

СИНТЕЗ, СПЕКТРАЛЬНЫЕ, ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, АНТИОКСИДАНТНАЯ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ 2-[5-АРИЛ-6-МЕТИЛ-3-АРИЛ/ГЕТАРИЛ-5,6-ДИГИДРО- 4Н-[1,2,4,5]ТЕТРАЗИН-1-ИЛ]БЕНЗОТИАЗОЛОВ

© 2024 г. Т. Г. Федорченко^{а,*}, Г. Н. Липунова^а, А. С. Волобуева^б, В. В. Зарубаев^б,
М. С. Валова^а, А. В. Щепочкин^{а,с}, М. А. Аверков^{а,с}, В. Н. Тунгусов^с,
П. А. Слепухин^{а,с}, О. Н. Чупахин^{а,с}

^а Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук,
Россия, 620990 Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 20/22

*e-mail: flumnd@mail.ru

^б ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии
им. Пастера», Россия, 197101 Санкт-Петербург, ул. Мира, 14

^с Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
Россия, 620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19

Поступила в редакцию 06.10.2023 г.

После доработки 18.10.2023 г.

Принята к публикации 20.10.2023 г.

Синтезированы новые 2-[5-арил-6-метил-3-арил/гетарил-5,6-дигидро-4Н-[1,2,4,5]тетразин-1-ил]бензотиазолы алкилированием соответствующих формазинов и последующей циклизацией *N*-алкилпроизводных. Продукты охарактеризованы методами спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C, ИК, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа. Изучены электрохимические свойства, антиоксидантная и противовирусная активность полученных бензотиазолов.

Ключевые слова: 2-[5-арил-6-метил-3-арил/гетарил-5,6-дигидро-4Н-[1,2,4,5]тетразин-1-ил]бензотиазолы, дигидротетразины, циклическая вольтамперометрия, электрохимические свойства, антиоксидантная активность, противовирусная активность, Коксаки В3

DOI: 10.31857/S0514749224060038, EDN: QZWFKH

ВВЕДЕНИЕ

Процессы окислительной деструкции в живом организме, обусловленные действием свободных радикалов, приводят к окислительному стрессу, который является причиной многих дегенеративных заболеваний [1–4]. Для предотвращения или уменьшения воздействия окислительного стресса на клетки используют антиоксиданты — соединения, обладающие способностью нейтрализовать действие свободных радикалов [5–7]. В качестве таких со-

единений широко используются производные фенолов, аминов, как биогенных, так и синтетических, и азотистых гетероциклов (индола, карбазола, дигидропиридина, дигидроакридинов и др.) [8–13]. Большинство антиоксидантов являются электрохимически активными соединениями, которые могут легко превращаться в стабильные свободные радикалы.

Ранее мы сообщали об антиоксидантной активности ряда 2-(5,6-дигидро-4Н-[1,2,4,5]тетразин-1-ил)бензотиазолов, прекурсоров для

получения вердазилов [14]. На отдельных примерах нами показано наличие достаточно высокой противовирусной активности у предшественников вердазильных радикалов (лейковердазилов) [15–17]. Кроме того, появились данные об использовании алкилированных вердазилов в качестве сенсебилизаторов для фотодинамического разрушения опухолевых клеток [18, 19].

В данной работе приводится синтез новых производных 2-(5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4,5]тетразин-1-ил)бензотиазолов, обладающих антиоксидантной и противовирусной активностью.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В продолжение наших исследований синтезированы новые 2-[5-арил-6-метил-3-арил/гетарил-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4,5]тетразин-1-ил]бензотиазолы, содержащие разные по электронным эффектам заместители в положении 3 тетразинового цикла, в том числе остатки гетероциклов, и изучены их свойства. Синтез осуществлен алкилированием соответствующих формазанов **1** этилийодидом в спиртово-щелочной среде с последующей циклизацией при кипячении в гептане по описанной методике (схема) [14].

Полученные 2-(5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4,5]тетразин-1-ил)бензотиазолы (лейковердазилы) **2a–j** были охарактеризованы с помощью ЯМР, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии, а также данных элементного анализа.

Для 2-(3-(4-метоксифенил)-5-фенил-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4,5]тетразин-1-ил)бензотиазола (**2b**) и 2-(6-метил-5-(4-метоксифенил)-3-пиридил-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4,5]тетразин-1-ил)

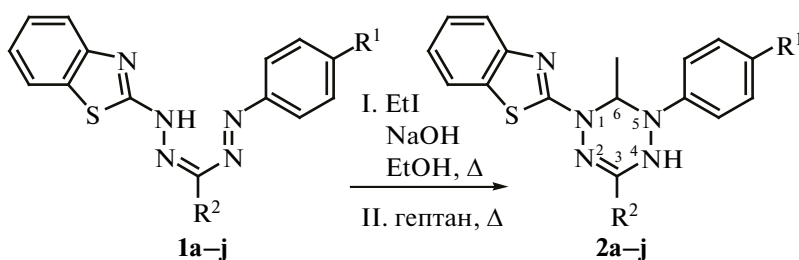
бензотиазола (**2j**) были получены данные рентгеноструктурного анализа (РСА).

Согласно данным рентгенографии, кристалл лейковердазила **2j** sdвоен, и данные для компонентов были объединены (рис. 1, б). Соединение кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе триклинной системы. Тетрагидротетразинового кольца соединения имеет (псевдо)скрученную конформацию с размещенными в осевых положениях Me- и 4-MeOC₆H₄-заместителями. Фрагменты пиридинила и бензотиазолила находятся в сопряжении через -C=N-мостик тетразинового кольца и образуют приблизительно плоскую систему π-связей. Расстояния и углы в соединении близки к ожидаемым. Кристаллы состоят из centrosymmetric димеров, связанных межмолекулярными H-связями, с параметрами N(2)...N(1) [1-x, -y, 1-z] 3,021(4) Å, N(2)–H(2) 0.80(3) Å, N(2)H(2)N(1) [1-x, -y, 1-z] 150(2).

Соединение **2b** образует centrosymmetric моноклинные кристаллы. Общая геометрия тетрагидротетразинового кольца в молекуле аналогична геометрии соединения **2j** (рис. 1, а) с конъюгированными заместителями бензотиазолила и 4-MeOC₆H₄. В отличие от соединения **2j**, молекулы соединения **2b** в кристалле не образуют межмолекулярных H-связей, вероятно, из-за неподходящей геометрии заместителей.

