

## Синтез, структура и противовирусные свойства новых 2-адамантил-5-арил-2*H*-тетразолов

Ольга В. Миколайчук<sup>1</sup>, Владимир В. Зарубаев<sup>2</sup>, Анна А. Мурьлева<sup>2</sup>,  
Яна Л. Есаулкова<sup>2</sup>, Дарья В. Спасибенко<sup>3</sup>, Алина А. Батыренко<sup>3</sup>,  
Илья В. Корняков<sup>1,4</sup>, Ростислав Е. Трифонов<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный университет,  
Университетская наб., 7/9, Санкт-Петербург 199034, Россия; e-mail: st801293@spbu.ru

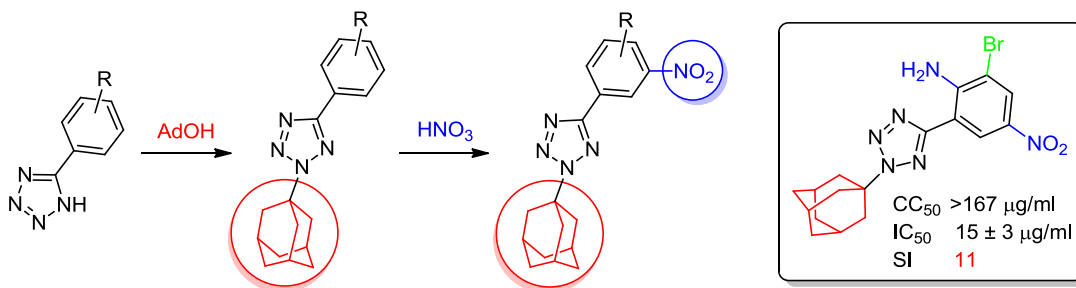
<sup>2</sup> Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера,  
ул. Мира, 14, Санкт-Петербург 197101, Россия; e-mail: zarubaev@gmail.com

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),  
Московский пр., 26, Санкт-Петербург 190013, Россия; e-mail: rost\_trifonov@mail.ru

<sup>4</sup> Кольский научный центр РАН,  
ул. Ферсмана, 14, Апатиты 184209, Мурманская обл., Россия; e-mail: i.korniyakov@spbu.ru

Поступило 7.12.2020

Принято 25.02.2021

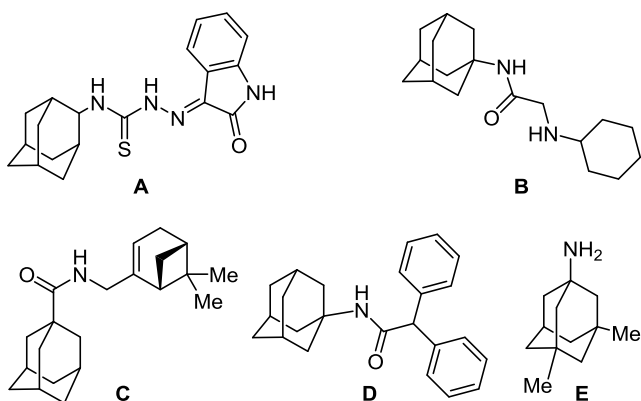


Реакция 5-арил-*NH*-тетразолов с адамантан-1-олом в среде концентрированной серной кислоты протекает региоселективно с образованием соответствующих 2-адамантил-5-арил-2*H*-тетразолов. Нитрование данных соединений приводит к 2-(адамантан-1-ил)-5-(3-нитроарил)-2*H*-тетразолам. Структуры и состав полученных новых 2-адамантил-5-арилтетразолов доказаны методами ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, масс-спектрометрии высокого разрешения, а также методом рентгеновской дифракции монокристаллов. Согласно данным синхронного термического анализа, полученные соединения являются термически устойчивыми до температуры около 150°C. Результаты исследования *in vitro* показали, что некоторые из 2-адамантил-5-арилтетразолов проявляют умеренную ингибирующую активность в отношении вируса гриппа А (H1N1). Индекс селективности противовирусного действия (SI) у 2-[2-(адамантан-1-ил)-2*H*-тетразол-5-ил]-6-бром-4-нитроанилина существенно выше (SI 11), чем у препарата сравнения – римантадина (SI 5).

**Ключевые слова:** 2-(адамантан-1-ил)-5-арил-2*H*-тетразолы, адамантилирование, нитрование, противогриппозная активность, рентгеноструктурный анализ.

