения в качестве алкилирующего реагента в реакциях с различными NH-незамещенными азолами. Для осуществления этой задачи предварительно необходимо получить соли соответствующих азолов [7]. Несмотря на однотипность реакции, алкилирование NH-незамещенных азолов разнообразными галоген-алкильными реагентами происходит не в стандартных условиях. В частности, алкилирование 5-фенилтетразола **7а** 1-азидо-3-хлор-пропан-2-олом (**1**) в присутствии триэтиламина не привело к желаемому результату – целевой продукт **8а** так и не были получен. Использование более сильных

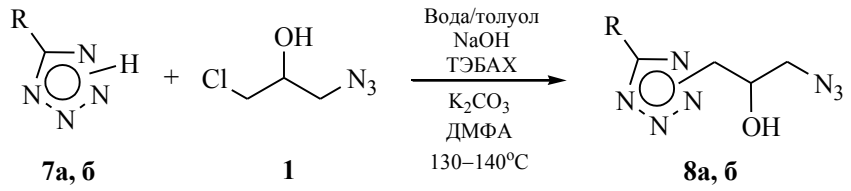
Схема 3.

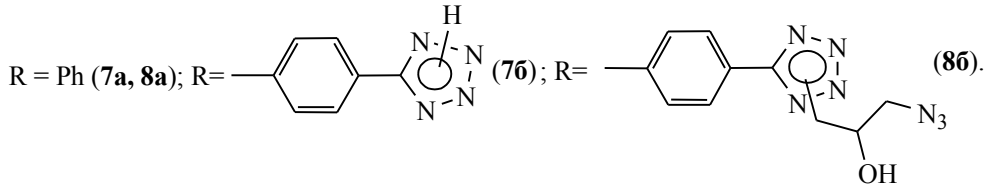


1 **5а–г** **6а–г**

R' = Ph, R" = H (**5а**, **6а**); R' = R" = COOH (**5б**, **6б**); R' = C(O)Ph, R"= Ph (**5в**, **6в**); R' = $CH_2OC(O)Ph$, R" = H (**5г**, **6г**).

Схема 4.





оснований, например КОН, привело к осмолению реакционной массы.

Наиболее успешным оказалось проведение реакции в условиях межфазного синтеза – вода–толуол, NaOH в присутствии каталитических количеств ТЭБАХ, применительно не только к 5-фенилтетразолу **7а**, но также к бис(тетразолу) **7б** (схема 4).

Не менее результативным является алкилирование NH-незамещенных тетразолов **7а**, **б** азидохлоргидрином **1** в ДМФА в присутствии K_2CO_3 при 130–140°C с выходом на целевые продукты **8а**, **б**.

В результате алкилирования 5-фенилтетразола **7а** образуется смесь N^1 и N^2–изомеров, с преобладанием доли 2.5-дизамещенного продукта (≈80%) **8а**. В спектре ЯМР ^{1}H соединения **8а** в области химических сдвигов метиленовых групп зарегистрированы два триплета, принадлежащих неэквивалентным протонам структурных фрагментов N^1–CH_2 при δ 4.50–4.63 м.д. и N^2–CH_2 при δ 4.87 и 4.95 м.д. При реакции *бис*(тетразола) **7б** с азидохлоргидрином **1** было установлено преобладающее образование N^2N^2-изомера (≈95%). В спектре ЯМР ^{1}H продукта **8б** проявляется два сложных мультиплета в интервале 4.86–4.89 и 4.68–4.70 м.д. для N^2N^2- и N^2N^1-изомеров соответственно. Отнесение химических сдвигов было проведено с учетом наблюдающихся в ряду тетразолов закономерности, согласно которой δ протонов метиленовых групп N^2-изомеров локализуются в более слабом поле относительно N^1-изомеров [8,9]. Косвенным доказательством получения смеси N^2N^2- и N^2N^1-изомеров соединения **8б** также является разделение сигналов протонов фенильного цикла. Для N^2N^2-изомера, в виду его симметричности, наблюдается интенсивный синглет при δ 8.3 м.д., для N^2N^1-изомера зарегистрированы два дублета с δ 8.12 и 8.33 м.д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на приборе Infralum FT-801 в тонком слое вазелинового масла. Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C сняты на приборе Bruker 400-DPX (400.13 и 101.61 МГц соответственно) (^{13}C–{^{1}H}), с развязкой от протонов, в ацетоне-d_6 (^{1}H, ^{13}C) или ДМСО-d_6 (^{1}H, ^{13}C), остаточные сигналы недейтерированных метильных групп которых использовались в качестве внутреннего стандарта: δ 29.5 и 39.5 для ^{13}C, 2.1 и 2.6 м.д. для ^{1}H соответственно. Элементный анализ проведен на CHN-анализаторе FLASH EA 1112 Series. Контроль за ходом реакции осуществляли на пластинках Silufol UV-254, элюент – гексан-эфир (1:3), проявляли в иодной камере.

