

Ю. В. Матвеенко¹, А. А. Пап¹, Л. А. Головченко², В. К. Ольховик¹

¹Институт химии новых материалов НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

²Центральный ботанический сад НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

СИНТЕЗ И ФУНГИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ ТЕТРАЗОЛИЛБИФЕНИЛОВ

Реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения синтезированы производные бифенила, содержащие 5-тетразолилный фрагмент в положении С4 и С4' ароматических колец. Производные бифенила, содержащие 1-тетразолилный фрагмент в положении С2, С4 и С4' ароматических колец, получены взаимодействием соответствующих аминов с ортомуравьиным эфиром и азидом натрия. Приведены физико-химические и спектральные характеристики полученных соединений. Проведены исследования их фунгицидной активности. Исследована чувствительность патогенных грибов *Botrytis cinerea*, *Fusarium* sp., *Penicillium* sp., *Alternaria* sp., *Colletotrichum* sp. к изомерным 4,4'-тетразолил производным бифенила. Тесты показали, что производное 5-тетразолил бифенила оказывает значительно более сильное ингибирующее действие на рост патогенных грибов, чем 1-тетразольный изомер. Для 4,4'-ди(1Н-тетразол-5-ил)-бифенила и 2-замещенных производных проведены исследования фитотоксичности, и изучено влияние дополнительных гидрофильных и гидрофобных группировок в бифенильном фрагменте на биологическую активность. Наиболее сильный фунгицидный эффект отмечен при использовании 0,1 %-ных растворов образцов 4,4'-ди(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил-2-ола и 5,5'-(2-(гексилокси)бифенил-4,4'-диил)бис(1Н-тетразола). Оптимальное соотношение высокой фунгицидной активности и низкой фитотоксичности определено для 5,5'-(2-(гексилокси)бифенил-4,4'-диил)бис(1Н-тетразола).

Ключевые слова: бифенилы, 5-тетразолы, тетразолилбифенилы, фунгицидная активность.

Y. V. Matveienko¹, A. A. Pap¹, L. A. Golovchenko², V. K. Olkhovik¹

¹Institute of Chemistry of New Materials of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

²Central Botanical Garden of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

SYNTHESIS AND FUNGICIDAL ACTIVITY OF TETRAZOLYLBIIPHENYLS

Biphenyl derivatives containing 5-tetrazolyl moiety in position C4 and C4' position of aromatic rings were synthesized by reaction of 1,3-dipolar cycloaddition. Biphenyl derivatives with 1-tetrazolyl moiety in the C2, C4 and C4' position of aromatic rings were prepared by reacting the corresponding amines with orthoformic ester and sodium azide. The physicochemical spectral characteristics and fungicidal activity of the synthesized compounds were studied. The sensitivity of the pathogenic fungus *Botrytis cinerea*, *Fusarium* sp., *Penicillium* sp., *Alternaria* sp., *Colletotrichum* sp. against isomeric 4,4'-tetrazolyl biphenyl derivatives was investigated. Tests have shown that the 5-tetrazolyl biphenyl poses a much stronger inhibitory effect on the growth of pathogenic fungi than 1-tetrazole isomer. The phytotoxicity studies and influence of additional hydrophilic and hydrophobic groups in the biphenyl moiety were investigated for 4,4-di (1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl and 2-substituted derivatives. The strongest fungicidal effect was observed for 0.1 % solutions of samples of 4,4-di (1H-tetrazol-5-yl) -biphenyl-2-ol and 5,5'-(2-(hexyloxy) biphenyl 4,4'-diyl) bis (1H-tetrazole). The optimum balance of high fungicidal activity and low phytotoxicity determined for 5,5'-(2-(hexyloxy) biphenyl-4,4'-diyl) bis (1H-tetrazole).

Keywords: biphenyls, 5-tetrazoles, tetrazolylbiphenyls, fungicidal activity.

Жесткий линейный биарильный структурный фрагмент присутствует в молекуле большого числа разнообразных (по виду активности, структуре и происхождению) природных и биологически активных соединений [1–3]. Особое внимание уделяется бифенилсодержащим лекарственным препаратам. Достаточно сказать, что в настоящее время более 2 % всех выпускаемых лекарственных препаратов содержит в своей химической структуре бифенильный фрагмент [4].