В спектрах ЯМР ¹H положение дублета метильной группы и квартета протона при атоме C⁽⁶⁾ практически не меняется при смене заместителей при атоме C⁽³⁾ (табл. 1), тогда как сиг-

Схема



1, 2: R¹ = H; R² = Ph(**a**), 4-CH₃O-C₆H₄(**b**), 4-Br-C₆H₄(**c**), 2-thienyl(**d**), 2-pyridyl(**e**)
R¹ = CH₃O; R² = Ph(**f**), 4-CH₃O-C₆H₄(**g**), 4-Br-C₆H₄(**h**), 2-thienyl(**i**), 2-pyridyl(**j**)

Чтобы выяснить природу образующихся в ходе электрохимического окисления продуктов, было проведено препаративное окисление соединения **2b** при потенциале 2.11 В (50 мг лейковердазила в 20 мл ацетонитрила) (рис. 2), продолжительность процесса контролировали по падению силы тока и с помощью ТСХ. Полученный после упаривания ацетонитрильного раствора продукт был очищен колоночной хроматографией (элюент — хлороформ) в количестве 45 мг и охарактеризован методами ИК, ЭПР спектроскопии и масс-спектрометрии. В спектре ЭПР наблюдали 9 широких линий с теми же значениями констант сверхтонкого взаимодействия, как и в случае вердазила, синтезированного окислением лейковердазила **2b** избытком оксида свинца. В масс-спектре присутствовал пик молекулярного иона, соответствующий 5-(бензо[*d*]тиазол-2-ил)-6-метил-3-(4-метоксифенил)-1-фенилвердазилу (**3a**). Таким образом, показано, что в условиях электрохимического окисления лейковердазила **2b** был получен единственный продукт — вердазил **3a** с выходом 90%.

В продолжение исследования препаративное окисление было проведено на примере пиридинсодержащего лейковердазила **2j** для возможного увеличения выхода соответствующего вердазила **3b**, который при химическом окислении выделен с очень низким выходом (10%). Электрохимическое окисление проводили в ацетонитриле при потенциале 0.7 В (рис. 3). Однако даже через 7 ч падение тока не наблюдалось, что может свидетельствовать о частичной обратимости процесса в этом случае. Полученный после упаривания ацетонитрила продукт очищали непрерывной экстракцией в гексан. Вердазил **3b** был выделен с выходом 50%, полученные для него данные ИК, ЭПР спектроскопии и масс-спектрометрии совпали с данными для образца, синтезированного химическим окислением лейковердазила **2j**.

Оценку антиоксидантной активности (АОА) соединений **2a–j** проводили спектрофотометрическим методом, основанным на реакции переноса атома водорода к стабильному хромоген-радикалу — 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилу (ДФПГ) [20]. В качестве стандарта был

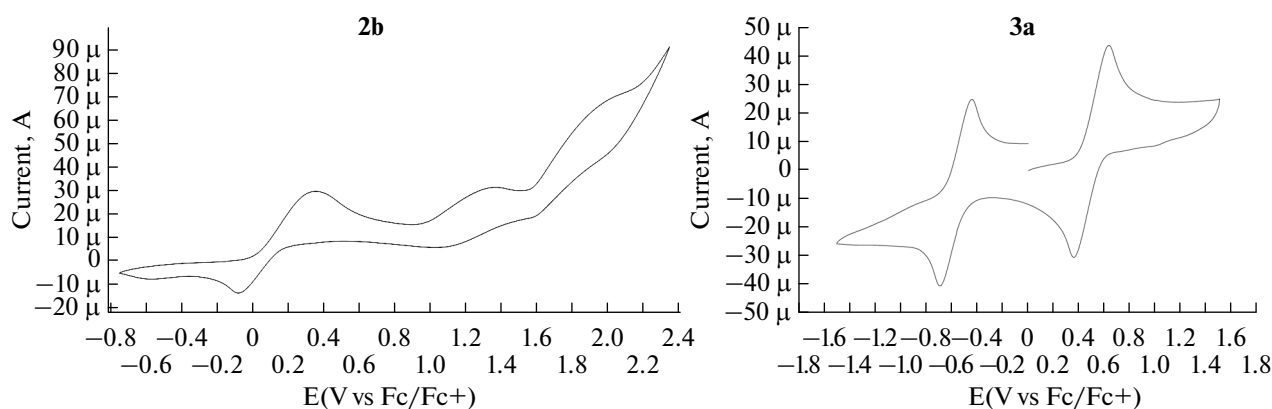
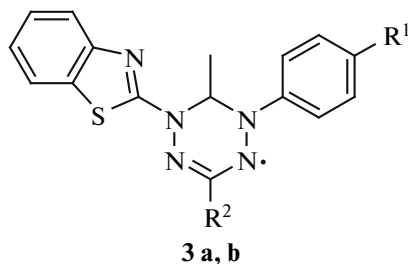


Рис. 2. Циклические вольтамперограммы соединений **2b** и **3a**.



3 $R^1 = H$; $R^2 = 4\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$ (**a**), $R^1 = \text{CH}_3\text{O}$; $R^2 = 2\text{-pyridyl}$ (**b**)

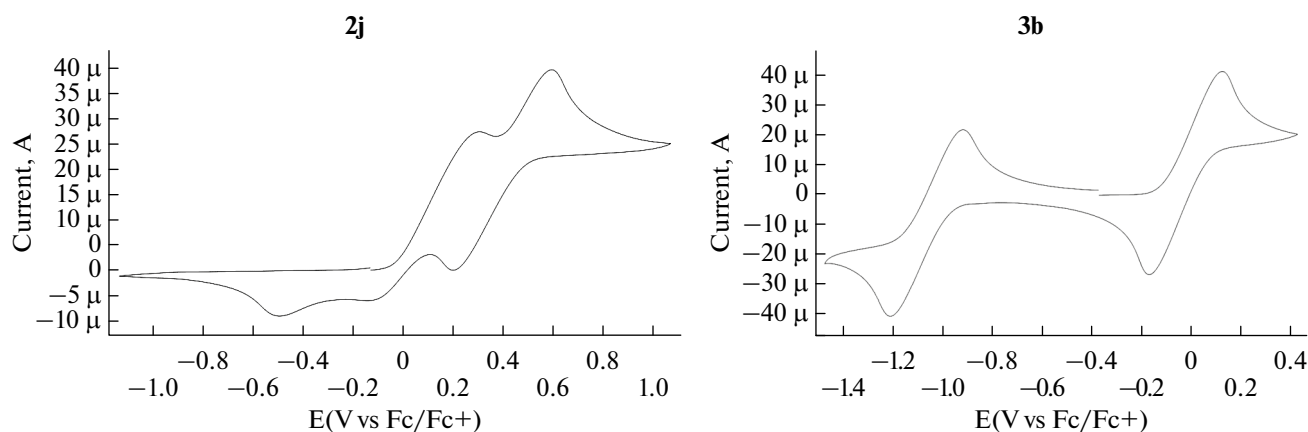


Рис. 3. Циклические вольтамперограммы соединений **2j** и **3b**.

выбран витамин С (Vc). К растворам дигидротетразинов (концентрация от 5 до 50 μM) в метаноле добавляли растворенный в метаноле ДФПГ (200 μM). Реакционную пробирку, завернутую в фольгу, выдерживали 30 мин при 30°C. Оптическую плотность измеряли при длине волны 517 нм, соответствующей максимуму поглощения ДФПГ. Значение АОА исследуемых веществ вычисляли по формуле,

$$\text{АОА} = \left(1 - \frac{A_{\text{исслед.р.}}}{A_{\text{контр.р.}}} \right) \times 100\%,$$

где $A_{\text{исслед.р.}}$ — оптическая плотность раствора, содержащего ДФПГ и исследуемое соединение; $A_{\text{контр.р.}}$ — оптическая плотность раствора

ДФПГ, не содержащего исследуемое соединение. Эффективную ингибирующую концентрацию (IC_{50}), снижающую концентрацию ДФПГ на 50% от первоначальной, получали из кривой зависимости процента ингибирования ДФПГ от концентрации образца с использованием программы OriginPro 8.5 (Model DoseResp) [20]. Данные представлены на рис. 4.