2-(Оксиран-2-илметил)-5-фенилтетразол **3** получен по методике [10].

1-Азидо-3-хлор-пропан-2-ол (1). *Методика 2.* К раствору NaN_3 3.9 г (0.06 моль) в 20 мл воды и 25 мл ледяной уксусной кислоты при 25°C порциями добавили эпихлоргидрин 2 г (0.02 моль). Начальное значение pH смеси 5.4. Реакционную массу выдержали при 25°C и постоянном перемешивании. После окончания реакции проэкстрагировали эфиром (4×15 мл). Объединённые эфирные вытяжки промыли 10% раствором NaOH, высушили над $CaCl_2$. Эфир отогнали, оставшийся продукт перегнали при пониженном давлении. Выход 1.7 г (63%), т. кип. 80–82°C (5 мм. рт. ст.).

Методика 5. К охлажденному 0–5°C раствору $Mg(ClO_4)_2$ 2.9 г (0.013 моль) и NaN_3 2 г (0.0308 моль) в 50 мл воды добавили эпихлоргидрин 2 г (0.022 моль). Реакционную смесь

выдержали при 0–5°C в течение 20-24 часов. После завершения реакции осадок отфильтровали. Фильтрат проэкстрагировали эфиром (4×15 мл). Объединённые эфирные вытяжки высушили над $CaCl_2$. Эфир отогнали, оставшийся продукт перегнали при пониженном давлении. Выход 1.3 г (40%), т. кип. 78–80°C (4 мм. рт. ст.).

Спектр ЯМР ^{1}H (ацетон-d_6), δ, м.д. (^nJ, Гц): 3.63 и 3.57 (1H' или 1H", д.д, ^2J = 11.2, ^3J = 5.6 и ^2J 11.2, ^3J 5.2, CH_2–Cl); 3.44 и 3.40 (1H' или 1H", д.д, ^2J 10.5, ^3J 4.0 и ^2J 10.5, ^3J 4.5, CH_2–N_3); 4.0 (1H, сл. мульт., CH); 4.86 (1H, д, ^3J 4.8, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон-d_6), δ, м.д.: 54.2 ($\underline{C}H_2$–N_3); 71.2 (CH), 46.7 ($\underline{C}H_2$–Cl). ИК спектр (тонкий слой), ν, см$^{-1}$: 3258 (OH), 2145 (-N_3), 784 (C-Cl).

1,3-Диазидо-пропан-2-ол (2). *Методика 1.* К раствору NaN_3 3.9 г (0.06 моль) в 45 мл воды при 25°C порциями добавили эпихлоргидрин 2 г (0.02 моль). Начальное значение pH смеси 9.7. Реакционную массу выдержали при 25°C и постоянном перемешивании. После окончания реакции проэкстрагировали эфиром (4×15 мл). Эфирные вытяжки объединили, высушили над $CaCl_2$. Эфир отогнали, оставшийся продукт перегнали при пониженном давлении. Выход 1 г (37%), т. кип. 93–95°C (2 мм. рт. ст.).

