

УДК 547.856

ТРЕХКОМПОНЕНТНАЯ РЕАКЦИЯ ДИМЕДОНА С АРОМАТИЧЕСКИМИ АЛЬДЕГИДАМИ И 5-АМИНОТЕТРАЗОЛОМ

© 2019 г. В. Л. Гейн^{а,*}, А. Н. Прудникова^а, А. А. Курбатова^а, М. В. Дмитриев^б,
В. В. Новикова^а, И. П. Рудакова^а, А. Л. Стариков^а

^а Пермская государственная фармацевтическая академия, ул. Полевая 2, Пермь, 614990 Россия
*e-mail: geinvl48@mail.ru

^б Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

Поступило в Редакцию 8 декабря 2018 г.

После доработки 8 декабря 2018 г.

Принято к печати 14 декабря 2018 г.

При сплавлении димедона со смесью ароматического альдегида и моногидрата 5-аминотетразола в зависимости от природы заместителя в альдегиде реакция приводит к образованию 9-арил-6,6-диметил-5,6,7,9-тетрагидротетразоло[5,1-*b*]хиназолин-8(4*H*)-онов или 9-арил-3,3,6,6-тетраметил-3,4,6,7-тетрагидро-2*H*-ксантен-1,8(5*H*,9*H*)-дионов. Изучена антимикробная, противогрибковая и анальгетическая активность ряда синтезированных соединений.

Ключевые слова: 9-арил-6,6-диметил-5,6,7,9-тетрагидротетразоло[5,1-*b*]хиназолин-8(4*H*)-оны, 9-арил-3,3,6,6-тетраметил-3,4,6,7-тетрагидро-2*H*-ксантен-1,8(5*H*,9*H*)-дионы, антимикробная активность, анальгетическая активность

DOI: 10.1134/S0044460X19050044

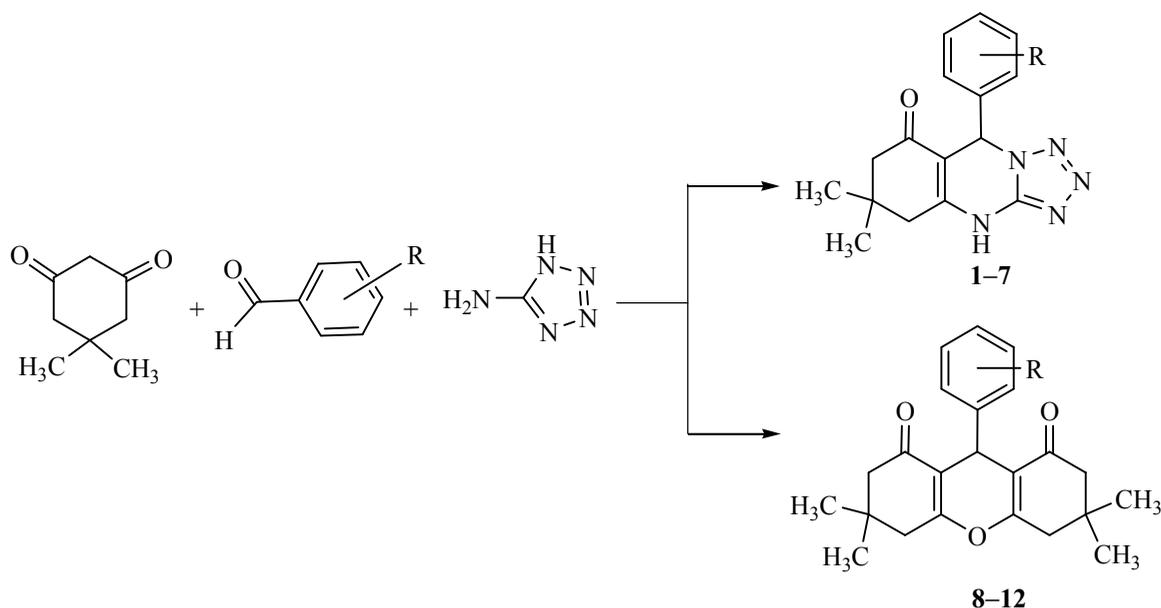
Многокомпонентные реакции являются перспективным направлением в области синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений, среди которых обнаружены вещества с выраженной биологической активностью [1]. Особое внимание привлекают производные хиназолина [2]. На данный момент в РФ зарегистрированы противоопухолевые препараты (Лапатиниб, Гефитиниб), антиагрегант (Анагрелид) и корректор уродинамики (Алфузозин), содержащие в структуре хиназолиновый цикл [3]. Введение в структуру тетразольного кольца представляет практический интерес в связи с возможностью дальнейшего поиска среди данного класса органических соединений эффективных и безопасных лекарственных средств. Согласно литературным данным, среди замещенных тетразолахиназолинонов обнаружены вещества с цитостатической [4], противомикробной [5], гипогликемической [6], противовирусной [7] активностью.

