

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ АЛКИЛ-7-АРИЛ-6-АРОИЛ-4,7-ДИГИДРОТЕТРАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИМИДИН-5-КАРБОКСИЛАТОВ

© 2020 г. В. Л. Гейн^а, Т. М. Замаева^а, А. А. Бобылева^а, М. В. Дмитриев^б

^аПермская государственная фармацевтическая академия, ул. Полевая 2, Пермь, 614990 Россия

^бПермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, 614990 Россия

*e-mail: geinvl48@mail.ru

Поступило в Редакцию 18 июня 2020 г.

После доработки 18 июня 2020 г.

Принято к печати 29 июня 2020 г.

Трехкомпонентной реакцией алкиловых эфиров ароилпировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и моногидрата 5-аминотетразола синтезированы новые алкил-7-арил-6-ароил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилаты. Изучена антибактериальная активность полученных соединений.

Ключевые слова: производные тетразоло[1,5-*a*]пиримидина, алкиловые эфиры ароилпировиноградных кислот, антибактериальная активность

DOI: 10.31857/S0044460X20110062

В медицинской практике широко применяются тетразолсодержащие β -лактамные антибиотики ряда цефалоспорины, такие как цефобид, цефметазол, цефоперазон, цефазолин, ингибирующие биосинтез клеточной стенки бактерий. Соединения, содержащие пиримидиновый цикл, используются как противопротозойные средства (хлоридин, пириметамин) и антибактериальные препараты (триметоприм), механизм действия которых связан с угнетением дигидрофолатредуктазы в процессе синтеза тетрагидрофолиевой кислоты (предшественника пуринов и пиримидинов) [1–4]. С этой точки зрения целесообразен поиск новых веществ с антибактериальной активностью среди конденсированных гетероциклических систем, содержащих тетразольный цикл, аннелированный с пиримидиновым кольцом.

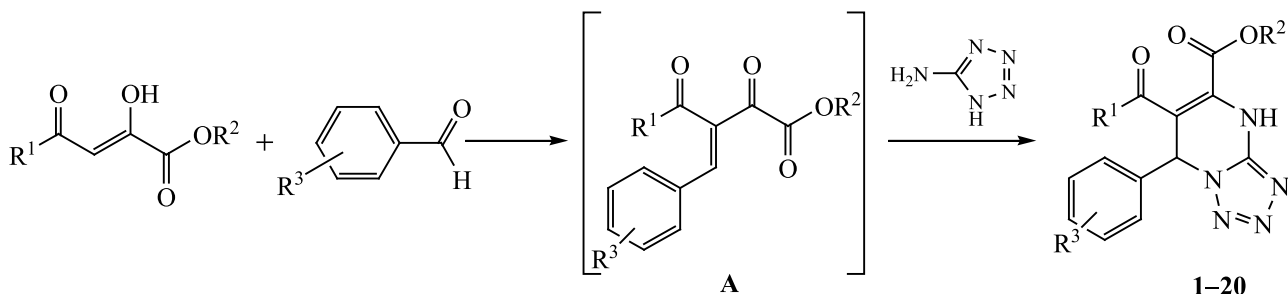
С целью получения новых производных тетразолопиримидина, установления их пространственного строения и изучения их антибактериальной активности нами по известной методике [5–8] было осуществлено взаимодействие алкиловых эфиров ароилпировиноградных кислот со смесью

ароматического альдегида и моногидрата 5-аминотетразола и получены ранее неописанные алкил-7-арил-6-ароил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилаты **1–20** (схема 1). Реакцию проводили при выдерживании эквимольной смеси соответствующего алкилпировата, замещенного бензальдегида и моногидрата 5-аминотетразола при 120–150°C. Выход целевых соединений **1–20** составил 59–94%.

Соединения **1–20** представляют собой бесцветные кристаллические вещества, легко растворимые в ДМФА, ДМСО, при нагревании – в уксусной кислоте, этиловом спирте, диоксане, нерастворимые в воде. Строение полученных соединений доказано с помощью методов ИК и ЯМР спектроскопии, а также данными рентгеноструктурного анализа на примере метил-6-(4-метоксибензоил)-7-(2-фторфенил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилата **6**.