Методика 3. К эмульсии эпихлоргидрина 2 г (0.02 моль) в 45 мл воды добавили NaN_3 1.3 г (0.02 моль). Реакционную смесь выдержали при интенсивном перемешивании при 60°C. После завершения реакции реакционную смесь проэкстрагировали эфиром (4×15 мл). Эфирные вытяжки объединили, высушили над $CaCl_2$. Эфир отогнали, оставшийся продукт перегнали при пониженном давлении. Выход 0.5 г (18%), т. кип. 93–95°C (2 мм. рт. ст.).

Методика 4. К эмульсии эпихлоргидрина 2 г (0.02 моль) в 45 мл воды добавили NaN_3 2.8 г (0.04 моль). Реакционную смесь выдержали при интенсивном перемешивании при 60°C. После завершения реакции проэкстрагировали эфиром (4×15 мл). Эфирные вытяжки объединили, высушили над $CaCl_2$. Эфир отогнали, оставшийся продукт перегонали при пониженном давлении. Выход 0.9 г (32%), т. кип. 93–95°C (2 мм. рт. ст.).

Методика 6. К раствору NaN_3 4.5 г (0.069 моль) в 25 мл воды при 25°C порциями добавили эпихлоргидрин 5 г (0.054 моль) в 20 толуола и каталитическое количество ТЭБАХ 0.1 г. Реакционную массу выдержали при 80°C и постоянном перемешивании. После окончания реакции органический слой отделили, водный проэкстрагировали эфиром (4×15 мл). Органические фракции объединили, высушили над $CaCl_2$. Эфир, толуол отогнали, оставшийся продукт перегнали при пониженном давлении. Выход 6 г (79%), т. кип. 93–95°C (4 мм. рт. ст.).

Спектр ЯМР ^{1}H (ацетон-d_6), δ, м.д. (^nJ, Гц): 3.33 (2H, д, ^3J 5.2, CH_2–N_3); 3.96 (1H, сл. мульт., CH); 4.86 (1H, д, ^3J 4.8, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон-d_6), δ, м.д.: 54.5 ($\underline{C}H_2$–N_3); 70.6 (CH). ИК спектр (тонкий слой), ν, см$^{-1}$: 3234 (OH), 2138 (N_3).

1-Азидо-3-(5-фенилтетразол-2-ил)пропан-2-ол (4а). *Методика 4.* К охлажденному 0–5°C раствору $Mg(ClO_4)_2$ 0.3 г (0.0014 моль) и NaN_3 0.23 г (0.0035 моль) в 5 мл воды добавили эпоксида **3** 0.5 г (0.0025 моль). Реакционную смесь выдержали при 0–5°C в течение 20–24 ч. После завершения реакции осадок отфильтровали. Фильтрат проэкстрагировали эфиром (4×15 мл). Объединённые эфирные вытяжки высушили над $CaCl_2$. Эфир отогнали. Выход 0.21 г (35%), т. пл. 64–67°C (этилацетат).

Спектр ЯМР ^{1}H (ацетон-d_6), δ, м.д. (^nJ, Гц): 4.87 и 4.95 (1H' или 1H", д.д, ^2J 13.6, ^3J 7.6 и ^2J 13.6, ^3J 4.4, CH_2-тетразол); 3.81 и 3.87 (1H' или 1H", д.д, ^2J 4.8, ^3J 4.0 и ^2J 4.8, ^3J 2.4, CH_2–N_3); 4.57 (1H, сл. мульт, CH); 5.02 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон-d_6), δ, м.д.: 69.9 (CH); 54.6 ($\underline{C}H_2$–N_3); 57.0 ($\underline{C}H_2$-тетразол); 165.6 ($\underline{C}$ тетразола); 131.1 ($C^{ипсо}$Ph); 129.8 ($C^{орто}$Ph); 127.3 ($C^{мета}$Ph); 128.5 ($C^{пара}$Ph). ИК спектр (тонкий слой), ν, см$^{-1}$: 3386 (OH), 2156 (N_3). Найдено, %: C 48.72; H 4.96; N 40.71. $C_{10}H_{11}N_7O_2$. Вычислено, %: C 48.98; H 4.52; N 39.98.

