

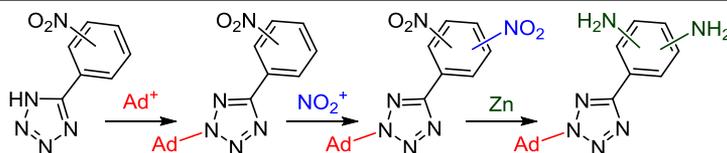
Электрофильные реакции 5-арилтетразолов: синтез изомерных 2-(адамантан-1-ил)-5-нитрофенил- 2*H*-тетразолов и их производных

Ольга В. Миколайчук¹, Дарья В. Спасибенко²,
Ростислав Е. Трифонов^{1,2*}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет,
Университетская наб., 7/9, Санкт-Петербург 199034, Россия; e-mail: rost_trifonov@mail.ru

² Санкт-Петербургский государственный технологический институт
(технический университет),
Московский пр., 26, Санкт-Петербург 190013, Россия
e-mail: rost_trifonov@mail.ru

Поступило 28.03.2020
Принято после доработки 11.05.2020



При взаимодействии изомерных 5-нитрофенил-*NH*-тетразолов с 1-адамантанолом в среде концентрированной серной кислоты образуются новые изомерные 2-(адамантан-1-ил)-5-нитрофенил-2*H*-тетразолы, нитрованием и восстановлением которых синтезированы соответствующие динитро- и аминопроизводные. Структуры полученных соединений доказаны методами спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C и масс-спектрометрии высокого разрешения. Термическая стабильность динитропроизводного была изучена методом синхронного термического анализа.

Ключевые слова: 2-(адамантан-1-ил)-5-арил-2*H*-тетразолы, восстановление, нитрование, синхронный термический анализ, спектроскопия ЯМР.

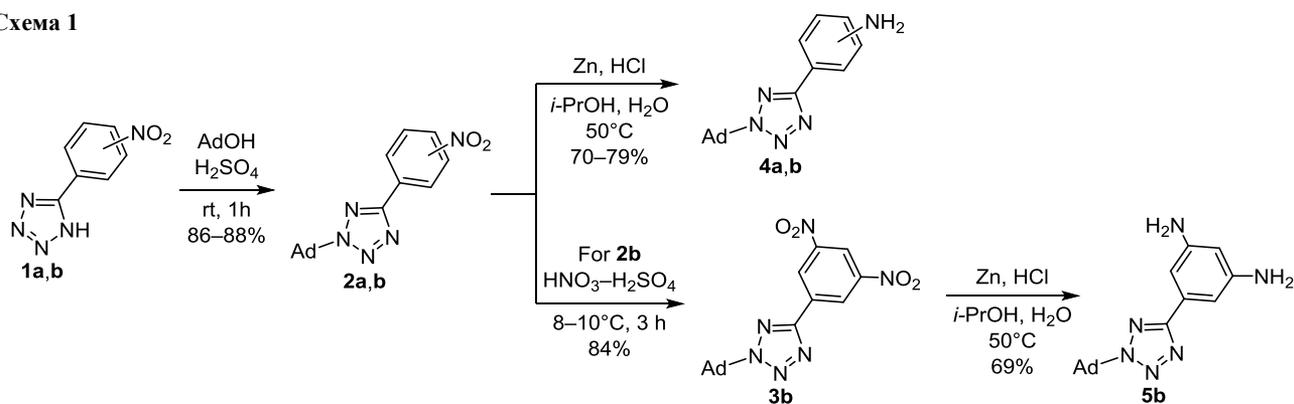
Ранее было показано, что 5-замещенные 2-(адамантан-1-ил)тетразолы и их производные проявляют высокую противовирусную активность, например в отношении резистентных к ремантадину штаммов вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1).^{1–4} Эти соединения также являются мощными селективными ингибиторами человеческой 11β-гидроксистероиддегидрогеназы типа 1 (11β-HSD1),⁵ что делает потенциально возможным использование таких молекулярных скаффолдов в дизайне новых средств для лечения целого ряда нейродегенеративных заболеваний. Особенно высокой противовирусной активностью могут обладать аминазолы, содержащие в качестве заместителей каркасные углеводородные фрагменты.⁶ Синтез 2-адамантил-5-аминоарилтетразолов может быть осуществлен посредством восстановления соответствующих нитропроизводных. Однако до настоящего времени число известных 2-адамантил-5-аминоарилтетразолов остается ограниченным.