В ИК спектрах соединений **1–20** наблюдаются полосы, обусловленные валентными колебаниями кетонной (1630–1670 см^{–1}) и сложноэфирной (1720–1760 см^{–1}) групп, а также связи N–H (3100–

Схема 1.



$R^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**1–6**), $4\text{-EtOC}_6\text{H}_4$ (**7–13**), $4\text{-HOC}_6\text{H}_4$ (**14, 15**), $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**16–20**); $R^2 = \text{Me}$ (**1–18**), Et (**19–20**); $R^3 = 3\text{-MeO}$ (**1**), 4-MeO (**2**), 2-MeO (**3, 14, 16**), 3-OH (**4**), 4-Cl (**5, 15**), 2-F (**6**), 3-MeO-4-HO (**7**), $2,4\text{-(MeO)}_2$ (**8, 19**), 2-Cl (**9**), 4-NO_2 (**10**), 3-NO_2 (**11**), 4-OH (**12**), 4-F (**13**), $3,4\text{-(MeO)}_2$ (**17**), $2,5\text{-(MeO)}_2$ (**18**), 4-Me (**20**).

3300 cm^{-1}). В спектрах ЯМР ^1H алкил-7-арил-6-арил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилатов, кроме сигналов ароматических протонов и связанных с ними групп, наблюдаются сигналы протонов CH_3OCO (3.18–3.35 м. д., **1–18**), $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ (0.90–0.93 м. д.), $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHO}$ (3.73–3.78 м. д.) и $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHO}$ (3.84–3.86 м. д., **19–20**), H^7 (6.33–7.12 м. д.) и H^4 (10.95–11.50 м. д.).

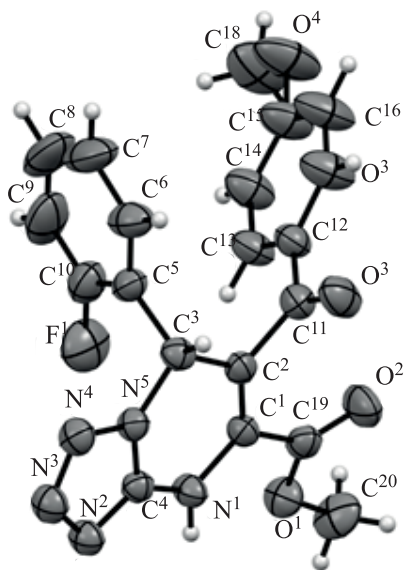
В масс-спектре соединения **3** присутствует пик молекулярного иона с m/z 421 $[M]^+$, а также пики фрагментных ионов с m/z 362 $[M - \text{COOCH}_3]^+$, 314 $[M - \text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4]^+$, 135 $[\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CO}]^+$. В масс-спектрах соединений **5** и **6** регистрируются пики молекулярных ионов с m/z 425 $[M]^+$ и m/z 409

$[M]^+$ соответственно, что подтверждает предполагаемую структуру.

Для установления пространственной структуры соединений **1–20** в кристаллическом состоянии медленной кристаллизацией из этанола были получены монокристаллы соединения **6**, пригодные для проведения рентгеноструктурного анализа. Полученные результаты PCA находятся в полном согласии с предложенной структурой соединения **6** (см. рисунок).

Соединение **6** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе *P*-1 триклинной сингонии в виде сольвата с этанолом. Ввиду сложности локализации разупорядоченных молекул растворителя при уточнении структуры использована процедура SQUEEZE в программе PLATON [9]. Элементарная ячейка содержит три кристаллографически независимых молекулы соединения **6** с близкой геометрией, на рисунке изображена одна из них. Одна из трех независимых молекул представлена в виде двух ротамеров: атом фтора разупорядочен по двум позициям с заселенностью минорной компоненты 0.164(4), для которой *o*-фторфенильный заместитель оказывается развернут на 180° . Тетразольные циклы плоские, пиримидиновые в незначительной степени отклоняются от плоской конформации в сторону конформации *искаженная ванна*. В кристалле молекулы связаны в димерные ассоциаты за счет внутримолекулярных водородных связей $\text{N-H}\cdots\text{N}$.

