

СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ N,7-ДИАРИЛ-5-МЕТИЛ-4,7-ДИГИДРОТЕТРАЗОЛО[1,5-а]ПИРИМИДИН-6- КАРБОКСАМИДОВ

Пермская государственная фармацевтическая академия

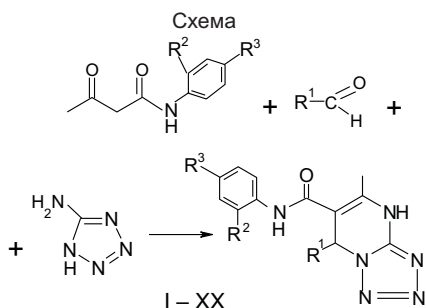
Трехкомпонентной реакцией ацетоацетанилидов со смесью ароматического альдегида и 5-аминотетразола были синтезированы N,7-диарил-5-метил-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамиды. Строение соединений установлено методами ИК, ^1H ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии, изучена противомикробная активность полученных соединений.

Ключевые слова: N,7-диарил-5-метил-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамиды, синтез, противомикробная активность.

Ранее было показано, что взаимодействие N-арил-амидов ацетоуксусной кислоты с ароматическими альдегидами в присутствии пиперидина приводит к образованию N,N'-диарил-2-арил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов, которые обладают противомикробной активностью [1].

С целью получения новых конденсированных гетероциклических соединений и изучения их противомикробной активности нами была исследована трехкомпонентная реакция ацетоацетанилида и его производных (2-метилацетоацетанилида, 2,4-диметилацетоацетанилида, 4-хлорацетоацетанилида, о-ацетоацетанилида) со смесью ароматического альдегида и 5-аминотетразола.

Установлено, что реакция протекает при выдерживании реагентов при температуре 120 – 150 °С в течение 10 – 15 мин с образованием N,7-диарил-5-метил-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамидов [I – XX] (схема).



I – V: $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$ (I), $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (II), $2\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (III), $3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (IV), $2\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (V), $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$; VI – X: $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$ (VI), $4\text{-HOCC}_6\text{H}_4$ (VII), $4\text{-FC}_6\text{H}_4$ (VIII), $2\text{-FC}_6\text{H}_4$ (IX), $2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (X), $\text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{H}$; XI – XIV: $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$ (XI), $4\text{-FC}_6\text{H}_4$ (XII), $2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (XIII), $2\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (XIV), $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{CH}_3$; XV – XVII: $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$ (XV), $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (XVI), $4\text{-HOCC}_6\text{H}_4$ (XVII), $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Cl}$; XVIII – XX: $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$ (XVIII), $4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (XIX), $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (XX), $\text{R}^2 = \text{OCH}_3$, $\text{R}^3 = \text{H}$.

Соединения I – XX (табл. 1) представляют собой бесцветные кристаллические вещества, растворимые в хлороформе, ДМФА, ДМСО, при нагревании — в спирте, нерастворимые в воде.

В ИК спектрах соединений I – XX наблюдаются полосы, обусловленные валентными колебаниями амидных и NH-групп в областях 1660 – 1680 и 3150 – 3200 cm^{-1} соответственно, группы OH в области 3190 – 3210 (VII, XVII), а также полоса $\text{C}=\text{C}$ в области 1600 – 1620 cm^{-1} .

В спектрах ЯМР ^1H полученных соединений кроме сигналов ароматических протонов и связанных с ароматическим кольцом групп наблюдается синглет протонов группы CH_3 в области 1,73 – 2,26 м. д., синглет протона группы CH в области 6,62 – 6,97 м. д., 2 синглета протонов групп NH в области 8,84 – 9,93 м. д. и 10,46 – 10,84 м. д. (табл. 2).

В масс-спектре соединения VII присутствуют пики фрагментных ионов с m/z 228 $[\text{M}-\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NHCO}]^+$, m/z 120 $[\text{M}-\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}]^+$, $[\text{Ph}]^+$ (m/z 77), подтверждающие данную структуру.