В данной работе из изомерных *NH*-незамещенных 5-нитрофенилтетразолов нами синтезированы соответствующие 2-адамантил-5-нитрофенилтетразолы, а

также продукты их дальнейшего нитрования и восстановления. Структуры, состав и термическая стабильность полученных соединений исследованы методами спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, масс-спектрометрии и синхронного термического анализа.

Алкилирование 5-(4-нитрофенил)- и 5-(3-нитрофенил)-тетразолов **1a, b** адамантан-1-олом в H₂SO₄ проходит исключительно по атому азота N-2 тетразольного цикла с образованием 2-(адамантан-1-ил)-5-нитрофенил-2*H*-тетразолов **2a, b** с достаточно высокими выходами (86–88%, схема 1). Ранее отмечалось, что столь высокая региоселективность обусловлена тем, что в реакцию с адамантилиевым ионом, образующимся в кислотной среде, вступает протонированный тетразольный цикл, в котором на атоме азота пиридинового типа в положении 2 сохраняется заметная нуклеофильность.^{3,7,8} Положение нитрогруппы в ароматическом цикле сильно влияет на возможность последующего вторичного нитрования. Так, нитрование 2-(адамантан-1-ил)-5-(3-нитрофенил)-2*H*-тетразола (**2b**) в серно-азотной нитрующей смеси при 8–10 °С по описанной методике⁹ привело к образованию ожидае-

Схема 1



мого продукта **3b** с достаточно высоким выходом. Очевидно, что как нитрогруппа, так и тетразольный цикл ориентируют нитрование по *мета*-положению бензольного цикла.^{3,10} В свою очередь, даже в очень жестких условиях (длительная выдержка, высокие температура и нитрующая активность) из исходного соединения **2a** получить соответствующий динитропродукт не удалось. Нитрогруппы в изомерных 2-(адамантан-1-ил)-5-(нитрофенил)-2*H*-тетразолах **2a,b** и **3b** в *i*-PrOH легко восстанавливались металлическим Zn в среде HCl с образованием соответствующих моноаминопроизводных **4a,b** и диаминопроизводного **5b** (схема 1).

В спектрах ЯМР ¹H и ¹³C всех полученных соединений присутствуют характерные сигналы. Так, в спектрах ЯМР ¹H 2-(адамантан-1-ил)-5-фенил-2*H*-тетразолов **2a,b**, **3**, **4a,b**, **5b** адамантильный фрагмент проявляется в виде уширенных сигналов в интервалах 1.79–1.86, 2.28–2.35 и 2.36–2.43 м. д. В спектрах ЯМР ¹³C соединений **2a,b**, **3**, **4a,b**, **5b** сигналы атомов углерода тетразольных фрагментов наблюдались при 161.1–167.8 м. д., что характерно для 2*H*-тетразолов.¹⁰ В спектрах ЯМР ¹H нитропроизводных **2a,b** и **3b** дублетные сигналы протонов бензольного цикла смещены в более слабое поле в сравнении со спектрами аминопроизводных **4a,b** и **5b**.

Тетразолы, содержащие нитроалкильные или нитроарильные фрагменты в качестве заместителей у атомов азота или углерода, являются потенциальными энергоемкими соединениями. Обычно термическое разложение тетразолов происходит в интервале температур 150–250 °C с диссоциацией связей N–N при выделении молекулярного азота и значительного количества энергии.^{10,11}

Термическая стабильность соединения **3b** была изучена методом синхронного термического анализа (рис. S21, файл сопроводительных материалов). Согласно изменению массы, в случае соединения **3b** выделение молекулярного азота происходит при 176.2 °C и сопровождается сильным экзотермическим эффектом. Полное разрушение адамантилтетразола **3b** происходит при 280 °C.

Таким образом, адамантирование изомерных 5-нитроарилтетразолов происходит селективно по атому азота в положении 2 гетероцикла. Введение второй

нитрогруппы возможно только в случае 2-(адамантан-1-ил)-5-(3-нитрофенил)-2*H*-тетразола с получением динитропродукта 2-(адамантан-1-ил)-5-(3,5-динитрофенил)-2*H*-тетразола. Изомерные 2-адамантил-5-нитроарилтетразолы восстанавливаются металлическим цинком в соляной кислоте до соответствующих аминио- и диаминопроизводных. 2-(Адамантан-1-ил)-5-(3,5-динитрофенил)-2*H*-тетразол является термически стабильным и разрушается при температуре выше 176.2 °C.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на приборе Bruker Avance III 400 (400 и 101 МГц соответственно) в CDCl₃ (соединение **2b**) и DMSO-*d*₆ (остальные соединения) при 25 °C. Внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе Bruker MicroTOF, ионизация электрораспылением. 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) при скорости нагрева 10 °C/мин в алюминиевых тиглях.