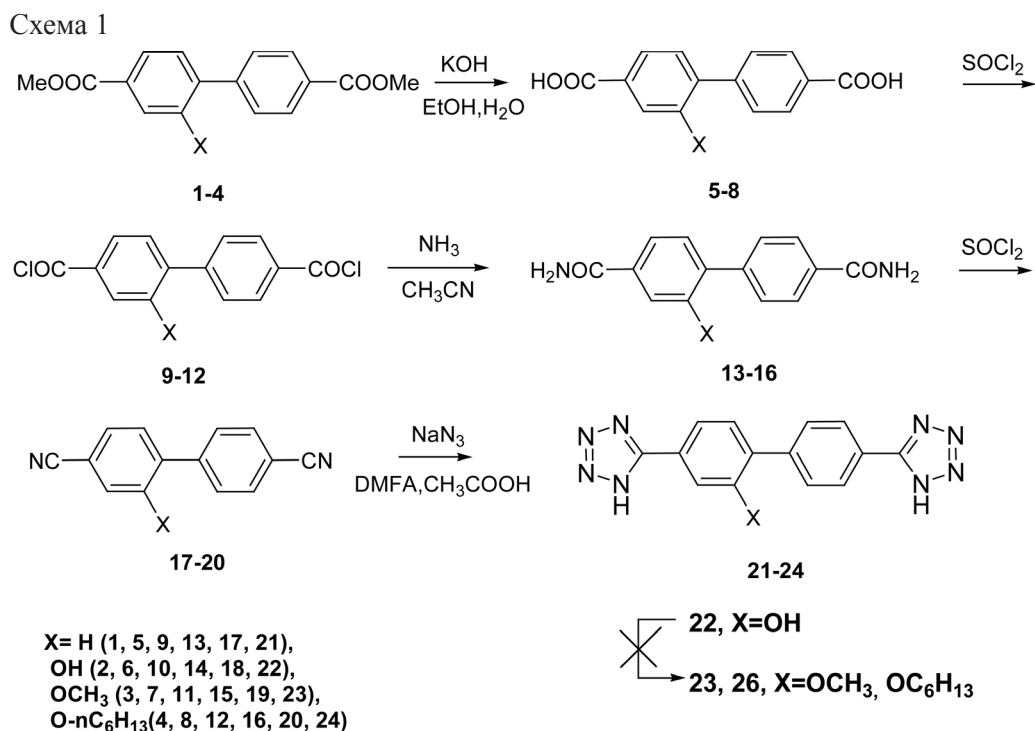
Азолы, преимущественно имидазолы и триазолы, являются частью структуры многих фунгицидов, применяемых в медицине и сельском хозяйстве. Публикации о фунгицидных свойствах тетразолов немногочисленны [5], отмечена большая активность тетразольных производных относительно аналогичных имидазолов и имидазолинов [6]. Несомненный интерес представляет разработка методов синтеза и тестирование новых производных бифенила, содержащих тетразольный цикл в различных положениях молекулы.

Цель настоящей работы – синтез и изучение биологической активности 4,4'-ди(5-тетразолил) производных бифенила, содержащих гидрофильные и гидрофобные группировки в положении 2 бифенильного фрагмента, а также 2-тетразолил производных 4,4'-бифенилдикарбоновой кислоты. В качестве исходного соединения использовали диметилловый эфир 4,4'-бифенилдикар-

боновой кислоты **1**, что позволило получать целевые соединения с высоким выходом, используя относительно простые химические трансформации. Синтез 2-гидрокси и 2-алкокси производных **2–4** описан в работе [7].

Тетразолы могут быть получены из имидоилхлоридов, амидразонов, нитрилов, солей нитрилия и изонитрилов [6]. Самым распространенным и удобным методом получения 5-замещенных тетразолов является реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилов с солями азотистоводородной кислоты в среде высококипящего полярного растворителя [8]. Авторы работы [9] отмечают, что реакция циклоприсоединения не проходит в случае стерически затрудненных нитрилов.

4,4'-Ди(5-тетразолил)-бифенил **21**, 2-гидрокси-, 2-метилокси- и 2-гексилокси-4,4'-ди(5-тетразолил)-бифенилы **22–24** были получены по схеме 1.



Прямая реакция диметилвых эфиров 4,4'-дифенилдикарбоновой кислоты **1** и ее 2-гидрокси(алкокси)производных **2–4** с аммиаком протекала с неожиданно неудовлетворительными выходами даже в довольно жестких условиях (250 °С, этиленгликоль, автоклав). Ввиду этого амиды **13–16** были получены последовательным омылением соответствующих эфиров 4,4'-бифенилдикарбоновой кислоты в спиртовой щелочи до соответствующих дикислот **5–8**, превращением их в соответствующие дихлорангидриды **9–12** с их последующим взаимодействием с раствором аммиака в ацетонитриле. Несмотря на многостадийность данной схемы синтеза, амиды **13–16** получают с высокими выходами, а вся последовательность операций проводилась без выделения промежуточных веществ.

Кипячение амидов **13–16** в хлористом тиониле приводит с выходом 65–70 % к соответствующим динитрилам **17–20**.

Целевые тетразолилбифенилы **21–24** получали классической реакцией динитрилов **17–20** с азидом натрия в ДМФА в присутствии уксусной кислоты [10].

Следует отметить, что попытки получения 2-алкокси производных 4,4'-ди(5-тетразолил)бифенилов **23** и **24** исходя из 4,4'-ди(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил-2-ола **22** прямым алкилированием 2-гидроксигруппы галоидными алкилами оказались безуспешными, вероятно, в силу крайне низкой нуклеофильности гидроксильной группы.