Известно, что ряд производных адамантана и других каркасных углеводов проявляет высокую противовирусную активность.<sup>1</sup> Некоторые из таких соединений являются известными лекарственными средствами против вируса гриппа (амантадин, римантадин). 4-(Адамантан-2-ил)-1-(2-оксоиндолин-3-илиден)тиосемикарбазид **A** (рис. 1) снижает воспроизводимость вируса коровьей оспы, а так же проявляет активность *in vitro* против некоторых грамположительных и грамотрицательных бактерий и грибов.<sup>2,3</sup> Замещенные амино-

ацетиладамантиламины **B** проявляют ингибирующую активность против вируса осповакцины (рис. 1).<sup>3</sup> Было показано, что амид 1-адамантанкарбоновой кислоты, содержащий (–)-10-амино-2-пиненовый фрагмент (структура **C**),<sup>4</sup> а также *N*-(1-адамантил)-2,2-дифенилацетамид **D** оказались эффективными ингибиторами вируса оспы.<sup>5</sup> Кроме того, соединения, содержащие адамантильный фрагмент, например мемантин **E** (рис. 1), также способны ингибировать рецептор *N*-метил-D-аспартата, что позволяет рассматривать их в

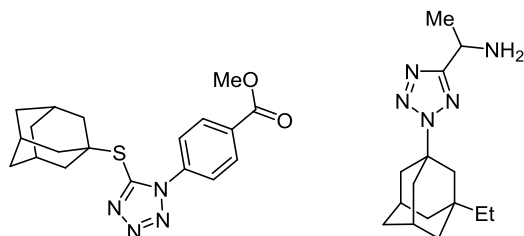


**Рисунок 1.** Биологически активные соединения на основе адамантана.

качестве потенциальных средств для лечения болезни Альцгеймера средней и тяжелой степени.<sup>6</sup> Производные адамантана *in vitro* проявили активность в отношении различных коронавирусов.<sup>7,8</sup> Так, аналоги амантадина умеренно активны против человеческого коронавируса 229E.<sup>7</sup> Умеренное противовирусное действие было обнаружено и у амантадина, римантадина, мемантина на моделях крупного рогатого скота.<sup>8</sup>

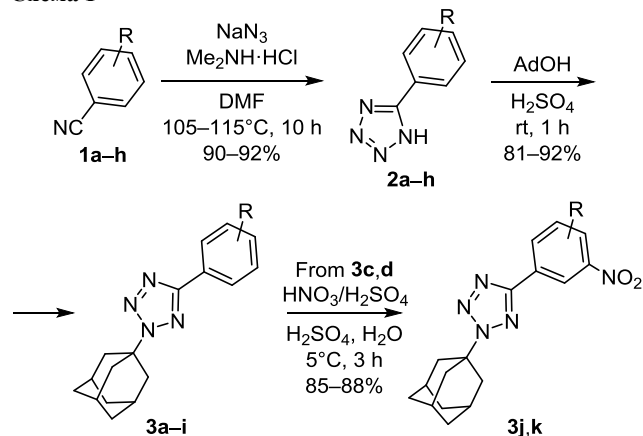
Одним из перспективных вариантов дизайна новых высокоэффективных противогриппозных средств является замена аминогруппы на полиазотистые гетероциклические фрагменты.<sup>9–11</sup> В качестве такого фрагмента может выступать тетразольный цикл, который является известным фармакофором.<sup>9–11</sup> Это обусловлено его высокой устойчивостью в метаболических процессах и низкой токсичностью. Производные тетразола, содержащие адамантильный фрагмент, показали значительную активность в отношении вируса гриппа А, в том числе в отношении резистентного к римантадину штамма вируса гриппа А/Пуэрто Рико/8/34 (рис. 2).<sup>12,13</sup>

В настоящей работе азидированием ароматических нитрилов **1a–h** по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нами была получена серия NH-незамещенных 5-арилтетразолов **2a–h** (схема 1). Азидирование проводили в ДМФА по известной методике при 115°C.<sup>11–14</sup> При взаимодействии 5-арил-NH-тетразолов **2a–h** с адамантан-1-олом в среде концентрированной H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> получена серия новых 2-адамантил-5-арил-2H-тетразолов **3a–h**. Адамантилирование NH-тетразолов **2a–h** в H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> проходит исключительно по атому азота N-2 тетразольного цикла с образованием 2-(адамантан-1-ил)-5-арил-2H-тетразолов **3a–h** с высокими (81–92%)



**Рисунок 2.** Адамантилтетразолы, проявляющие высокую ингибирующую активность в отношении вируса гриппа.

### Схема 1



**a** R = 4-I; **b** R = 2-Me; **c** R = 3-NO<sub>2</sub>; **d** R = 4-Cl; **e** R = 3-Cl, 4-NH<sub>2</sub>; **f** R = 2-Cl, 4-CF<sub>3</sub>; **g** R = 3-NO<sub>2</sub>, 4-OH; **h** R = 2-NH<sub>2</sub>, 3-Br, 5-NO<sub>2</sub>; **i** R = 3-NH<sub>2</sub>, 4-OH; **j** R = 3,5-(NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; **k** R = 3-NO<sub>2</sub>, 4-Cl

