

В. Л. Гейн, О. С. Панова, Е. П. Цыплякова, Э. В. Воронина

СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ 8-МЕТИЛ-9-АРИЛ- И 8,9-ДИАРИЛ-4,9-ДИГИДРОТЕТРАЗОЛО[1',5':1,2]ПИРИМИДИНО[4,5-d]ПИРАЗИН-5-ОНОВ

ГОУ ВПО Росздздра, Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь, Россия, E-mail: gein148@mail.ru

Реакцией метил 6-ацил-7-арил-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилатов с гидразингидратом синтезированы 8-метил-9-арил- и 8,9-диарил-4,9-дигидротетразоло[1',5':1,2]пиримидино[4,5-d]пиразин-5-оны (I – XXX). Установлено, что соединения I – XXX проявляют умеренную противомикробную активность.

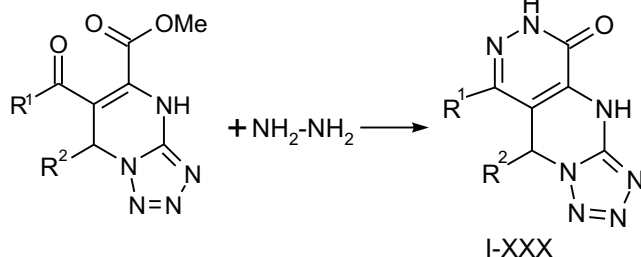
Ключевые слова: синтез, производные тетразола, противомикробная активность.

Известно, что в ряду тетразолов найдены высокоэффективные противовирусные препараты [1]. Значительные результаты получены в синтезе тетразолсодержащих β -лактамных антибиотиков ряда цефалоспорина [2 – 5].

Получены 3-тетразольные аналоги азидотимидина (AZT), для которых прогнозируется активность по отношению к вирусу СПИД [6]. Описаны С-гликозилтетразолы — потенциальные ингибиторы дегидрокина-синтетазы *E.coli* [7].

В продолжение поиска новых биологически активных соединений среди моно- и бициклических производных тетразола [8] было изучено взаимодействие полученных ранее метил-6-ацил-7-арил-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилатов [9] с гидразингидратом. Обнаружено, что реакция протекает при выдерживании исходных компонентов при 170 – 180 °С в течение 15 – 20 мин с образованием 8-метил-9-арил- и 8,9-диарил-4,9-дигидротетразоло[1',5':1,2]пиримидино[4,5-d]пиразин-5-онов (I – XXX).

Схема 1



Значения R^1 и R^2 приведены в табл.1.

Полученные соединения I – XXX представляют собой бесцветные или окрашенные кристаллические вещества, легко растворимые в ДМСО, ДМФА, растворимые при нагревании в уксусной кислоте, нерастворимые в этаноле, воде.

В ИК-спектрах соединений I – XXX присутствуют полосы поглощения карбонильной группы при 1670 – 1690 см^{-1} , связи NH при 3080 – 3220 см^{-1} .

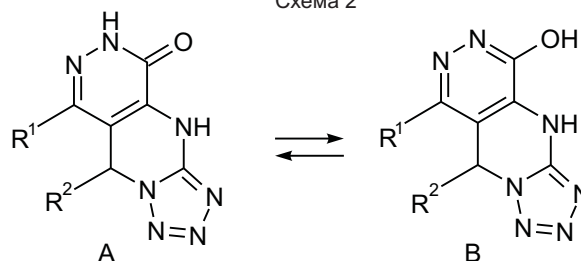
В спектрах ЯМР ^1H 8-метил-9-арил- и 8,9-диарил-4,9-дигидротетразоло[1',5':1,2]пиримидино[4,5-d]пиразин-5-онов (I – XXX) присутствуют синглет СН протона

в положении 9 гетероцикла при 6,59 – 7,11 м. д., группа линий ароматических протонов с центром при 6,50 – 7,40 м. д., синглет NH протона в положении 4 гетероцикла при 11,47 – 11,95 м. д., синглет NH протона в положении 6 гетероцикла при 12,94 – 13,39 м. д. (табл. 2).

В спектре ЯМР ^{13}C 8-(4-этоксифенил)-9-(4-бромфенил)-4,9-дигидротетразоло[1',5':1,2]пиримидино[4,5-d]пиразин-5-она (XXV) присутствуют химические сдвиги амидной группы при 158,72 м. д., СН в положении 9 гетероцикла при 63,15 м. д., группа линий ароматических сигналов при 131,35 – 114,22 м. д., сигнал $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ при 14,35 м. д. и сигнал $\text{CH}_3\text{CCH}_2\text{O}$ при 58,11 м. д.