Антибактериальную активность полученных соединений **1–20** определяли по отношению к типовым штаммам *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P и *Escherichia coli* ATCC 25922. Согласно



Общий вид молекулы соединения **6** в кристалле в представлении тепловыми эллипсоидами 50%-ной вероятности.

Антибактериальная активность соединений 1–20

Соединение	Минимальная подавляющая концентрация, мкг/мл	
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538-P	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922
1	1000	1000
2	1000	1000
3	1000	1000
4	250	250
5	500	500
6	500	500
7	500	500
8	500	500
9	1000	1000
10	500	500
11	1000	1000
12	1000	1000
13	1000	1000
14	500	500
15	500	500
16	1000	1000
17	1000	1000
18	1000	1000
19	1000	1000
20	1000	1000
Диоксидин [14]	62.5–1000	3.9–62.5
Диоксидин ^a (1% раствор)	62.5	31.2

^a Данные МПК диоксидина (1%-ный раствор) получены экспериментально.

полученным данным, наиболее выраженную противомикробную активность к указанным штаммам проявило соединение **4** (МПК 250 мкг/мл, см. таблицу). Активность остальных полученных алкил-7-арил-6-ароил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]-пиримидин-5-карбоксилатов оказалась достаточно низкой (МПК 500–5000 мкг/мл).

Таким образом, получен ряд новых алкил-7-арил-6-ароил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]-пиримидин-5-карбоксилатов, среди которых обнаружено соединение, обладающее выраженной противомикробной активностью.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений записаны на спектрометре Specord M-80 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на спектрометре Bruker 500 (500.13 МГц) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры получены на приборе Ультра-ВЭЖХ-МС (колонок Waters Acquity UPLC BEN C18 1.7 мкм, подвижная фаза – ацетонитрил–вода, скорость потока – 0.6 мл/мин, детектор ESI MS Xevo TQD). Элементный анализ проведен на

приборе PerkinElmer 2400 и элементном анализаторе Euro EA 3028-НТ. Температуры плавления определены на приборе BUCHI M-565.

Для рентгеноструктурного анализа использован бесцветный кристалл соединения **6** размером 0.55×0.10×0.06 мм. Кристалл триклинный, пространственная группа *P*-1, *a* = 12.3418(18), *b* = 14.1020(18), *c* = 19.9910(17) Å, α = 106.280(9), β = 99.004(10), γ = 106.999(12)°, *V* = 3084.3(7) Å³, *Z* = 6. Набор экспериментальных отражений получен на дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором по стандартной методике (MoKα-излучение, 295(2) К, ω-сканирование, шаг сканирования 1°) [10]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [10]. Всего измерено 30427 отражений, из них независимых 14441, 8219 отражений с *I* > 2σ(*I*). Структура определена прямым методом по программе SHELXS-97 [11] и уточнена полноматричным МНК по *F*² в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программ SHELXL [12] и OLEX2 [13]. Атомы водорода групп NH локализованы из разностных синтезов электронной

плотности и уточнены независимо в изотропном приближении, остальные включены в уточнение в модели *наездника* в изотропном приближении с зависимыми тепловыми параметрами. Окончательные параметры уточнения: $R_1 = 0.0596$, $wR_2 = 0.1415$ [для отражений с $I > 2\sigma(I)$], R_1 0.1102, wR_2 0.1719 (для всех отражений), S 0.996. Результаты РСА зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных (CCDC 1504859) и могут быть запрошены по адресу www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Метил-6-(4-метоксибензоил)-7-(3-метоксифенил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилат (1). Смесь 0.01 моль метил-4-(4-метоксифенил)-2,4-диоксобутаноата, 0.01 моль 3-метоксибензальдегида и 0.01 моль 5-аминотетразола моногидрата выдерживали при 120–150°C до прекращения газовой выделения и затвердения реакционной смеси. После охлаждения остаток обрабатывали этанолом, отфильтровывали и перекристаллизовывали из уксусной кислоты. Выход 3.53 г (84%), т. пл. 190–192°C (AcOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1644 (CO), 1744 (CH₃OCO), 3150 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.31 с (3H, CH₃OCO), 3.62 с и 3.76 с (6H, CH₃OC₆H₄CO, CH₃OC₆H₄), 7.12 с (1H, C⁷H), 7.56 м (8H, CH₃OC₆H₄CO, CH₃OC₆H₄), 11.20 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 59.64, 60.15; H 4.45, 4.54; N 16.42, 16.93. C₂₁H₁₉N₅O₅. Вычислено, %: C 59.85; H 4.54; N 16.62.