Известно, что 5-аминотетразол является 1,3-бинуклеофилом и поэтому широко используется в качестве строительного блока в много-

компонентных реакциях, в том числе и для построения конденсированных гетероциклических соединений ряда производных 4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидина и тетрагидротетразоло[5,1-*b*]хиназолин-8(4*H*)-она в модифицированной реакции Биджинелли [8–10].

Ранее нами было показано, что в условиях сплавления 5-аминотетразола с ароматическим альдегидом и циклическим 1,3-дикетоном в качестве единственного продукта реакции с высоким выходом образуются 9-арил-6,6-диметил-5,6,7,9-тетрагидротетразоло[5,1-*b*]хиназолин-8(4*H*)-оны [11]. В продолжении ранее начатых исследований целью данной работы являлось расширение ряда 9-арил-6,6-диметил-5,6,7,9-тетрагидротетразоло[5,1-*b*]хиназолин-8(4*H*)-онов и изучение их биологической активности. Однако в процессе исследования было обнаружено, что при сплавлении эквимольных количеств димедона со смесью моногидрата 5-аминотетразола и замещенного ароматического альдегида в отсутствие растворителя и катализатора при температуре 160–170°C в течение 5–10 мин образуются 9-арил-6,6-

Схема 1.



R = H (1), 4-CH₃ (2), 4-*t*-Bu (3), 2-CH₃O (4), 3,4-(CH₃O)₂ (5), 2,5-(CH₃O)₂ (6), 2-Cl (7), 4-CH₃O (8), 4-C₂H₅O (9), 4-Cl (10), 4-Br (11), 4-NO₂ (12).

диметил-5,6,7,9-тетрагидротетразоло-[5,1-*b*]хиназолин-8(4*H*)-оны **1–7** или 9-арил-3,3,6,6-тетраметил-3,4,6,7-тетрагидро-2*H*-ксантен-1,8(5*H*,8*H*)-дионы **8–12** (схема 1).

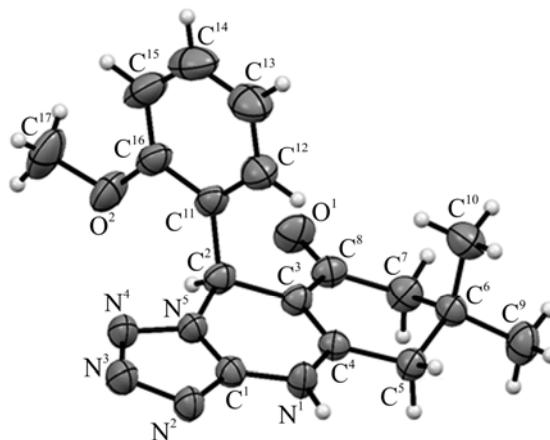
Синтезированные соединения **1–7** представляют собой белые или светло-желтые кристаллические вещества растворимые в диметилформамиде, диметилсульфоксиде, при нагревании – в этиловом спирте, уксусной кислоте, нерастворимые в воде.

В ИК спектрах веществ **1–7** присутствуют полосы поглощения валентных колебаний средней интенсивности карбонильной группы C=O в области 1649–1652 см⁻¹, а также полоса поглощения слабой интенсивности в области 3161–3174 см⁻¹ характерная для валентных колебаний связи N–H.