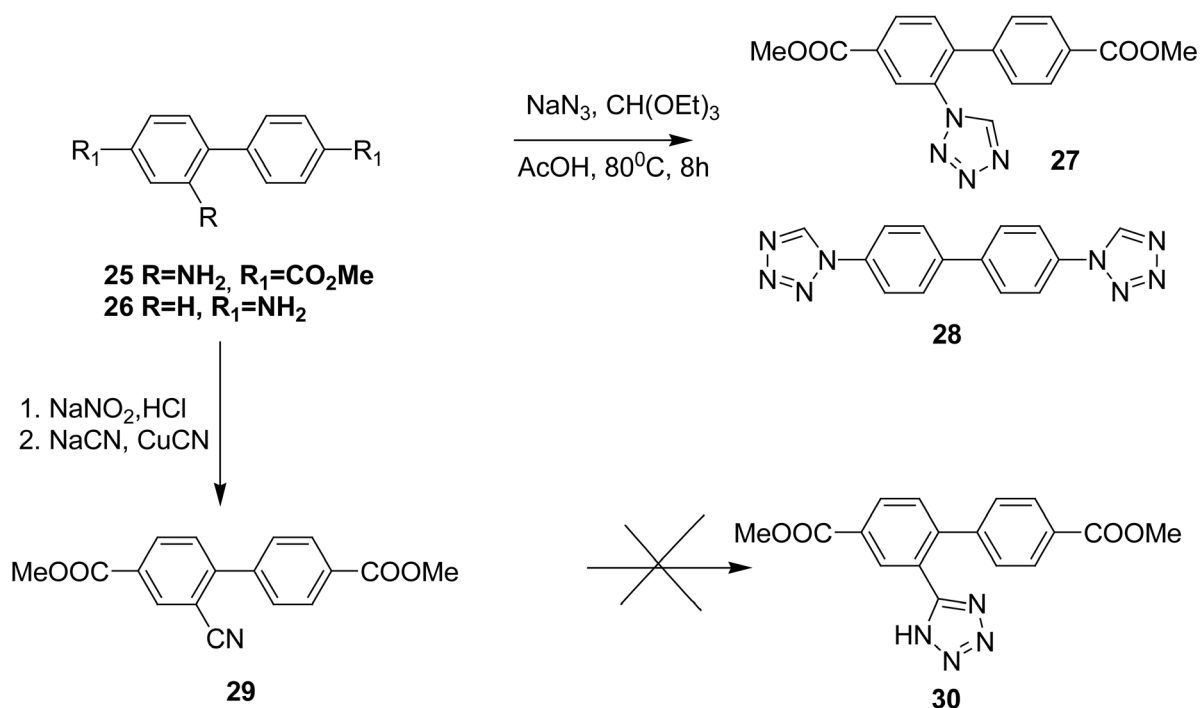
Структура полученных соединений подтверждается совокупностью их спектральных характеристик. В ПМР спектре тетразолилбифенилов **21–24** наблюдаются сигналы 8 и 7 протонов бифенильного фрагмента области 7,4–8,5 м.д. с характерной мультиплетностью. В ПМР спектрах алкоксипроизводных дополнительно присутствуют хорошо различимые сигналы гексильного

радикала в области 1,2–4,2 м. д. и протонов метоксигруппы в интервале 3,8–3,9 м.д. соответственно. Дополнительные слабополюные (7,22–7,36 м.д) сигналы протона тетразольных фрагментов проявляются в виде синглета со сниженной интегральной интенсивностью от 0,5 до 1 Н вследствие протонного обмена с растворителем.

В масс-спектре целевого тетразолилбифенила **21** присутствует пик иона 291 [M-H]⁺, для соединений **23** и **24** наблюдаются пики отрицательных ионов 319 и 389 [M-H]⁻ соответственно, а также характеристичные пики фрагментов 305 [M-CH₃]⁺, [M-C₆H₁₃]⁺ и 290 [M-OCH₃+H]⁺ и [M-OC₆H₁₃+H]⁺.

Для изучения зависимости биологической активности от положения тетразольного заместителя в бифенильном фрагменте были синтезированы 1-тетразолил производные бифенила **27**, **28**. Синтез последних с высоким выходом осуществлялся в одну стадию реакцией соответствующих аминов **25** [5] и **26** с азидом натрия и ортомуравьиным эфиром в кислой среде (схема 2) [11]. Попытка получения изомерного диметил 2-(5-тетразолил)бифенил-4,4'-дикарбоксилата **30** через нитрил **29** или соответствующий амидразон не увенчалась успехом.

Схема 2



С целью изучения возможности их применения в качестве фунгицидов для сельского хозяйства и протравливателей семян была исследована чувствительность патогенных грибов *Botrytis cinerea*, *Fusarium* sp., *Penicillium* sp., *Alternaria* sp., *Colletotrichum* sp. к изомерным 4,4'-тетразолил производным бифенила **21** и **28**, диметил 2-(1-тетразолил)бифенил-4,4'-дикарбоксилату **27** и его натриевой соли. Результаты представлены в табл. 1.

Тесты показали, что наиболее сильное ингибирующее действие на рост патогенных грибов оказало производное 5-тетразолил бифенила **21**. В связи с этим дальнейшее сравнительное исследование биологической активности проводилось только в ряду 4,4'-ди(5-тетразолил)бифенилов **21–24**.