При рассмотрении влияния заместителя R^2 на АОА установлено, что более эффективно взаимодействуют с ДФПГ дигидротетразины **2с, h**, содержащие бром в *para*-положении фенильного кольца при атоме $\text{C}^{(3)}$ ($\text{IC}_{50} = 19.6 \mu\text{M}$), и дигидротетразин **2f**, содержащий метокси-группу в *para*-положении фенильного кольца при атоме $\text{N}^{(5)}$ ($\text{IC}_{50} = 17.4 \mu\text{M}$), существенно уступая витамину С ($\text{IC}_{50} = 10.7 \mu\text{M}$) (рис. 4).

Как показано ранее [14], АОА в значительной степени определяется природой заместителя в положении $\text{C}^{(6)}$. Наиболее высокие показатели АОА были получены для незамещенных по $\text{C}^{(6)}$ лейковердазилов, наличие же алкильной группы в этом положении приводило к падению значений АОА. Метильная группа в положении $\text{C}^{(6)}$ не способствует увеличению АОА и в ряду соединений **2a–j**. Заместители в положении $\text{C}^{(3)}$ существенного влияния на значения АОА не оказали.

Токсичность соединений изучена в отношении клеток *Vero*. Клетки сеяли в 96-луночные планшеты и культивировали в газопотоочном инкубаторе Panasonic 170-AIC при 37°C в атмо-

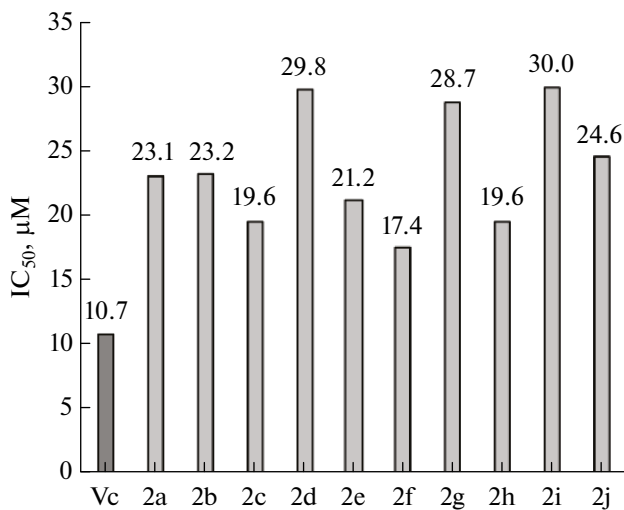


Рис. 4. Значения IC_{50} дигидротетразинов **2a–j**.

сфере 5%-ного CO_2 до достижения состояния монослоя в поддерживающей среде (МЕМ альфа с добавлением пенициллина 50 ЕД/мл и стрептомицина 50 мкг/мл, и 5% сыворотки крови крупного рогатого скота). Из исследуемых соединений готовили маточный раствор концентрацией 20 мг/мл в ДМСО, после чего готовили серию двукратных разведений препаратов в среде МЕМ альфа с добавлением пенициллина (50 ЕД/мл) и стрептомицина (50 мкг/мл). Растворенный препарат вносили в лунки планшетов и инкубировали 1 сутки при 37°C. По истечении этого срока клетки промывали 2 раза фосфатно-солевым буфером и количество живых клеток оценивали при помощи микротетразолиевого теста (МТТ). С этой целью в лунки планшетов добавляли по 100 мкл раствора (5 мг/мл) 3-(4,5-диметилтиазолил-2)-2,5-дифенилтетразолия бромид (ICN Biochemicals Inc., Aurora, Ohio) на среде МЕМ альфа. Клетки инкубировали при 37°C в атмосфере 5%-ного CO_2 в течение 2 ч. Осадок растворяли в 100 мкл на лунку ДМСО, после чего оптическую плотность в лунках планшетов измеряли на планшетном ридере Thermo Multiskan FC при длине волны 540 нм. По результатам теста для каждого препарата рассчитывали значение 50% цитотоксической дозы (CC_{50}), т.е. концентрации препарата, вызывающей гибель 50% клеток в культуре, с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 6 (построение 4-параметрической логистической кривой) [21].

Значения CC_{50} для соединений **2** составили 850 мкг/мл и >1000 мкг/мл, соответственно. Полученные данные свидетельствуют о низкой токсичности полученных соединений, поскольку их следует отнести к 4 (из 5 существующих) классу опасности (50% токсическая доза от 300 до 2000 мг/кг или мкг/мл) [22].

При изучении противовирусной активности соединений на культуре клеток *Vero* в отношении вируса Коксаки В3 (штамм Nancy) оценивали снижение продукции вирусного потомства. Клетки *Vero* в поддерживающей среде рассевали на 96-луночные планшеты. После формирования монослоя в лунки добавляли

серийные трехкратные разведения исследуемых соединений в среде для культивирования вируса (МЕМ альфа с добавлением пенициллина 50 ЕД/мл и стрептомицина 50 мкг/мл), инкубировали 1 ч и заражали клетки вирусом Коксаки В3 при множественности заражения (MOI) 0.01 на клетку. Планшеты инкубировали 1 ч, несвязавшийся вирус убирали, затем добавляли свежие растворы соединений в тех же концентрациях и инкубировали планшеты при 37°C в атмосфере 5%-ного CO_2 в течение 24 ч. После этого остаточную инфекционную активность вирусного потомства в каждой лунке планшета определяли на клетках *Vero* методом предельных разведений (титрование по конечной точке). Для этого из вирусосодержащей жидкости готовили серию 10-кратных разведений, заражали ими клетки *Vero*, предварительно засеянные в 96-луночные планшеты, и инкубировали 72 ч при 37°C в атмосфере 5% CO_2 . По прошествии этого срока визуально отмечали наличие вирусспецифического цитопатогенного действия (ЦПД) в лунках планшетов. Титр вируса рассчитывали по формуле Спирмена–Кербера. За инфекционный титр вируса принимали величину, обратную разведению вирусосодержащей жидкости, при котором монослой клеток в 50 % лунок поражен цитопатическим действием вируса. Титр выражали в 50% тканевых цитопатогенных дозах ($\text{TCID}_{50}/0.02$ мл вирусосодержащей жидкости). На основании полученных данных с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 6 строили 4-параметрическую логистическую кривую. Для каждого соединения рассчитывали значение 50%-ной эффективной концентрации (EC_{50}) — концентрации, обеспечивающей снижение титра вируса вдвое по сравнению с контролем вируса, а также индекс селективности (SI) — отношение CC_{50} к EC_{50} , показывающий, насколько избирательно соединение подавляет репродукцию вируса по сравнению с клеточным метаболизмом. В качестве препарата сравнения использовали ингибитор репродукции широкого спектра энтеровирусов — плеконарил, который относится к группе капсид-связывающих агентов. Плеконарил связывается с гидрофобным карманом на дне структуры каньона на поверхности

капсида энтеровирусов, приводя к стабилизации структуры капсида, что мешает конформационным изменениям капсида и раздвиганию (депротеинизации) вируса при проникновении в клетку [23].