В спектрах ЯМР ¹H полученных соединений **1–7**, кроме сигналов протонов ароматического кольца и связанных с ним групп присутствуют сигналы протонов двух метильных групп в положении 6 цикла в виде синглетов при 0.95–1.03 и 0.99–1.07 м. д., два дублета протонов в положении 5 цикла при 2.05–2.14 и 2.21–2.25 м. д. с *J* = 16.0–16.2 Гц, два дублета протонов в положении 7 цикла при 2.49–2.59 и 2.57–2.62 м. д. с *J* = 17.1–17.2 Гц, синглет протона в положении 9 цикла при 6.54–6.89 м. д., уширенный синглет протона NH-группы при 11.28–11.62 м. д.

Характерным для масс-спектров соединений **2**, **6** и **7** является наличие интенсивных пиков молекулярных ионов с *m/z* 310, 356 и 330 соответственно.

Для подтверждения структуры и установления пространственного строения соединений ряда тетразоло[5,1-*b*]хиназолин-8(4*H*)-она медленной кристаллизацией из уксусной кислоты были получены монокристаллы соединения **4** и проведен их рентгеноструктурный анализ. Согласно данным РСА, соединение **4** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе триклинной сингонии (см. рисунок). Длины связей



Общий вид молекулы соединения **4** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50%-ной вероятности.

и валентные углы в молекуле принимают обычные для соответствующих атомов значения. Тетразольный цикл плоский в пределах 0.01 Å. Циклогексановый и пиримидиновый циклы принимают конформацию *sofa* с выходом атомов C⁶ и C² на 0.64 и 0.19 Å из плоскости остальных атомов соответствующих циклов. В кристалле молекулы связаны в centrosymmetric димеры за счет межмолекулярной водородной связи N¹–H¹...N² (1–*x*, 1–*y*, –*z*) с параметрами N¹–H¹ 0.87(2), H¹...N² 2.02(2), N¹...N² 2.879(3) Å, угол N¹H¹N² 169(2)°.

Соединения **8–12** являются бесцветными кристаллическими веществами, растворимыми в хлороформе, при нагревании – в этиловом спирте, нерастворимыми в воде.

В ИК спектрах соединений **8–12** присутствует полоса поглощения средней интенсивности валентных колебаний двух сопряженных с двойной связью кетогрупп (C=O) в области 1658–1662 см⁻¹.

Характерным для спектров ЯМР ¹H соединений **8–12** являются сигналы протонов четырех метильных групп в положениях 3 и 6 гетероцикла в виде синглетов при 0.90–0.92 и 1.03–1.05 м. д., два дублета протонов C⁴, C⁵ при 2.07–2.09 и 2.21–2.26 м. д. с *J* = 16.0–16.4 Гц, два дублета протонов C², C⁷ при 2.48–2.53 и 2.54–2.59 м. д. с *J* = 17.8–18.6 Гц, синглет протона в положении 9 цикла при 4.47–5.49 м. д., также группа сигналов протонов ароматического кольца.

В масс-спектре соединения **9** присутствует интенсивный пик молекулярного иона с *m/z* 430, а также пики соответствующих фрагментных ионов.

Для подтверждения строения соединений **8–12** было проведено рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения **8**, полученного медленной кристаллизацией из ацетонитрила. Результаты РСА подтвердили предполагаемую структуру [12].

Таким образом, установлено, что природа заместителей в ароматическом альдегиде оказывает влияние на направление протекания реакции. Так, в случае присутствия в *para*-положении электронодонорных заместителей, а также нитрогруппы реакция преимущественно протекает с образованием 3,3,6,6-тетраметил-9-арил-3,4,5,6,7,9-гексагидро-1*H*-ксантен-1,8(2*H*)-дионов **8–12**, а в случае наличия в *ortho*- или *ortho*- и *meta*-положениях электронодонорных заместителей в качестве единственного продукта реакции образуются

9-арил-6,6-диметил-5,6,7,9-тетрагидротетразоло-[5,1-*b*]хиназолин-8(4*H*)оны **1–7**.

