

СИНТЕЗ НОВЫХ МУЛЬТИТОПНЫХ
ТЕТРАЗОЛСОДЕРЖАЩИХ ЛИГАНДОВЕ. Ю. ГРИГОРЬЕВ¹⁾, Л. С. ИВАШКЕВИЧ¹⁾, А. С. ЛЯХОВ¹⁾,
И. М. ГРИГОРЬЕВА¹⁾, Ю. В. ГРИГОРЬЕВ¹⁾, О. А. ИВАШКЕВИЧ¹⁾¹⁾Научно-исследовательский институт физико-химических проблем БГУ,
ул. Ленинградская, 14, 220006, г. Минск, Беларусь

На примере 5-фенил- и 5-пиридилтетразола показано, что классические методы, такие как нитрование и восстановление, в сочетании с характерными для производных тетразола реакциями алкилирования могут использоваться для получения мультитопных полиядерных тетразолсодержащих лигандов. Разработаны методы получения ряда ранее не описанных полиядерных производных тетразола, сочетающих в молекуле как тетразольный, так и пиридиновый цикл. Состав и строение полученных соединений выявлены методами элементного анализа, ЯМР- и ИК-спектроскопии. Для (5-(пиридин-2-ил)тетразол-2-ил)(5-(пиридин-2-ил)тетразол-1-ил)метана методом рентгеноструктурного анализа определена кристаллическая структура. Установлено, что это соединение образует полимерный 3D-каркас за счет неклассических водородных связей. В структуре данного соединения существует сеть π – π -стекинг-взаимодействий между тетразольными циклами соседних молекул, а также между пиридиновыми циклами.

Ключевые слова: 5-замещенные тетразолы; функционализация; полиядерные производные; синтез; рентгеноструктурный анализ; ЯМР-спектроскопия; ИК-спектроскопия.

Благодарность. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования Республики Беларусь (задание 2.1.01.01 государственной программы научных исследований «Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биоорхимия»).

Образец цитирования:

Григорьев ЕЮ, Ивашкевич ЛС, Ляхов АС, Григорьева ИМ, Григорьев ЮВ, Ивашкевич ОА. Синтез новых мультитопных тетразолсодержащих лигандов. *Журнал Белорусского государственного университета. Химия.* 2022;2:19–29.
<https://doi.org/10.33581/2520-257X-2022-2-19-29>

For citation:

Grigoriev EY, Ivashkevich LS, Lyakhov AS, Grigorieva IM, Grigoriev YV, Ivashkevich OA. Synthesis of new multitope tetrazole-containing ligands. *Journal of the Belarusian State University. Chemistry.* 2022;2:19–29. Russian.
<https://doi.org/10.33581/2520-257X-2022-2-19-29>

Авторы:

Евгений Юрьевич Григорьев – младший научный сотрудник лаборатории химии конденсированных сред.

Людмила Сергеевна Ивашкевич – кандидат химических наук, доцент; заведующий лабораторией физико-химических методов исследования.

Александр Семенович Ляхов – кандидат химических наук, доцент; ведущий научный сотрудник лаборатории химии конденсированных сред.

Инна Михайловна Григорьева – научный сотрудник лаборатории химии конденсированных сред.

Юрий Викторович Григорьев – кандидат химических наук, доцент; заведующий лабораторией химии конденсированных сред.

Олег Анатольевич Ивашкевич – академик НАН Беларуси, доктор химических наук, профессор; главный научный сотрудник лаборатории химии конденсированных сред.

Authors:

Evgeny Y. Grigoriev, junior researcher at the laboratory for chemistry of condensed systems.

evgenygrigoriev.minsk@mail.ru

Ludmila S. Ivashkevich, PhD (chemistry), docent; head of the laboratory of physico-chemical investigations.

iva@bsu.by

<https://orcid.org/0000-0001-5114-8628>

Alexander S. Lyakhov, PhD (chemistry), docent; leading researcher at the laboratory for chemistry of condensed systems.

<https://orcid.org/0000-0003-4782-4974>

Inna M. Grigorieva, researcher at the laboratory for chemistry of condensed systems.

inna.61@mail.ru

Yuri V. Grigoriev, PhD (chemistry), docent; head of the laboratory for chemistry of condensed systems.

azole@bsu.by

<https://orcid.org/0000-0002-8153-835X>

Oleg A. Ivashkevich, academician of the National Academy of Sciences of Belarus, doctor of science (chemistry), full professor; chief researcher at the laboratory for chemistry of condensed systems.

ivashkevicho@bsu.by

<https://orcid.org/0000-0002-5006-2715>

SYNTHESIS OF NEW MULTITOPIC TETRAZOLE-CONTAINING LIGANDS

E. Y. GRIGORIEV^a, *L. S. IVASHKEVICH*^a, *A. S. LYAKHOV*^a,
I. M. GRIGORIEVA^a, *Y. V. GRIGORIEV*^a, *O. A. IVASHKEVICH*^a

^a*Research Institute for Physical Chemical Problems, Belarusian State University,
14 Leningradskaya Street, Minsk 220006, Belarus*

Corresponding author: Y. V. Grigoriev (azole@bsu.by)

Drawing the experience of 5-phenyl- and 5-pyridyltetrazoles, it was shown that classical nitration-reduction methods in combination with typical alkylation reactions of tetrazole derivatives can be used to obtain multitopic polynuclear tetrazole-containing ligands. Methods for the preparation of a number of previously undescribed polynuclear tetrazole derivatives, including those combining both tetrazole and pyridine rings in the molecule, have been developed. The composition and structure of the obtained compounds were determined by elemental analysis, single crystal X-ray diffraction, NMR and IR spectroscopy. For (5-(pyridin-2-yl)tetrazol-2-yl)(5-(pyridin-2-yl)tetrazol-1-yl)methane the crystalline structure was determined and it was found that this compound forms a 3D polymer framework due to non-classical hydrogen bonds. In its crystal structure there is a network of $\pi - \pi$ stacking interactions between tetrazole rings of neighbouring molecules, as well as between pyridine rings.

Keywords: 5-substituted tetrazoles; functionalisation; polynuclear derivatives; synthesis; single crystal X-ray diffraction; NMR spectroscopy; IR spectroscopy.

Acknowledgements. The research was supported by the Ministry of Education of the Republic of Belarus (assignment 2.1.01.01 of the state program of scientific research «Chemical processes, reagents and technologies, bioregulators and biochemistry»).