Т а б л и ц а 1

Константы, выходы соединений I – XX

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула
I	42	227 – 229	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}$
II	64	248 – 250	$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_6\text{O}$
III	59	233 – 235	$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}_3$
IV	62	265 – 267	$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}_3$
V	36	202 – 204	$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_6\text{O}$
VI	58	238 – 240	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}$
VII	55	277 – 280	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2$
VIII	30	244 – 246	$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_6\text{O}$
IX	37	248 – 250	$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_6\text{O}$
X	42	238 – 240	$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}$
XI	59	264 – 266	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}$
XII	53	261 – 263	$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_6\text{O}$
XIII	44	253 – 255	$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}$
XIV	40	236 – 238	$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}$
XV	41	247 – 249	$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_6\text{O}$
XVI	52	271 – 273	$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClN}_7\text{O}_3$
XVII	55	278 – 280	$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_6\text{O}_2$
XVIII	49	252 – 254	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2$
XIX	44	225 – 227	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_3$
XX	55	254 – 256	$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_6\text{O}_2$

Спектральные характеристики соединений I – XX

Соединение	ИК спектр, ν, см ⁻¹	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м.д.
I	3150 (NH) 1660 (CON) 1600 (C=C)	2,19 (с, 3H, CH ₃), 6,78 (с, 1H, CH), 6,85 – 7,44 (м, 10H, 2C ₆ H ₅), 9,70 (с, 1H, N ⁴ H), 10,59 (с, 1H, NH)
II	3200 (NH) 1680 (CON) 1620 (C=C)	2,19 (с, 3H, CH ₃), 6,79 (с, 1H, CH), 7,17 – 7,48 (м, 9H, C ₆ H ₅ , ClC ₆ H ₄), 9,83 (с, 1H, N ⁴ H), 10,63 (с, 1H, NH)
III	3200 (NH) 1670 (CON) 1600 (C=C)	2,20 (с, 3H, CH ₃), 6,93 (с, 1H, CH), 6,99 – 7,82 (м, 9H, C ₆ H ₅ , NO ₂ C ₆ H ₄), 9,78 (с, 1H, N ⁴ H), 10,79 (с, 1H, NH)
IV	3200 (NH) 1680 (CON) 1600 (C=C)	2,22 (с, 3H, CH ₃), 6,85 (с, 1H, CH), 6,93 – 8,11 (м, 9H, C ₆ H ₅ , NO ₂ C ₆ H ₄), 9,76 (с, 1H, N ⁴ H), 10,76 (с, 1H, NH)
V	3150 (NH) 1680 (CON) 1610 (C=C)	2,18 (с, 3H, CH ₃), 6,85 (с, 1H, CH), 6,92 – 7,47 (м, 9H, C ₆ H ₅ , ClC ₆ H ₄), 9,76 (с, 1H, N ⁴ H), 10,67 (с, 1H, NH)
VI	3200 (NH) 1670 (CON) 1620 (C=C)	1,80 (с, 3H, CH ₃), 2,19 (с, 3H, CH ₃ C ₆ H ₄), 6,74 (с, 1H, CH), 6,80 – 7,47 (м, 9H, C ₆ H ₅ , CH ₃ C ₆ H ₄), 9,22 (с, 1H, N ⁴ H), 10,55 (с, 1H, NH)