В результате было установлено, что обработка 0,05–0,1%-ным раствором 4,4'-ди(1H-тетразол-5-ил)-бифенила **21** оказывает фунгицидное действие на возбудителей плесневения и гниения семян, однако приводит к сильному снижению всхожести семян, что может говорить о высокой фитотоксичности этого соединения. В то же время растворы образцов 4,4'-ди(1H-тетразол-5-ил)-бифенил-2-ола **22**, 5,5'-(2-(метокси)бифенил-4,4'-диил)бис(1H-тетразола) **23** и 5,5'-(2-(гексилокси)бифенил-4,4'-диил)бис(1H-тетразола) **24** не оказывают фитотоксического действия на рост и развитие проростков ржи озимой и кресс-салата, но при этом оказывают фунгицидное действие на возбудителей плесневения и гниения семян (табл. 2).

Т а б л и ц а 1. Подавление роста колоний патогенных грибов под действием образцов 21, 27, 28, динатриевой соли 2-(1-тетразолил)бифенил-4,4'-дикарбоновой кислоты (100 мкг/мл, на 10-е сутки роста колоний)

Вариант	Подавление роста колоний, %				
	<i>Botrytis cinerea</i>	<i>Fusarium</i> sp.	<i>Alternaria</i> sp.	<i>Colletotrichum</i> sp.	<i>Penicillium</i> sp.
21	57,6	53,8	81,1	82,0	61,9
28	26,7	22,2	54,4	40,7	37,9
27	18,2	16,0	66,4	54,9	36,8
27 (Na)	0	0	0	0	19,3

Т а б л и ц а 2. Влияние образцов 21–24 на лабораторную всхожесть семян ржи озимой и зараженность проростков плесневыми грибами

Вариант	Концентрация, %	Всхожесть		Зараженность плесневыми грибами	
		%	% к контролю	%	% к контролю
21	0,1	8,5	9,7	0	0
22	0,05	82,5	88,2	7,5	60,0
	0,1	80,0	85,3	0	0
23	0,05	87,5	102,9	8,0	64,0
	0,1	85,0	100,0	7,5	60,0
24	0,05	87,5	102,9	2,5	20,0
	0,1	85,0	100,0	0	0
Контроль	Вода	85,0	100,0	12,5	100,0

Наиболее сильный фунгицидный эффект отмечен при использовании 0,1%-ных растворов образцов 4,4'-ди(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил-2-ола **22** и 5,5'-(2-(гексилокси)бифенил-4,4'-диил)бис(1Н-тетразола) **24**. Оптимальное соотношение высокой фунгицидной активности и низкой фитотоксичности определено для 5,5'-(2-(гексилокси)бифенил-4,4'-диил)бис(1Н-тетразола) **24**.

Экспериментальная часть. Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР записывали на приборе фирмы Bruker Avance (500 МГц) в дейтерированном ДМСО (если не указан иной растворитель). ИК-спектры записывали на приборе ИК-Фурье спектрометр Bruker Tensor 27 в области $400\text{--}4000\text{ см}^{-1}$ в таблетках КВг. Масс-спектры (MS и MS²) регистрировали при помощи комплекса ИЭЖХ Acella с масс-детектором LCQ-Fleet (трехмерная ионная ловушка) в режиме химической ионизации при атмосферном давлении (APCI), детектирование положительных и отрицательных ионов, CID 35 %. Условия ВЭЖХ: колонка Hypersil Gold (50 мм×2,1 мм×1,9 мкм), объем инжестируемой пробы 30 нг. Элементный анализ выполняли на анализаторе varioMICROcube. Очистка и абсолютизация растворителей и реагентов проводили обычными методами. Протекание реакций контролировали методом ТСХ на пластиковых пластинах с силикагелем 60 F₂₅₄ (Merck Art. 7734), элюент – толуол : этилацетат переменной полярности, проявление УФ-светом, 254 и 365 нм.

Бифенил-4,4'-дикарбонитрилы 17–20. Общая методика. 1. Бифенил-4,4'-дикарбоновые кислоты **5–8**. Диметилловый эфир соответствующей бифенил-4,4'-дикарбоновой кислоты **1–4** (0,1 моль) кипятили в смеси 500 мл воды и 100 мл этанола в присутствии 50 г гидроокиси натрия до полного растворения осадка. Реакцию проводили еще один час. К охлажденному раствору добавляли соляную кислоту до кислой реакции. Для структурирования осадка выпавшей бифенил-4,4'-дикарбоновой кислоты **5–8** реакционную массу кипятили 0,5 ч. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили при 120 °С 6 ч. Выход 93–98 %, т. пл. > 350 °С. Далее использовали без дополнительной очистки.

2. Бифенил-4,4'-дикарбонилдихлориды **9–12**. Хорошо перетертую бифенил-4,4'-дикарбоновую кислоту **5–8**, полученную на предыдущей стадии, заливали 500 мл сухого бензола, добавляли 18 мл (0,25 моль) хлористого тионила и каталитические количества ДМФА. Смесь кипятили с обратным холодильником до полного растворения осадка (8–10 ч). Растворитель удаляли в вакууме. Кристаллический остаток без дополнительной очистки использовали для получения карбоксамидов **13–16**.