Введение

Современное развитие координационной химии во многом связано с синтезом новых лигандных систем, в которых могут реализовываться различные типы координационных связей. Органические соединения, содержащие два и более координационно-активных фрагмента, представляют научный и практический интерес, поскольку на основе этих соединений получают полиядерные комплексы и координационные полимеры. Благодаря наличию нескольких электронодонорных центров органические соединения могут участвовать в процессах самосборки супрамолекулярных ансамблей, свойства которых в значительной мере определяются структурой лиганда. Весьма перспективными объектами исследований в этом плане являются производные тетразола, которые в тетразольном цикле имеют четыре координационно-активных атома азота и, следовательно, позволяют получать широкий круг комплексов металлов, обладающих рядом таких специфических свойств, как спин-кроссовер, ферромагнетизм, способность селективно сорбировать газы и др. [1–15]. Благодаря своей реакционной способности бидентатные и мультитопные тетразолсодержащие лиганды представляют также интерес в качестве полупродуктов для синтеза веществ, проявляющих биологическую и каталитическую активность. Однако мультитопные тетразолсодержащие лиганды изучены недостаточно, что связано в первую очередь с их синтетической труднодоступностью. Таким образом, поиск подходов к синтезу новых представителей этого класса азотистых гетероциклов является весьма актуальной задачей. Ранее проведены ряд исследований в области синтетической и координационной химии производных тетразола [16–23]. Настоящая работа посвящена разработке методов синтеза новых представителей мультитопных тетразолсодержащих лигандов с использованием преимущественно классических методов органической химии.

Материалы и методы исследования

Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) регистрировали на приборе Bruker Avance 500 (США) в дейтерированном диметилсульфоксиде при рабочих частотах 500 МГц (¹H) и 125 МГц (¹³C). ИК-спектры (область 4000–500 см⁻¹) записывали на спектрофотометре Thermo Avatar 330 (Nicolet, США). Дифференциальный термический анализ проводили на анализаторе Netzsch STA 449 (Германия) в атмосфере азота (тигли Al₂O₃). Нагревание в интервале температур 30–500 °С осуществляли со скоростью 10 град/мин. Рентгеновские монокристалльные дифракционные данные получали на дифрактометре Smart Apex II (Bruker AXS GmbH, Германия) с использованием излучения MoK α (графитовый монохроматор). Кристаллическую структуру соединений решали прямыми методами с применением программы SIR2014 [24] и уточняли полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 в программе SHELXL-2014 [25]. Молекулярную графику выполняли в программном пакете PLATON [26].

5-Фенилтетразол и 2-(тетразол-5-ил)пиридин получены взаимодействием бензонитрила и 2-цианопиридина соответственно с азидом аммония в диметилформамиде [27], бис(5-фенилтетразол-2-ил)метан – алкилированием 5-фенилтетразола диiodметаном [28]. Использовались реагенты и растворители квалификации не ниже «ч.».

Синтез 5-(3-нитрофенил)тетразола (b). К раствору 14,6 г (0,1 моль) 5-фенилтетразола (a) в 150 мл концентрированной серной кислоты при перемешивании порционно добавляли 20,2 г (0,2 моль) KNO_3 с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала 50 °С. По окончании процесса реакционную смесь перемешивали 3 ч при температуре 70 °С, после чего охлаждали до комнатной температуры и выливали на 1 л льда. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали на фильтре водой и сушили в вакууме при комнатной температуре. Получали 12,93 г (67,7 %) 5-(3-нитрофенил)тетразола в виде светло-желтого порошка с температурой плавления 140–142 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7,88–8,81 (м, 4H, Ph); спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 121,4, 125,5, 128,1, 131,2, 133,0, 148,2, 154,9; $\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_5\text{O}_2$ (191,15), %: С 44,09 (рассчитано 43,98), Н 2,69 (рассчитано 2,64), N 36,01 (рассчитано 36,64).

Синтез бис(5-(3-нитрофенил)тетразол-2-ил)метана (c). Раствор 7,64 г (0,04 моль) 5-(3-нитрофенил)тетразола (b), 5,36 г (0,02 моль) диiodметана и 4,04 г (0,04 моль) триэтиламина в 40 мл диметилформамида перемешивали с обратным охлаждением при 100 °С в течение 20 ч. По окончании процесса реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и медленно выливали при перемешивании в 500 мл воды. К образовавшейся суспензии добавляли 20 % раствор NaOH до достижения pH 10–12, осадок отфильтровывали, промывали на фильтре водой и сушили в вакууме при комнатной температуре. Получали 7,6 г (96,4 %) бис(5-(3-нитрофенил)тетразол-2-ил)метана (c) в виде желтого аморфного порошка с температурой плавления 128–130 °С после перекристаллизации из смеси диметилформид – вода (3 : 1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 8,68–9,57 (м, 8H, Ph), 8,80 (с, 2H, CH_2); спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 64,8, 121,0, 125,6, 127,4, 131,3, 132,7, 148,2, 163,5; $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_{10}\text{O}_4$ (394,30), %: С 45,25 (рассчитано 45,69), Н 2,81 (рассчитано 2,56), N 36,01 (рассчитано 35,71).

Синтез бис(5-(3-аминофенил)тетразол-2-ил)метана (d). Смесь 3,94 г (0,01 моль) бис(5-(3-нитрофенил)тетразол-2-ил)метана (c) и 20,2 г (0,17 моль) олова в 100 мл 20 % соляной кислоты кипятили с обратным охлаждением в течение 5 ч. По окончании процесса реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и доводили pH фильтрата до 10–12 с помощью 20 % раствора NaOH. Образовавшийся осадок отделяли фильтрованием, промывали на фильтре водой, сушили при комнатной температуре и экстрагировали горячим (80–90 °С) диметилформамидом (2 · 35 мл). Экстракт фильтровали, фильтрат выливали в 500 мл воды, образовавшийся осадок отделяли фильтрованием и сушили в вакууме при комнатной температуре. Получали 2,1 г (62,9 %) бис(5-(3-аминофенил)тетразол-2-ил)метана (d) в виде бесцветного аморфного порошка с температурой плавления 200–203 °С (с разложением). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6,65–7,80 (м, 8H, Ph), 7,19 (с, 2H, CH_2), 5,43 (с, 2H, NH_2); спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 64,5, 111,4, 113,7, 116,3, 126,3, 127,8, 129,7, 165,7; $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_{10}$ (334,34), %: С 53,46 (рассчитано 53,89), Н 4,41 (рассчитано 4,22), N 41,12 (рассчитано 41,89).