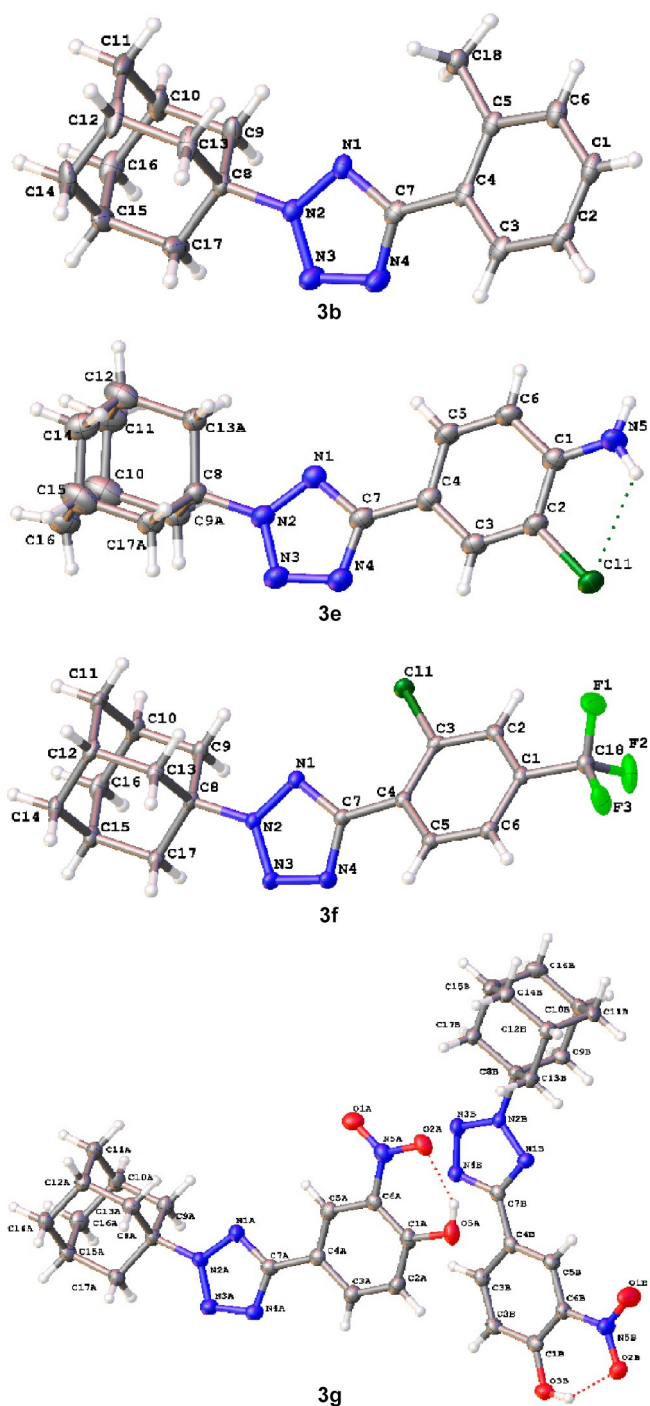
выходами. Соединения **3c,d** нитровали серно-азотной кислотной смесью при 8–10°C с получением 2-(адамантан-1-ил)-5-(нитроарил)-2H-тетразолов **3j,k** в соответствии с описанным ранее методом.<sup>15</sup> Соединение **3i** было получено путем восстановления нитросоединения **3g** металлическим цинком.

Структура, состав и термическая стабильность полученных соединений исследованы методами ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, масс-спектрометрии высокого разрешения, рентгеноструктурного анализа и синхронного термического анализа. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C подтверждают структуры всех полученных соединений. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H 2-(адамантан-1-ил)-5-арил-2H-тетразолов **3a–k** адамантильный фрагмент проявляется в виде уширенных синглетов при 1.76–1.87 (соединения **3a–g,i–k**), 2.16 (соединение **3h**) и 2.22–2.36 м. д. и в виде уширенных синглетов или мультиплетов в области 2.29–2.43 м. д. В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C соединений **3a–k** сигналы эндоциклического атома углерода тетразольного фрагмента наблюдались при 161.1–164.9 м. д., что надежно подтверждает получение 2H-региоизомеров.<sup>14</sup>

В ИК спектрах соединений **3a,b,e,h** присутствуют характерные полосы поглощения карбонильной группы в области 3346–2850 см<sup>-1</sup>, что согласуется с ранее опубликованными данными.<sup>16</sup>

Данные рентгеноструктурного анализа соединений **3b,e–g** также однозначно подтверждают строение полученных соединений (рис. 3). Согласно этим данным 2H-тетразольный цикл представляет собой плоскую высокоароматическую систему. Диэдральный угол между плоскостями бензольного и тетразольного циклов в соединениях **3b,e–g** невелик, что может свидетельствовать о π-π-сопряжении между ненасыщенными фрагментами. Во всех исследованных соединениях тетразольный цикл оказывается частично стерически блокированным карбасным углеводородным фрагментом.