3. Бифенил-4,4'-дикарбоксамиды **13–16**. Полученный на предыдущей стадии бифенил-4,4'-дикарбонилдихлорид **9–12** растворяли в 200 мл абсолютного ацетонитрила и при перемешивании на магнитной мешалке при комнатной температуре прибавляли к 1 л ацетонитрила насыщенному аммиаком. Смесь перемешивали час и выпавший осадок бифенил-4,4'-дикарбоксамида **13–16** отделяли фильтрованием. Промывали ацетонитрилом и сушили на воздухе. Получали 93–95 % дифенил-4,4'-дикарбоксамида **13–16**. Использовали далее без дополнительной очистки.

4. Бифенил-4,4'-дикарбонитрилы **17–20**. 10 ммоль хорошо перетертого бифенил-4,4'-дикарбоксамида **13–16** кипятили с обратным холодильником в 20 мл хлористого тионила, содержащего каталитические количества ДМФА, до полного растворения осадка (10–12 ч). Дополнительно кипятили еще 2 ч. Хлористый тионил удаляли в вакууме. Остаток кристаллизовали из этанола.

Бифенил-4,4'-дикарбонитрил 17. Выход 14.5 г (71 %). Т. пл. = 221 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 2240 (CN). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 7.87 (4 H, д, $J=8$ Гц, бифенил); 8.05 (4 H, д, $J=8$ Гц, бифенил). Найдено, %: C, 82.34; H, 3.99; N, 13.67. C₁₄H₈N₂. Вычислено, %: C, 82.33; H, 3.95; N, 13.72. *M* 204.23.

Гидроксибифенил-4,4'-дикарбонитрил 18. Выход 11.2 г (51 %). Т. пл. = 195 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 2232 (CN), 3431 (OH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 7.39 (1H, с, -OH); 7.50–7.56 (3H, м, бифенил); 7.92 (2 H, д, $J=8$ Гц, бифенил); 8.13 (1H, д.д. $J_1=8$ Гц, $J_2=1.5$ Гц, бифенил); 8.39 (1H, д, $J=1.5$ Гц, бифенил). Найдено, %: C, 76.34; H, 3.70; N, 12.68; O, 7.28: C₁₄H₈N₂O. Вычислено, %: C, 76.35; H, 3.66; N, 12.72; O, 7.26. *M* 220.23.

2-(Метокси)бифенил-4,4'-дикарбонитрил 19. Выход 7.5 г (64 %). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 2227 (CN). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3.79 (3H, с, $J=8$ Гц, CH₃O-); 7.49 (2H, с, бифенил); 7.53 (1H, с, бифенил); 7.68 (2H, д, $J=8$ Гц, бифенил); 7.85 (2H, д, $J=8$ Гц бифенил). Масс-спектр (ХИ, 200 эВ), m/z : 219 [M - CH₃]⁺ Найдено, %: C, 76.85; H, 4.36; N, 11.92; O, 6.87: C₁₅H₁₀N₂O. Вычислено, %: C, 76.91; H, 4.30; N, 11.96; O, 6.83. *M* 224.25.

2-(Гексилокси)бифенил-4,4'-дикарбонитрил 20. Выход 9.1 г (60 %). Т. пл. = 70 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 2228 (CN). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.81 (3H, т, $J=7$ Гц, CH₃-CH₂-); 1.19 – 1.33 (6H, м, CH₃-CH₂- CH₂- CH₂-); 1.33 (2H, м, -CH₂-); 4.06 (2H, т, $J=7$ Гц, -CH₂O); 7.49–7.55 (2H, м, бифенил); 7.61 (1H, с, бифенил); 7.72 (2H, д, $J=8$ Гц, бифенил); 7.90 (2 H, д, $J=8$ Гц бифенил). Масс-спектр (ХИ, 200 эВ), m/z : 219 [M - C₆H₁₃]⁺ Найдено, %: C, 79.17; H, 7.06; N, 8.71; O, 5.06 C₂₁H₂₂N₂O. Вычислено, %: C, 79.21; H, 6.96; N, 8.80; O, 5.02. *M* 318.41.

4,4'-Ди(1H-тетразол-5-ил)бифенилы XXI–XXIV. Общая методика. 5 ммоль соответствующего дифенил-4,4'-дикарбонитрила **17–20** растворяли в 10 мл диметилформаида, прибавляли 0,975 г азида натрия (15 ммоль) и 0,1 мл уксусной кислоты. Кипятили с обратным холодильником в течение 8 ч. Добавляли еще 0,45 г (7,5 ммоль) азида натрия и 0,1 мл уксусной кислоты, кипятили 8 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в 50 мл 10%-ной NaOH. Полученный раствор экстрагировали 3×50 мл этилацета. Органические слои отбрасывали. Водный раствор подкисляли разбавленной 1:1 водой соляной кислотой и отфильтровывали выпавший осадок 4,4'-ди(1H-тетразол-5-ил)бифенилы **21–24**. Сырой продукт перекристаллизовывали из этанола.