В связи с опубликованными ранее данными о наличии биологической активности среди производных 1,8-диоксооктагидроксанта [13] представляло интерес определить антибактериальную и противогрибковую активность синтезированных 9-арил-3,3,6,6-тетраметил-3,4,6,7-тетрагидро-2*H*-ксантен-1,8(5*H*,8*H*)-дионов.

Для синтезированных соединений **1–12** была изучена антимикробная и противогрибковая активность *in vitro* в отношении к фармакопейным штаммам *S. aureus* 6538P ATCC, *E. coli* 25922 ATCC и *C. albicans* ATCC 885-653 методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде. В качестве препарата сравнения антимикробной активности использовали диоксидин, противогрибковой – флуконазол. Бактериальная нагрузка составляла 250000 микробных единиц в 1 мл раствора. Оценку роста бактерий и грибов проводили визуально. Для всех исследованных соединений определена минимальная подавляющая концентрация (МПК, мкг/мл). Обнаружено, что исследуемые соединения обладают низкой антибактериальной и противогрибковой активностью с МПК равной или превышающей 1000 мкг/мл.

Для синтезированного вещества **6** была определена анальгетическая активность методом «уксусных корчей» [14]. Результаты исследования показали, что в контрольных опытах у мышей в течение периода наблюдения количество корчей, вызванных введением 0.75% раствора уксусной кислоты, составляло 28.40±0.68. Использование препарата сравнения метамизола натрия в концентрации 50 мг/кг уменьшало данный показатель на 50% и составляло 14.00±0.50. При введении испытуемого соединения **6** в той же концентрации количество корчей у экспериментальных животных за тот же период времени наблюдения составляло 4.5±0.92, следовательно, количество «уксусных корчей» снижалось на 84.2%. Таким образом, соединение **6** обладает анальгетической активностью и превосходит по активности препарат сравнения метамизол натрия.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе Specord M-80 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H записаны на спектрометре Bruker AVANCE III HD 400 в ДМСО-

d_6 , внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на приборе Waters ACQUITY UPLC I-Class методом ультра-ВЭЖХ-МС (колонка Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, подвижные фазы – ацетонитрил–вода, скорость потока – 0.6 мл/мин, масс-детектор Xevo TQD). Элементный анализ проведен на приборе PerkinElmer 2400. Температура плавления измерена на приборе Melting Point M-565.

Рентгеноструктурный анализ соединения **4** выполнен на дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором по стандартной методике [MoK α -излучение, 295(2) К, ω -сканирование с шагом 1°]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [15]. Сингония кристалла триклинная, пространственная группа $P-1$, $a = 6.1721(13)$ Å, $b = 10.980(3)$ Å, $c = 12.634(2)$ Å, $\alpha = 97.732(17)^\circ$, $\beta = 97.939(17)^\circ$, $\gamma = 102.872(19)^\circ$, $V = 814.5(3)$ Å³, $Z = 2$. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [16] и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [17] с графическим интерфейсом OLEX2 [18]. Атом водорода группы NH уточнен независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных водородных атомов использована модель *наездника*. Окончательные параметры уточнения: $R_1 = 0.0634$, $wR_2 = 0.1418$ [для 2269 отражений с $I > 2\sigma(I)$], $R_1 = 0.1047$, $wR_2 = 0.1795$ (для всех 3739 независимых отражений), $S = 1.031$. Результаты PCA зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных (CCDC 1879919).

9-Фенил-6,6-диметил-5,6,7,9-тетрагидротетразоло[5,1-*b*]хиназолин-8(4H)-он (1). Смесь 0.01 моля димедона, 0.01 моля 2-хлорбензальдегида и 0.01 моля 5-аминотетразола моногидрата выдерживали при температуре 160–170°C в течение 5–10 мин до прекращения газовой выделенной и затвердевания реакционной смеси. Остаток охлаждали, обрабатывали этиловым спиртом, затем отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Выход 1.46 г (49.5%), т. пл. 293–295°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1649 (C=O), 3172 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.03 с и 0.99 с (6H, CH₃), 2.13 д (1H, C⁵H_AH_B, $J = 16.2$ Гц), 2.24 д (1H, C⁵H_AH_B, $J = 16.2$ Гц), 2.62 с (2H, C⁷H₂), 6.6 с (1H, C⁹H), 1.29 с (5H, C₆H₅), 11.62 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 65.22; H 5.56; N 23.87. C₁₆H₁₇N₅O. Вычислено, %: C 65.01; H 5.76; N 23.70. M 295.34.