Известно, что некоторые 2H-тетразолы, особенно содержащие электроакцепторные заместители, могут



**Рисунок 3.** Молекулярные структуры соединений **3b,e,f,g** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

сравнительно легко подвергаться термическому разложению с диссоциацией связей N–N и выделением молекулярного азота.<sup>11,14</sup> Термическая стабильность соединения **3g** была изучена методом синхронного термического анализа (рис. S54, файл сопроводительных материалов). Это соединение содержит электроноакцепторную нитрогруппу в арильном фрагменте и является хорошей моделью для оценки устойчивости соединений данного ряда. Согласно измене-

**Таблица 1.** Цитотоксическая ( $CC_{50}$ ), противовирусная ( $IC_{50}$ ) активность, индекс селективности действия (SI) адамантовых производных тетразола **3a,b,d,e,h,i** в отношении штамма вируса гриппа А H1N1

Соединение	$CC_{50}$ , мкг/мл	$IC_{50}$ , мкг/мл	SI
<b>3a</b>	$46 \pm 3$	$31 \pm 4$	1
<b>3b</b>	$>300$	$>300$	1
<b>3d</b>	$4 \pm 0.5$	$2 \pm 0.3$	2
<b>3e</b>	$<3$	$<3$	–
<b>3h</b>	$>167$	$15 \pm 3$	11
<b>3i</b>	$36 \pm 2$	$15 \pm 2$	2
Римантадин	$60 \pm 4$	$12 \pm 2$	5

нию масс, в случае соединения **3g** молекулярный азот выделяется при  $156.2^\circ\text{C}$ . Данный процесс сопровождается сильным экзотермическим эффектом. Полное разрушение адамантилтетразола **3g** происходит начиная с  $250^\circ\text{C}$  с потерей 33.6% массы.

В настоящей работе была изучена противовирусная активность адамантовых производных тетразола **3a,b,d,e,h,i** в отношении вируса гриппа А/Puerto Rico/8/34 (H1N1) (табл. 1). Анализ полученных данных показывает, что соединения **3a,d,e**, содержащие в качестве заместителя атом галогена, в основном показали умеренную ингибирующую активность в отношении вируса ( $IC_{50}$  31–2 мкг/мл) и довольно высокую токсичность в отношении клеток ( $CC_{50}$  46–4 мкг/мл), что выражается в низких значениях индекса селективности (SI). В то же время производное тетразола **3h**, содержащее аминогруппу и атом брома, оказалось наименее токсичными в отношении клеток ( $CC_{50}$  167 мкг/мл) в сочетании с умеренной активностью в отношении вируса ( $IC_{50}$  15 мкг/мл), что выражается в относительно высоком значении индекса селективности SI 11, превышающем значение SI препарата сравнения – римантадина.

Вирус гриппа, использованный в работе, проявляет устойчивость к римантадину благодаря мутации S31N в вирусном белке M2. Активность соединения **3h**, продемонстрированная в отношении этого вируса, может свидетельствовать как о том, что оно является специфическим ингибитором такого мутантного ионного канала, так и о том, что мишенью его действия является другой вирусный белок и механизм действия соединений этого класса не связан с блокировкой протонного насоса M2.

Таким образом, с использованием региоселективного алкилирования 5-арил-*NH*-тетразолов адамантан-1-олом в среде серной кислоты синтезирована серия новых 2-адамантил-5-арил-*2H*-тетразолов. Структура полученных соединений доказана спектральными методами и методом рентгеноструктурного анализа. Некоторые из 2-адамантил-5-арилтетразолов проявляют умеренную ингибирующую активность в отношении вируса гриппа А (H1N1) и хорошую селективность действия. 2-Адамантил-5-арил-*2H*-тетразолы являются перспективными соединениями, которые могут обладать высокой противогриппозной активностью.

## Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре IRPrestige-21 в таблетках KBr. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на приборе Bruker Avance III 400 (400 и 100 МГц соответственно) при 25°C. Масс-спектральный анализ высокого разрешения выполнен на приборе Bruker MicroTOF (ионизация электро-распылением). Температуры плавления определены на приборе марки ПТП со скоростью нагрева 1°C/мин в интервале плавления. Синхронный термический анализ выполнен с использованием прибора Netzsch STA 449F1 в потоке аргона (100 мл/мин<sup>-1</sup>) при скорости нагрева 10°C/мин в алюминиевых тиглях. ТСХ проведена на пластинах Merck KGaA 60 F<sub>254</sub>, в системе  $\text{CHCl}_3$ –MeOH, 19:1.

**Синтез 5-арил-*NH*-тетразолов 2a–h** (общая методика). В раствор 11.4 ммоль  $\text{NaN}_3$  и 11.2 ммоль  $\text{Me}_2\text{NH}\cdot\text{HCl}$  в 40 мл ДМФА добавляют 10 ммоль соответствующего нитрила **1a–h**. Полученную суспензию нагревают при 105–115°C в течение 10 ч. Затем реакционную смесь охлаждают, отфильтровывают от осадка и дополнительно промывают ДМФА (2 × 5 мл). Далее к фильтрату приливают 50 мл холодной  $\text{H}_2\text{O}$  и подкисляют раствором 10%  $\text{HCl}$  до pH 2–3. Полученную суспензию отфильтровывают, а осадок промывают холодной  $\text{H}_2\text{O}$ . Продукт сушат на воздухе. Физические и спектральные характеристики полученных и ранее описанных соединений **2a–d, h** соответствуют литературным.<sup>13,15,17</sup>

**2-Хлор-4-(1*H*-тетразол-5-ил)анилин (2e)**. Выход 1.76 г (90%), белые кристаллы, т. пл. 169–170°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 6.05 (2H, с, NH<sub>2</sub>); 6.94 (1H, д, *J* = 8.5, H Ar); 7.71 (1H, д, д, *J* = 8.5, *J* = 2.0, H Ar); 7.88 (1H, д, *J* = 2.0, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 112.2, 115.8, 117.4, 127.3, 128.3, 147.9 (C Ar); 156.1 (C тетразол). Найдено, *m/z*: 196.0379 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>5</sub>. Вычислено, *m/z*: 196.0385.