Синтез гидрохлорида 5-(3-аминофенил)тетразола (e). Смесь 1,11 г (0,0058 моль) 5-(3-нитрофенил)тетразола (b) и 7,1 г (0,059 моль) олова в 70 мл 20 % соляной кислоты кипятили с обратным охлаждением в течение 4 ч. По окончании процесса реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и доводили pH фильтрата до 10–12 с помощью 20 % раствора NaOH. Осадок отделяли фильтрованием, промывали на фильтре водой, фильтрат нейтрализовали концентрированной соляной кислотой до pH 3–4 и упаривали в вакууме. Остаток экстрагировали 40 мл кипящего этанола. После упаривания этанольного экстракта до 5–6 мл образовавшийся осадок гидрохлорида 5-(3-аминофенил)тетразола (e) отфильтровывали и сушили в вакууме при комнатной температуре. Получали 0,86 г (75 %) порошка кремового цвета с температурой плавления 212–215 °С (с разложением). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7,2–8,0 (м, 4H, Ph), 8,0 (с, 3H, NH_3^+); спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 129,9, 134,2, 134,4, 135,3, 137,9, 140,4, 144,9; $\text{C}_7\text{H}_8\text{ClN}_5$ (197,62), %: С 43,06 (рассчитано 42,54), Н 4,03 (рассчитано 4,22), N 35,16 (рассчитано 35,44).

Синтез 5-(3-(тетразол-1-ил)фенил)тетразола (f). К смеси 7,0 г (0,0356 моль) гидрохлорида 5-(3-аминофенил)тетразола (e), 3,1 г (0,048 моль) азида натрия и 19,3 г (0,1302 моль) триэтилортоформиата при перемешивании добавляли 20,8 г (0,347 моль) ледяной уксусной кислоты. Полученную реакционную смесь перемешивали с обратным охлаждением при 100 °С в течение 3 ч. По окончании процесса реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в 350 мл 10 % раствора соляной кислоты. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали на фильтре водой до нейтральной реакции и сушили в вакууме при комнатной температуре. Получали 4,27 г (55,7 %) 5-(3-(тетразол-1-ил)фенил)тетразола в виде бесцветного порошка с температурой плавления 195–198 °С (с разложением). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7,88–8,60 (м, 4H, Ph), 10,22 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{тетразол}}$); спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 128,9, 131,4, 133,0, 137,4, 138,2, 140,9, 144,1, 152,0; $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_8$ (214,19), %: С 44,35 (рассчитано 44,86), Н 2,53 (рассчитано 2,82), N 52,06 (рассчитано 52,32).

Синтез бис(5-(3-(тетразол-1-ил)фенил)тетразол-2-ил)метана (I). *Метод А.* К смеси 0,835 г (0,0025 моль) бис(5-(3-аминофенил)тетразол-2-ил)метана (**d**), 0,358 г (0,0055 моль) азидата натрия и 2,22 г (0,015 моль) триэтилортоформиата при перемешивании добавляли 2,64 г (0,044 моль) ледяной уксусной кислоты. Полученную реакционную смесь перемешивали с обратным охлаждением при 100 °С в течение 3 ч. По окончании процесса реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в 100 мл 5 % раствора соляной кислоты. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали на фильтре водой до нейтральной реакции и сушили в вакууме при комнатной температуре. Получали 1,065 г (96,8 %) бис(5-(3-(тетразол-1-ил)фенил)тетразол-2-ил)метана в виде светло-коричневого порошка с температурой плавления 137–140 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7,84–8,58 (м, 8H, Ph), 7,98 (с, 2H, CH_2), 10,25 (с, 2H, $\text{CH}_{\text{тетразол}}$); спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 64,8, 118,8, 123,5, 127,5, 128,3, 131,3, 134,5, 142,4, 164,0; $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_{16}$ (440,38), %: С 46,18 (рассчитано 46,36), Н 2,53 (рассчитано 2,65), N 52,06 (рассчитано 51,59).

Метод Б. Раствор 2,14 г (0,01 моль) 5-(3-(тетразол-1-ил)фенил)тетразола (**f**), 1,34 г (0,005 моль) диодметана и 1,21 г (0,012 моль) триэтиламина в 15 мл диметилформамида перемешивали с обратным охлаждением при 100 °С в течение 20 ч. По окончании процесса реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и медленно выливали при перемешивании в 100 мл воды. К образовавшейся суспензии добавляли 20 % раствор NaOH до достижения pH 10–12, осадок отфильтровывали, промывали на фильтре водой и сушили в вакууме при комнатной температуре. Получали 1,6 г (72,7 %) бис(5-(3-(тетразол-1-ил)фенил)тетразол-2-ил)метана в виде светло-коричневого аморфного порошка с температурой плавления 133–136 °С.

Синтез 1,4-бис(2-(5-(пиридин-2-ил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-2-ил)бензола (II). К перемешиваемой смеси 4 г (0,0272 моль) 2-(тетразол-5-ил)пиридина и 30 мл 40 % хлорной кислоты добавляли 2,64 г (0,0136 моль) 1,4-бис(4-гидроксилизопропил)бензола. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. По окончании процесса реакционную смесь выливали в 200 мл воды. Образовавшийся осадок перхлората 1,4-бис(2-(5-(пиридин-2-ил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-2-ил)бензола отфильтровывали, промывали на фильтре водой до нейтральной реакции и сушили в вакууме при комнатной температуре. После перекристаллизации из этанольного раствора KOH получали 3,8 г (61,7 %) 1,4-бис(2-(5-(пиридин-2-ил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-2-ил)бензола (**II**) в виде бесцветного порошка с температурой разложения 212–215 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2,14 (с, 12H, 4 · CH_3), 7,16 (с, 4H, Ph), 7,66–8,76 (м, 8H, Py); спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 39,4, 123,1, 125,2, 125,9, 139,7, 143,3, 144,5, 148,7, 162,7; $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_{10}$ (452,21), %: С 63,22 (рассчитано 63,70), Н 5,51 (рассчитано 5,35), N 30,16 (рассчитано 30,95).

Алкилирование 2-(тетразол-5-ил)пиридина. Раствор 2,18 г (0,0148 моль) 2-(тетразол-5-ил)пиридина, 1,98 г (0,0074 моль) диодметана и 1,48 г (0,0148 моль) триэтиламина в 50 мл диметилформамида перемешивали с обратным охлаждением при 110–120 °С в течение 20 ч. По окончании процесса реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и медленно выливали при перемешивании в 200 мл воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали на фильтре водой и сушили в вакууме при комнатной температуре. Получали 1,97 г (87 %) светло-коричневого порошка, представляющего собой, по данным ЯМР-спектроскопии, смесь изомерных продуктов алкилирования 2-(тетразол-5-ил)пиридина – бис(5-(пиридин-2-ил)тетразол-2-ил)метана (**IIIa**) и (5-(пиридин-2-ил)тетразол-2-ил)(5-(пиридин-2-ил)тетразол-1-ил)метана (**IIIb**) – в соотношении примерно 1 : 1. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 8,0 (с, 2H, CH_2), 8,1 (с, 2H, CH_2), 7,5–8,8 (м, 16H, $\text{CH}_{\text{пиридин}}$); спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 59,5, 62,3, 122,6, 124,2, 124,3, 125,5, 126,3, 126,6, 137,6, 138,4, 138,5, 143,0, 143,3, 145,4, 149,3, 149,8, 150,2, 152,1, 152,2, 164,5; $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_{10}$ (306,29), %: С 50,29 (рассчитано 50,98), Н 3,11 (рассчитано 3,29), N 45,06 (рассчитано 45,73).