Соединения **2–12** получали аналогично.

9-(4-Метилфенил)-6,6-диметил-5,6,7,9-тетрагидротетразоло[5,1-*b*]хиназолин-8(4H)-он (2). Выход 1.6 г (41%), т. пл. 271–272°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1649 (C=O), 3173 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.01 с и 1.07 с (6H, CH₃), 2.14 д (1H, C⁵H_AH_B, $J = 16.0$ Гц), 2.24 д (1H, C⁵H_AH_B, $J = 16.0$ Гц), 2.25 с (3H, C₆H₄), 2.61 с (2H, C⁷H₂), 6.56 с (1H, C⁹H), 7.13 д и 7.17 д (4H, C₆H₄, $J = 8.0$ Гц), 11.51 уш. с (1H, NH). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 310 (100) [$M + H$]⁺. Найдено, %: C 65.89; H 6.01; N 22.52. C₁₇H₁₉N₅O. Вычислено, %: C 65.95; H 6.15; N 22.63. M 309.36.

9-(4-*трет*-Бутилфенил)-6,6-диметил-5,6,7,9-тетрагидротетразоло[5,1-*b*]хиназолин-8(4H)-он (3). Выход 1.15 г (32.7%), т. пл. 294–296°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1649 (C=O), 3172 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.02 с и 1.06 с (6H, CH₃), 1.23 с [9H, C(C₆H₁₃)₃C₆H₄], 2.5 д (1H, C⁵H_AH_B, $J = 16.1$ Гц), 2.23 д (1H, C⁵H_AH_B, $J = 16.1$ Гц), 2.57 д (1H, C⁷H_AH_B, $J = 17.2$ Гц), 2.62 д (1H, C⁷H_AH_B, $J = 17.2$ Гц), 6.56 с (1H, C⁹H), 7.19 д и 7.33 д (4H, Ar), 11.46 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 68.36; H 7.01; N 19.73. C₂₀H₂₅N₅O. Вычислено, %: C 68.15; H 7.11; N 19.92. M 351.44.

9-(2-Метоксифенил)-6,6-диметил-5,6,7,9-тетрагидротетразоло[5,1-*b*]хиназолин-8(4H)-он (4). Выход 1.42 г (44%), т. пл. 170–172°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1649 (C=O), 3164 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 0.95 с и 1.05 с (6H, CH₃), 2.05 д (1H, C⁵H_AH_B, $J = 16.2$ Гц), 2.21 д (1H, C⁵H_AH_B, $J = 16.2$ Гц), 2.49 д (1H, C⁷H_AH_B, $J = 17.1$ Гц), 2.59 д (1H, C⁷H_AH_B, $J = 17.1$ Гц), 3.63 с (3H, C₆H₄O), 6.67 с (1H, C⁹H), 6.88 д (1H, C³_{Ar}H, $J = 6.0$ Гц), 6.92 т (1H, C⁴_{Ar}H, $J = 6.0$ Гц), 7.24 т (1H, C⁵_{Ar}H, $J = 6.0$ Гц), 7.35 д (1H, C⁶_{Ar}H, $J = 6.0$ Гц), 11.28 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 60.54; H 5.66; N 19.92. C₁₇H₁₉N₅O₂. Вычислено, %: C 60.79; H 5.91; N 19.71. M 325.36.