**5-[4-(Трифторметил)-2-хлорфенил]-1*H*-тетразол (2f)**. Выход 2.29 г (92%), бежевые кристаллы, т. пл. 179–181°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 7.72 (1H, д, д, *J* = 8.2, *J* = 1.8, H Ar); 7.86 (1H, с, H Ar); 8.07 (1H, д, *J* = 8.2, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 122.6 (д, *J* = 270.4, CF<sub>3</sub>); 124.0, 125.4, 127.4, 132.1 (2C), 136.4 (C Ar); 158.8 (C тетразол). Найдено, *m/z*: 270.9969 [M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>Na. Вычислено, *m/z*: 270.9969.

**2-Нитро-4-(1*H*-тетразол-5-ил)фенол (2g)**. Выход 1.88 г (91%), желтые кристаллы, т. пл. 179–181°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 7.34 (1H, д, *J* = 8.7, H Ar); 8.18 (1H, д, д, *J* = 8.7, *J* = 2.3, H Ar); 8.55 (1H, д, *J* = 2.2, H Ar); 11.84 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 120.8, 124.6, 133.7, 137.6, 138.3, 154.6 (C Ar); 155.8 (C тетразол). Найдено, *m/z*: 206.0318 [M–H]<sup>–</sup>. C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, *m/z*: 206.0309.

**Синтез 2-(адамантан-1-ил)-5-арил-2*H*-тетразолов 3a–h** (общая методика). К 9 ммоль 5-арилтетразола **2a–h**, растворенного в 25 мл 94%  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , добавляют 1.37 г (9 ммоль) адамантан-1-ола. Реакционную смесь выдер-

живают в течение 60 мин при комнатной температуре и выливают в 60 мл  $\text{H}_2\text{O}$  со льдом. Продукт экстрагируют  $\text{CHCl}_3$ , органическую фазу промывают 5% водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2 × 25 мл), а затем  $\text{H}_2\text{O}$ , сушат над безводным  $\text{MgSO}_4$ , затем упаривают при пониженном давлении. Физические и спектральные характеристики полученных и ранее описанных соединений **3b–d** соответствуют литературным.<sup>13,15</sup>

**2-(Адамантан-1-ил)-5-(4-нодфенил)-2*H*-тетразол (3a)**. Выход 3.22 г (88%), светло-оранжевые кристаллы, т. пл. 118–120°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3295, 2917, 2850, 1697, 1449, 1353, 1302, 1116, 1088, 927. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.85 (6H, уш. с, H Ad); 2.33 (3H, уш. с, H Ad); 2.41 (6H, уш. с, H Ad); 7.47 (2H, д, *J* = 8.4, H Ar); 8.12 (2H, д, *J* = 8.8, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 29.7, 36.1, 42.3, 64.9 (C Ad); 127.5, 128.4, 137.6, 138.0 (C Ar); 163.5 (C тетразол). Найдено, *m/z*: 429.0545 [M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>IN<sub>4</sub>Na. Вычислено, *m/z*: 429.0547.

**2-(Адамантан-1-ил)-5-(*o*-толил)-2*H*-тетразол (3b)**. Выход 2.44 г (92%), светло-бежевые кристаллы, т. пл. 85–87°C (т. пл. 84–86°C<sup>13</sup>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3292, 2924, 2911, 2856, 1476, 1453, 1356, 1316, 1021, 746. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.77 (6H, уш. с, H Ad); 2.24 (3H, уш. с, H Ad); 2.33 (6H, д, *J* = 2.8, H Ad); 2.55 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 7.33–7.43 (3H, м, H Ar); 7.90 (1H, д, *J* = 7.6, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 21.5 (CH<sub>3</sub>); 29.3, 35.6, 42.1, 64.0 (C Ad); 126.6, 126.9, 129.4, 130.4, 131.9, 137.1 (C Ar); 164.2 (C тетразол). Найдено, *m/z*: 295.1923 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>. Вычислено, *m/z*: 295.1917.

**2-(Адамантан-1-ил)-5-(3-нитрофенил)-2*H*-тетразол (3c)**. Выход 2.52 г (86%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 192–193°C (т. пл. 192–193°C<sup>15</sup>). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.87 (6H, уш. с, H Ad); 2.35 (3H, уш. с, H Ad); 2.43 (6H, уш. с, H Ad); 7.70 (1H, т, *J* = 8.0, H Ar); 8.31–8.35 (1H, м, H Ar); 8.37 (1H, с, H Ar); 8.52–8.55 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 29.4; 35.8; 42.3; 64.5 (C Ad); 121.8, 124.1, 124.5, 127.6, 129.9, 132.4 (C Ar); 162.4 (C тетразол). Найдено, *m/z*: 348.0814 [M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>NaO<sub>2</sub>. Вычислено, *m/z*: 348.1431.

