

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ, ПРОТИВОМИКРОБНАЯ И ПРОТИВОГРИБКОВАЯ АКТИВНОСТИ ДИАЦИЛГИДРАЗИНОВ ТИЕТАНИЛПИРИМИДИН-2,4(1H,3H)-ДИОнового РЯДА

С.А. Мещерякова

д. фарм.н., доцент, Башкирский государственный медицинский университет (г. Уфа)
E-mail: svetlanama@mail.ru

В.А. Катаев

д. фарм.н., доцент, Башкирский государственный медицинский университет (г. Уфа)

Д.А. Мунасипова

к.х.н., Башкирский государственный медицинский университет (г. Уфа)

А.В. Шумадалова

аспирант, Башкирский государственный медицинский университет (г. Уфа)

А.К. Булгаков

д.м.н., профессор, Башкирский государственный медицинский университет (г. Уфа)

Ацилированием тиетан- и тиетан-1,1-диоксидсодержащих 2-(6-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-1-ил)ацетогидразидов ангидридами и хлорангидридами карбоновых кислот синтезированы *N'*-ацильные производные. Установлены пространственные формы *N,N'*-диацилгидразинов методами NOESY и ROESY 2D ЯМР. Исследованы противомикробная и противогрибковая активности синтезированных соединений.

Ключевые слова: тиетан; тиетан-1,1-диоксид; пиримидин-2,4(1H,3H)-дион, ацетогидразид; *N,N'*-диацилгидразины, *E,Z*-изомерия, противомикробная и противогрибковая активности.

Проблема создания новых антибактериальных средств не теряет своей актуальности. Это связано с появлением новых инфекций, генетической трансформацией известных возбудителей, приводящей к возникновению резистентных штаммов микроорганизмов, а также необходимостью уменьшения побочных эффектов многих известных антибактериальных препаратов [1, 2]. Известно, что молекулы большинства антибактериальных веществ содержат в своей структуре серосодержащие, гидразидные фрагменты, обуславливающие противомикробную активность или влияющие на широту антибактериального действия препаратов [3]; среди тиетанилпроизводных пиримидин-2,4(1H,3H)-диона обнаружены соединения с выраженным противомикробным действием [4].

Ц е л ь р а б о т ы – синтез ацильных производных на основе 2-(6-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-1-ил)ацетогидразидов, содержащих тиетановый и тиетан-1,1-диоксидный цикл; изучение противомикробной и противогрибковой активности полученных соединений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на приборах: AMX-300 («Bruker», Германия) с рабочей частотой 300 МГц, Avence III («Bruker», Германия) с рабочей частотой 500 МГц. Спектры ЯМР ¹³C с подавлением по протонам записаны на приборе Avence III 500 («Bruker», Германия) с рабочей частотой 125,5 МГц.

Химические сдвиги в спектрах приведены относительно сигнала внутреннего стандарта тетраметилсилана или остаточных сигналов протонов растворителя – DMSO-*d*₆.

Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе HeKatech Euro-EA (Германия). Данные элементного анализа соответствуют вычисленным по молекулярным формулам значениям.

Температура плавления определена в капилляре на приборе ПТП-М. Тонкослойную хроматографию проводили на пластинах «Sorbfil» с использованием в качестве подвижной фазы этанола (А), смеси ацетон-ацетонитрил [объемное соотношение 1:1, (Б)].

Противомикробную и противогрибковую активности синтезированных соединений 3–11 определяли методами «диффузии в агаре» и десятикратных серийных разведений на мясопептонном бульоне (МПБ) с pH 7,2–7,4 [5].

В качестве тест-культур использовали штаммы микроорганизмов, депонированные в ГИСК (Государственном научно-исследовательском институте стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Тарасевича Минздрава России), кафедры микробиологии и вирусологии Башкирского государственного медицинского университета: *St. aureus*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *K. pneumoniae*, *C. diversus*, *Ent. aerogenes*, *Ps. aeruginosa*, *S. abositi* и низших грибов *C. albicans*.