9-(3,4-Диметоксифенил)-6,6-диметил-5,6,7,9-тетрагидротетразоло[5,1-*b*]хиназолин-8(4H)-он (5). Выход 1.12 г (31.5%), т. пл. 244–246°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1652 (C=O), 3174 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.03 с и 1.06 с (6H, CH₃), 2.13 д (1H, C⁵H_AH_B, $J = 16.0$ Гц), 2.25 д (1H, C⁵H_AH_B, $J = 16.0$ Гц), 2.6 с (2H, C⁷H₂), 3.7 с (6H, CH₃O), 6.54 с (1H, C⁹H), 6.76 д (1H, C³_{Ar}H, $J = 11.6$ Гц), 6.88 д (1H, C⁶_{Ar}H, $J = 11.6$ Гц), 6.89 с (1H, C²_{Ar}H), 11.56 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 60.54; H 5.66; N 19.92. C₁₈H₂₁N₅O₃. Вычислено, %: C 60.79; H 5.91; N 19.71. M 355.39.

9-(2,5-Диметоксифенил)-6,6-диметил-5,6,7,9-тетрагидротетразоло[5,1-*b*]хиназолин-8(4*H*)-он (6). Выход 1.26 г (39%), т. пл. 270–272°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1652 (C=O), 3161 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.96 с и 1.06 с (6H, CH_3), 2.07 д (1H, $\text{C}^5\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, $J = 16.0$ Гц), 2.23 д (1H, $\text{C}^5\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, $J = 16.0$ Гц), 2.47 с (1H, $\text{C}^7\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 2.60 д (1H, $\text{C}^7\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, $J = 16.0$ Гц), 3.58 и 3.71 с (6H, CH_3O), 6.64 с (1H, C^9H), 6.82–6.96 м (3H, Ar), 11.42 уш. с (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 356 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 60.51; H 5.78; N 19.92. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3$. Вычислено, %: C 60.79; H 5.91; N 19.71. M 355.39

9-(2-Хлорфенил)-6,6-диметил-5,6,7,9-тетрагидротетразоло[5,1-*b*]хиназолин-8(4*H*)-он (7) Выход 2.26 г (68%), т. пл. 219–221°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1652 (C=O), 3174 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.02 с и 1.06 с (6H, CH_3), 2.11 д (1H, $\text{C}^5\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, $J = 16.2$ Гц), 2.21 д (1H, $\text{C}^5\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, $J = 16.2$ Гц), 2.59 с (2H, C^7H_2), 6.89 с (1H, C^9H), 7.29–7.42 м (4H, Ar), 11.55 уш. с (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 330 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 58.36; H 4.66; N 21.54. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{O}$. Вычислено, %: C 58.27; H 4.86; N 21.23. M 329.78.

9-(4-Метоксифенил)-3,3,6,6-тетраметил-3,4,6,7-тетрагидро-2*H*-ксантен-1,8(5*H*,9*H*)-дион (8). Выход 1.21 г (32%), т. пл. 242–244°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1675 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.92 с и 1.04 с (12H, CH_3), 2.08 д (2H, $\text{C}^4\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, $\text{C}^5\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, $J = 16.0$ Гц), 2.26 д (2H, $\text{C}^4\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, $\text{C}^5\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, $J = 16.0$ Гц), 2.53 с и 2.54 с (4H, C^2H_2 , C^7H_2), 3.69 с (3H, CH_3O), 4.48 с (1H, C^9H), 6.77 д и 7.07 д (4H, Ar). Найдено, %: C 75.99; H 4.51. $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_4$. Вычислено, %: C 75.76; H 4.42. M 380.48.