**2-(Адамантан-1-ил)-5-(4-хлорфенил)-2*H*-тетразол (3d)**. Выход 2.38 г (84%), белые кристаллы, т. пл. 134–136°C (т. пл. 131–133°C<sup>13</sup>). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.85 (6H, т, *J* = 3.2, H Ad); 2.33 (3H, уш. с, H Ad); 2.41 (6H, д, *J* = 2.8, H Ad); 7.47 (2H, д, *J* = 8.8, H Ar); 8.12 (2H, д, *J* = 8.8, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 29.4, 35.9, 42.3, 64.1 (C Ad); 126.5, 128.1 (2C), 129.0, 129.1, 135.9 (C Ar); 163.3 (C тетразол). Найдено, *m/z*: 315.1375 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>4</sub>. Вычислено, *m/z*: 315.1371.

**4-[2-(Адамантан-1-ил)-2*H*-тетразол-5-ил]-2-хлоранилин (3e)**. Выход 2.47 г (83%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 190–192°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3202, 2941, 2916, 1635, 1606, 1466, 1420. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.77 (6H, уш. с, H Ad); 2.24 (3H, уш. с, H Ad); 2.29 (6H, уш. с, H Ad); 5.87 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>), 6.91 (1H, д, *J* = 8.4, H Ar); 7.70 (1H, д, *J* = 8.4, H Ar); 7.82 (1H, д, *J* = 1.6, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$

(ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 29.3, 35.7, 42.1, 63.8 (С Ad); 115.9, 117.4, 126.5, 127.4, 131.0, 147.1 (С Ar); 163.5 (С тетразол). Найдено,  $m/z$ : 330.1496 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>5</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 330.1480.

**2-(Адамантан-1-ил)-5-[4-(трифторметил)-2-хлорфенил]-2H-тетразол (3f)**. Выход 2.79 г (81%), белые кристаллы, т. пл. 126–128°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.76 (6H, уш. с, H Ad); 2.24 (3H, уш. с, H Ad); 2.33 (6H, д, *J* = 2.8, H Ad); 7.89–7.92 (1H, м, H Ar); 8.08 (1H, с, H Ar); 8.15 (1H, д, *J* = 8.0, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 29.3, 35.5, 42.1, 64.8 (С Ad); 125.0 (д, *J* = 270.4, CF<sub>3</sub>); 125.8, 128.1, 130.6, 132.8 (2C), 133.2 (С Ar); 161.1 (С тетразол). Найдено,  $m/z$ : 383.1252 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 383.1245.

**4-[(2-Адамантан-1-ил)-2H-тетразол-5-ил]-2-нитрофенол (3g)**. Выход 2.64 г (86%), светло-оранжевые кристаллы, т. пл. 256–258°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.79 (6H, уш. с, H Ad); 2.26 (3H, уш. с, H Ad); 2.33 (6H, д, *J* = 2.4, H Ad); 7.33 (1H, д, *J* = 8.4, H Ar); 8.19 (1H, д, *J* = 8.8, *J* = 2.0, H Ar); 8.48 (1H, д, *J* = 2.0, H Ar); 11.63 (1H, с, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 29.3, 35.6, 42.1, 64.4 (С Ad); 105.0, 120.3, 123.6, 133.1, 139.6, 154.0 (С Ar); 164.9 (С тетразол). Найдено,  $m/z$ : 340.1400 [M–H]<sup>–</sup>. C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 340.1415.

**2-[2-(Адамантан-1-ил)-2H-тетразол-5-ил]-6-бром-4-нитроанилин (3h)**. Выход 3.13 г (83%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 172–174°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>–1</sup>: 3346, 2908, 1611, 1594, 1495, 1323, 1303, 1273, 1142, 1020. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.16 (6H, уш. с, H Ad); 2.36 (3H, уш. с, H Ad); 2.43 (6H, уш. с, H Ad); 8.47 (1H, д, *J* = 2.4, H Ar); 9.07 (1H, д, *J* = 2.8, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 29.4, 36.1, 42.3, 64.9 (С Ad); 109.0, 109.9, 124.3, 124.5, 129.4, 148.2 (С Ar); 162.1 (С тетразол). Найдено,  $m/z$ : 417.0677 [M–H]<sup>–</sup>. C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 417.0680.