Результаты и их обсуждение

Известно, что одним из широко применяемых методов получения 1-замещенных тетразолов является реакция гетероциклизации первичных аминов с триэтилортоформиатом и азидом натрия [29]. Для получения N-незамещенных тетразолов также используют реакции алкилирования. В качестве алкилирующих агентов при проведении процесса в щелочной среде чаще всего применяют галоидные алкилы и диалкилсульфаты, в случае кислотно-катализируемого алкилирования – спирты и олефины, структура которых способствует стабилизации образующихся из них карбокатионов [30]. В рамках настоящей работы используются именно эти синтетические подходы для получения новых, не описанных в литературе представителей полиядерных тетразолов: бис(5-(3-(тетразол-1-ил)фенил)тетразол-2-ил)метана (**I**), 1,4-бис(2-(5-(пиридин-2-ил)-2H-тетразол-2-ил)пропан-2-ил)бензола (**II**) и смеси изомерных бис(5-(пиридин-2-ил)тетразол-2-ил)метана (**IIIa**) и (5-(пиридин-2-ил)тетразол-2-ил)(5-(пиридин-2-ил)тетразол-1-ил)метана (**IIIb**).

В целях разработки оптимального метода синтеза бис(5-(3-(тетразол-1-ил)фенил)тетразол-2-ил)метана (**I**) нами изучены три способа получения полиядерного тетразола, схемы которых представлены на рис. 1.

Первый способ (метод А) предполагал использование 5-фенилтетразола (**a**) в качестве исходного соединения, нитрование которого с последующими алкилированием получаемого нитрофенилтетразола, восстановлением нитрогруппы и гетероциклизацией образующегося амина должно было привести к получению целевого бис(5-(3-(тетразол-1-ил)фенил)тетразол-2-ил)метана (**I**). В результате проведенных экспериментальных исследований установлено, что нитрование 5-фенилтетразола (**a**) гладко протекает в нитрующей системе $\text{KNO}_3 - \text{H}_2\text{SO}_4$. При этом как при низких (0–5 °С), так и при повышенных температурах (70–80 °С) нитрование идет в *мета*-положение фенильного цикла. Независимо от условий проведения нитрования образование динитропроизводных не наблюдается. Получаемый 5-(3-нитрофенил)тетразол (**b**) легко вступает в реакцию алкилирования с диiodметаном, селективно образуя бис(5-(3-нитрофенил)тетразол-2-ил)метан (**c**). В результате восстановления бис(5-(3-нитрофенил)тетразол-2-ил)метана (**c**) оловом в кислой среде образуется с выходом более 60 % бис(5-(3-аминофенил)тетразол-2-ил)метан (**d**), гетероциклизация которого с триэтилортоформиатом и азидом натрия в уксусной кислоте приводит к целевому бис(5-(3-(тетразол-1-ил)фенил)тетразол-2-ил)метану (**I**) с выходом более 90 %. Выход целевого соединения **I** в результате реализации описанной цепочки превращений составляет 40 %.

Еще одним исследованным вариантом получения бис(5-(3-(тетразол-1-ил)фенил)тетразол-2-ил)метана (**I**) является метод Б. Восстановление 5-(3-нитрофенил)тетразола (**b**) гладко протекает в системе $\text{Sn} - \text{HCl}$, однако выделение и очистка 5-(3-аминофенил)тетразола (**e**) связаны с определенными трудностями, поскольку в молекуле этого соединения содержится как основная, так и кислотная функция. Нам удалось выделить этот амин в виде гидрохлорида. В результате его гетероциклизации с триэтилортоформиатом и азидом натрия получен 5-(3-(тетразол-1-ил)фенил)тетразол (**f**) с выходом более 55 %, алкилирование которого диiodметаном селективно приводит к образованию целевого продукта **I**. Выход соединения **I** в результате реализации описанного метода составляет 21 %.

Третий способ (метод С) предполагал использование бис(5-фенилтетразол-2-ил)метана (**g**) в качестве исходного соединения, нитрование которого с последующими восстановлением нитрогруппы и гетероциклизацией получаемого амина могло приводить к целевому бис(5-(3-(тетразол-1-ил)фенил)тетразол-2-ил)метану (**I**). В результате проведенных исследований экспериментально установлено, что независимо от температурных режимов при нитровании бис(5-фенилтетразол-2-ил)метана (**g**) нитрующей системой $\text{KNO}_3 - \text{H}_2\text{SO}_4$ образуется трудноразделимая обычными методами смесь нитросоединений, в которой, по данным ЯМР-спектроскопии, наряду с целевым бис(5-(3-нитрофенил)тетразол-2-ил)метаном (**h**) присутствуют около 15 % продуктов побочных реакций по метиленовой группе исходного бис(5-фенилтетразол-2-ил)метана (**g**). В связи с этим в дальнейшую реакцию восстановления вводился неочищенный продукт **h**. В процессе восстановления в системе $\text{Sn} - \text{HCl}$ наблюдалось полное растворение последнего, что подтверждает получение на предыдущей стадии именно нитропроизводного **h**. По данным ЯМР-спектроскопии, выделенный продукт также является смесью целевого бис(5-(3-аминофенил)тетразол-2-ил)метана (**i**) и продуктов побочных реакций. В результате гетероциклизации полученного «сырого» амина **i** с триэтилортоформиатом и азидом натрия в уксусной кислоте выделен твердый продукт, в котором, по данным ЯМР-спектроскопии (характеристичный сигнал циклического СН тетразольного цикла в области 9,5–10,3 м. д.), наряду с целевым бис(5-(3-(тетразол-1-ил)фенил)тетразол-2-ил)метаном (**I**) присутствуют в значительных количествах примеси других тетразолсодержащих соединений. Очистить продукт методами перекристаллизации и колоночной хроматографии не удалось.

Все синтезированные, ранее не описанные соединения исследованы методами ИК- и ЯМР-спектроскопии. В ИК-спектрах полученных тетразолов наряду с полосами поглощения заместителей наблюдается поглощение средней интенсивности с 20–25 острыми пиками в области 700–1400 cm^{-1} , среди которых выделяется группа из 3–5 интенсивных полос при 970–1180 cm^{-1} , характерная для валентно-деформационных колебаний тетразольного цикла. В ЯМР-спектрах (^1H) синтезированных соединений фиксируются мультиплеты фенильных групп в интервале 7,5–9,0 м. д. и синглеты СН тетразольного цикла в области 10,0 м. д. В ЯМР-спектрах (^{13}C) характеристичными являются сигналы углеродного атома тетразольного цикла в интервале 155–165 м. д. (С-замещенный тетразол) и 140–150 м. д. (N-замещенный тетразол).