Результаты исследований представлены в табл. 2.

Установлено, что все исследуемые соединения проявили меньшую токсичность, чем препарат сравнения плеконарил. Соединения, содержащие при $C^{(3)}$ фенильный **2a,f**, пара-бромфенильный **2c,h** и тиенильный **2d,i** заместители, обладают более высокой или сопоставимой противовирусной активностью, по сравнению с плеконарилом.

По совокупности значений токсичности и активности, выраженных индексом селективности, лучшие результаты показали соединения **2a,c,d,f** ($SI = 50, 29, 227$ и 85 соответственно). Эти показатели намного превосходят пороговое значение $SI = 10$, на основании которого дела-

ется заключение о перспективности того или иного соединения как потенциального противовирусного средства [24], а также значение индекса селективности для плеконарила ($SI = 22$), что убедительно свидетельствует о высоких вирусингибирующих характеристиках изученных соединений. Следует отметить, что выбранный для исследования штамм вируса Коксаки В3 Nancy обладает резистентностью в отношении плеконарила. [25] Можно предположить, что механизм действия синтезированных нами соединений отличается от механизма действия препарата сравнения плеконарила, поскольку они эффективно ингибируют репродукцию плеконарил-резистентного штамма вируса Коксаки.

Таким образом, синтезированы новые 2-[5-арил-6-метил-3-арил/гетарил-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4,5]тетразин-1-ил]бензотиазолы с разными заместителями в положении 3 тетразинового цикла. Изучены электрохимические свойства и показано, что окисление приводит

Таблица 2. Ингибирующая активность синтезированных соединений в отношении вируса Коксаки В3

Соединение	CC_{50} , мкг/мл *	EC_{50} CVB3 Nancy, мкг/мл**	SI ***
2a	>125	$2,5 \pm 0,7$	>50
2b	>250	>50	>5
2c	>250	$8,5 \pm 2,1$	>29
2d	>250	$1,1 \pm 0,3$	>227
2e	>125	>50	>5
2f	850	$10,3 \pm 2,1$	85
2g	>250	>50	>5
2h	>250	$13,4 \pm 3,1$	>19
2i	>125	$15,2 \pm 1,9$	>8
2j	>250	>50	>5
плеконарил	57.4 ± 6.1	2.6 ± 0.3	22

* CC_{50} — 50% цитотоксическая концентрация, приводящая к гибели 50% клеток.

** EC_{50} — 50% эффективная концентрация.

*** SI — индекс селективности.

> больше максимально исследованной концентрации

Представленные данные получены в 3 независимых экспериментах, значения представлены в виде: среднее значение $\pm$ стандартное отклонение.

к образованию соответствующего вердазила, что может быть использовано в качестве метода получения радикалов вердазила, наряду с химическим окислением 2-(5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4,5]тетразин-1-ил]бензотиазолов. В реакции переноса атома водорода к стабильному хромоген-радикалу — 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилу (ДФПГ) — изучены антиоксидантные свойства полученных соединений. Методом метилтетразолиевого теста (МТТ) исследована цитотоксичность синтезированных соединений, полученные результаты свидетельствуют об их низкой токсичности. При оценке снижения продукции вирусного потомства охарактеризованы противовирусные свойства полученных соединений в отношении вируса Коксаки В3. Выявлена их высокая ингибирующая активность в отношении штамма вируса Коксаки В3, устойчивого к препарату сравнения плеконарилу. Это позволяет предположить наличие у них мишени, отличной от мишени плеконарила. Для подробного описания механизма действия изучаемых соединений необходимы дополнительные исследования данной группы соединений с использованием методов вирусологии и молекулярного моделирования, включая, но не ограничиваясь ими: тест на время добавления исследуемых соединений, тест на термостабильность вирусного капсида, а также оценку возможности выработки у вируса устойчивости к ним, отбор устойчивых штаммов и картировку мутации резистентности.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все использованные растворители сушили и перегоняли по стандартной процедуре [26]. Все использованные реагенты получены в «Sigma-Aldrich» и использованы без предварительной подготовки. Температура плавления определена с помощью аппарата Stuart SMP3 (Великобритания). Контроль за ходом реакций и чистотой полученных продуктов осуществлен методом ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ. Колоночная хроматография проведена с использованием силикагеля Kieselgel 60 (размер частиц 0.040–0.063 мм, 230–400 меш). Спектры ЯМР получали на спектрометре Bruker Avance III-500 МГц (Германия). ИК-спектры

поглощения записывали с помощью приставки DRA на спектрофотометре Spectrum One (Perkin Elmer, США). УФ спектры зарегистрированы на спектрофотометре UV2600 фирмы Shimadzu (Япония) в метаноле. Масс-спектры записаны на приборе Bruker Daltonics maXis impact HD (Германия), метод ионизации ESI. Элементный анализ проведен с помощью автоматического элементного анализатора «CHNS Euro EA 3000» (Италия). ЭПР спектры записаны с помощью спектрометра Bruker Elexsys E 500 X-band (Германия), оборудованного системой ER4131VT. Растворы образцов в ацетонитриле разбавляли до концентрации около 10^{-4} М.

Рентгеноструктурные исследования проведены на оборудовании ЦКП «САОС» ИОС УрО РАН. Эксперименты проведены на автоматическом 4-кружном дифрактометре с CCD-детектором «Xcalibur 3» (Великобритания) с ПЗС-детектором по стандартной процедуре (MoK_α -излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование с шагом 1° при $T = 295(2)$ К). Применена эмпирическая коррекция поглощения. Решение и доработка конструкций выполнены с использованием программного пакета Olex [27]. Структуры решены с помощью Superflip [28] программы структурного решения, использующей переключение зарядов, и уточнены ShelXL методом наименьших квадратов с полной матрицей для атомов, отличных от водорода [29]. Атомы Н в S–N связях были размещены в расчетных положениях и уточнены в модели “райдер”, атомы Н в N–H связях уточнены независимо в изотропном приближении.

Циклическую вольтамперометрию проводили с помощью потенциостата Metrohm Autolab PGSTAT128N (Швейцария) со стандартной 3-электродной конфигурацией. 3-Электродная ячейка состояла из рабочего электрода с платиновым диском ($d = 2$ мм), электрода сравнения Ag/AgNO_3 (0.01М) и стеклоуглеродного стержневого противоелектрода. Измерения проводили в безводном ацетонитриле с тетрабутиламмония гексафторфосфатом (0.1 М) в качестве вспомогательного электролита в атмосфере аргона с шагом сканирования 100 мВ/с.

Потенциал электрода Ag/AgNO₃ откалиброван с помощью ферроцен/ферроцениум окислительно-восстановительной пары (Fc/Fc⁺).