Соединения **2–20** получали аналогично.

Метил-6-(4-метоксибензоил)-7-(4-метоксифенил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилат (2). Выход 3.83 г (91%), т. пл. 163–165°C (AcOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1632 (CO), 1756 (CH₃OCO), 3100 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.32 с (3H, CH₃OCO), 3.64 с и 3.76 с (6H, CH₃OC₆H₄CO, CH₃OC₆H₄), 6.71 с (1H, C⁷H), 7.53 м (8H, CH₃OC₆H₄CO, CH₃OC₆H₄), 11.20 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 59.58, 60.09; H 4.44, 4.66; N 16.45, 16.91. C₂₁H₁₉N₅O₅. Вычислено, %: C 59.85; H 4.54; N 16.62.

Метил-6-(4-метоксибензоил)-7-(2-метоксифенил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилат (3). Выход 3.92 г (93%), т. пл. 215–217°C (AcOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1660 (CO), 1749 (CH₃OCO), 3180 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.18 с (3H, CH₃OCO), 3.60 с и 3.74 с (6H,

CH₃OC₆H₄CO, CH₃OC₆H₄), 6.68 с (1H, C⁷H), 7.15 м (8H, CH₃OC₆H₄CO, CH₃OC₆H₄), 11.04 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 59.63, 60.13; H 4.42, 4.62; N 16.31, 16.90. C₂₁H₁₉N₅O₅. Вычислено, %: C 59.85; H 4.54; N 16.62.

Метил-7-(3-гидроксифенил)-6-(4-метоксибензоил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилат (4). Выход 3.83 г (94%), т. пл. 189–191°C (AcOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1648 (CO), 1752 (CH₃OCO), 3150 (NH), 3470 (OH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.30 с (3H, CH₃OCO), 3.75 с (3H, CH₃OC₆H₄CO), 6.33 с (1H, C⁷H), 6.79 м (8H, CH₃OC₆H₄CO, HOC₆H₄), 9.34 с (1H, OH), 11.04 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 58.78, 59.19; H 4.12, 4.31; N 16.99, 17.45. C₂₀H₁₇N₅O₅. Вычислено, %: C 58.97; H 4.21; N 17.19.

Метил-6-(4-метоксибензоил)-7-(4-хлорфенил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилат (5). Выход 3.45 г (81%), т. пл. 186–188°C (AcOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1650 (CO), 1750 (CH₃OCO), 3158 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.32 с (3H, CH₃OCO), 3.76 с (3H, CH₃OC₆H₄CO), 6.74 с (1H, C⁷H), 7.26 м (8H, CH₃OC₆H₄CO, ClC₆H₄), 11.30 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 56.14, 56.66; H 3.70, 3.91; N 16.18, 16.74. C₂₀H₁₆ClN₅O₄. Вычислено, %: C 56.41; H 3.79; N 16.45.

Метил-6-(4-метоксибензоил)-7-(2-фторфенил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилат (6). Выход 3.60 (88%), т. пл. 171–173°C (AcOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1652 (CO), 1748 (CH₃OCO), 3160 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.32 с (3H, CH₃OCO), 3.76 с (3H, CH₃OC₆H₄CO), 6.82 с (1H, C⁷H), 7.18 м (8H, CH₃OC₆H₄CO, FC₆H₄), 11.32 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 58.42, 58.92; H 3.84, 4.03; N 16.87, 17.40. C₂₀H₁₆FN₅O₄. Вычислено, %: C 58.68; H 3.94; N 17.11.