VII	3150 (NH) 1660 (CON) 1600 (C=C) 3190 (OH)	1,84 (с, 3H, CH ₃), 2,24 (с, 3H, CH ₃ C ₆ H ₄), 6,62 (с, 1H, CH), 6,64 – 7,15 (м, 8H, OHC ₆ H ₄ , CH ₃ C ₆ H ₄), 9,16 (с, 1H, OH), 9,43 (с, 1H, N ⁴ H), 10,46 (с, 1H, NH)
VIII	3150 (NH) 1680 (CON) 1620 (C=C)	2,18 (с, 3H, CH ₃), 2,24 (с, 3H, CH ₃ C ₆ H ₄), 6,62 (с, 1H, CH), 6,64 – 7,47 (м, 8H, FC ₆ H ₄ , CH ₃ C ₆ H ₄), 9,16 (с, 1H, N ⁴ H), 10,54 (с, 1H, NH)
IX	3200 (NH) 1680 (CON) 1600 (C=C)	1,82 (с, 3H, CH ₃), 2,24 (с, 3H, CH ₃ C ₆ H ₄), 6,96 (с, 1H, CH), 6,99 – 7,44 (м, 8H, FC ₆ H ₄ , CH ₃ C ₆ H ₄), 9,31 (с, 1H, N ⁴ H), 10,60 (с, 1H, NH)
X	3200 (NH) 1680 (CON) 1600 (C=C)	1,82 (с, 3H, CH ₃), 2,24 (с, 3H, CH ₃ C ₆ H ₄), 6,97 (с, 1H, CH), 7,00 – 7,58 (м, 7H, Cl ₂ C ₆ H ₃ , CH ₃ C ₆ H ₄), 9,31 (с, 1H, N ⁴ H), 10,68 (с, 1H, NH)
XI	3150 (NH) 1660 (CON) 1610 (C=C)	1,74 (с, 3H, CH ₃), 2,17 и 2,23 (с, 6H, (CH ₃) ₂ C ₆ H ₃), 6,72 (с, 1H, CH), 6,80 – 7,28 (м, 8H, C ₆ H ₅ , (CH ₃) ₂ C ₆ H ₃), 9,14 (с, 1H, N ⁴ H), 10,52 (с, 1H, NH)
XII	3200 (NH) 1670 (CON) 1620 (C=C)	1,75 (с, 3H, CH ₃), 2,18 и 2,44 (с, 6H, (CH ₃) ₂ C ₆ H ₃), 6,74 (с, 1H, CH), 6,80 – 7,43 (м, 7H, FC ₆ H ₄ , (CH ₃) ₂ C ₆ H ₃), 9,15 (с, 1H, N ⁴ H), 10,56 (с, 1H, NH)
XIII	3150 (NH) 1660 (CON) 1610 (C=C)	1,75 (с, 3H, CH ₃), 2,18 и 2,21 (с, 6H, (CH ₃) ₂ C ₆ H ₃), 6,80 (с, 1H, CH), 6,85 – 7,57 (м, 6H, Cl ₂ C ₆ H ₃ , (CH ₃) ₂ C ₆ H ₃), 9,23 (с, 1H, N ⁴ H), 10,65 (с, 1H, NH)
XIV	3200 (NH) 1660 (CON) 1620 (C=C)	1,73 (с, 3H, CH ₃), 2,18 и 2,22 (с, 6H, (CH ₃) ₂ C ₆ H ₃), 6,79 (с, 1H, CH), 6,85 – 7,85 (м, 7H, ClC ₆ H ₄ , (CH ₃) ₂ C ₆ H ₃), 9,21 (с, 1H, N ⁴ H), 10,60 (с, 1H, NH)
XV	3200 (NH) 1680 (CON) 1600 (C=C)	2,19 (с, 3H, CH ₃), 6,79 (с, 1H, CH), 7,17 – 7,49 (м, 9H, ClC ₆ H ₄ , C ₆ H ₅), 9,83 (с, 1H, N ⁴ H), 10,63 (с, 1H, NH)
XVI	3200 (NH) 1670 (CON) 1600 (C=C)	2,22 (с, 3H, CH ₃), 6,96 (с, 1H, CH), 7,17 – 8,16 (м, 8H, ClC ₆ H ₄ , NO ₂ C ₆ H ₄), 9,89 (с, 1H, N ⁴ H), 10,81 (с, 1H, NH)
XVII	3160 (NH) 1660 (CON) 1600 (C=C) 3210 (OH)	2,18 (с, 3H, CH ₃), 6,59 (с, 1H, CH), 6,67 – 7,49 (м, 8H, ClC ₆ H ₄ , OHC ₆ H ₄), 9,42 (с, 1H, OH), 9,93 (с, 1H, N ⁴ H), 10,84 (с, 1H, NH)
XVIII	3180 (NH) 1680 (CON) 1620 (C=C)	2,25 (с, 3H, CH ₃), 3,82 (с, 3H, OCH ₃), 6,66 (с, 1H, CH), 6,69 – 7,49 (м, 9H, CH ₃ OC ₆ H ₄ , C ₆ H ₅), 8,84 (с, 1H, N ⁴ H), 10,60 (с, 1H, NH)
XIX	3200 (NH) 1660 (CON) 1610 (C=C)	2,25 (с, 3H, CH ₃), 3,69 (с, 6H, 2CH ₃ O), 6,71 (с, 1H, CH), 6,80 – 7,55 (м, 8H, CH ₃ OC ₆ H ₄ , CH ₃ OC ₆ H ₄), 8,77 (с, 1H, N ⁴ H), 10,56 (с, 1H, NH)
XX	3150 (NH) 1680 (CON) 1600 (C=C)	2,26 (с, 3H, CH ₃), 3,71 (с, 3H, CH ₃ O), 6,70 (с, 1H, CH), 6,69 – 7,49 (м, 8H, CH ₃ OC ₆ H ₄ , ClC ₆ H ₄), 8,89 (с, 1H, N ⁴ H), 10,65 (с, 1H, NH)