В целях получения новых соединений, сочетающих в молекуле как несколько тетразольных, так и других азотсодержащих циклов, в рамках настоящей работы изучены процессы алкилирования 2-(тетразол-5-ил)пиридина бифункциональными алкилирующими агентами – 1,4-бис(4-гидроксилизопропил)бензолом и диiodметаном.

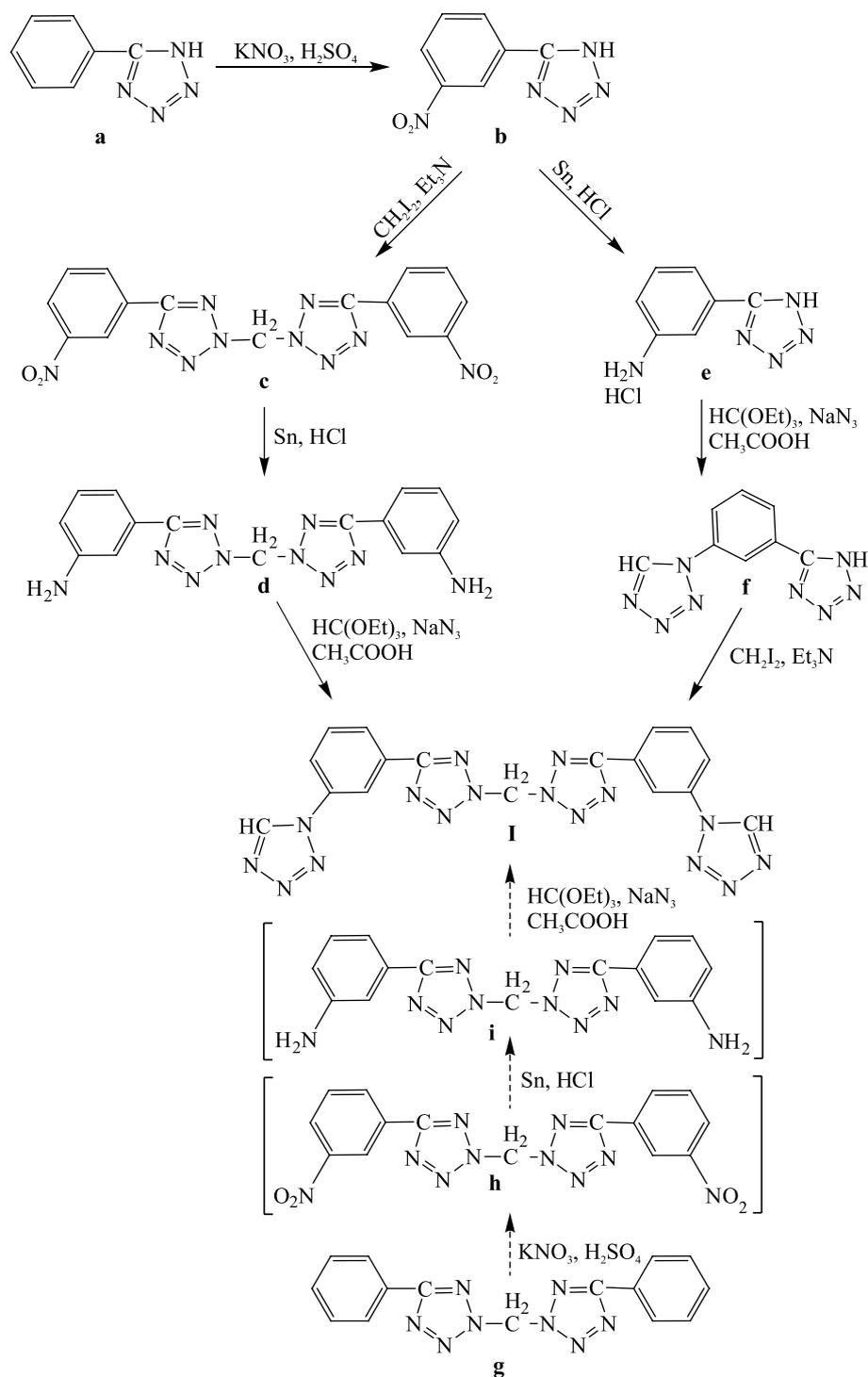


Рис. 1. Схема синтеза бис(5-(3-(тетразол-1-ил)фенил)тетразол-2-ил)метана (I):

a → **b** → **c** → **d** (метод А), **a** → **b** → **e** → **f** (метод В),
g → **h** → **i** (метод С)

Fig. 1. Synthesis of bis(5-(3-(tetrazol-1-yl)phenyl)tetrazol-2-yl)methane (I):

a → **b** → **c** → **d** (method A), **a** → **b** → **e** → **f** (method B),
g → **h** → **i** (method C)

В ходе исследования установлено, что проведение алкилирования 2-(тетразол-5-ил)пиридина 1,4-бис(4-гидроксиизопропил)бензолом в концентрированной серной кислоте не приводит к ожидаемому результату в связи с недостаточной устойчивостью алкилирующего агента в этих условиях. Замена концентрированной серной кислоты на 65 % HClO_4 позволяет исключить разложение алкилирующего агента, и процесс селективно приводит к образованию перхлората 1,4-бис(2-(5-(пиридин-2-ил)-2*H*-тетразол-2-ил)пропан-2-ил)бензола, который переводят в свободное основание путем перекристаллизации из спиртового раствора щелочи. Выход конечного продукта – 1,4-бис(2-(5-(пиридин-2-ил)-2*H*-тетразол-2-ил)пропан-2-ил)бензола (**II**) – составляет около 62 %. Схема реакции приведена на рис. 2.