2-[5-Арил-6-метил-3-арил/гетарил-5,6-дигидро-4H-[1,2,4,5]тетразин-1-ил]бензотиазолы 2a-j. *Общая методика.*

К суспензии 5-(бензотиазол-2-ил)-1-арил-3-фенилформазана (0.8 ммоль) в 20 мл этанола прибавляли 30%-ный водный раствор гидроксида натрия (0.9 ммоль). К полученному темно-фиолетовому раствору прибавляли этилийодид (8.0 ммоль), смесь кипятили 15 минут. Растворитель отгоняли под вакуумом. К реакционной массе прибавляли 30 мл гептана, кипятили в течение 1 ч. Гептан отгоняли под вакуумом. Продукт выделяли из реакционной массы колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: гексан—хлороформ, 2:1).

2-(3,5-Дифенил-5,6-дигидро-6-метил-4H-[1,2,4,5]тетразин-1-ил)бензотиазол (2a) описан ранее [14].

2-(6-Метил-3-(4-метоксифенил)-5-фенил-5,6-дигидро-4H-[1,2,4,5]тетразин-1-ил)бензотиазол (2b). Выход 201 мг (62%). Т.пл. 192°C (MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3277, 1611, 1597, 1534, 1511, 1446, 1255, 1168, 1036, 744, 699. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.51 д (3H, Me, J 6.1 Гц); 3.84 с (3H, OMe); 6.39 кв (1H, CH, J 6.1 Гц); 6.95 т (1H_{аром}, J 6.9 Гц); 7.06 т (1H_{аром}, J 6.9 Гц); 7.10 д (2H_{аром}, J 8.5 Гц); 7.22–7.34 м (5H_{аром}); 7.50 д (1H_{аром}, J 7.7 Гц); 7.73 д (1H_{аром}, J 7.7 Гц); 7.86 д (2H_{аром}, J 8.5 Гц); 9.49 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 16.12, 55.41, 66.65, 114.05, 117.71, 118.83, 121.15, 121.26, 122.55, 123.45, 125.69, 127.46, 129.22, 130.66, 144.02, 150.19, 152.35, 161.19, 165.92. Масс-спектр: найдено, m/z : 416.1541 [M+H]⁺. Вычислено [M+H]⁺ для C₂₃H₂₂N₅SO, m/z : 416.1545. Найдено, %: C 66.43; H 5.07; N 16.80. C₂₃H₂₁N₅SO. Вычислено, %: C 66.48 H 5.09 N 16.85.

Данные PCA для C₂₃H₂₁N₅OS (M = 415.51 г/моль): кристаллы моноклинные, пространственная группа P2₁/n (№. 14), a = 9.1134(14) Å, b = 13.4463(14) Å, c = 17.3866(17) Å, β = 96.522(11), V = 2116.8(4)

Å³, Z = 4, T = 295(2) К, $\mu(\text{MoK}\alpha)$ = 0.178 мм⁻¹, D_{calc} = 1.304 г/см³, 14729 измеренных отражений ($6.846 \leq 2\theta \leq 54.2$), 4621 уникальных (R_{int} = 0.0885, R_{sigma} = 0.1278), которые были использованы в расчетах. Конечные R_1 = 0.0655 ($I > 2\sigma(I)$) и wR_2 = 0.1957 (все данные). Максимальный диффракционный пик/дыра 0.24/–0.26 eÅ⁻³.

Полный набор рентгеноструктурных данных депонирован в Кембриджском банке структурных данных: CCDC 2278096.

2-(3-(4-Бромфенил)-6-метил--5-фенил-5,6-дигидро-4H-[1,2,4,5]тетразин-1-ил)бензотиазол (2c). Выход 167 мг (45%). Т.пл. 202°C (MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3205, 1595, 1530, 1490, 1441, 1273, 1170, 1069, 754, 690. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.52 д (3H, Me, J 5.9 Гц); 6.40 кв (1H, J 5.9 Гц); 6.96 т (1H_{аром}, J 6.5 Гц); 7.08 т (1H_{аром}, J 6.5 Гц); 7.20–7.35 м (5H_{аром}); 7.52 д (1H_{аром}, J 8.4 Гц); 7.71–7.80 м (3H_{аром}); 7.86 д (2H_{аром}, J 7.8 Гц); 9.63 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 16.07, 66.67, 117.66, 118.98, 121.30, 122.64, 123.93, 125.68, 127.74, 129.27, 130.64, 131.63, 143.18, 149.99, 152.17, 165.86. Масс-спектр: найдено, m/z : 464.0539 [M+H]⁺. Вычислено [M+H]⁺ 464.0466 для C₂₂H₁₉BrN₅S. Найдено, %: C 56.87; H 3.89; N 15.04. C₂₂H₁₈BrN₅S. Вычислено, %: C 56.90; H 3.91; N 15.08.

2-(6-Метил-3-(2-тиенил)-5-фенил-5,6-дигидро-4H-[1,2,4,5]тетразин-1-ил)бензотиазол (2d). Выход 109 мг (35%). Т.пл. 187°C (MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3193, 1597, 1538, 1519, 1443, 1274, 1173, 1040, 750, 698. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.54 д (3H, Me, J 5.6 Гц); 6.39 кв (1H, CH, J 5.6 Гц); 6.96 т (1H_{аром}, J 7.2 Гц); 7.05 т (1H_{аром}, J 7.2 Гц); 7.19–7.33 м (6H_{аром}); 7.50 д (1H_{аром}, J 8.0 Гц); 7.67–7.70 м (1H_{аром}); 7.71–7.77 м (2H_{аром}); 9.71 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 16.30, 67.11, 117.76, 118.93, 121.30, 122.73, 123.93, 125.72, 126.59, 127.75, 128.76, 129.23, 130.68, 134.35, 140.80, 149.99, 152.20, 165.49. Масс-спектр: найдено, m/z : 392.0995 [M+H]⁺. Вычислено [M+H]⁺ для C₂₀H₁₈N₅S₂, m/z : 392.1004. Найдено, %: C 61.32; H 4.34; N 17.85. C₂₀H₁₇N₅S₂. Вычислено, %: C 61.36; H 4.38; N 17.89.

2-[6-Метил-3-(2-пиридил)-5-фенил-5,6-дигидро-4H-[1,2,4,5]тетразин-1-ил]бензотиазол

(2e). Выход 207 мг (67%). Т.пл. 204°C (MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3255, 1623, 1591, 1536, 1477, 1442, 1277, 1176, 1045, 758, 748, 694. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.52 д (3H, Me, J 6.1 Гц); 6.41 кв (1H, CH, J 6.1 Гц); 6.95 т (1H_{аром}, J 7.1 Гц); 7.08 т (1H_{аром}, J 7.1 Гц); 7.19–7.33 м (5H_{аром}); 7.52 д (1H_{аром}, J 8.3 Гц); 7.54–7.60 м (1H_{аром}); 7.76 д (1H_{аром}, J 7.1 Гц); 7.98 т (1H_{аром}, J 7.1 Гц); 8.05 д (1H_{аром}, J 8.3 Гц); 8.66–8.74 м (1H_{аром}); 9.91 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 16.21, 67.64, 117.73, 119.00, 119.97, 121.26, 121.38, 122.62, 125.15, 125.73, 129.11, 130.73, 137.13, 142.44, 148.68, 150.16, 152.23, 165.95. Масс-спектр: найдено, m/z : 387.1387 [M+H]⁺. Вычислено [M+H]⁺ для C₂₁H₁₉N₆S, m/z : 387.1392. Найдено, %: C 68.21; H 4.67; N 21.73. C₂₁H₁₈N₆S. Вычислено, %: C 68.26; H 4.69; N 21.75.