Противомикробная активность соединений I – XX

Соединение	Минимальная подавляющая концентрация, мкг/мл		Соединение	Минимальная подавляющая концентрация, мкг/мл	
	<i>St. aureus</i>	<i>E. coli</i>		<i>St. aureus</i>	<i>E. coli</i>
I	1000	1000	XII	1000	1000
II	1000	1000	XIII	1000	1000
III	500	500	XIV	1000	1000
IV	1000	1000	XV	1000	1000
V	500	500	XVI	500	500
VI	1000	1000	XVII	1000	500
VII	500	500	XVIII	1000	1000
VIII	500	500	XIX	1000	1000
IX	1000	1000	XX	1000	1000
X	250	250	Хлорамин Б	500	250
XI	500	1000			

Экспериментальная химическая часть

ИК спектры соединений сняты на спектрофотометре Specord M-80 в вазелиновом масле, спектры ^1H ЯМР — на приборе Bruker 500 (рабочая частота 500,13 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт — ТМС. Масс-спектр получен на приборе Finnigan MAT INCOS-50 с энергией ионизации 70 эВ.

N,7-Диарил-5-метил-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]-пиримидин-6-карбоксамиды (I – XX) (Общая методика). Смесь 0,01 моль ацетоацетанилида или производного, 0,01 моль ароматического альдегида и 0,01 моль 5-аминотетразола выдерживали при 120 – 150 °С в течение 10 – 15 мин до прекращения газовой выделения, после охлаждения остаток обрабатывали этанолом, отфильтровывали и перекристаллизовывали из спирта (табл. 1).

Экспериментальная биологическая часть

Противомикробную активность определяли методом последовательных разведений раствора исследуе-

мого соединения в мясопептонном бульоне и изучали активность по отношению к *St. aureus* и *E. coli*. Бактериальная нагрузка на 1 мл культуральной жидкости составила 250000 микробных клеток. Результаты опытов оценивали после 18 – 20 ч выдержки контрольных и опытных образцов в термостате при температуре 36 – 37 °С. За действующую дозу принимали минимальную подавляющую концентрацию (МПК) в мкг/мл, которая тормозит рост бактериальных культур.

Как следует из данных, приведенных в табл. 3, среди испытуемых веществ наибольшую противомикробную активность проявляют вещества, в структуру которых входит остаток 2-метилацетоацетанилида (VII, VIII, X) и 4-хлорацетоацетанилида (XVI, XVII).

ЛИТЕРАТУРА

1. В. Л. Гейн, Е. Б. Левандовская, Н. В. Носова и др., *Журн. орган. химии*, **43**, 1101 (2007).

Поступила 29.06.09

SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF N,7-DIARYL-5-METHYL-4,7-DIHYDROTETRAZOLO[1,5-a]PYRIMIDINE-6-CARBOXAMIDES

V. L. Gein, T. M. Zamaraeva, A. A. Kurbatova, E. V. Voronina, and M. I. Vakhrin

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614600 Russia

N,7-diaryl-5-methyl-4,7-dihydro-tetrazolo[1,5-a]pyrimidine-6-carboxamides were synthesized by three-component reaction of acetoacetanilides (2-methylacetoacetanilide, 2,4-dimethylacetoacetanilide, 4-chloroacetoacetanilide, o-acetoacetanilide) with a mixture of aromatic aldehyde and 5-aminotetrazole. The proposed structures are confirmed by IR, ^1H NMR spectroscopy and mass spectrometry. The synthesized compounds are characterized with respect to antimicrobial activity.

Key words: N,7-Diaryl-5-methyl-4,7-dihydro-tetrazolo[1,5-a]pyrimidine-6-carboxamides, synthesis, antimicrobial activity