**4-[2-(Адамантан-1-ил)-2H-тетразол-5-ил]-2-аминофенол (3i)**. К суспензии 0.68 г (2.0 ммоль) 4-[(2-адамантан-1-ил)-2H-тетразол-5-ил]-2-нитрофенола (3g) в смеси 30 мл *i*-PrOH и 50 мл H<sub>2</sub>O последовательно добавляют HCl и небольшими порциями 1.3 г (20 ммоль) порошка металлического Zn. Реакционную смесь нагревают до 50°C и выдерживают до исчезновения исходного соединения (контроль методом ТСХ, элюент СНCl<sub>3</sub>–MeOH, 19:1). По окончании выдержки реакционную смесь упаривают при пониженном давлении. Остаток нейтрализуют водным раствором NaOAc до pH 4–5. Выпавший осадок отфильтровывают, высушивают на воздухе и перекристаллизовывают из MeOH. Выход 0.51 г (82%), светло-коричневые кристаллы, т. пл. 157–159°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.78 (6H, уш. с, H Ad); 2.25 (3H, уш. с, H Ad); 2.30–2.34 (6H, м, H Ad); 4.77 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>); 6.76 (1H, д, *J* = 8.4, H Ar); 7.15 (1H, д, *J* = 6.0, *J* = 2.0, H Ar); 7.34 (1H, д, *J* = 2.0, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 29.3, 35.6, 42.1, 64.4 (С Ad); 107.5, 123.7, 128.1, 133.1, 137.5, 150.8 (С Ar); 162.5 (С тетразол). Найдено,  $m/z$ : 312.1814 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O. Вычислено,  $m/z$ : 312.1819.

**Нитрование адамантильных производных 5-арилтетразолов** (общая методика). К предварительно охлажденному до 5°C раствору 6 ммоль адамантильного производного тетразола **3c,d** в 7 мл 75% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> медленно прикапывают смесь 7 мл концентрированной HNO<sub>3</sub> и 5 мл концентрированной H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при 8–10°C, затем pH реакционной смеси доводят до 7, добавляя водный раствор NaOH. Продукт выпадает в виде осадка, который отфильтровывают и сушат.

**2-(Адамантан-1-ил)-5-(3,5-динитрофенил)-2H-тетразол (3j)**. Выход 1.84 г (85%), белые кристаллы, т. пл. 276–277°C (т. пл. 276–277°C<sup>15</sup>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.75–1.85 (6H, м, H Ad); 2.29 (3H, уш. с, H Ad); 2.39 (6H, уш. с, H Ad); 8.96 (1H, т, *J* = 2.1, H Ar); 9.07 (2H, д, *J* = 2.1, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 29.3, 35.5, 45.7, 65.2 (С Ad); 120.3, 126.5, 130.3, 149.3 (С Ar); 161.1 (С тетразол). Найдено,  $m/z$ : 393.1250 [M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>6</sub>NaO<sub>4</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 393.1282.

**2-(Адамантан-1-ил)-5-(3-нитро-4-хлорфенил)-2H-тетразол (3k)**. Выход 1.95 г (88%), белые кристаллы, т. пл. 149–151°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.52–1.80 (6H, м, H Ad); 2.18–2.45 (3H, м, H Ad); 2.33 (6H, уш. с, H Ad); 7.97 (1H, д, *J* = 8.4, H Ar); 8.33 (1H, д, *J* = 8.4, *J* = 2.0, H Ar); 8.63 (1H, д, *J* = 2.0, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 29.3, 35.6, 42.1, 64.9 (С Ad); 105.0, 114.8, 123.6, 131.7, 133.4, 148.5 (С Ar); 162.9 (С тетразол). Найдено,  $m/z$ : 360.1225 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 360.1222.

**Исследование биологической активности соединений 3a,b,d,e,h,i**. Цитотоксические свойства соединений оценивают при помощи метилтетразолиевого (МТТ) теста. Из исследуемых соединений готовят серию трехкратных разведений (300–3.7 мкг/мл), после чего вносят их в лунки планшетов с монослоем клеток MDCK. Планшеты инкубируют 72 ч при 36°C. После этого в лунки вносят раствор МТТ, который под действием митохондриальных ферментов переходит в нерастворимое фиолетовое производное формазана.<sup>18</sup> Планшеты с клетками выдерживают в течение 2 ч. Осадок в каждой лунке растворяют в 0.1 мл ДМСО. Оптическую плотность в лунках измеряют на планшетном фотометре Thermo Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific, США) при длине волны 540 нм. На основании полученных данных рассчитывают значение СС<sub>50</sub> как концентрацию соединения, приводящую к снижению оптической плотности вдвое по сравнению с лунками без добавления соединений.

**Исследование противовирусной активности соединений 3a,b,d,e,h,i** проводят при помощи теста на снижение степени цитопатического действия. В опытах используют вирус гриппа А/Puerto Rico/8/34 (H1N1). Изучаемые соединения в различных концентрациях вносят к клеткам в лунках планшета, инкубируют в течение 1 ч, затем клетки заражают вирусом в дозе 0.01 TCID<sub>50</sub> на клетку. Клетки инкубируют в течение 72 ч, после чего проводят анализ выживаемости клеток при помощи МТТ-теста, как описано выше. На основании полученных данных для каждого соедине-

ния рассчитывают 50% ингибирующую концентрацию (IC<sub>50</sub>) как концентрацию соединения, которая на 50% снижает степень вирусной деструкции клеток, и индекс селективности (SI) – отношение CC<sub>50</sub> к IC<sub>50</sub>.