Метил-7-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-6-(4-этоксифензоил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилат (7). Выход 3.38 г (75%), т. пл. 200–202°C (AcOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1648 (CO), 1752 (CH₃OCO), 3180 (NH), 3450 (OH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.35 т (3H, CH₃CH₂O, $J = 6.5$ Гц), 3.30 с (3H, CH₃OCO), 3.56 с [3H, (CH₃O)HOC₆H₃], 4.05 к (2H, CH₃CH₂O, $J = 6.5$ Гц), 6.57 с (1H, C⁷H), 6.86 м [7H, C₂H₅OC₆H₄CO, (CH₃O)HOC₆H₃], 9.03 с (1H, OH), 11.13 уш. с (1H,

NH). Найдено, %: С 58.29, 58.67; Н 4.60, 4.77; N 15.30, 15.69. $C_{22}H_{21}N_5O_6$. Вычислено, %: С 58.53; Н 4.69; N 15.51.

Метил-6-(4-этоксibenzoил)-7-(2,4-диметоксифенил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат (8). Выход 2.93 г (63%), т. пл. 200–202°C (AcOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1670 (CO), 1745 (CH_3OCO), 3180 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.29 т (3H, $\underline{CH_3CH_2O}$, $J = 6.5$ Гц), 3.28 с (3H, CH_3OCO), 3.59 с и 3.63 с [6H, $(\underline{CH_3O})_2C_6H_3$], 4.04 к (2H, $\underline{CH_3CH_2O}$, $J = 6.5$ Гц), 6.36 с (1H, C^7H), 6.73 м [7H, $C_2H_5OC_6H_4CO$, $(CH_3O)_2C_6H_3$], 10.95 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 59.23, 59.54; Н 4.88, 5.09; N 14.84, 15.32. $C_{23}H_{23}N_5O_6$. Вычислено, %: С 59.35; Н 4.98; N 15.05.

Метил-7-(2-хлорфенил)-6-(4-этоксibenzoил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат (9). Выход 2.72 г (62%), т. пл. 203–205°C (AcOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1650 (CO), 1740 (CH_3OCO), 3200 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.30 т (3H, $\underline{CH_3CH_2O}$, $J = 6.5$ Гц), 3.32 с (3H, CH_3OCO), 4.06 к (2H, $\underline{CH_3CH_2O}$, $J = 6.5$ Гц), 6.88 с (1H, C^7H), 7.25 м (8H, $C_2H_5OC_6H_4CO$, ClC_6H_4), 11.50 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 57.17, 57.48; Н 4.02, 4.21; N 15.73, 16.09. $C_{21}H_{18}ClN_5O_4$. Вычислено, %: С 57.34; Н 4.12; N 15.92.

Метил-7-(4-нитрофенил)-6-(4-этоксibenzoил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат (10). Выход 2.75 г (61%), т. пл. 154–156°C (AcOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1660 (CO), 1745 (CH_3OCO), 3180 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.30 т (3H, $\underline{CH_3CH_2O}$, $J = 6.7$ Гц), 3.32 с (3H, CH_3OCO), 4.06 к (2H, $\underline{CH_3CH_2O}$, $J = 6.7$ Гц), 6.87 с (1H, C^7H), 7.58 м (8H, $C_2H_5OC_6H_4CO$, $O_2NC_6H_4$), 11.50 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 55.81, 56.29; Н 3.95, 4.14; N 18.42, 18.95. $C_{21}H_{18}N_6O_6$. Вычислено, %: С 56.00; Н 4.03; N 18.66.