9-(4-Этоксифенил)-3,3,6,6-тетраметил-3,4,6,7-тетрагидро-2*H*-ксантен-1,8(5*H*,9*H*)-дион (9). Выход 2.56 г (64.8%), т. пл. 204–206°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1662 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.9 с и 1.03 с (12H, CH_3), 1.26 т (3H, OCH_2CH_3 , $J = 7.0$ Гц), 2.07 д (2H, $\text{C}^4\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, $\text{C}^5\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, $J = 16.4$ Гц), 2.24 д (2H, $\text{C}^4\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, $\text{C}^5\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, $J = 16.4$ Гц), 2.48 д (2H, $\text{C}^2\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, $\text{C}^7\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, $J = 18.6$ Гц), 2.54 д (2H, $\text{C}^2\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, $\text{C}^7\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, $J = 18.6$ Гц), 3.93 к (2H, OCH_2CH_3 , $J = 7.0$ Гц), 4.47 с (1H, C^9H), 6.73 д (2H, $\text{C}^6_{\text{Ar}}\text{H}$, $\text{C}^6_{\text{Ar}}\text{H}$, $J = 8.8$ Гц), 7.04 д (2H, $\text{C}^3_{\text{Ar}}\text{H}$, $\text{C}^5_{\text{Ar}}\text{H}$, $J = 8.8$ Гц). Найдено, %: C 76.31; H 7.72. $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_4$. Вычислено, %: C 76.05; H 7.61. M 394.50.

9-(4-Хлорфенил)-3,3,6,6-тетраметил-3,4,6,7-тетрагидро-2*H*-ксантен-1,8(5*H*,9*H*)-дион (10). Выход 1.7 г (45%), т. пл. 229–231°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1658 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.9 с и

1.03 с (12H, CH_3), 2.08 д (2H, $\text{C}^4\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, $\text{C}^5\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, $J = 16.4$ Гц), 2.25 д (2H, $\text{C}^4\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, $\text{C}^5\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, $J = 16.4$ Гц), 2.52 с и 2.54 с (4H, C^2H_2 , C^7H_2), 4.51 с (1H, C^9H), 7.17 д и 7.25 д (4H, Ar). Найдено, %: C 71.96; H 6.27. $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClO}_3$. Вычислено, %: C 71.71; H 6.49. M 384.90.

9-(4-Бромфенил)-3,3,6,6-тетраметил-3,4,6,7-тетрагидро-2*H*-ксантен-1,8(5*H*,9*H*)-дион (11). Выход 2.11 г (49.2%), т. пл. 233–235°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1656 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.9 с и 1.05 с (12H, CH_3), 2.09 с и 2.21 с (4H, C^4H_2 , C^5H_2), 2.51 с и 2.53 с (4H, C^2H_2 , C^7H_2), 5.49 с (1H, C^9H), 7.15–7.27 м (4H, Ar). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 430 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 64.51; H 5.66. $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{BrO}_3$. Вычислено, %: C 64.23; H 5.82. M 429.35.

9-(4-Нитрофенил)-3,3,6,6-тетраметил-3,4,6,7-тетрагидро-2*H*-ксантен-1,8(5*H*,9*H*)-дион (12). Выход 1.91 г (48.35%), т. пл. 221–223°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1662 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.9 с и 1.04 с (12H, CH_3), 2.09 д (2H, $\text{C}^4\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, $\text{C}^5\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, $J = 16.0$ Гц), 2.27 д (2H, $\text{C}^4\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, $\text{C}^5\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, $J = 16.0$ Гц), 2.53 д (2H, $\text{C}^2\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, $\text{C}^7\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, $J = 17.8$ Гц), 2.59 д (2H, $\text{C}^2\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, $\text{C}^7\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, $J = 17.8$ Гц), 4.64 с (1H, C^9H), 7.45 д (2H, $\text{C}^2_{\text{Ar}}\text{H}$, $\text{C}^6_{\text{Ar}}\text{H}$, $J = 8.8$ Гц), 8.08 д (2H, $\text{C}^3_{\text{Ar}}\text{H}$, $\text{C}^5_{\text{Ar}}\text{H}$, $J = 8.8$ Гц). Найдено, %: C 69.85; H 6.17; N 3.67. $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_5$. Вычислено, %: C 69.79; H 6.32; N 3.54. M 395.45.