2-(6-Метил-5-(4-метоксифенил)-3-фенил-5,6-дигидро-4H-[1,2,4,5]тетразин-1-ил)бензотиазол (2f). Выход 205 мг (62%). Т.пл. 191°C (MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3332, 1595, 1533, 1504, 1444, 1277, 1178, 753, 693. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.49 д (3H, J 6.9 Гц, CH₃), 3.65 с (3H, OCH₃), 6.20 кв (1H, J 6.9 Гц, CH), 6.86 д (2H_{аром}, J 9.2 Гц), 7.07 т (1H_{аром}, J 8.1 Гц), 7.16 д (2H_{аром}, J 9.2 Гц), 7.27 т (1H_{аром}, J 8.1 Гц), 7.50 д (1H_{аром}, J 8.1 Гц), 7.52–7.58 м (3H_{аром}), 7.74 д (1H_{аром}, J 8.1 Гц), 7.89–7.96 м (2H_{аром}), 9.56 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 16.19, 55.12, 67.60, 114.37, 118.87, 119.49, 121.26, 125.70, 125.86, 128.63, 130.51, 130.68, 131.19, 143.71, 144.26, 152.31, 155.17, 166.03. Масс-спектр: найдено, m/z : 416.1535 [M+H]⁺. Вычислено для C₂₃H₂₁N₅OS, m/z : 415.1567. Найдено, %: C 66.46; H 5.07; N 16.83. C₂₂H₁₉N₅OS. Вычислено, %: C 66.48; H 5.09; N 16.85.

2-(6-Метил-3,5-ди(4-метоксифенил)-5,6-дигидро-4H-[1,2,4,5]тетразин-1-ил)бензотиазол (2g). Выход 260 мг (73%). Т.пл. 189°C (MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3152, 1608, 1519, 1448, 1259, 1191, 1037, 827, 752, 554. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.49 д (3H, Me, J 5.7 Гц); 3.65 с (3H, OMe); 3.84 с (3H, OMe); 6.18 кв (1H, J 5.7 Гц); 6.86 д (2H_{аром}, J 9.8 Гц); 7.05 т (1H_{аром}, J 7.3 Гц); 7.09 д (2H_{аром}, J 8.4 Гц); 7.14 д (2H_{аром}, J 8.4 Гц); 7.26 т (1H_{аром}, J 7.3 Гц); 7.48 д (1H_{аром}, J 7.3 Гц); 7.73 д (1H_{аром}, J 7.9 Гц); 7.84 д (2H_{аром}, J 8.9 Гц); 9.46

с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 16.22, 55.12, 55.41, 67.52, 114.01, 114.35, 118.76, 119.47, 121.08, 121.23, 123.49, 125.67, 127.39, 130.65, 143.75, 144.17, 152.38, 155.13, 161.15, 165.96. Масс-спектр: найдено, m/z : 446.1650 [M+H]⁺. Вычислено [M+H]⁺ для C₂₄H₂₄N₅O₂S, m/z : 446.1651. Найдено, %: C 64.67; H 5.19; N 15.68. C₂₄H₂₃N₅O₂S. Вычислено, %: C 64.70; H 5.20; N 15.72.

2-(3-(4-Бромфенил)-6-метил-5-(4-метоксифенил)-5,6-дигидро-4H-[1,2,4,5]тетразин-1-ил)бензотиазол (2h). Выход 158 мг (40%). Т.пл. 203°C (MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3166, 1624, 1528, 1504, 1445, 1243, 1193, 1039, 821, 748, 549. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.48 д (3H, Me, J 6.1 Гц); 3.65 с (3H, OMe); 6.19 кв (1H, J 6.1 Гц); 6.86 д (2H_{аром}, J 9.1 Гц); 7.07 т (1H_{аром}, J 7.7 Гц); 7.13 д (2H_{аром}, J 9.1 Гц); 7.27 т (1H_{аром}, J 7.7 Гц); 7.49 д (1H_{аром}, J 7.7 Гц); 7.71–7.79 м (3H_{аром}); 7.83 д (2H_{аром}, J 8.5 Гц); 9.60 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 16.19, 55.13, 67.57, 114.37, 118.95, 119.47, 121.29, 123.90, 125.73, 127.71, 130.32, 130.65, 131.64, 143.34, 143.57, 152.22, 155.18, 165.92. Масс-спектр: найдено, m/z : 494.0493 [M+H]⁺. Вычислено [M+H]⁺ для C₂₃H₂₁BrN₅OS, m/z : 494.0650. Найдено, %: C 55.82; H 4.05; N 14.15. C₂₃H₂₀BrN₅OS. Вычислено, %: C 55.87; H 4.08; N 14.17.

2-[6-Метил-5-(4-метоксифенил)-3-(2-тиенил)-5,6-дигидро-4H-[1,2,4,5]тетразин-1-ил]бензотиазол (2i). Выход 142 мг (42%). Т.пл. 189°C (MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3184, 1609, 1595, 1519, 1505, 1447, 1277, 1251, 1187, 1039, 828, 751, 680. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.52 д (3H, Me, J 6.0 Гц); 3.65 с (3H, OMe); 6.19 кв (1H, J 6.0 Гц); 6.86 д (2H_{аром}, J 9.1 Гц); 7.06 т (1H_{аром}, J 7.6 Гц); 7.14 д (2H_{аром}, J 9.1 Гц); 7.18–7.23 м (1H_{аром}); 7.26 т (1H_{аром}, J 7.6 Гц); 7.49 д (1H_{аром}, J 8.1 Гц); 7.64–7.69 м (1H_{аром}); 7.72 д (1H_{аром}, J 4.9 Гц); 7.75 д (1H_{аром}, J 7.6 Гц); 9.68 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 16.39, 55.13, 67.96, 114.37, 118.88, 119.53, 121.25, 125.71, 126.47, 127.74, 128.69, 130.67, 134.40, 140.98, 143.53, 152.23, 155.23, 165.53. Масс-спектр: найдено, m/z : 422.1108 [M+H]⁺. Вычислено [M+H]⁺ для C₂₁H₂₀N₅OS₂, m/z : 422.1109. Найдено, %: C 59.79;

H 4.52; N 16.57. $C_{21}H_{19}N_5OS_2$. Вычислено, %: C 59.83; H 4.54; N 16.61.