Метил-7-(3-нитрофенил)-6-(4-этоксibenzoил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат (11). Выход 3.02 г (67%), т. пл. 206–208°C (AcOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1650 (CO), 1750 (CH_3OCO), 3180 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.30 т (3H, $\underline{CH_3CH_2O}$, $J = 6.5$ Гц), 3.32 с (3H, CH_3OCO), 4.05 к (2H, $\underline{CH_3CH_2O}$, $J = 6.5$ Гц), 6.85 с (1H, C^7H), 7.53 м (8H, $C_2H_5OC_6H_4CO$, $O_2NC_6H_4$), 11.40 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 55.77, 56.21; Н 3.94, 4.12; N 18.38, 18.91. $C_{21}H_{18}N_6O_6$. Вычислено, %: С 56.00; Н 4.03; N 18.66.

Метил-7-(4-гидроксifenil)-6-(4-этоксibenzoил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат (12). Выход 2.48 г (59%), т. пл. 208–210°C (AcOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1655 (CO), 1735 (CH_3OCO), 3240 (NH), 3480 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.36 т (3H, $\underline{CH_3CH_2O}$, $J = 6.7$ Гц), 3.31 с (3H, CH_3OCO), 4.05 к (2H, $\underline{CH_3CH_2O}$, $J = 6.7$ Гц), 6.61 с (1H, C^7H), 6.87 м (8H, $C_2H_5OC_6H_4CO$, $HO-C_6H_4$), 9.31 с (1H, OH), 11.15 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 59.55, 60.03; Н 4.48, 4.64; N 16.38, 16.89. $C_{21}H_{19}N_5O_5$. Вычислено, %: С 59.85; Н 4.54; N 16.62.

Метил-7-(4-фторфенил)-6-(4-этоксibenzoил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат (13). Выход 2.79 г (66%), т. пл. 200–202°C (AcOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1630 (CO), 1745 (CH_3OCO), 3180 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.31 т (3H, $\underline{CH_3CH_2O}$, $J = 6.5$ Гц), 3.33 с (3H, CH_3OCO), 4.06 к (2H, $\underline{CH_3CH_2O}$, $J = 6.5$ Гц), 6.79 с (1H, C^7H), 7.25 м (8H, $C_2H_5OC_6H_4CO$, FC_6H_4), 11.40 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 59.36, 59.86; Н 4.21, 4.39; N 16.28, 16.83. $C_{21}H_{18}FN_5O_4$. Вычислено, %: С 59.57; Н 4.29; N 16.54.

Метил-6-(4-гидроксibenzoил)-7-(2-метоксифенил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат (14). Выход 2.56 г (63%), т. пл. 228–230°C (AcOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1650 (CO), 1730 (CH_3OCO), 3280 (NH), 3460 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.31 с (3H, CH_3OCO), 3.56 с (3H, $\underline{CH_3OC_6H_4}$), 6.69 с (1H, C^7H), 7.52 м (8H, $HO-C_6H_4CO$, $CH_3OC_6H_4$), 9.34 с (1H, OH), 11.30 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 58.70, 59.25; Н 4.13, 4.32; N 16.89, 17.48. $C_{20}H_{17}N_5O_5$. Вычислено, %: С 58.97; Н 4.21; N 17.19.

Метил-6-(4-гидроксibenzoил)-7-(4-хлорфенил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат (15). Выход 2.68 г (65%), т. пл. 229–231°C (AcOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1640 (CO), 1720 (CH_3OCO), 3180 (NH), 3440 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.32 с (3H, CH_3OCO), 6.77 с (1H, C^7H), 7.42 м (8H, $HO-C_6H_4CO$, ClC_6H_4), 8.94 с (1H, OH), 11.20 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 55.26, 55.62; Н 3.36, 3.52; N 16.75, 17.28. $C_{19}H_{14}ClN_5O_4$. Вычислено, %: С 55.42; Н 3.43; N 17.01.

Метил-7-(2-метоксифенил)-6-(4-хлорбензоил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат (16). Выход 4.04 г (92%), т. пл. 220–222°C (AcOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1670 (CO),

1750 (CH_3OCO), 3180 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.33 с (3H, CH_3OCO), 3.64 с (3H, $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$), 6.72 с (1H, C^7H), 7.44 м (8H, ArH), 11.32 (с, 1H, NH). Найдено, %: C 56.11, 56.56; H 3.71, 3.89; N 16.24, 16.70. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{O}_4$. Вычислено, %: C 56.41; H 3.79; N 16.45.