Тетразолы **1a,b** получены по известной методике.² Спектральные свойства соединения **2a** согласуются с ранее опубликованными.²

Синтез 5-нитрофенилтетразолов 2a,b (общая методика). При комнатной температуре в 20 мл 94% (масс.) H₂SO₄ перемешивают 5 ммоль 5-нитрофенилтетразола **1a,b** и 5 ммоль адамантан-1-ола в течение 1 ч. По окончании выдержки реакционную смесь выливают в 75 мл ледяной H₂O. Продукт экстрагируют CHCl₃ (2 × 15 мл). Органическую фазу промывают 5% водным раствором Na₂CO₃ и H₂O, сушат безводным MgSO₄ и упаривают при пониженном давлении. Контроль за ходом реакций осуществляют методом ТСХ, элюент CHCl₃–MeOH, 9.5:0.5. Продукт перекристаллизовывают из MeOH.

2-(Адамантан-1-ил)-5-(4-нитрофенил)-2*H*-тетразол (2a). Выход 1.43 г (88%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 186–187 °C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.79 (6H, уш. с, H Ad); 2.28 (3H, уш. с, H Ad); 2.36 (6H, уш. с, H Ad); 8.33 (2H, д, *J* = 8.9, H Ar); 8.42 (2H, д, *J* = 9.0, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C δ, м. д.: 29.3; 35.6; 42.1; 64.8 (C Ad); 125.1; 128.1; 133.5; 148.9 (C Ar); 162.4 (C тетразол).

Найдено, m/z : 348.0814 $[M+Na]^+$. $C_{17}H_{19}N_5NaO_2$. Вычислено, m/z : 348.1431.

2-(Адамантан-1-ил)-5-(3-нитрофенил)-2H-тетразол (2b). Выход 1.40 г (86%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 192–193 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , 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); 8.31–8.54 (3H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , 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 : 348.1403 $[M+Na]^+$. $C_{17}H_{19}N_5NaO_2$. Вычислено, m/z : 348.1431.

2-(Адамантан-1-ил)-5-(3,5-динитрофенил)-2H-тетразол (3b). К раствору 1.63 г (5 ммоль) 2-(адамантан-1-ил)-5-(3-нитрофенил)-2H-тетразола (**2b**) в 25 мл 85% H_2SO_4 , предварительно охлажденному до 10 °С, добавляют смесь 25 мл 70% HNO_3 и 20 мл 94% H_2SO_4 . Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при 8–10 °С, выливают в 150 мл ледяной H_2O , затем, добавляя водный раствор NaOH, смесь нейтрализуют до pH 5. Контроль за ходом реакции осуществляют методом ТСХ, элюент $CHCl_3$ –MeOH, 9.5:0.5. Выпавший осадок отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из MeOH. Выход 1.55 г (84%), белые кристаллы, т. пл. 276–277 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.81 (6H, уш. с, H Ad); 2.29 (3H, уш. с, H Ad); 2.39 (6H, уш. с, H Ad); 8.96 (1H, т, $J = 4.0$, H Ar); 9.07 (2H, д, $J = 1.2$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 29.3; 35.5; 45.7; 65.2 (C Ad); 126.5; 130.4; 149.3 (C Ar); 161.1 (C тетразол). Найдено, m/z : 393.1250 $[M+Na]^+$. $C_{17}H_{18}N_6NaO_4$. Вычислено, m/z : 393.1244.

Синтез 5-аминофенилтетразолов 4a,b и 5b (общая методика). К суспензии 2 ммоль 2-(адамантан-1-ил)-5-нитрофенилтетразола **2a,b** или **3b** в смеси 30 мл i -PrOH и 50 мл H_2O последовательно небольшими порциями добавляют 25 мл HCl и 4.8 г порошка Zn. Реакционную смесь нагревают до 50 °С и выдерживают до исчезновения исходного соединения (контроль методом ТСХ, элюент $CHCl_3$ –MeOH, 9.5:0.5). По окончании выдержки реакционную смесь упаривают при пониженном давлении. Остаток нейтрализуют водным раствором NaOAc до pH 4–5. Выпавший осадок отфильтровывают и высушивают на воздухе. Продукт **4a** перекристаллизовывают из MeOH.