2-[6-Метил-5-(4-метоксифенил)-3-(2-пиридил)-5,6-дигидро-4H-[1,2,4,5]тетразин-1-ил]бензотиазол (2j). Выход 110 мг (33%). Т.пл. 196°C (MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3250, 1628, 1591, 1538, 1504, 1473, 1444, 1241, 1180, 1017, 830, 752, 695. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.49 д (3H, Me, J 6.1 Гц); 3.65 с (3H, OMe); 6.18 кв (1H, J 6.1 Гц); 6.85 д (2H_{аром}, J 9.1 Гц); 7.08 т (1H_{аром}, J 7.2 Гц); 7.14 д (2H_{аром}, J 9.1 Гц); 7.28 т (1H_{аром}, J 7.2 Гц); 7.50 д (1H_{аром}, J 7.7 Гц); 7.53–7.59 м (1H_{аром}); 7.76 д (1H_{аром}, J 7.7 Гц); 7.95–8.01 м (1H_{аром}); 8.03–8.08 м (1H_{аром}); 8.63–8.74 м (1H_{аром}); 9.85 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 16.28, 55.09, 68.39, 114.28, 118.95, 119.44, 119.93, 121.24, 121.31, 125.11, 125.71, 130.73, 137.11, 142.58, 143.73, 148.70, 152.25, 155.19, 165.99. Масс-спектр: найдено, m/z : 417.1490 [M+H]⁺. Вычислено [M+H]⁺ для $C_{22}H_{21}N_6OS$, m/z : 417.1498. Найдено, %: C 63.42; H 4.81; N 20.15. $C_{22}H_{20}N_6OS$. Вычислено, %: C 63.44; H 4.84; N 20.18.

Данные РСА для $C_{22}H_{20}N_6OS$ ($M = 416.50$ г/моль): кристаллы триклинные, пространственная группа P-1, $a = 8.6616(10)$ Å, $b = 9.9733(12)$ Å, $c = 12.8645(17)$ Å, $\alpha = 110.352(11)^\circ$, $\beta = 95.708(10)^\circ$, $\gamma = 100.154(10)^\circ$, $V = 1009.9(2)$ Å³, $Z = 2$, $T = 295(2)$ K, $\mu(Mo K_\alpha) = 0.188$ мм⁻¹, $D_{calc} = 1.370$ г/см³, 10158 измеренных отражений ($7.154^\circ \leq 2\theta \leq 61.012^\circ$), 6683 независимых ($R_{int} = 0.0633$) и 3229 с ($I > 2\sigma(I)$), которые были использованы в расчетах. Конечные $R_1 = 0.0532$, $wR_2 = 0.1119$ ($I > 2\sigma(I)$) и $R_1 = 0.1182$, $wR_2 = 0.1211$. Максимальный дифракционный пик/дыра 0.33/-0.31 е.а.⁻³.

Полный набор рентгеноструктурных данных депонирован в Кембриджском банке структурных данных: CCDC 2278097.

Электрохимическое окисление 2-[5-арил-6-метил-3-арил/гетарил-5,6-дигидро-4H-[1,2,4,5]тетразин-1-ил]бензотиазолов. Общая методика. Электролиз проводили в потоке аргона с использованием 0.1 М раствора Bu₄NPF₆ в CH₃CN в качестве электролита при контролируемом потенциале (электрод сравнения Ag/AgNO₃) в неразделенной ячейке при температуре 20 С. Электролит (50 мл), содержащий 0.2 ммоль

2-[5-арил-6-метил-3-арил/гетарил-5,6-дигидро-4H-[1,2,4,5]тетразин-1-ил]бензотиазолов **2b** или **2j**, подвергали электролизу на платиновых электродах. Продолжительность процесса контролировали по падению силы тока и методом ТСХ. По завершению электролиза растворитель отгоняли в вакууме. Остаток переносили в насадку Сокслета и экстрагировали гексаном в течение 2 ч. Гексан отгоняли под вакуумом.

5-(Бензо[d]тиазол-2-ил)-6-метил-3-(4-метоксифенил)-1-фенилвердазил (3a). Выход 45 мг (90%), темно-зеленые кристаллы. Т.пл. 193–195°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3061, 2927, 1610, 1591, 1512, 1441, 1377, 1287, 1251, 1169, 1034, 836, 751, 685. Масс-спектр: найдено, m/z : 414.1382. Вычислено для $C_{23}H_{20}N_5OS$, m/z : 414.1389. Найдено, %: C 66.64; H 4.81; N 16.89. $C_{23}H_{20}N_5OS$. Вычислено, %: C 66.67; H 4.83; N 16.91.

5-(Бензо[d]тиазол-2-ил)-6-метил-3-(2-пиридил)-1-(4-метоксифенил)вердазил (3b). Выход 25 мг (50 %), темно-зеленые кристаллы. Т.пл. 197–199°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3058, 2918, 1596, 1520, 1501, 1439, 1376, 1324, 1247, 1157, 1033, 825, 753, 656. Масс-спектр: найдено, m/z : 415.1336. Вычислено для $C_{22}H_{19}N_6OS$, m/z : 415.1341. Найдено, %: C 63.60; H 4.55; N 20.21. $C_{22}H_{19}N_6OS$. Вычислено, %: C 63.62; H 4.58; N 20.24.