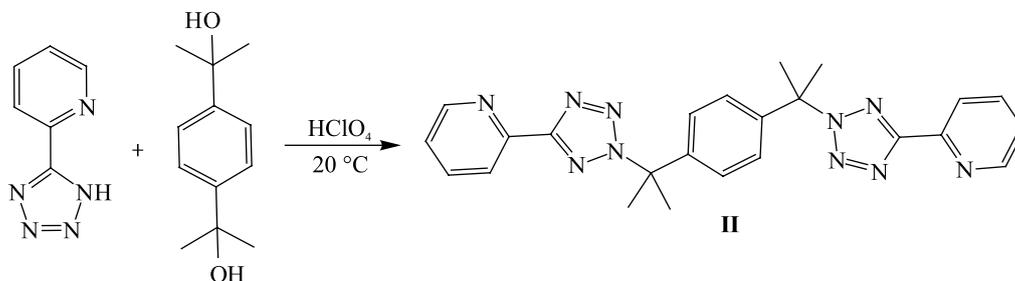


Рис. 2. Схема синтеза 1,4-бис(2-(5-(пиридин-2-ил)-2*H*-тетразол-2-ил)пропан-2-ил)бензола (**II**)

Fig. 2. Synthesis of 1,4-bis(2-(5-(pyridin-2-yl)-2*H*-tetrazol-2-yl)propan-2-yl)benzene (**II**)

Согласно данным дифференциального термического анализа соединение **II** начинает экзотермично разлагаться без плавления при температуре 215 °С. Процесс разложения протекает в две стадии с максимумами экзоэффектов при 245 и 319 °С.

Алкилирование 2-(тетразол-5-ил)пиридина диодметаном (рис. 3) протекает неселективно с образованием смеси изомерных бис(5-(пиридин-2-ил)тетразол-2-ил)метана (**IIIa**) и (5-(пиридин-2-ил)тетразол-2-ил)(5-(пиридин-2-ил)тетразол-1-ил)метана (**IIIb**) в соотношении примерно 1 : 1, разделение которых методами перекристаллизации и колоночной хроматографии осуществить не удалось.

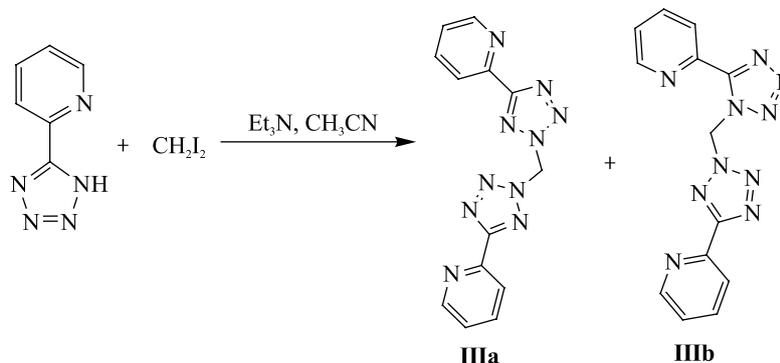


Рис. 3. Схема алкилирования 2-(тетразол-5-ил)пиридина диодметаном

Fig. 3. Alkylation of 2-(tetrazol-5-yl)pyridine with diiodomethane

По данным рентгеноструктурного анализа, (5-(пиридин-2-ил)тетразол-2-ил)(5-(пиридин-2-ил)тетразол-1-ил)метан (**IIIb**) кристаллизуется в триклинной пространственной группе $P\bar{1}$ с двумя молекулами в элементарной ячейке. Основные кристаллографические данные соединения и параметры уточнения структуры приведены в таблице, строение молекулы показано на рис. 4. Геометрические характеристики тетразольных и пиридиновых циклов молекулы имеют обычные значения. Диэдральный угол между среднеквадратичными плоскостями циклов C11/N15 (пиридиновый) и N11/C15 (тетразольный) составляет 7,03(9)°, а для циклов C21/N25 и N21/C25 – 16,06(8)°. В кристаллической структуре **IIIb** существуют водородные связи C—H...N между атомами водорода метиленовой группы и атомами азота пиридинового цикла, а также между атомами водорода пиридинового цикла и атомами азота обоих тетразольных циклов. Эти неклассические водородные связи формируют полимерный 3D-каркас. Проекция кристаллической структуры соединения **IIIb** вдоль оси *b* представлена на рис. 5. Следует отметить, что в структуре данного соединения существует сеть π – π -стекинг-взаимодействий меж-

ду тетразольными циклами соседних молекул, а также между пиридиновыми циклами. Для наиболее значимых из них расстояния между центрами тяжести циклов $Cg \cdots Cg$ варьируются в интервале 3,4573(9)–3,7314(1) Å при диэдральных углах между плоскостями соответствующих циклов $\alpha = 0^\circ$. Эти взаимодействия являются дополнительными в водородно-связанном трехмерном каркасе.

**Основные кристаллографические данные
и параметры уточнения структуры
(5-(пиридин-2-ил)тетразол-2-ил)(5-(пиридин-2-ил)тетразол-1-ил)метана (IIIb)**

**Main crystallographic data
and structure refinement details for
(5-(pyridin-2-yl)tetrazol-2-yl)(5-(pyridin-2-yl)tetrazol-1-yl)methane (IIIb)**

Показатели	IIIb
Формула	$C_{13}H_{10}N_{10}$
Формульный вес	306,31
Температура, К	100(2)
λ -Излучение, Å	0,710 73
Сингония	Триклинная
Пространственная группа	$P\bar{1}$
a , Å	6,79900(10)
b , Å	9,4459(2)
c , Å	11,1683(2)
α , град	110,6179(11)
β , град	94,4559(14)
γ , град	91,4361(13)
V , Å ³	668,23(2)
Z	2
$d_{\text{расч}}$, г · см ⁻³	1,522
μ , мм ⁻¹	0,105
Размеры кристалла, мм	0,31 × 0,17 × 0,06
Количество:	
рефлексов всего	14 223
независимых рефлексов	3760 [$R_{\text{int}} = 0,033 5$]
уточняемых параметров	244
Goof	1,041
$R_1, wR_2 [I > 2\sigma(I)]$	$R_1 = 0,049 7, wR_2 = 0,131 1$
$R_1, wR_2 [\text{все данные}]$	$R_1 = 0,077 1, wR_2 = 0,145 8$

Примечание. V – объем элементарной ячейки; Z – число формульных единиц в элементарной ячейке; $d_{\text{расч}}$ – кристаллографическая плотность; μ – линейный коэффициент поглощения; R_1, wR_2 – факторы рассогласования; Goof – критерий качества уточнения структуры.