Для приготовления исходного разведения 100 мг исследуемого соединения растворяли в 1 мл ДМСО, с последующим разведением МПБ до рабочей концентрации 10 мг/мл. Аналогично готовили рабочие растворы препаратов сравнения – стрептоцида и пимафуцина. Микробная нагрузка составляла $2,0 \cdot 10^6$ микробных тел в 1 мл пита-

тельной среды. Посевы инкубировали при 37 °С в течение 24 ч, после чего визуально оценивали наличие или отсутствие роста тест-культур.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Гидразиды 2-[6-метил-2,4-диоксо-3-(тиетан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-1-ил]уксусной кислоты (1) и 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-1-ил]уксусной кислоты (2) синтезированы гидразинолизом соответствующих этилацетатов [6, 7]. Реакции гидразидов 1, 2 с ангидридами (уксусным, пропионовым, янтарным и малеиновым) кислот в мягких условиях в инертном растворителе (1,4-диоксане) при температуре 20–25°С, протекают региоселективно и приводят к образованию *N,N'*-диацилпроизводных 3–10 с выходами 73–91% (рис. 1).

N-Бензоил-*N'*-ацилгидразины 11, 12 получены ацилированием гидразидов 1, 2 бензоилхлоридом при кипячении в 1,4-диоксане в присутствии эквивалентного количества триэтиламина (рис. 1).

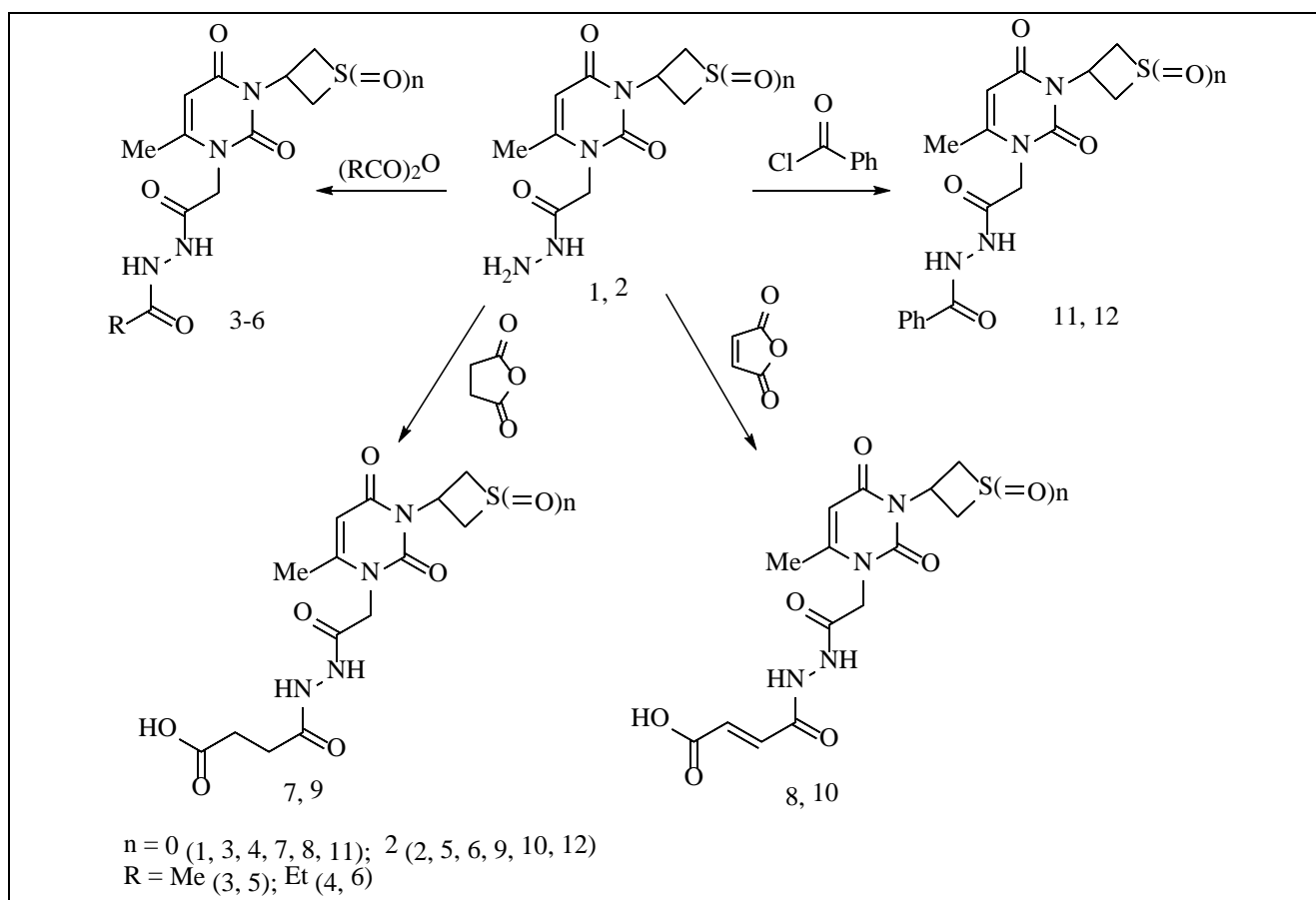


Рис. 1. Синтез *N'*-ацилпроизводных 2-[6-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-1-ил]ацетогидразида, содержащих атом серы в различных степенях окисления