БЛАГОДАРНОСТИ

Синтез и исследование электрохимических свойств выполнены при финансовой поддержке Минобрнауки РФ в рамках государственного задания тема № гос. рег. 124020200072-0, исследование антиоксидантной активности выполнены при финансовой поддержке Минобрнауки РФ в рамках государственного задания тема № гос. рег. 124020500044-4, с использованием оборудования Центра коллективного пользования “Спектроскопия и анализ органических соединений” на базе Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН. Тестирование на противовирусную активность выполнено в НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера в рамках Государственного задания АААА-А21-121030200272-6 от 02.03.2021.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M.T.D., Mazur M., Telser J. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* **2007**, 39, 44–84. doi 10.1016/j.biocel.2006.07.001
- Ai Pham-Huy L., He H., Pham-Huyc C. *Int. J. Biomed. Sci.* **2008**, 4, 89–96. <http://www.ijbs.org/User/All-by-date.aspx>
- Yuting S., De J., Ziwei Zh., Yuehong Zh., Yuqing Zh., Xiaomin K., Linlin J., Xiaolin T., Fengmei L. *Chinese Med.* **2023**, 18, 3. doi.org/10.1186/s13020-022-00700-w
- Saixian Shi, Ye Chen, Zhijian Luo, Guojun Nie, Yan Dai *Cell Commun. Signaling.* **2023**, 21, 61. doi 10.1186/s12964-023-01077-5
- Hussain H.H., Babic G., Durst T., Wright J., Fluerau M., Chichirau A., Chepelev L.L.J. *Org. Chem.* **2003**, 68, 7023–7032. doi 10.1021/jo0301090
- Didier A.J., Stiene J., Fang L., Watkins D., Dworkin L.D., Creeden J.F. *Antioxidants.* **2023**, 12, 632. doi 10.3390/antiox12030632
- Rago V., Di Agostino S. *Antioxidants.* **2023**, 12, 289. doi 10.3390/antiox12020289
- Вестман Я. Пат. 2798107 (2019). РФ.Б.И. 2022, 31.
- Sarbu C., Casoni D., *Cent. Eur. J. Chem.* **2013**, 11, 679–688. doi 10.2478/s11532-013-0210-y
- Николаева Н.С., Солдатова Ю.В., смолина А.В., Аксиненко А.Ю., Соколов В.Б., Кинзирский А.С., Котельникова Р.А., Штолко В.Н., Котельников А.И. *Изв. АН. Сер. хим.* **2017**, 66, 870–874. [Nikolaeva N.S., Soldatova Yu.V., Smolina A.V., Aksinenko A.Yu., Sokolov V.B., Kinzirsky A.S., Kotel'nikova R.A., Shtolko V.N., Kotel'nikov A.I. *Russ. Chem. Bull.* **2017**, 66, 870–874.] doi 10.1007/s11172-017-1821-9
- Милаева Е.З., Шпаковский Д.Б., Маклакова И.А., Зуфанов К.А., Неганова М.Е., Шевцова Е.Ф., Чураков А.В., Бабкова В.А., Бабков Д.А., Косолапов В.А., Спасов А.А. *Изв. АН. Сер. хим.* **2018**, 67, 2025–2034. [Milaeva E.R., Shpakovsky D.B., Maklakova I.A., Rufanov K.A., Neganova M.E., Shevtsova E.F., Churakov A.V., Babkova V.A., Babkov D.A., Kosolapov V.A., Spasov A.A. *Russ. Chem. Bull.* **2018**, 67, 2025–2034.] doi 10.1007/s11172-018-2324-z
- El-Mekabaty A., El-Shora H.M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 618–624. doi10.1007/s10593-018-2317-8
- Makhaeva G.F., Lushchekina S.V., Boltneva N.P., Serebryakova O.G., Rudakova E.V., Ustyugov A.A., Bachurin S.O., Shchepochkin A.V., Chupakhin O.N., Charushin V.N., Richardson R.J. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 25, 5981–5994. doi 10.1016/j.bmc.2017.09.028
- Федорченко Т.Г., Липунова Г.Н., Щепочкин А.В., Валова М.С., Цмокалюк А.Н., Слепужин П.А., Чупахин О.Н., *ЖОрХ.* **2020**, 56, 52–64. [T.G. Fedorchenko, G.N. Lipunova, A.V. Shchepochkin, M.S. Valova, P.A. Slepukhin, O.N. Chupakhin, A.N. Tsmokalyuk, *Russ. J. Org. Chem. (Engl. Transl.)*, **2020**, 56, 38–48.] doi 10.1134/S1070428020010078
- Волобуева А.С., Федорченко Т.Г., Зарубаев В.В. *Первая всероссийская школа по медицинской химии для молодых ученых*, 4–9 июля 2021 г., Сборник тез. докл., Новосибирск, **2021**, 65
- Федорченко Т.Г., Волобуева А.С., Тунгусов В.Н., Зарубаев В.В., Липунова Г.Н., Чупахин О.Н. Пат. 2783659 (2022) РФ.Б.И. 2022, 32.
- Волобуева А.С., Зарубаев В.В., Федорченко Т.Г., Липунова Г.Н., Тунгусов В.Н., Чупахин О.Н. *Инфекция и иммунитет.* **2023**, 13, 107–118. [Volobueva A.S., Zarubaev V.V., Fedorchenko T.G., Lipunova G.N., Tungusov V.N., Chupakhin O.N. *Russ. J. Infect. Immunity*, **2023**, 13, 107–118.] doi.org/10.15789/2220-7619-VAL-2065
- Петунин П.В., Плотников Е.В., Воткина Д.Е., Постников П.С., Трусова М.Е. Пат. 2771237 (2021) РФ.Б.И. 2022, 13.
- Votkina D.E., Plotnikov E.V., Petunin P.V., Berdinskaya E.S., Tretyakova M.S., Audran G., Marque S.R.A., Postnikov P.S. *Mol. Pharmaceut.* **2022**, 19, 354–357. doi 10.1021/acs.molpharmaceut.1c00780
- Sharma O.P., Bhat T.K., *Food Chem.* **2009**, 113, 1202–1205. doi 10.1016/j.foodchem.2008.08.008
- Леонова Г.Н., Майстровская О.С., Лубова В.А. *Антибиотики и Химиотерапия.* **2020**, 65, 8–12. doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-9-10-8-12

22. Классификация Европейской экономической комиссии ЕЭК ООН, https://unece.org/DAM/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev07/Russian/03r_Part3.pdf
23. Pevear D.C., Tull T.M., Seipel M.E., Groarke J.M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**, *43*, 2109–2115. doi 10.1128/AAC.43.9.2109.
24. Smee D.F., Hurst B.L., Evans W.J., Clyde N., Wright S., Peterson Ch., Jung K.-H., Day C.W.J. *Virol. Methods.* **2017**, *246*, 51–57. doi 10.1016/j.jviromet.2017.03.012.
25. Schmidtke M., Wutzler P., Zieger R., Riabova O.B., Makarov V.A. *Antiviral Res.* **2009**, *81*, 56–63. doi 10.1016/j.antiviral.2008.09.002.
26. Беккер Х., Беккерт Р., Бергер В., Гевальд К., Генц Ф., Глух Р., Домшке Г., Зайлер Э., Майер Р., Мец П., Мюллер К., Пафель Д., Фангхэнель Э., Фауст Ю., Фишер М., Хабишер В., Шветлик К., Шмидт Д., Шольберг К., Цеппенфельд Г. *Органикум*. М.: Мир, 2008, 2, 488.
27. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H.J. *Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339–341.
28. Palatinus L., Chapuis G.J. *Appl. Cryst.* **2007**, *40*, 786–790. doi 10.1107/S0021889807029238
29. Sheldrick G.M., *Acta Cryst.* **2008**, *A64*, 112.

Synthesis, Spectral, Electrochemical Properties, Antioxidant and Antiviral Activity of New 2-[5-Phenyl-6-methyl-3-aryl/getaryl-5,6-dihydro-4H-[1,2,4,5]tetrazine-1-yl]-benzothiazoles

T. G. Fedorchenko^{a,*}, G. N. Lipunova^a, A. S. Volobueva^b, V. V. Zarubaev^b, M. S. Valova^a,
A. V. Shchepochkin^{a,c}, M. A. Averkov^{a,c}, V. N. Tungusov^c, P. A. Slepukhin^a, and O. N. Chupakhin^a

^a Postovsky Institute of Organic Synthesis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,
ul. S. Kovalevskoi, 22/ul. Yekaterinburg, 620108 Russia

^b St. Petersburg Pasteur Institute,
Mira str., 14, St. Petersburg, 197101 Russia

^c Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin, ul. Mira, 19, Yekaterinburg, 620002 Russia
*e-mail: flumd@mail.ru

Received October 06, 2023; revised October 18, 2023; accepted October 20, 2023

New 2-[5-aryl-6-methyl-3-aryl/getaryl-5,6-dihydro-4H-[1,2,4,5]tetrazine-1-yl]-benzothiazole has been synthesized from the corresponding formazanes by alkylation and subsequent cyclization of N-alkyl derivatives. The products are characterized by ¹H, ¹³C NMR, IR, spectroscopy, mass spectrometry and X-ray diffraction analysis. The electrochemical properties, antioxidant and antiviral activity of the obtained benzothiazoles were studied.

Keywords: 2-[5-aryl-6-methyl-3-aryl/getaryl-5,6-dihydro-4H-[1,2,4,5]tetrazine-1-yl]-benzothiazoles, dihydrotetrazines, cyclic voltammetry, electrochemical properties, antioxidant activity, antiviral activity, Coxsackie B3