Метил-7-(3,4-диметоксифенил)-6-(4-хлорбензоил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат (17). Выход 3.14 г (69%), т. пл. 195–197°C (AcOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1650 (CO), 1745 (CH_3OCO), 3300 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.35 с (3H, CH_3OCO), 3.60 с и 3.63с [6H, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_3$], 6.75 с (1H, C^7H), 7.43 м (7H, ArH), 11.30 с (1H, NH). $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_5$. Найдено, %: C 56.15, 56.36; H 4.20, 4.37; N 14.78, 15.01. Вычислено, %: C 55.33; H 3.98; N 15.36.

Метил-7-(2,5-диметоксифенил)-6-(4-хлорбензоил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат (18). Выход 3.41 г (75%), т. пл. 234–236°C (AcOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1648 (CO), 1746 (CH_3OCO), 3150 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.31 с (3H, CH_3OCO), 3.65 с и 3.68 с [6H, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_3$], 6.81 с (1H, C^7H), 7.50 м (7H, ArH), 11.39 с (1H, NH). $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_5$. Найдено, %: C 56.13, 56.39; H 4.22, 4.39; N 14.74, 15.03. Вычислено, %: C 55.33; H 3.98; N 15.36.

Этил-7-(2,4-диметоксифенил)-6-(4-хлорбензоил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат (19). Выход 3.24 г (69%), т. пл. 209–211°C (AcOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1656 (CO), 1740 ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OCO}$), 3120 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.90 м (3H, OCH_2CH_3), 3.58 с и 3.64 с [6H, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_3$], 3.78 м (1H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}_\text{H}\text{O}$, $J = 6.5$ Гц), 3.86 м (1H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}_\text{H}\text{O}$, $J = 6.5$ Гц), 6.76 с (1H, C^7H), 7.45 м [7H, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_3$, $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CO}$], 11.10 с (1H, NH). Найдено, %: C 56.01, 56.61; H 4.20, 4.36; N 14.72, 15.04. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_5$. Вычислено, %: C 56.24; H 4.29; N 14.90.

Этил-7-(4-метилфенил)-6-(4-хлорбензоил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат (20). Выход 3.05 г (72%), т. пл. 235–237°C (AcOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1656 (CO), 1740 ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OCO}$), 3120 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.93 м (3H, OCH_2CH_3), 2.16 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 3.73 м (1H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}_\text{H}\text{O}$, $J = 6.5$ Гц), 3.84 м (1H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}_\text{H}\text{O}$, $J = 6.5$ Гц), 6.72 с (1H, C^7H), 7.42 м (8H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CO}$), 11.26 с (1H, NH). Найдено, %: C 59.25, 59.65; H 4.20, 4.39; N 16.23, 16.79.

$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_3$. Вычислено, %: C 59.51; H 4.28; N 16.52.

Антибактериальную активность полученных соединений **1–20** определяли пробирочным методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде [15] по отношению к типовым штаммам *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Escherichia coli* ATCC 25922.

Исследуемое соединение массой 0.05 г растворяли в 5 мл диметилсульфоксида, получая основной раствор вещества в концентрации 10^4 мкг/мл. Данный раствор служил основой для рабочего раствора, имеющего концентрацию 2×10^3 мкг/мл, который последовательно разводили двукратно в жидкой питательной среде в ряду из 10 пробирок. Концентрация исследуемых соединений в первой пробирке ряда разведений в питательной среде составляла 1000.0 мкг/мл. Для определения антибактериальной активности использовали бульон Хоттингера (Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболенск), типовые суточные культуры, выращенные на питательном агаре (ГРМ-агар, Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболенск). Концентрация микробных клеток в опыте составляла 2.5×10^5 КОЕ/мл. В качестве положительного контроля использовали питательную среду с внесенной исследуемой культурой. В качестве отрицательного контроля использовали интактную питательную среду. Посевы инкубировали в термостате при температуре $37 \pm 2^\circ\text{C}$. Оценку роста бактерий проводили визуально через 20–24 ч инкубирования. В качестве значения МПК (минимальной подавляющей концентрации) принимали концентрацию соединения в последней прозрачной пробирке серии разведения. Антибактериальный эффект соединений сравнивали с действием диоксида (1%-ный раствор, ОАО «Новосибхимфарм»).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Машковский М.Д. // Лекарственные средства. М.: Новая волна. Издатель Умеренков, 2010. С. 785, 780, 788.