2-Азидо-3-(5-фенилтетразол-2-ил)пропан-1-ол (4б). *Методика 1.* К раствору NaN_3 1 г (0.025 моль) в 15 мл воды при 25°C порциями добавили эпоксида **3** 1 г (0.005 моль). Начальное значение pH смеси 9.68. Реакционную массу выдержали при 25°C и постоянном перемешивании. После окончания реакции проэкстрагировали эфиром (4×15 мл). Эфирные вытяжки объединили, высушили над $CaCl_2$. Эфир отогнали, остаток перекристаллизовали из этилацетата. Выход 0.9 г (75%), т. пл. 54–56°C (этилацетат). Спектр ЯМР ^{1}H (ацетон-d_6), δ, м.д. (^nJ, Гц): 4.84 (1H' или 1H", сл.мульт, CH_2-тетразол); 3.52 и 3.58 (1H' или 1H", д.д, ^2J 4.8, ^3J 4.0 и ^2J 4.8, ^3J 2.4, CH_2OH); 4.63 (1H, сл. мульт, CH); 5.51 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон-d_6),

δ, м.д.: 56.9 (CH); 63.4 (CH$_2$OH); 63.0 (CH$_2$-тетразол); 163.5 (C тетразола); 130.9 (C^{ипсо}Ph); 129.5 (C^{орто}Ph); 127.1 (C^{мета}Ph); 128.5 (C^{пара}Ph). ИК спектр (тонкий слой), ν, см$^{-1}$: 3297 (OH), 2142 (N$_3$). Найдено, %: C 48.72; H 4.96; N 40.71. $C_{10}H_{11}N_7O_2$. Вычислено, %: C 48.98; H 4.52; N 39.98.

Методика 2. К раствору NaN_3 1.6 г (0.025 моль) в 15 мл воды и 25 мл ледяной уксусной кислоты при 25°C порциями добавили эпоксид **3** 1 г (0.005 моль). Начальное значение pH смеси 5.4. Реакционную массу выдержали при 25°C и постоянном перемешивании. После окончания реакции проэкстрагировали эфиром (4×15 мл). Объединённые эфирные вытяжки промыли 10% раствором NaOH, высушили над $CaCl_2$. Эфир отогнали, оставшийся продукт перекристаллизовали из этилацетата. Выход 0.48 г (40%), т. пл. 54–60°C (этилацетат).

Методика 3. К суспензии эпоксида **3** 0.5 г (0.0025 моль) в 10 мл воды добавили NaN_3 0.3 г (0.005 моль). Реакционную смесь выдержали при интенсивном перемешивании при 60°C. После завершения реакции проэкстрагировали эфиром (4×15 мл). Эфирные вытяжки объединили, высушили над $CaCl_2$. Эфир отогнали, оставшийся продукт перекристаллизовали. Выход 0.3 г (50%), т. пл. 56–64°C (этилацетат).