4,4'-Ди(1H-тетразол-5-ил)бифенил 21. Выход 0.81 г (56 %). Т. пл. = 314 °С (разл). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1428(C-N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 7.36 (0.5H, с, H-тетразол); 8.03 (4H, д, $J=8,5$ Гц, бифенил); 8.17 (4H, д, $J=8,5$ Гц, бифенил). Масс-спектр (ХИ, 200 эВ), m/z : 291 [M +H]⁺ Найдено, %: C, 58.01; H, 3.47; N, 38.52: C₁₄H₁₀N₈. Вычислено, %: C, 57.93; H, 3.47; N, 38.60. *M* 290.28.

4,4'-Ди(1H-тетразол-5-ил)бифенил-2-ол 22. Получили 0.8 г (52 %). Т. пл. = 262 °С (разл.). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1424(C-N), 3437 (OH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 7.26 (0.5H, с, H-тетразол); 7.57–7.61 (3H, м, бифенил); 7.94 (1H, с, OH); 8.09 (2H, д, $J=8$ Гц, бифенил); 8.30 (1H, д.д. $J_1=8$ Гц, $J_2=1.5$ Гц, бифенил); 8.78 (1H, д, $J=1.5$ Гц, бифенил). Найдено, %: C, 54.88; H, 3.35; N, 36.57; O, 5.20: C₁₄H₁₀N₈O. Вычислено, %: C, 54.90; H, 3.29; N, 36.59; O, 5.22. *M* 306.28.

5,5'-(2-(Метокси)бифенил-4,4'-диил)бис(1H-тетразол) 23. Получили 0.77 г (48 %). Т. пл. = 296 °С (разл.). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1426(C-N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3.86 (3H, с, OCH₃) 7.21 (1H, с, H-тетразол); 7.57 (1H, д, $J=8$ Гц, бифенил), 7.69–7.76 (4H, м, бифенил); 8.51 (2H, д, $J=8$ Гц, бифенил). Масс-спектр (ХИ, 200 эВ), m/z : 319 [M-H]⁻; 305 [M-CH₃]⁺; 291 [M-N₂-H]⁻; 290 [M-OCH₃+H]⁺. Найдено, %: C, 56.35; H, 3.77; N, 34.94; O, 4.94 C₁₅H₁₂N₈O. Вычислено, %: C, 56.25; H, 3.78; N, 34.98; O, 4.99. *M* 320.31

5,5'-(2-(Гексилокси)бифенил-4,4'-диил)бис(1H-тетразол) 24. Получили 0.214г (55 %). Т. пл. = 252 °С (разл.). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1245(C-N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.81 (3H, т, $J=7$ Гц, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$); 1.20–1.42 (6H, м, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 1.71 (2H, м, $\text{-CH}_2\text{-}$); 4.12 (2H, т, $J=6.5$ Гц, $\text{-CH}_2\text{OH}$); 7.22 (1H, с, тетразол); 7.49–8.15 (7H, м, бифенил). Масс-спектр (ХИ, 200 эВ), m/z : 389[M-H] $^+$, 361[M-N $_2$ -H] $^+$, 305 [M-C $_6$ H $_5$] $^+$, 290 [M-OC $_6$ H $_5$ +H] $^+$. Найдено, %: С, 62.21; Н, 6.18; N, 27.63; O, 3.98; C $_{21}$ H $_{24}$ N $_8$ O. Вычислено, %: С, 62.36; Н, 5.98; N, 27.70; O, 3.96 M 404.47.

2-(1-Тетразолил)-4,4'- метоксикарбонилбифенил 27. Растворяли 285 мг (1 ммоль) диметилового эфира 2-амино-4,4'-бифенилдикарбоновой кислоты **26** в 3 мл этилформиата. Прибавляли 78 мг (1,2 ммоль) азида натрия и 10 мл ледяной уксусной кислоты. Раствор перемешивали при 80 °С 4 ч. Добавляли еще 78 мг (1,2 ммоль) азида натрия и кипятили 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в 50 мл 10 %-ной NaOH. Полученный раствор экстрагировали 3×50 мл этилацета. Органические слои отбрасывали. Водный раствор подкисляли разбавленной 1:1 водой соляной кислотой и отфильтровывали выпавший осадок 2-(1-тетразолил)-4,4'- метоксикарбонилбифенила **27**. Сырой продукт перекристаллизовывали из этанола. Получили 198 мг (59 %) целевого продукта.

ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3434, 1709 (СО), 1608, 1404, 1286, 1171, 1117, 1088, 766. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.89 (6H, с, 2 CH_3O); 7.17 (2H, д, $J=8$ Гц, бифенил); 7.77 (1H, д, $J=8$ Гц, бифенил); 7.82 (2H, д, $J=8$ Гц, бифенил); 8.2 (1H, с, бифенил); 8.24 (1H, д, $J=8$ Гц, бифенил); 9.49 (2H, с, тетразол). Найдено, %: С, 60.32; Н, 4.23; N, 16.52; O, 18.93 C $_{17}$ H $_{14}$ N $_4$ O $_4$. Вычислено, %: С, 60.35; Н, 4.17; N, 16.56; O, 18.92.