Данные ИК, ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C спектров позволяют сделать вывод о существовании полученных соединений преимущественно в лактамной форме (А).

Схема 2



В масс-спектре 8,9-ди(4-фторфенил)-4,9-дигидротетразоло[1',5':1,2]пиримидино[4,5-d]пиразин-5-она (XXX) присутствуют пик молекулярного иона с m/z 379 $[\text{M}]^+$, пики фрагментных ионов с m/z 351 $[\text{M}-\text{CO}]^+$, 284 $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_4\text{F}]^+$, 256 $[\text{M}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4\text{F}]^+$, 77 $[\text{Ph}]^+$, подтверждающие данную структуру.

Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C получены на спектрометре Bruker DRX 500 (500,13 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт — ТМС. ИК-спектры синтезированных соединений записаны на спектрофотометре Spectord-80 в виде суспензии в вазелиновом масле. Масс-спектр получен на приборе Finnigan MAT, IN-COS=50 с энергией ионизирующего излучения 70 эВ.

Физико-химические характеристики соединений I – XXX

Соединение	Радикал		Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула
	R ¹	R ²			
I	CH ₃	C ₆ H ₅	83	↑325	C ₁₃ H ₁₁ N ₇ O
II	4-FC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	92	308 – 310	C ₁₈ H ₁₂ FN ₇ O
III	4-FC ₆ H ₄	2-CH ₃ OC ₆ H ₄	79	301 – 303	C ₁₉ H ₁₄ FN ₇ O ₂
IV	4-FC ₆ H ₄	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	80	307 – 308	C ₁₉ H ₁₄ FN ₇ O ₂
V	4-FC ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	90	310 – 312	C ₁₉ H ₁₄ FN ₇ O
VI	4-FC ₆ H ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄	90	↑300	C ₁₈ H ₁₁ FN ₈ O ₃
VII	4-FC ₆ H ₄	3-NO ₂ C ₆ H ₄	90	↑300	C ₁₈ H ₁₁ FN ₈ O ₃
VIII	4-FC ₆ H ₄	2-NO ₂ C ₆ H ₄	72	300 – 302	C ₁₈ H ₁₁ FN ₈ O ₃
IX	4-FC ₆ H ₄	4-C ₂ H ₅ C ₆ H ₄	69	↑300	C ₂₀ H ₁₆ FN ₇ O
X	4-FC ₆ H ₄	2-C ₄ H ₃ S	74	304 – 306	C ₁₆ H ₁₀ FN ₇ OS
XI	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	94	302 – 304	C ₁₉ H ₁₅ N ₇ O ₂
XII	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	79	304 – 306	C ₁₉ H ₁₄ ClN ₇ O ₂
XIII	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	82	↑300	C ₂₀ H ₁₇ N ₇ O ₃
XIV	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	3-NO ₂ C ₆ H ₄	81	↑300	C ₁₉ H ₁₄ N ₈ O ₄
XV	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	82	299 – 301	C ₁₈ H ₁₃ N ₇ O
XVI	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	4-HOC ₆ H ₄	78	292 – 294	C ₂₀ H ₁₇ N ₇ O ₃
XVII	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	3-FC ₆ H ₄	77	295 – 297	C ₂₀ H ₁₆ FN ₇ O ₂
XVIII	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	67	297 – 299	C ₂₀ H ₁₆ FN ₇ O ₂
XIX	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	2-CH ₃ OC ₆ H ₄	81	295 – 297	C ₂₁ H ₁₉ N ₇ O ₃
XX	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	2-ClC ₆ H ₄	84	282 – 284	C ₂₀ H ₁₆ ClN ₇ O ₂
XXI	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	2-FC ₆ H ₄	77	280 – 282	C ₂₀ H ₁₆ FN ₇ O ₂
XXII	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄	52	298 – 300	C ₂₀ H ₁₆ N ₈ O ₄
XXIII	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	3-(CH ₃ O)-4-(OH)C ₆ H ₃	52	294 – 296	C ₂₁ H ₁₉ N ₇ O ₄
XXIV	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	66	279 – 281	C ₂₀ H ₁₇ N ₅ O ₂
XXV	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	79	296 – 298	C ₂₀ H ₁₆ BrN ₇ O ₂
XXVI	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	76	292 – 294	C ₂₀ H ₁₆ ClN ₇ O ₂
XXVII	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	3-NO ₂ C ₆ H ₄	73	306 – 308	C ₂₀ H ₁₆ N ₈ O ₄
XXVIII	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	2,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₄	70	234 – 236	C ₂₂ H ₂₁ N ₇ O ₄
XXIX	4-HOC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	65	295 – 297	C ₁₈ H ₁₃ N ₇ O ₂
XXX	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	94	↑300	C ₁₈ H ₁₁ F ₂ N ₇ O