1-Хлоро-3(4-фенил-1.2.3-триазол-1-ил)-пропанол-2 (6а). Раствор 1 г (0.0098 моль) ацетилена **(5а)** и 1.2 г (0.0098 моль) азида (**1**) в 20 мл толуола нагревали при 100–105°C в течение 14 ч до исчезновения пятна исходного ацетиленового соединения на ТСХ. Растворитель удалили отгонкой в роторе. Остаток перекристаллизовали из этилацетата. Выход 1 г (43 %), т. пл. 115–117°C. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д. (^nJ, Гц): 4.70 и 4.58 (1H' или 1H", д.д, ^2J 12.0, ^3J 4.0 и ^2J 12.0, ^3J 8.0, CH$_2$-триазол для 1,4-изомера); 4.61 и 4.56 (1H' или 1H", д.д, ^2J 8.0, ^3J 4.0 и ^2J 8.0, ^3J 4.0, CH$_2$-триазол для 1.5-изомера); 3.71 и 3.65 (1H' или 1H", д.д, ^2J 12.0, ^3J 8.0 и ^2J = 12.5, ^3J 7.8, CH$_2$–Cl для 1,4-изомера); 7.89 (1H, сл. мульт, C^{орто}HPh, 1.5-изомер); 7.41 (1H, сл. мульт, C^{мета}HPh, 1.5-изомер); 7.30 (1H, сл. мульт, C^{пара}HPh, 1.5-изомер); 7.71 (1H, сл. мульт, C^{орто}HPh, 1,4-изомер); 7.61 (1H, сл. мульт, C^{мета}HPh, 1,4-изомер); 7.50 (1H, сл. мульт, C^{пара}HPh, 1,4-изомер); 5.74 (1H, д, ^3J 5.6, OH); 4.32 (1H, сл. мульт, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 123.5 (CH триазола); 146.2 (C–Ph триазола); 70.8 (CH); 47.1 (CH$_2$–Cl); 54.1 (CH$_2$-триазол); 132.1 (C^{ипсо}Ph); 129.9 (C^{орто}Ph); 127.4 (C^{мета}Ph); 129.6 (C^{пара}Ph). ИК спектр (тонкий слой), ν, см$^{-1}$: 3256 (OH), 3154 (C-H-триазола), 786 (C-Cl). Найдено, %: C 54.73; H 5.21; N 17.96. $C_{11}H_{12}ClN_3O$. Вычислено, %: C 55.59; H 5.09; N 17.68.

Аналогично были получены соединения **6б–г**.

1-(3-Хлоро-2-гидроксипропил)-1.2.3-триазол-4,5-дикарбоновая кислота (6б) из 2 г (0.017 моль) ацетилена **(5б)** и 2.8 г (0.021 моль) азида (**1**) в 20 мл этанола при 50°C. Выход 1.5 г (36 %), т. пл. 65–67° C (этанол). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д. (^nJ, Гц): 5.03 и 4.98 (1H' или 1H", д.д, ^2J 16.0, ^3J 4.0 и ^2J 12.0, ^3J 11.6, CH$_2$-триазол); 3.76 и 3.73 (1H' или 1H", перекрыв. сл. мульт); 4.40 (1H, сл. мульт, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 165.8 и 158.4 (2COOH); 70.4 (CH); 47.1 (CH$_2$–Cl); 57.6 (CH$_2$-триазол); 139.4 и 133.6 (2C триазола). ИК спектр (тонкий слой), ν, см$^{-1}$: 3278 (OH), 1758 (COOH), 780 (C–Cl). Найдено, %: C 33.04; H 2.98; N 16.31. $C_7H_8ClN_3O_5$. Вычислено, %: C 33.68; H 3.23; N 16.83.