2. Фармакология / Под ред. Р.Н. Аляутдина. М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2016. 1104 с.
3. Фармакология / Под ред. Д.А. Харкевича. М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2017. 760 с.
4. Клиническая фармакология / Под ред. В.Г. Кукеса, Д.А. Сычева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 1024 с.
5. Гейн В.Л., Гейн Л.Ф., Цыплякова Е.П., Розова Е.А. // ЖОрХ. 2003. Т. 39. Вып. 5. С. 797; Gein V.L., Gein L.F., Tsyplyakova E.P., Rozova E.A. // Russ. Org. Chem. 2003. Vol. 39. N 5. P. 753. doi 10.1023/A:1026002522354
6. Гейн В.Л., Гейн Л.Ф., Цыплякова Е.П., Панова О.С. // ЖОрХ. 2007. Т. 43. Вып. 9. С. 1386; Gein V.L., Gein L.F., Tsyplyakova E.P., Panova O.S. // Russ. Org. Chem. 2007. Vol. 43. N 9. P. 1382. doi 10.1134/S1070428007090205
7. Гейн В.Л., Мишунин В.В., Цыплякова Е.П., Вахрин М.И., Слепыхин П.А. // ЖОрХ. 2011. Т. 47. Вып. 7. С. 1060; Gein V.L., Mishunin V.V., Tsyplyakova E.P., Vakhnin M.I., Slepukhin P.A. // Russ. J. Org. Chem. 2011. Vol. 47. N 7. P. 1077. doi 10.1134/S1070428011070189
8. Гейн В.Л., Замараева Т.М., Панова О.С., Белоногова В.Д. // ЖОХ. 2015. Т. 85. Вып. 10. С. 1667; Gein V.L., Zamaraeva T.M., Panova O.S., Belonogova V.D. // Russ. J. Gen. Chem. 2015. Vol. 85. N 10. P. 2299. doi 10.1134/S107036321510014X
9. Spek A.L. // J. Appl. Cryst. 2003. Vol. 36. P. 7. doi 10.1107/S0021889802022112
10. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171 .NET).
11. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (A). 2008. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
12. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S205322961402421
13. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. // J. Appl. Cryst. 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726
14. Падейская Е.Н. // Инфекции и антимикробная терапия. 2001. Т. 3. № 5.
15. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А.Н. Миронова, Н.Д. Бунятян, А.Н. Васильева, О.Л. Верстаковой, М.В. Журавлевой, В.К. Лепахина, Н.В. Коробова, В.А. Меркулова, С.Н. Орехова, И.В. Сакаевой, Д.Б. Утешева, А.Н. Яворского. М.: Гриф и К. 2012, Ч. 1. 944 с.

Synthesis, Structure and Antibacterial Activity of Alkyl 6-Aroyl-7-aryl-4,7-dihydropyrimidin-5-carboxylates

V. L. Gein^{a,*}, T. M. Zamaraeva^a, A. A. Bobyleva^a, and M. V. Dmitriev^b

^a Perm Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia

^b Perm State National Research University, Perm, 614990 Russia

*e-mail: geinvl48@mail.ru

Received June 18, 2020; revised June 18, 2020; accepted June 29, 2020

A series of new alkyl 6-aryl-7-aryl-4,7-dihydropyrimidin-5-carboxylates was obtained through the three-component reaction of alkyl esters aroylpyruvic acids with a mixture of aromatic aldehyde and 5-aminotetrazole. All the synthesized compounds were tested for antibacterial activity.

Keywords: dihydropyrimidin-5-carboxylates, aroylpyruvic acids alkyl esters, antibacterial activity