Таблица 2

Спектральные характеристики соединений I – XXX

Соединение	Спектр ИК, ν, см ⁻¹						Спектр ЯМР ¹ H, δ, м.д.	
	CO	NH	C ₍₉₎ H, с	Ar, м	N ₄ H, с	N ₆ H, с	Другие	
I	1670	3120	7,08	7,33	11,58	12,94		
II	1675	3150	7,06	7,09	11,86	13,39		
III	1670	3140	7,03	7,09	11,71	13,31	3,39 (3H, с, CH ₃ O)	
IV	1670	3180	6,85	7,05	11,84	13,38	3,51 (3H, с, CH ₃ O)	
V	1680	3150	6,82	7,06	11,72	13,29	2,13 (3H, с, CH ₃)	
VI	1675	3220	6,85	7,09	11,85	13,38		
VII	1680	3160	6,72	7,09	11,78	13,29		
VIII	1675	3160	6,85	7,09	11,85	13,39		
IX	1680	3160						
X	1675	3160	6,70	6,8	11,71	13,15		
XI	1676	3100	6,70	6,85	11,66	13,19	3,71 (3H, с, CH ₃ O)	
XII	1680	3210	7,00	7,09	11,90	13,39	3,77 (3H, с, CH ₃ O)	
XIII	1670	3180	6,59	6,80	11,61	13,16	3,59 (3H, с, CH ₃ O) 3,72 (3H, с, CH ₃ O)	
XIV	1675	3120	6,75	7,00	11,76	13,20	3,69 (3H, с, CH ₃ O)	
XV	1675	3160	6,87	7,05	11,69	13,24		
XVI	1670	3120	6,82	6,75	11,72	13,21	1,32 (3H, м, CH ₃) 4,05 (2H, м, CH ₂) 9,49 (1H, с, OH)	

Соединение	Спектр ИК, ν , cm^{-1}				Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.		
	CO	NH	$\text{C}_{(9)}\text{H}$, с	Ar, м	N_4H , с	N_6H , с	Другие
XVII	1670	3140	6,79	6,75	11,71	13,18	1,32 (3H, м, CH_3) 3,95 (2H, м, CH_2)
XVIII	1690	3180	6,92	6,90	11,71	13,31	1,32 (3H, м, CH_3) 4,05 (2H, м, CH_2)
XIX	1680	3150	7,08	6,85	11,64	13,21	1,34 (3H, м, CH_3) 3,41 (3H, с, CH_3O) 4,06 (2H, м, CH_2)
XX	1675	3080	6,90	7,05	11,87	13,25	1,32 (3H, м, CH_3) 4,03 (2H, м, CH_2)
XXI	1680	3120	6,91	7,05	11,85	13,35	1,32 (3H, м, CH_3) 4,02 (2H, м, CH_2)
XXII	1675	3220	7,11	7,40	11,95	13,39	1,32 (3H, м, CH_3) 4,02 (2H, м, CH_2)
XXIII	1680	3220	6,73	6,98	11,56	13,15	1,33 (3H, м, CH_3) 4,03 (2H, м, CH_2) 3,44 (3H, с, CH_3O) 8,97 (1H, с, OH)
XXIV	1670	3140	6,69	6,85	11,68	13,18	1,32 (3H, м, CH_3) 4,03 (2H, м, CH_2)
XXV	1675	3160	6,79	6,90	11,72	13,20	1,33 (3H, м, CH_3) 4,03 (2H, м, CH_2)
XXVI	1680	3210	6,78	6,90	11,65	13,18	1,33 (3H, м, CH_3) 4,04 (2H, м, CH_2)
XXVII	1675	3160	6,72	7,10	11,78	13,20	1,31 (3H, м, CH_3) 3,91 (2H, м, CH_2)
XXVIII	1680	3180	6,72	6,50	11,47	13,06	1,34 (3H, м, CH_3) 4,04 (2H, м, CH_2) 3,39 (3H, с, CH_3O) 3,61 (3H, с, CH_3O)
XXIX	1670	3180	6,83	6,90	11,82	13,32	9,63 (1H, с, OH)
XXX	1670	3140	6,81	7,15	11,83	13,39	