Строение *N,N'*-диацилгидразинов 4, 5, 7, 8, 11, 12 подтверждается спектрами ЯМР ^1H , в которых кроме характеристических сигналов протонов группы 6- CH_3 и H^5 пиримидинового фрагмента, тиетанового (соединения 4, 7, 8, 11), тиетан-1,1-диоксидного (соединения 5, 12) циклов регистрируются синглет протонов группы 1- CH_2CO в области 4,54–4,67 м.д., два уширенных синглета протонов HN-NH гидразидного остатка в области 9,82–10,52 м.д. интенсивностью в 1H каждый. Следует отметить, что взаимодействие гидразидов 1 и 2 с янтарным и малеиновым ангидридами может приводить к образованию сукцинимидного и малеимидного фрагмента соответственно, однако наличие характерных сигналов протонов гидразидного остатка (HN-NH) в спектре соединения 7 однозначно указывает на образование нециклического диацилгидразина. Данные элементного анализа соединений 7–10 также подтверждают образование нециклических диацилгидразинов.

Спектр соединения 4 в $\text{DMCO-}d_6$ также содержит сигналы протонов остатка пропионовой кислоты: триплет с δ_{H} 1,02 м.д. (CH_2CH_3) и квартет при 2,13 м.д. (CH_2CH_3), соответственно, с вицинальными КССВ 7,6 Гц, а в спектре соединения 5 наблюдается синглет с δ_{H} 1,85 м.д. метильных протонов ацетильного остатка. Протоны остатка янтарной кислоты соединения 7 проявляются в виде мультиплета интенсивностью 4H в интервале 2,37–2,44 м.д. (группа $\text{CH}_2\text{-CH}_2$) и уширенного синглета с δ_{H} 11,89 м.д. (группа OH), а винильные протоны остатка малеиновой кислоты соединения 8 – в виде двух дублетов интенсивностью в 1H каждый при 6,26 и 6,36 м.д. с вицинальной КССВ 12,1 Гц. В спектрах соединений 11 и 12 присутствуют сигналы ароматических протонов бензоила: мультиплет в области 7,47–7,58 м.д. интенсивностью 3H и дублет с δ_{H} 7,87 м.д. интенсивностью в 2H.

Пространственная форма *N,N'*-диацилгидразинов 4 и 12 установлена методами двумерной гомоядерной спектроскопии ЯМР NOESY [8, 9] и ROESY [10, 11]. Наличие ЯЭО-корреляций между сигналами гидразидных протонов и соответствующими сигналами протонов ацильных фрагментов означает, что реализуется *Z*-конформационное построение относительно связей C-N (рис. 2, соединение 4).

Гидразид 1 синтезирован по методике [4], гидразид 2 – по методике [5].

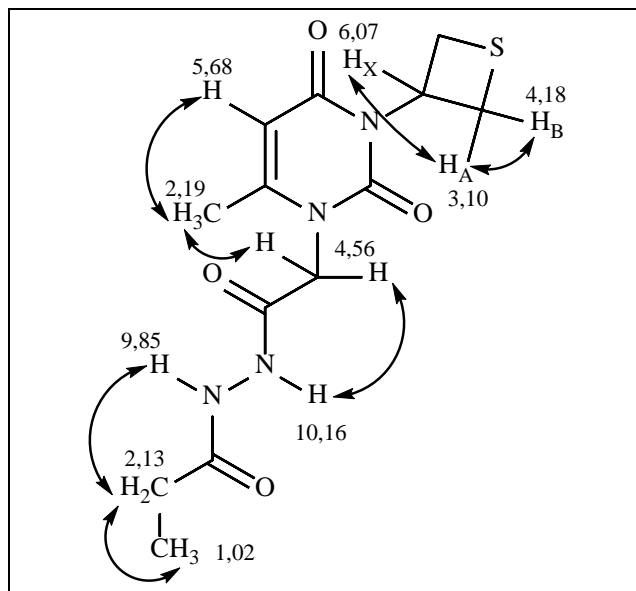


Рис. 2. Схема ЯЭО-корреляций соединения 4

N'-Ацетил-2-[6-метил-2,4-диоксо-3-(тиетан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-1-ил]ацетогидразид (3). В 40 мл 1,4-диоксана при нагревании растворяли 0,81 г (3 ммоль) гидразида 1, раствор охлаждали до 25 °С и добавляли 0,55 г (6 ммоль) уксусного ангидрида, перемешивали 2 ч. Осадок отфильтровывали, промывали 1,4-диоксаном, сушили. Выход – 91%, $T_{\text{пл}}$ – 205–207 °С, R_f 0,03 (Б). Перекристаллизовывали из *i*-PrOH.