[1-(3-Хлоро-2-гидроксипропил)-5-фенил-1,2,3-триазол-4-ил](фенил)метанон (6в) из 2 г (0.009 моль) ацетилена (**5в**) и 1.7 г (0.012 моль) азида (**1**) в 20 мл этанола при 50˚C. Выход 2.58 г (89 %), т. пл. 174–176°C (этанол). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д. (^nJ, Гц): 4.58 и 4.39 (1H' или 1H", д.д, ^2J 13.0, ^3J 8.0 и ^2J 13.0, ^3J 7.6, CH$_2$-триазол); 3.74 и 3.66 (1H' или 1H", д.д, ^2J 13.0, ^3J 8.0 и ^2J 13.0, ^3J 8.0, CH$_2$–Cl); 3.91 (1H, сл. мульт, CH); 5.00 (1H, уш.с, OH) 7.4–8.1 (10H, перекрыв. сл. мульт, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 69.4 (CH); 47.1 (CH$_2$–Cl); 54.8 (CH$_2$-триазол); 134.9 и 129.6 (2C триазола). ИК спектр (тонкий слой), ν, см$^{-1}$: 3302 (OH), 1684 (CO), 769 (C–Cl). Найдено, %: C 32.85; H 4.51; N 12.79. $C_{18}H_{16}ClN_3O_2$. Вычислено, %: C 63.25; H 4.72; N 12.29.

[1-(3-Хлоро-2-гидроксипропил)-1.2.3-триазол-4-ил]метилбензилкарбоксилат (6г) из 0.9 г (0.005 моль) ацетилена (**5d**) и 1 г (0.007 моль) азида (**1**). Выход 0.9 г (67 %), т. пл. 127°C. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д. (^nJ, Гц): 4.56 и 4.95 (1H' или 1H", д.д, ^2J 13.6, ^3J 3.6 и ^2J 13.6 и ^3J 7.6, CH$_2$-триазол); 3.62 и 3.59 (1H' или 1H", д.д, ^2J 11.0, ^3J 4.8 и ^2J 11.0, ^3J 5.2, CH$_2$–Cl); 4.13 (1H, сл. мульт, CH); 5.80 (1H, д, ^3J 5.6, OH); 5.41 (2H, с, CH$_2$–O); 7.95 (1H, сл. мульт, C^{орто}HPh); 7.51 (1H, сл. мульт, C^{мета}HPh); 7.63 (1H, сл. мульт, C^{пара}HPh). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 69.1 (CH); 46.5 (CH$_2$–Cl); 57.8 (CH$_2$-триазол); 141.6 (C–CH$_2$-триазола);

125.1 (CH триазола); 52.6 (CH_2–O), 165.4 (COO); 131.9 ($C^{ипсо}$Ph); 132.5 ($C^{орто}$Ph); 128.3 ($C^{мета}$Ph); 134.1 ($C^{пара}$Ph). ИК спектр (тонкий слой), ν, см$^{-1}$: 3235 (OH), 1734 (COO), 778 (C–Cl). Найдено, %: C 52.37; H 5.06; N 13.92. $C_{13}H_{14}ClN_3O_3$. Вычислено, %: C 52.80; H 4.77; N 14.21.

1-Азидо-3-(5-фенилтетразол-2-ил)-пропан-2-ол (8а). *Методика 1.* К 1 г (0.007 моль) 5-фенилтетразола в 15 мл воды добавили 0.4 г (0.011 моль) KOH, перемешивали до образования гомогенного раствора, затем добавили 1.2 г (0.01 моль) азидохлоргидрина (**1**) в 15 мл толуола и каталитическое количество ТЭБАХ. Реакционную массу выдержали при 80°C и постоянном перемешивании в течение 10 ч. После окончания реакции реакционную массу разделили, неорганическую часть проэкстрагировали эфиром (4× 15 мл). Эфирные вытяжки объединили с органической фазой реакционной массы, высушили над $CaCl_2$. Эфир и толуол отгонали, оставшийся продукт перекристаллизовали из этилацетата. Выход 1 г (58%), т. пл. 58–60°C (этилацетат). Спектр ЯМР ^{1}H (ацетон-d_6), δ, м.д. (^nJ, Гц): 4.87 и 4.95 (1H' или 1H", д.д, ^2J 13.6, ^3J 7.6 и ^2J 13.6, ^3J 4.4, CH_2-тетразол для N^2-изомера); 4.50–4.63 (1H' или 1H", сл. мульт, CH_2-тетразол для N^1-изомера); 3.81 и 3.87 (1H' или 1H", д.д, ^2J 4.8, ^3J 4.0 и ^2J 4.8, ^3J 2.4, CH_2-N_3); 4.57 (1H, сл. мульт, CH); 5.02 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон-d_6), δ, м.д.: 69.9 (CH); 54.6 (CH_2–N_3); 57.0 (CH_2-тетразол); 165.6 (C тетразола); 131.1 ($C^{ипсо}$Ph); 129.8 ($C^{орто}$Ph); 127.3 ($C^{мета}$Ph); 128.5 ($C^{пара}$Ph). ИК спектр (тонкий слой), ν, см$^{-1}$: 3257 (OH), 2106 (N_3). Найдено, %: C 48.12; H 5.06; N 40.52. $C_{10}H_{11}N_7O_2$. Вычислено, %: C 48.98; H 4.52; N 39.98.