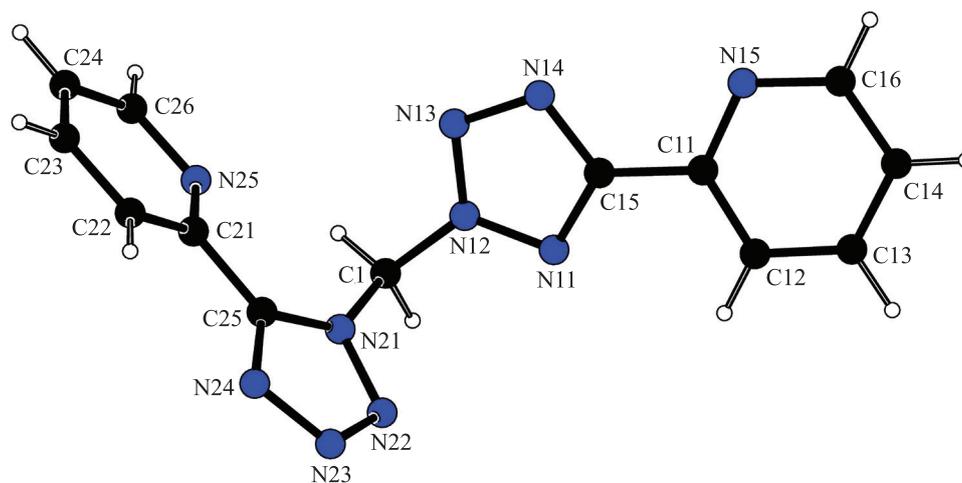


Рис. 4. Строение молекулы
(5-(пиридин-2-ил)тетразол-2-ил)(5-(пиридин-2-ил)тетразол-1-ил)метана (**IIIb**)

Fig. 4. The molecular structure
of (5-(pyridin-2-yl)tetrazol-2-yl)(5-(pyridin-2-yl)tetrazol-1-yl)methane (**IIIb**)

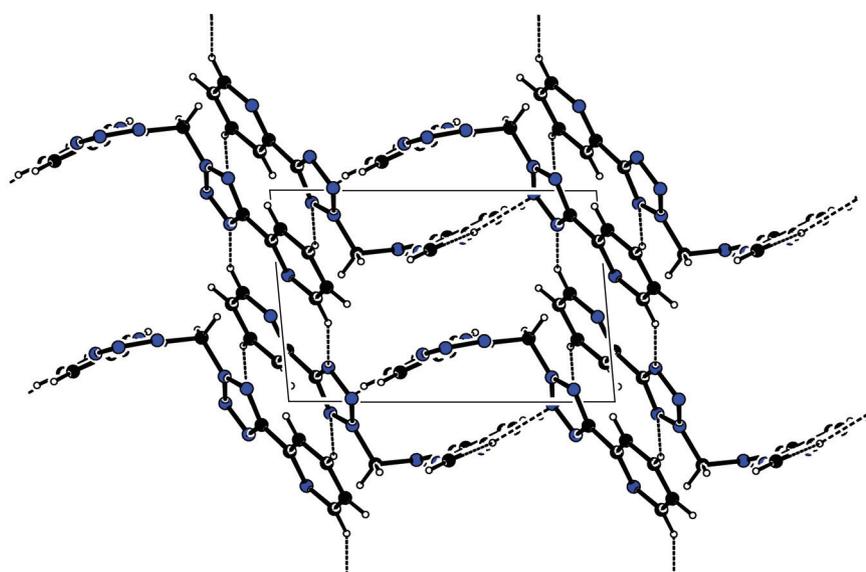


Рис. 5. Проекция кристаллической структуры
(5-(пиридин-2-ил)тетразол-2-ил)(5-(пиридин-2-ил)тетразол-1-ил)метан (**IIIb**)
вдоль оси *b*. Штриховые линии показывают водородные связи

Fig. 5. Projection of the crystal structure
of (5-(pyridin-2-yl)tetrazol-2-yl)(5-(pyridin-2-yl)tetrazol-1-yl)methane (**IIIb**)
along the *b* axis. Dashed lines show hydrogen bonds

Заключение

На примере 5-фенил- и 5-пиридилтетразола показано, что классические методы, такие как нитрование и восстановление, в сочетании с характерными для производных тетразола реакциями алкилирования могут использоваться для получения мультитопных полиядерных тетразолсодержащих лигандов. Разработаны методы синтеза ряда ранее не описанных полиядерных производных тетразола, сочетающих в молекуле как тетразольный, так и пиридиновый цикл. Состав и строение полученных соединений определены методами элементного анализа, рентгеноструктурного анализа, ЯМР- и ИК-спектроскопии. Для (5-(пиридин-2-ил)тетразол-2-ил)(5-(пиридин-2-ил)тетразол-1-ил)метана определена кристаллическая структура. Установлено, что это соединение образует полимерный 3D-каркас за счет неклассических водородных связей. Полиядерные производные тетразола являются перспективными объектами исследований, поскольку они позволяют получать широкий круг комплексов металлов. Также эти соединения представляют интерес в качестве полупродуктов, используемых для синтеза веществ с биологической и каталитической активностью.