2-(Адамантан-1-ил)-5-(4-аминофенил)-2H-тетразол (4a). Выход 0.47 г (79%), желтые кристаллы, т. пл. 110–112 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.78 (6H, уш. с, H Ad); 2.24 (3H, уш. с, H Ad); 2.30 (6H, д, $J = 2.9$, H Ad); 5.58 (2H, с, NH_2); 6.66 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.71 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 29.3; 35.7; 42.1; 63.5 (C Ad); 114.2; 115.1; 127.9; 138.5 (C Ar); 165.8 (C тетразол). Найдено, m/z : 318.1711 $[M+Na]^+$. $C_{17}H_{21}N_5Na$. Вычислено, m/z : 318.1689.

2-(Адамантан-1-ил)-5-(3-аминофенил)-2H-тетразол (4b). Выход 0.41 г (70%), желтое масло. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.68 (6H, д, $J = 2.6$, H Ad); 2.17 (3H, уш. с, H Ad); 2.35 (6H, уш. с, H Ad); 5.53 (2H, с, NH_2); 6.67 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.71 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 30.5; 34.5; 43.8; 65.6 (C Ad); 114.2; 114.7;

127.9; 151.1 (C Ar); 164.7 (C тетразол). Найдено, m/z : 296.1866 $[M+H]^+$. $C_{17}H_{22}N_5$. Вычислено, m/z : 296.1870.

2-(Адамантан-1-ил)-5-(3,5-диаминофенил)-2H-тетразол (5b). Выход 0.43 г (69%), белые кристаллы, т. пл. 110–112 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.76 (6H, уш. с, H Ad); 2.24 (3H, уш. с, H Ad); 2.29 (6H, уш. с, H Ad); 5.93 (2H, д, $J = 4.0$, NH_2); 6.56 (2H, д, $J = 4.0$, NH_2); 8.29 (1H, с, H Ar); 9.07 (1H, с, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 29.3; 36.7; 42.1; 67.4 (C Ad); 113.2; 122.1; 128.4; 137.0 (C Ar); 167.8 (C тетразол). Найдено, m/z : 311.1990 $[M+H]^+$. $C_{17}H_{23}N_6$. Вычислено, m/z : 311.1979.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР 1H , ^{13}C и масс-спектры всех синтезированных соединений, а также данные синхронного термического анализа соединения **3b**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект 20-53-00039-Бел_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 центра по направлению "Химия".

Список литературы

- 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.
- Seliverstova, D. V.; Suslonov, V. V.; Zarubaev, V. V.; Trifonov, R. E. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 630. [*Журн. орган. химии* **2018**, *54*, 630.]
- Ostrovskii, V. A.; Popova, E. A.; Trifonov, R. E. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2017**, *123*, 1.
- Popova, E. A.; Trifonov, R. E.; Ostrovskii, V. A. *Russ. Chem. Rev.* **2019**, *88*, 644. [*Успехи химии* **2019**, *88*, 644.]
- Ye, X. Y.; Yoon, D.; Chen, S. Y.; Nayeem, A.; Golla, R.; Seethala, R.; Wang, M.; Harper, T.; Slecza, B. G.; Apedo, A.; Li, Y. X.; He, B.; Kirby, M.; Gordon, D. A.; Robl, J. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 654.
- Одноров, А. И.; Гребенникова, Т. В.; Плетенева, Т. В. *Разработка и регистрация лекарственных средств* **2020**, *9(1)*, 83.
- Sukhanov, G. T.; Filippova, Y. V.; Sukhanova, A. G.; Bagryanskaya, I. Yu.; Bosov, K. K. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 1197. [*Химия гетероцикл. соединений* **2019**, *55*, 1197.]
- Lisakova, A. D.; Ryabukhin, D. S.; Trifonov, R. E.; Ostrovskii, V. A.; Vasilyev, A. V. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 7020.
- Tolstyakov, V. V.; Tolstobrova, E. S.; Zarubina, O. S.; Popova, E. A.; Protas, A. V.; Chuprun, S. S.; Trifonov, R. E. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 1686. [*Журн. орган. химии* **2016**, *52*, 1686.]
- Ostrovskii, V. A.; Koldobskii, G. I.; Trifonov, R. E. *Compr. Heterocycl. Chem. III* **2008**, *6*, 259.
- Stepurko, E. N.; Paulechka, Y. U.; Blokhin, A. V.; Kabo, G. J.; Voitekhovich, S. V.; Lyakhov, A. S.; Kazarovets, T. E. *Thermochim. Acta* **2014**, *592*, 10.