Аналогично было получено соединение **8б**.

1-азидо-3-(5-{4-[2-(3-азидо-2-гидроксипропил)-тетразол-5-ил]фенил}-тетразол-2-ил)-пропан-2-ол (8б) из 1 г (0.0046 моль) *бис*(тетразола) (**7б**), 1.34 г (0.011 моль) азидохлоргидрина (**1**), 0.44 г (0.011 моль) KOH и каталитического количества ТЭБАХ. Выход 1.2 г (63%), т. пл. 95–98°C (этилацетат). Спектр ЯМР ^{1}H (ацетон-d_6), δ, м.д. (^nJ, Гц): 4.86–4.89 (2H, сл. мульт, CH_2-тетразол для N^2N^2-изомера); 4.68–4.70 (2H, сл. мульт, CH_2-тетразол для N^1N^2-изомера); 3.81 и 3.87 (1H' или 1H", д.д, ^2J 4.8, ^3J 4.0 и ^2J 4.8, ^3J 2.4, CH_2-N_3); 4.82 (1H, сл. мульт, CH); 5.16 (1H, с, OH); 8.3 (4H, с, Ph для N^2N^2-изомера), 8.12 (2H, д, ^3J 7.8, 2CHPh для N^2N^1-изомера); 8.33 (2H, д, ^3J 7.8, 2CHPh для N^2N^1-изомера). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон-d_6), δ, м.д.: 72.3 (CH); 54.0 (CH_2–N_3); 55.1 (CH_2-тетразол); 162.0 (C тетразола). ИК спектр (тонкий слой), ν, см$^{-1}$: 3262 (OH), 2117 (N_3). Найдено, %: C 39.26; H 2.53; N 46.11. $C_{14}H_{16}N_{14}O_2$. Вычислено, %: C 40.78; H 3.91; N 47.55.

1-Азидо-3-(5-фенилтетразол-2-ил)-пропан-2-ол (8а). *Методика 2.* К 1 г (0.0068 моль) 5-фенилтетразола в 30 мл ДМФА добавили 0.55 г (0.004 моль) K_2CO_3, нагрели до 50°C и при перемешивании добавили 0.8 г (0.0068 моль) азидохлоргидрин (**1**). Реакционную массу выдержали при 130°C и постоянном перемешивании. После окончания реакции смесь охладили, профильтровали, фильтрат вылили в холодную воду. Выпавший осадок отфильтровали, перекристаллизовалит из этилацетата. Выход 1.4 г (87%), т. пл. 59–60°C (этилацетат).

Аналогично было получено соединение **8б**.