N'-[2-[6-Метил-2,4-диоксо-3-(тиетан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-1-ил]ацетил]пропионгидразид (4). В 40 мл 1,4-диоксана при нагревании растворяли 0,81 г (3 ммоль) гидразида 1, раствор охлаждали до 25°С и добавляли 0,59 г (4,5 ммоль) пропионового ангидрида, перемешивали 2 ч. Осадок отфильтровывали, промывали 1,4-диоксаном, сушили. Выход – 77%, $T_{\text{пл}}$ – 233–234 °С, R_f 0,45 (Б). Перекристаллизовывали из EtOH. ЯМР ^1H спектр ($\text{DMCO-}d_6$), δ_{H} , м.д.: 1,02 т (3H, CH_2CH_3 , 3J 7,6 Гц); 2,13 к (2H, CH_2CH_3 , 3J 7,6 Гц); 2,19 (6- CH_3 с, 3H); 3,08–3,12 (S(CH) $_2$, м, 2H); 4,16–4,20 (S(CH) $_2$, м, 2H); 4,56 (1- CH_2CO , с, 2H); 5,68 (H^5 , с, 1H); 6,03–6,10 (NCH, м, 1H); 9,85 уш. с (1H, NHCOEt); 10,16 уш. с (1H, NH). ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ_{C} , м.д.: 9,50 (COCH_2CH_3); 18,88 (6- CH_3); 26,26 (COCH_2CH_3); 31,37 ($\text{C}^2_{\text{тиетан}}$, $\text{C}^4_{\text{тиетан}}$); 45,23 (1- CH_2CO); 46,99 ($\text{C}^3_{\text{тиетан}}$); 100,49 (C^5); 151,54 (C^2); 153,50 (C^6); 161,18 (C^4); 165,92 (1- CH_2CO); 171,89 (COCH_2CH_3).

N'-Ацетил-2-[3-(1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-6-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-

1-ил]ацетогидразид (5) получали аналогично соединению 3 из гидразида 2. Выход – 76%, $T_{пл}$ – 197–198 °С, R_f 0,59 (А). Перекристаллизовывали из EtOH. ЯМР 1H спектр (ДМСО- d_6), δ_H , м.д.: 1,85 с (3H, CH₃); 2,22 (6-CH₃, с, 3H); 4,29–4,36 (S(CH)₂, м, 2H); 4,57 (1-CH₂CO, с, 2H); 4,83–4,90 (S(CH)₂, м, 2H); 5,63–5,69 (NCH, м, 1H); 5,77 (H⁵, с, 1H); 9,89 (уш. с 1H, NH); 10,13 уш. с (1H, NH).

***N'*-{2-[3-(1,1-Диоксотетан-3-ил)-6-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-1-ил]ацетил}пропионгидразид (6)** получали аналогично соединению 4 из гидразида 2. Выход – 75%, $T_{пл}$ – 204–205 °С, R_f 0,56 (А). Перекристаллизовывали из EtOH.

4-(2-{2-[6-Метил-2,4-диоксо-3-(тиетан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-1-ил]ацетил}гидразинил)-4-оксобутановая кислота (7). В 40 мл 1,4-диоксана при нагревании растворяли 0,81 г (3 ммоль) гидразида 1, раствор охлаждали до 25 °С и добавляли 0,33 г (3,3 ммоль) янтарного ангидрида, перемешивали 2 ч. Реакционную смесь оставляли на 12 ч, затем осадок отфильтровывали, промывали 1,4-диоксаном, сушили. Выход – 90%, $T_{пл}$ – 135–137 °С, R_f на старте (А). Перекристаллизовывали из этилацетата. ЯМР 1H спектр (ДМСО- d_6), δ_H , м.д.: 2,18 (6-CH₃, с, 3H); 2,37–2,44 м (4H, 2CH₂); 3,06–3,12 (S(CH)₂, м, 2H); 4,14–4,20 (S(CH)₂, м, 2H); 4,54 (1-CH₂CO, с, 2H); 5,67 (H⁵, с, 1H); 5,97–6,08 (NCH, м, 1H); 9,92 (уш. с, 1H, NH); 10,18 (уш. с, 1H, NH); 11,89 (уш. с, 1H, OH).