Библиографические ссылки / References

1. Gaponik PN, Voitekhovich SV, Ivashkevich OA. Metal derivatives of tetrazoles. *Russian Chemical Reviews*. 2006;75(6):507–539. DOI: 10.1070/RC2006v075n06ABEH003601.
2. Zhao H, Qu Z-R, Ye H-Y, Xiong R-G. In situ hydrothermal synthesis of tetrazole coordination polymers with interesting physical properties. *Chemical Society Reviews*. 2008;37(1):84–100. DOI: 10.1039/b616738c.
3. Aromi G, Barrios LA, Roubeau O, Gamez P. Triazoles and tetrazoles: prime ligands to generate remarkable coordination materials. *Coordination Chemistry Reviews*. 2011;255(5–6):485–546. DOI: 10.1016/j.ccr.2010.10.038.
4. Popova EA, Trifonov RE, Ostrovskii VA. Advances in synthesis of tetrazoles coordinated to metal ions. *Arkivoc*. 2012(i):45–65. DOI: 10.3998/ark.5550190.0013.102.
5. Massi M, Stagni S, Ogdén MI. Lanthanoid tetrazole coordination complexes. *Coordination Chemistry Reviews*. 2018;375:164–172. DOI: 10.1016/j.ccr.2017.11.017.
6. Tăbăcaru A, Pettinari C, Galli S. Coordination polymers and metal-organic frameworks built up with poly(tetrazolate) ligands. *Coordination Chemistry Reviews*. 2018;372:1–30. DOI: 10.1016/j.ccr.2018.05.024.
7. Shvedenkov YuG, Virovets AV, Lavrenova LG. Magnetic properties and crystal structure of the dichlorobis(1-allyltetrazole)cobalt(II) complex. *Russian Chemical Bulletin*. 2003;52(6):1353–1357. DOI: 10.1023/A:1024823027050.
8. Shvedenkov Y, Bushuev MB, Romanenko G, Lavrenova L, Ikorskii V, Gaponik P, et al. Magnetic anisotropy of new layered copper(II) bromide complexes of 1-substituted tetrazoles. *European Journal of Inorganic Chemistry*. 2005;9:1678–1682. DOI: 10.1002/ejic.200400505.
9. Almeida Paz FA, Klinowski J, Vilela SMF, Tomé JPC, Cavaleiro JAS, Rocha J. Ligand design for functional metal – organic frameworks. *Chemical Society Reviews*. 2012;41(3):1088–1110. DOI: 10.1039/C1CS15055C.
10. Coronado E, Giménez-Marqués M, Mínguez Espallargas G, Rey FI, Vitorica-Yrezábal JJ. Spin-crossover modification through selective CO₂ sorption. *Journal of the American Chemical Society*. 2013;135(43):15986–15989. DOI: 10.1021/ja407135k.
11. Xue DX, Cairns AJ, Belmabkhout Y, Wojtas L, Liu Y, Alkordi MH, et al. Tunable rare-earth fcu-MOFs: a platform for systematic enhancement of CO₂ adsorption energetics and uptake. *Journal of the American Chemical Society*. 2013;135(20):7660–7667. DOI: 10.1021/ja401429x.
12. Boldog I, Domasevitch KV, Baburin IA, Ott H, Gil-Hernandez B, Sanchiz J, et al. A rare alb-4,8-Cmce metal-coordination network based on tetrazolate and phosphonate functionalized 1,3,5,7-tetraphenyladamantane. *CrystEngComm*. 2013;15(6):1235–1243. DOI: 10.1039/C2CE26819A.
13. Boldog I, Domasevitch KV, Sanchiz J, Mayer P, Janiak C. 1,3,5,7-Tetrakis(tetrazol-5-yl)-adamantane: the smallest tetrahedral tetrazole-functionalized ligand and its complexes formed by reaction with anhydrous M(II)Cl₂ (M = Mn, Cu, Zn, Cd). *Dalton Transactions*. 2014;43(33):12590–12605. DOI: 10.1039/C4DT01022A.
14. Boldog I, Domasevitch K, Maclaren JK, Heering C, Makhlofi G, Janiak C. A fluorite isorecticular series of porous framework complexes with tetrahedral ligands: new opportunities for azolate PCPs. *CrystEngComm*. 2014;16(2):148–151. DOI: 10.1039/C3CE42162G.
15. Xing G, Zhang Y, Cao X. Bifunctional 3D porous Cu(I) metal – organic framework with gas sorption and luminescent properties. *Journal of Molecular Structure*. 2017;1146:793–796. DOI: 10.1016/j.molstruc.2017.06.058.
16. Grigorieva IM, Serebryanskaya TV, Grigoriev YV, Lyakhov AS, Ivashkevich LS, Bogomyakov AS, et al. Transition metal chelate complexes with tetrazole derived Mannich base: metal dependent architecture and properties. *Polyhedron*. 2018;151:74–81. DOI: 10.1016/j.poly.2018.05.012.
17. Ivanova AD, Grigoriev YV, Komarov YV, Sukhikh TS, Bogomyakov AS, Sheludyakova LA, et al. First examples of Co(II), Ni(II), and Cu(II) coordination compounds with 1-(pyrid-2-yl)-1H-tetrazole: synthesis, structure and properties. *Polyhedron*. 2020;189:114750. DOI: 10.1016/j.poly.2020.114750.
18. Voitekhovich S, Grigoriev Y, Lyakhov A, Matulis VE, Ivashkevich LS, Bogomyakov AS, et al. 1-(1,2,4-Triazol-3-yl)-1H-tetrazoles and their complexation with copper(II) chloride. *Polyhedron*. 2020;176:114299. DOI: 10.1016/j.poly.2019.114299.
19. Voitekhovich SV, Grigoriev YV, Lyakhov AS, Ivashkevich LS, Klose J, Kersting B, et al. Polymeric chain complexes of copper(II) chloride with 1,5-disubstituted tetrazoles: structure and magnetic properties. *Polyhedron*. 2021;194:114907. DOI: 10.1016/j.poly.2020.114907.
20. Voitekhovich SV, Lyakhov AS, Shiman DI, Grigoriev YV, Ivashkevich LS, Klose J, et al. 1,3-Bis(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)propane and its coordination polymers with Cu₂Cl₄ and Cu₃Cl₆ units. *Polyhedron*. 2020;190:114793. DOI: 10.1016/j.poly.2020.114793.
21. Voitekhovich SV, Grigoriev YV, Lyakhov AS, Matulis VE, Ivashkevich LS, Ivashkevich OA. 2-(1H-Tetrazol-1-yl)thiazole: complexation and copper-assisted tetrazole ring transformation. *Polyhedron*. 2019;171:423–432. DOI: 10.1016/j.poly.2019.07.030.
22. Voitekhovich SV, Grigoriev YV, Lyakhov AS, Ivashkevich LS, Ivashkevich OA. The first organocopper tetrazole derivative: synthesis and characterization. *Dalton Transactions*. 2016;45(34):13406–13414. DOI: 10.1039/C6DT02306A.
23. Serebryanskaya TV, Lyakhov AS, Ivashkevich LS, Grigoriev YV, Kritchenkov AS, Khrustalev VN, et al. Novel tetrazole Pt^{II} and Pd^{II} complexes with enhanced water solubility: synthesis, structural characterization and evaluation of antiproliferative activity. *Zeitschrift für Kristallographie – Crystalline Materials*. 2021;236(1–2):23–32. DOI: 10.1515/zkri-2020-0082.
24. Burla MC, Caliro R, Carrozzini B, Cascarano GL, Cuocci C, Giacovazzo C, et al. Crystal structure determination and refinement via SIR2014. *Journal of Applied Crystallography*. 2015;48(part 1):306–309. DOI: 10.1107/S1600576715001132.
25. Sheldrick GM. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*. 2015;71(part 1):3–8. DOI: 10.1107/S2053229614024218.
26. Spek AL. Structure validation in chemical crystallography. *Acta Crystallographica Section D*. 2009;D65(part 2):148–155. DOI: 10.1107/S090744490804362X.
27. Finnegan WG, Henry RA, Lofquist R. An improved synthesis of 5-substituted tetrazoles. *Journal of the American Chemical Society*. 1958;80(15):3908–3911. DOI: 10.1021/ja01548a028.

28. Lyakhov AS, Gaponik PN, Grigoriev YV, Ivashkevich LS. Bis(5-phenyltetrazol-2-yl)methane. *Acta Crystallographica*. 2002; 58(7):o381–o383. DOI: 10.1107/S0108270102008466.

29. Grigoriev YV, Voitekovich SV, Karavai VP, Ivashkevich OA. Synthesis of tetrazole and its derivatives by heterocyclization reaction involving primary amines, orthoesters, and azides. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2017;53(6–7):670–681. DOI: 10.1007/s10593-017-2108-7.

30. Ostrovskii VA, Koldobskii GI, Trifonov RE. 6.07 – Tetrazoles. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*. 2008;6:257–423.

Получена 13.04.2022 / принята 27.06.2022.

Received 13.04.2022 / accepted 27.06.2022.