Таблица 3
Противомикробная активность соединений I – XXX

Соединение	МИК, мкг/мл	
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
I	1000	1000
II	1000	1000
III	1000	1000
IV	1000	1000
V	1000	1000
VI	1000	1000
VII	1000	1000
VIII	1000	1000
IX	1000	1000
X	500	500
XI	1000	1000
XII	1000	1000
XIII	1000	1000
XIV	1000	1000
XV	500	500
XVI	1000	1000
XVII	500	500
XVIII	1000	1000
XIX	500	500
XX	1000	1000
XXI	1000	1000
XXII	500	500
XXIII	> 1000	> 1000
XXIV	1000	1000
XXV	500	500
XXVI	1000	1000
XXIX	1000	1000
XXX	500	500
Диоксидин	62,5 – 1000	3,9 – 62,5
Хлорамин Б	500	250

8-Метил-9-арил- и 8,9-диарил-4,9-дигидротетразоло-[1',5':1,2]пиримидино[4,5-d]пиазин-5-онов (I – XXX).

Общая методика. Смесь 0,01 моль метил 6-ацил-7-арил-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилатов и 0,02 моль 98 % гидразингидрата выдерживали при 170 – 180 °С в течение 15 – 20 мин до прекращения выделения газа. После охлаждения добавляли этанол, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из уксусной кислоты.

Экспериментальная биологическая часть

Противомикробную активность определяли в отношении *St. aureus* и *E. coli* с использованием метода стандартных серийных разведений в мясопептонном бульоне [10]. Бактериальная нагрузка на 1 мл жидкости составляла 250000 микробных тел. Результаты опытов учитывали после 18 – 20 ч выдержки контрольных и опытных культур в термостате при 36 – 37 °С. За действующую дозу принимали минимальную ингибирующую концентрацию (МИК, мкг/мл), которая задерживает рост соответствующего тест-микроба. Препаратами сравнения служили диоксидин и хлорамин Б.

Установлено, что соединения I – XXX проявляют умеренную противомикробную активность (табл. 3).

ЛИТЕРАТУРА

1. G. D. Diana, D. Cutcliffe, D. L. Volkots, et al., *J. Med. Chem.*, **3240**, 36 (1993).
2. Д. Ланчини, Ф. Паренти, *Антибиотики*, Мир, Москва (1985).
3. W. Durckheimer, J. Blumbach, R. Lattrel, et al., *Angew. Chem.*, **183**, 97 (1985).
4. J. A. Weber and W. J. Wheller, in: *Chemistry and Biology of 3-Lactam Antibiotics V. I.*, Academic Press, New York, London (1982), p. 371.
5. В. В. Нагате, *Современные направления в органическом синтезе*, Х. Нодзаки, (ред.), Мир, Москва (1986), с. 117.

6. D. Habich, *Synthesis*, 358, (1992).
7. J. G. Buchanan, A. P. W. Clelland, T. Johnson, et al., *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 2593, (1992).
8. В. Л. Гейн, Л. Ф. Гейн, Е. П. Цыплякова, *Журн. орган. химии*, **39**, 797 (2003).
9. В. Л. Гейн, Л. Ф. Гейн, Е. П. Цыплякова, О. С. Панова, *Журн. орган. химии*, **43**, 1386 (2007).
10. Г.Н. Першин, *Методы экспериментальной химиотерапии*, Медицина, Москва (1971), сс. 109 – 117.

Постурила 08.07.08

SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF 8-METHYL-9-ARYL- AND 8,9-BISARYL-4,9-DIHYDROTETRAZOLO[1',5':1,2]-PYRIMIDINO[4,5-D]PYRAZIN-5-ONES

V. L. Gein*, O. S. Panova, E. P. Tsypliyakova, and E. V. Voronina

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

* e-mail: gein148@mail.ru

A series of 8-methyl-9-aryl- and 8,9-bisaryl-4,9-dihydro-tetrazolo[1',5':1,2]pyrimidino[4,5-d]pyrazin-5-ones (I – XXX) have been synthesized using reactions of methyl 6-acyl-4,7-dihydro-7-aryltetrazolo[1,5-a]pyrimidine-5-carboxylates with hydrazine hydrate. The structures of obtained compounds (I – XXX) were established using IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, and mass spectroscopy methods. The antimicrobial activity of the synthesized compounds was evaluated by the double serial dilution technique with respect to *St. aureus* and *E. coli*. The tested substances exhibited moderate antimicrobial activity.

Key words: synthesis, tetrazole derivatives, antimicrobial activity