4-(2-{2-[6-Метил-2,4-диоксо-3-(тиетан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-1-ил]ацетил}гидразинил)-4-оксобут-2-еновая кислота (8) получали аналогично соединению 7, используя малеиновый ангидрид. Выход – 85%, $T_{пл}$ – 240 °С с разл., R_f 0,10 (Б). Перекристаллизовывали из EtOH. ЯМР 1H спектр (ДМСО- d_6), δ_H , м.д.: 2,18 (6-CH₃, с, 3H); 3,07–3,12 (S(CH)₂, м, 2H); 4,15–4,20 (S(CH)₂, м, 2H); 4,58 (1-CH₂CO, с, 2H); 5,68 (H⁵, с, 1H); 6,02–6,08 (NCH, м, 1H); 6,26 д (1H, CH, 3J 12,1 Гц); 6,36 д (1H, CH, 3J 12,1 Гц); 10,52 уш. с (1H, NH); протоны COOH и NHCO в обмене.

4-(2-{2-[3-(1,1-Диоксотетан-3-ил)-6-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-1-ил]ацетил}гидразинил)-4-оксобутановая кислота (9) получали аналогично соединению 7 из гидразида 2. Выход – 73%, $T_{пл}$ – 193–195 °С, R_f 0,03 (Б). Перекристаллизовывали из EtOH.

4-(2-{2-[3-(1,1-Диоксотетан-3-ил)-6-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-1-ил]ацетил}гидразинил)-4-оксобут-2-еновая кс-

лота (10) получали аналогично соединению 7, используя гидразид 2 и малеиновый ангидрид. Выход – 89%, $T_{пл}$ – 206–207 °С, R_f 0,04 (Б). Перекристаллизовывали из MeOH.

***N'*-{2-[6-Метил-2,4-диоксо-3-(тиетан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-1-ил]ацетил}бензогидразид (11)**. К суспензии 0,81 г (3 ммоль) гидразида 1 в 40 мл 1,4-диоксана добавляли 0,33 г (3,3 ммоль) триэтиламина и доводили до кипения, после полного растворения гидразида 1 добавляли 0,46 г (3,3 ммоль) бензоилхлорида и кипятили 3 ч. Растворитель отгоняли в вакууме, остаток промывали ледяной водой, сушили. Выход – 89%, $T_{пл}$ – 219 °С с разл., R_f 0,61 (Б). Перекристаллизовывали из PrOH. ЯМР 1H спектр (ДМСО- d_6), δ_H , м.д.: 2,25 (6-CH₃, с, 3H); 3,08–3,13 (S(CH)₂, м, 2H); 4,17–4,22 (S(CH)₂, м, 2H); 4,64 (1-CH₂CO, с, 2H); 5,70 (H⁵, с, 1H); 6,04–6,10 (NCH, м, 1H); 7,50–7,58 м (3H_{аром}); 7,87 д (2H_{аром}, 3J 7,2 Гц); 10,34 уш. с (1H, NH); 10,48 уш. с (1H, NH).

***N'*-{2-[3-(1,1-Диоксотетан-3-ил)-6-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-1-ил]ацетил}бензогидразид (12)** получали аналогично соединению 11 из гидразида 2, кипятили 1,5 ч. Выход – 71%, $T_{пл}$ – 220–221 °С, R_f 0,48 (А). Перекристаллизовывали из BuOH. ЯМР 1H спектр (ДМСО- d_6), δ_H , м.д.: 2,30 (6-CH₃, с, 3H); 4,33–4,38 (S(CH)₂, м, 2H); 4,67 (1-CH₂CO, с, 2H); 4,87–4,92 (S(CH)₂, м, 2H); 5,67–5,71 (NCH, м, 1H); 7,50 т (2H^{3,5}_{аром}, 3J 7,1 Гц); 7,59 т (H⁴_{аром}, 3J 7,1 Гц); 7,88 д (2H^{2,6}_{аром}, 3J 7,3 Гц); 10,34 уш. с (1H, NH); 10,52 уш. с (1H, NHbz). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_C , м.д.: 18,84 (6-CH₃); 31,68 (C^{3'}_{тиетан}); 45,63 (1-CH₂CO); 66,90 (C^{2'}_{тиетан}, C^{4'}_{тиетан}); 100,51 (C⁵); 127,31 (C^{2,6}_{аром}); 128,41 (C^{3,5}_{аром}); 131,85 (C⁴_{аром}); 132,07 (C¹_{аром}); 151,27 (C²); 153,71 (C⁶); 161,25 (C⁴); 165,47 (COPh); 166,23 (1-CH₂CO).