**Рентгеноструктурное исследование соединений 3b,e-g.** Кристаллы, пригодные для РСА, получены путем медленного упаривания растворов соединений **3b,e-g** в смеси CHCl<sub>3</sub>–MeOH, 1:2, при пониженной температуре. РСА соединений **3b,e-g** проведен при температуре 100K на дифрактометрах Rigaku Oxford Diffraction XtaLAB SuperNova с детектором HyPix3000 CCD (соединения **3b,e,f**) и Agilent Technologies Xcalibur с детектором Atlas CCD (соединение **3g**), используя монохроматическое сфокусированное CuK $\alpha$ -излучение. Полученные данные интегрируют в программном комплексе CrysAlis.<sup>19</sup> Поправку на поглощение вводят полуэмпирическим методом. Признаки разупорядочения адамантановой группы удалены из рис. 3 (соединение **3e**) для ясности. Параметры элементарной ячейки уточняют МНК. Структуры расшифрованы и уточнены с помощью программного комплекса SHELX,<sup>20</sup> включенного в интерфейс OLEX2.<sup>21</sup> Кристаллографические данные соединений **3b,e-g** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 1984233 (соединение **3b**), CCDC 1984234 (соединение **3e**), CCDC 1984236 (соединение **3f**), CCDC 1984237 (соединение **3g**)).

Файл сопроводительной информации, содержащий ИК спектры, спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, масс-спектры всех синтезированных соединений, данные синхронного термического анализа соединения **3g**, а также данные РСА соединений **3b,e-g**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект 20-53-00039-Bel\_a).

Работа выполнена с использованием оборудования ресурсных центров Санкт-Петербургского государственного университета "Магнитно-резонансные методы исследования", "Методы анализа состава вещества", "Термогравиметрические и калориметрические методы исследования", "Рентгенодифракционные методы исследования" и Образовательного ресурсного центра по направлению химия.

## Список литературы

1. Stockdale, T. P.; Williams, C. M. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 7737.
2. Suslov, E. V.; Mozhaytsev, E. S.; Korchagina, D. V.; Bormotov, N. I.; Yarovaya, O. I.; Volcho, K. P.; Serova, O. A.; Agafonov, A. P.; Maksyutov, R. A.; Shishkina, L. N.; Salakhutdinov, N. F. *RSC Med. Chem.* **2020**, *11*, 1185.
3. Pham, V. H.; Phan, T. P. D.; Phan, D. C.; Vu, B. D. *Molecules* **2020**, *25*, 324.
4. Kreutzberger, A.; Schröders, H.-H.; Stratmann, J. *Arch. Pharm.* **1984**, *317*, 767.
5. Kreutzberger, A.; Schröders, H.-H. *Arch. Pharm.* **1974**, *307*, 766.
6. Parsons, C. G.; Gruner, R.; Rozental, J.; Millar, J.; Lodge, D. *Neuropharmacology* **1993**, *32*, 1337.
7. Rejdak, K.; Grieb, P. *Mult. Scler. Relat. Disord.* **2020**, *42*, 102163.
8. Cimolai, N. *J. Med. Virol.* **2020**, *92*, 531.
9. Ostrovskii, V. A.; Trifonov, R. E.; Popova, E. A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2012**, *61*, 768. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2012**, 765.]
10. Popova, E. A.; Trifonov, R. E.; Ostrovskii, V. A. *Russ. Chem. Rev.* **2019**, *88*, 644. [*Ученый химии* **2019**, *88*, 644.]
11. Ostrovskii, V. A.; Popova, E. A.; Trifonov, R. E. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2017**, *123*, 1.
12. Zarubaev, V. V.; Golod, E. L.; Anfimov, P. M.; Shtro, A. A.; Saraev, V. V.; Gavrilov, A. S.; Logvinov, A. V.; Kiselev, O. I. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 839.
13. Seliverstova, D. V.; Suslonov, V. V.; Zarubaev V. V.; Trifonov R. E. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 633. [*Журнал орган. химии* **2018**, *54*, 630.]
14. Ostrovskii, V. A.; Koldobskii, G. I.; Trifonov, R. E. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Zhdankin, V. V., Ed.; Elsevier: Amsterdam, 2008, vol. 6, p. 257.
15. Mikolaichuk, O. V.; Spasibenko, D. V.; Trifonov, R. E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 961. [*Химия гетероцикл. соединений* **2020**, *56*, 961.]
16. D'yachenko, V. S.; Danilov, D. V.; Shkineva, T. K.; Vatsadze, I. A.; Burmistrov, V. V.; Butov, G. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 129. [*Химия гетероцикл. соединений* **2019**, *55*, 129.]
17. Mikolaichuk, O. V.; Batyrenko A. A.; Korniyakov I. V.; Trifonov, R. E. *J. Heterocycl. Chem.* **2021**, DOI: doi/10.1002/jhet.4232.
18. Mosmann, T. *J. Immunol. Methods* **1983**, *65*, 55.
19. *CrysAlisPro Software system*, version 1.171.39.50a; Rigaku Oxford Diffraction: Oxford, 2019.
20. (a) Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.* **2015**, *A71*, 3. (b) Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, *C71*, 3.
21. Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339.