4,4'-бис-(1-тетразолил)бифенил 28. К суспензии 1,36 г (10 ммоль) бензидина в 50 мл этилформиата прибавили 1,56 г (22 ммоль) азида натрия и 40 мл уксусной кислоты. Смесь перемешивали 12 ч при 100 °С на магнитной мешалке. Реакционную массу защелачивали 10 %-ной NaOH до сильнощелочной реакции. Полученный раствор экстрагировали 3×50 мл этилацетатом. Органические слои отбрасывали. Водный слой подкисляли HCl до кислой реакции. Выпавший продукт отфильтровывали. Сушили на воздухе. Получили 2.23 г (92 %) 4,4'-бис-(1-тетразолил)бифенила **28**.

ИК-спектр, ν , см^{-1} : 516, 822, 994, 1091 1179, 1209, 1390, 1460, 1507. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 8.06 с (8H), 9.97 с (2H). Найдено, %: С, 57.88; Н, 3.56; N, 38.56 C $_{14}$ H $_{10}$ N $_8$. Вычислено, %: С, 57.93; Н, 3.47; N, 38.60.

Диметиловый эфир 2-циано-4,4'-бифенилдикарбоновой кислоты 29. 2.85 г (10 ммоль) диметилового эфира 2-амино-4,4'-бифенилдикарбоновой кислоты перемешивали в 40 мл концентрированной соляной кислоты при -5 °С в течение 4 ч. Затем прибавляли по каплям раствор 0,7 г нитрита натрия в 10 мл воды, наблюдали, чтобы температура не превышала -5 °С. Перемешивали в течение 2 ч, нейтрализовали раствором карбоната натрия (нейтрализация сухим карбонатом натрия приводит к образованию на поверхности карбоната значительных количеств побочных продуктов и снижению выхода реакции). Полученный раствор приливали при перемешивании к раствору 1 г цианида меди и 2 г цианида натрия в 100 мл воды, смесь нагревали до кипения, отделяли выпавший осадок. Продукт выделяли колоночной хроматографией, выход – 1,27г (43 %).

ИК-спектр, ν , см^{-1} : 2183 (CN). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.94 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{O-}$); 3.97 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{O-}$); 7.41 (д, 1H, $J=7.5$ Гц, бифенил); 7.54 (д, 2H, $J=8.5$ Гц, бифенил); 7.87 (д.д. 1H, $J_1=7,5$ Гц $J_2=1.5$ Гц, бифенил); 7.93 (д, 1H, $J=1.5$ Гц, бифенил); 8.11 (д, 2H, $J=8.5$ Гц, бифенил). Найдено, %: С, 69.24; Н, 4.40; N, 4.67; O, 21.69 C $_{17}$ H $_{13}$ NO $_4$. Вычислено, %: С, 69.15; Н, 4.44; N, 4.74; O, 21.67.

Список использованных источников

1. Biphenyl glycosides from the fruit of *Pyracantha fortuneana* / Y. Dai [et al.] // J. Nat. Prod. – 2006. – Vol. 69, N 7. – P. 1022–1024.
2. Biphenylquinolizidine Alkaloids from *Lagerstroemia indica* / H. J. Kim [et al.] // J. Nat. Prod. – 2009. – Vol. 72, N 4. – P. 749–752.
3. Phenolic Constituents from the Stem Bark of *Magnolia officinalis* / Ch.-Ch. Shen [et al.] // J. Nat. Prod. – 2009. – Vol. 72, N 1. – P. 168–171.
4. Jacoby, E. Biphenyls as potential mimetics of protein α -helix / E. Jacoby // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2002. – Vol. 12, N 6. – P. 891–893.
5. Proton-pumping-ATPase-targeted antifungal activity of cinnamaldehyde based sulfonyl tetrazoles / S. Shreaz [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2012. – Vol. 48. – P. 363–370.
6. Synthesis of some 1-(2,4-dihydroxythiobenzoyl)imidazoles, -imidazolines and -tetrazoles and their potent activity against *Candida* species / J. Matysiak [et al.] // Farmaco. – 2003. – Vol. 58, N 6. – P. 455–461.

7. Synthesis of polyconjugated molecules with biphenyl, dibenzothiophene, carbazole and phenanthrene units / V. K. Olkhovik [et al.] // ARKIVOC. – 2008. – Vol. 9. – P. 69–93.
8. Gupta, R. R. Heterocyclic Chemistry II: Five-Membered Heterocycles/ R. R. Gupta, M. Kumar, V. Gupta. – Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1999. – P. 513–525.
9. Колдобский, Г. И. Тетразолы / Г. И. Колдобский, В. А. Островский // Успехи химии. – 1994. – Т. 63, № 10. – С. 847–865.
10. Finnegan, W. G. An Improved Synthesis of 5-Substituted Tetrazoles / W. G. Finnegan, R. A. Henry, R. Lofquist // J. Am. Chem. Soc. – 1958. – Vol. 80, N 15. – P. 3908–3911.
11. Гапоник, П. Н. Синтез 1-замещенных тетразолов гетероциклизацией первичных аминов, ортомуравьиного эфира и азиды натрия / П. Н. Гапоник, В. П. Каравай, Ю. В. Григорьев // Химия гетероцикл. соед. – 1985. – № 11. – С. 1521–1524.