Работа выполнена с соблюдением всех применимых международных, национальных и институциональных руководящих принципов по уходу и использованию животных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Slobbe P., Ruijter E., Orru R.V.A.* // Med. Chem. Commun. 2012. Vol. 3. P. 1189. doi 10.1039/c2md20089a
2. *Mphahlele M.J., Gildenhuis S., Parbhoo N.* // Molecules. 2017. Vol. 5. N 4. P. 1719. doi 10.4172/2161-0401.1000174
3. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2013. 1216 с.
4. *Mohamadi M., Hassankhani A., Ebrahimipour S.Y., Torkzadeh-Mahani M.* // Int. J. Biol. Macromol. 2017. Vol. 94. Pt A. P. 85. doi 10.1016/j.ijbiomac.2016.09.113

5. Antypenko O.M., Antypenko L.M., Kovalenko S.I., Katsev A.M., Achkasova O.M. // Arab. J. Chem. 2016. Vol. 9. N 6. P. 792. doi 10.1016/j.arabjc.2014.09.009
6. Suresh L., Onkara P., Kumar P.S.V., Pydisetty Y., Chandramouli V.P. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2016. Vol. 26. N 16. P. 4007. doi 10.1016/j.bmcl.2016.06.086
7. Bekhit A.A., El-Sayed O.A., Aboulmagd E., Park J.Y. // Eur. J. Med. Chem. 2004. Vol. 39. P. 249. doi 10.1016/j.ejmech.2003.12.005
8. Dolzhenko A.V. // Heterocycles. 2017. Vol. 94. N 10. P. 1819. doi 10.3987/REV-17-867
9. Kour P., Singh V.P., Khajuria B., Singh T., Kumar A. // Tetrahedron Lett. 2017. Vol. 58. P. 4179. doi 10.1016/j.tetlet.2017.09.052
10. Zeng L.Y., Cai C. // J. Comb. Chem. 2010. Vol. 12. P. 35. doi 10.1021/cc9000983
11. Гейн В.Л., Казанцева М.И., Замараева Т.М., Гейн Л.Ф., Слепухин П.А. // ЖОХ. 2015. Т. 85. Вып. 8. С. 1397; Gein V.L., Zamaraeva T.M., Kazantseva M.I., Gein L.F., Slepukhin P.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2015. Vol. 85. N 8. P. 1984. doi 10.1134/S1070363215080332
12. Odabaşoğlu M., Kaya M., Yıldırım Y., Büyükgüngör O. // Acta Cryst. (E). 2008. Vol. 64. P. o681. doi 10.1107/S160053680800603X
13. Gharib A., Fard L.V., Pesyan N.N., Roshani M. // Chem. J. 2015. Vol. 1. N 3. P. 58.
14. 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. Лепяхина, 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.
15. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171 .NET).
16. Sheldrick G.M. // Acta Cryst. (A). 2008. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
17. Sheldrick G.M. // Acta Cryst. (C). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053273314026370
18. 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

Three-Component Reaction of Dimedone with Aromatic Aldehydes and 5-Aminotetrazole

V. L. Gein^{a,*}, A. N. Prudnikova^a, A. A. Kurbatova^a, M. V. Dmitriev^b, V. V. Novikova^a,
I. P. Rudakova^a, and A. L. Starikov^a

^a Perm State Pharmaceutical Academy, ul. Polevaya 2, Perm, 614990 Russia
e-mail: geinvl@mail.ru

^b Perm State National Research University, Perm, Russia

Received December 8, 2018; revised December 8, 2018; accepted December 14, 2018

Reactions of dimedone with aromatic aldehyde and 5-aminotetrazole monohydrate proceeded with the formation of 9-aryl-6,6-dimethyl-5,6,7,9-tetrahydrotetrazolo[5,1-*b*]quinazolin-8(4*H*)-ones or 9-aryl-3,3,6,6-tetramethyl-3,4,6,7-tetrahydro-2*H*-xanthene-1,8(5*H*,9*H*)-diones depending on the nature of substituent in aromatic aldehyde. Antimicrobial, antifungal and analgesic activities of the synthesized compounds were studied.

Keywords: 9-aryl-6,6-dimethyl-5,6,7,9-tetrahydrotetrazolo[5,1-*b*]quinazolin-8(4*H*)-ones, 9-aryl-3,3,6,6-tetramethyl-9-aryl-3,4,6,7-tetrahydro-2*H*-xanthene-1,8(5*H*,9*H*)-diones, antimicrobial activity, analgesic activity