1-азидо-3-(5-{4-[2-(3-азидо-2-гидроксипропил)-тетразол-5-ил]фенил}-тетразол-2-ил)-пропан-2-ол (8б) из 1 г (0.0046 моль) *бис*(тетразола) (**7б**), 1.1 г (0.0092 моль) азидохлоргидрина (**1**), 1.9 г (0.01 моль) K_2CO_3. Выход 0.9 г (23%), т. пл. 110°C (этилацетат).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено в рамках базовой части государственного задания в сфере научной деятельности Минобрнауки России (№ 4.5183.2017/8.9).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fringuelli F., Piermatti O., Pizzo F., Vaccaro L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6094. doi 10.1021/jo990368i
2. Vyvyan J.R., Meyer J.A., Meyer K.D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9144. doi 10.1021/jo035112y
3. Wang Zh., Cui Y-T., Xu Zh-B., Qu J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2270. doi 10.1021/jo702401t
4. Fringuelli F., Pizzo F., Tortoioli S., Vaccaro L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8248. doi 10.1021/jo0348266
5. Голобокова Т.В., Пройдакова А.Г., Верещагин Л.И., Кижняев В.Н. *ЖОрХ.* **2015**, *51*, 1333. [Golobokova T.V., Projdakova A.G., Vereshchagin L.I.,

Kizhnyaev V.N. *Russ. J. Org. Chem*. **2015**, *51*, 1308.] doi 10.1134/S1070428015090171

6. Alonso G., Garcia-Lopez M.T., Garcia-Munoz, G., Madronero R., Rico M. *J. Heterocycl. Chem*. **1970**, *7*, 1269. doi 10.1002/jhet.5570070606
7. Верхозина О.Н., Кижняев В.Н., Верещагин Л.И., Рохин А.В., Смирнов А.И. *ЖОрХ*. **2003**, *39*, 1863. [Verhozina O.N., Kizhnyaev V.N., Vereshchagin L.I., Rohin A.V., Smirnov A.I. *Russ. J. Org. Chem*. **2003**, *39*, 1792.] doi 10.1023/B:RUJO.0000019746.10504.f3
8. Колдобский Г.И., Островский В.А., Поплавский В.С. *ХГС*. **1981**, *17*, 1299. [Koldobskij G.I., Ostrovskii V.A., Poplavskii V.S. *Chem. Heterocycl. Comp*. **1981**, *17*, 965.] doi 10.1007/BF00503523
9. Китаева В.Г. Береснев Д.Г. Ишметова Р.И. Русинов Г.Л. *ЖОрХ*, **1995**, *31*, 620. [Kitaeva V.G. Beresnev D.G. Ishmetova R.I. Rusinov G.L. *Russ. J. Org. Chem*. **1995**, *31*, 620.]
10. Голобокова Т.В., Верещагин Л.И., Ратовский Г.В., Пройдаков А.Г., Кижняев В.Н. *ЖОрХ* **2016**, *52*, 1044. [Golobokova T.V., Vereshchagin L.I., Ratovskii G.V., Projdakov A.G., Kizhnyaev V.N. *Russ. J. Org. Chem*. **2016**, *52*, 1039.] doi 10.1134/S107042801607021

Epichlorohydrin as the Predecessor of Functional-Substituted 1,2,3-Triazoles and Tetrazoles

T. V. Golobokova*, A. G. Proidakov, L. I. Vereshchagin, and V. N. Kizhnyaev

Irkutsk State University, Faculty of Chemistry, 664003, Russia, Irkutsk, ul. K. Marksa 1
**e-mail: t.golobokova@rambler.ru*

Received May 8, 2018
Revised May 14, 2018
Accepted October 13, 2018

During work various options of an azidation of epichlorohydrin and 2-(oxirane-2-ylmethyl)-5-phenyl-tetrazole in an aqueous medium are considered; the synthetic prospects 1-azide-3-chloropropane-2-ol are shown in reactions with NH-unsubstituted azoles and 1.3-dipolar cycloaddition to ethinyl-replaced of dipolarophiles.

Keywords: epichlorohydrin, 1,3-dipolar cycloaddition, NH-unsubstituted azoles, alkylation, nucleophilic substitution, azidation, oxirane, 1,2,3-triazole, tetrazole. sodium azide