References

1. Dai, Y. (2006) «Biphenyl glycosides from the fruit of *Pyracantha fortuneana*», *Journal of Natural Products*, vol. 69, no. 7, pp. 1022–1024.
2. Kim, H. J. (2009) «Biphenylquinolizidine Alkaloids from *Lagerstroemia indica*», *Journal of Natural Products*, vol. 72, no. 4, pp. 749–752.
3. Shen, Ch.-Ch. (2009) «Phenolic Constituents from the Stem Bark of *Magnolia officinalis*», *Journal of Natural Products*, vol. 72, no. 1, pp. 168–171.
4. Jacoby E. (2002) «Biphenyls as potential mimetics of protein α -helix», *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, vol. 12, no. 6, pp. 891–893.
5. Shreaz, S. (2012) «Proton-pumping-ATPase-targeted antifungal activity of cinnamaldehyde based sulfonyl tetrazoles», *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 48, pp. 363–370.
6. Matysiak, J. (2003) «Synthesis of some 1-(2,4-dihydroxythiobenzoyl)imidazoles, -imidazolines and -tetrazoles and their potent activity against *Candida* species», *Il Farmaco*, vol. 58, no. 6, pp. 455–461.
7. Olkhovik, V. K. (2008) «Synthesis of polyconjugated molecules with biphenyl, dibenzothiophene, carbazole and phenanthrene units», *ARKIVOC*, vol. 9, pp. 69–93.
8. Gupta, R. R., Kumar, M. and Gupta, V. (1999) *Heterocyclic Chemistry II: Five-Membered Heterocycles*, Springer, Wein, Austria
9. Koldobskii, G. I. and Ostrovskii, V. A. (1994) «Tetrazoles», *Uspekhi khimii [Achievements of Chemistry]*, vol. 63, no. 10, pp. 847–865.
10. Finnegan, W. G., Henry, R. A. and Lofquist, R. (1958) «An Improved Synthesis of 5-Substituted Tetrazoles», *Journal of the American Chemical Society*, vol. 80, no. 15, pp. 3908–3911.
11. Gaponik, P. N., Karavai, V. P. and Grigor'ev, Yu.V. (1985) «Synthesis of 1-substituted tetrazoles by heterocyclization of primary amines, orthoformic ester and sodium azide», *Khimiya geterotsiklicheskich soedinenii [Chemistry of Heterocyclic Compounds]*, no. 11, pp. 1521–1524.

Информация об авторах

Матвеевко Юрий Вячеславович – науч. сотрудник. Институт химии новых материалов НАН Беларуси (ул. Ф. Скорины, 36, 220141, Минск, Республика Беларусь).

Пап Андрей Анатольевич – вед. науч. сотрудник. Институт химии новых материалов НАН Беларуси (ул. Ф. Скорины, 36, 220141, Минск, Республика Беларусь).

Головченко Людмила Анатольевна – мл. науч. сотрудник. Центральный ботанический сад НАН Беларуси (ул. Сурганова, 2-в, 220012, Минск, Республика Беларусь).

Ольховик Вячеслав Константинович – канд. хим. наук, зав. лаб. Институт химии новых материалов НАН Беларуси (ул. Ф. Скорины, 36, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: slavol@ichnm.basnet.by.

Для цитирования

Синтез и фунгицидная активность тетразолилбифенилов/ Ю. В. Матвеевко [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2016. – № 4. – С. 65–71.

Information about the authors

Matveienko Yury Vyacheslavovich – Scientific Researcher. Institute of Chemistry of New Materials of the National Academy of Sciences of Belarus (F. Skaryny str., 36, 220141, Minsk, Republic of Belarus).

Pap Andrey Anatol'evich – Senior Scientific. Institute of Chemistry of New Materials of the National Academy of Sciences of Belarus (F. Skaryny str., 36, 220141, Minsk, Republic of Belarus).

Golovchenko Ludmila Anatol'evna – Scientific Researcher. Central Botanical Garden of the National Academy of Sciences of Belarus (Surganov str., 2-v, 220072, Minsk, Republic of Belarus).

Olkhovik Vyacheslav Konstantinovich – Ph. D. (Chemistry), Head of lab. Institute of Chemistry of New Materials of the National Academy of Sciences of Belarus (F. Skaryny str., 36, 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: slavol@ichnm.basnet.by.

For citation

Matveienko Y. V., Pap A. A., Golovchenko L. A., Olkhovik V. K. Synthesis and fungicidal activity of tetrazolylbiphenyls. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, chemical series*, 2016, no. 4, pp. 65–71.