В результате проведенного скрининга установлено, что *N,N'*-диацилгидразины 5, 7, 9 превосходили действие стрептоцида в 10 раз, а *N,N'*-диацилгидразины 4 и 10 проявили сравнимую со стрептоцидом противомикробную активность в минимальной ингибирующей концентрации (МИК) 1 мкг/мл в отношении *St. aureus*. По отношению к большинству грамотрицательных культур наиболее активны соединения 4, 5, 9 (МИК 0,1 мкг/мл) (таблица).

N,N'-Диацилгидразины 3 и 4 проявили противогрибковую активность в отношении низших грибов *S. albicans*, равную пимафуцину (МИК 1 мкг/мл), а *N,N'*-диацилгидразины 5, 7 оказались активнее пимафуцина в 10 раз (МИК 0,1 мкг/мл).

Таблица. Противомикробная и противогрибковая активность новых производных тиацанилпиримидин-2,4(1H,3H)-дионов

| № соединения | Минимальные ингибирующие концентрации (МИК), мкг/мл | | | | | | | | |
|--------------|---|----------------|--------------------|----------------------|--------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|
| | <i>St. aureus</i> | <i>E. coli</i> | <i>P. vulgaris</i> | <i>K. pneumoniae</i> | <i>C. diversus</i> | <i>Ent. aerogenes</i> | <i>Ps. aeruginosa</i> | <i>Ser. abosit</i> | <i>C. albicans</i> |
| 3 | 10 | 10 | 1 | 1 | 0,1 | 1 | 1 | 10 | 1 |
| 4 | 1 | 1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 1 | 1 | 1 |
| 5 | 0,1 | 1 | 1 | 1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 |
| 6 | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 | 1 | 10000 | 10000 |
| 7 | 0,1 | 1 | 1 | 1 | 0,1 | 1 | 1 | 1 | 0,1 |
| 8 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 |
| 9 | 0,1 | 10 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 10 |
| 10 | 1 | 1 | 0,1 | 1 | 1 | 0,1 | 0,1 | 1 | 10 |
| 11 | 10 | 10 | 1 | 10 | 1 | 1 | 10 | 1 | 10000 |
| Стрептоцид | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| Пимафуцин | — | — | — | — | — | — | — | — | 1 |

На основании полученных данных можно выявить некоторую связь между строением *N,N'*-диацилгидразинов, содержащих тиацанил- и диоксотиацанилпиримидиновые фрагменты, и активностью. Так, увеличение степени окисления атома серы в тиагановом цикле приводит к расширению спектра антибактериальной активности и повышению противогрибкового действия соединений 5 и 9. Однако в ряду *N,N'*-диацилгидразинов, содержащих остаток пропионового ангидрида, наблюдается обратная зависимость: окисление тиаганового цикла до 1,1-диоксидного (соединения 4 и 6) приводит к снижению антимикробактериального действия.

Полученные результаты показывают перспективность продолжения поиска новых противомикробных и противогрибковых лекарственных средств в ряду тиагансодержащих пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов, структура которых принципиально отличается от известных антибактериальных препаратов.

Выводы

1. Разработана методика и осуществлен синтез ацильных производных на основе 2-(6-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-1-ил)ацетогидразидов, содержащих тиагановый и тиаган-1,1-диоксидный цикл. С помощью методов ЯМР-спектроскопии доказаны строение и пространственная форма полученных соединений.

2. В результате исследования противомикробной и противогрибковой активностей впервые синтезированных *N*-диацилпроизводных тиацанил- и диоксотиацанилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов были выявлены перспективные соединения, превосходящие по эффективности препараты сравнения, и установлены некоторые закономерности во взаимосвязи «структура-активность».

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Абакаров М.Г. Аминогликозидные антибиотики и внутреннее ухо: токсичность, идиосинкразия или частотный резонанс ? Обзор // Антибиотики и химиотерапия. 2004. Т. 49. № 1. С. 43–57.
2. Шакирова Д.Х., Красильников Д.М., Сафиуллин М.Р., Логина Е.Ю. Потребность в антибактериальных препаратах для лечения больных деструктивным панкреатитом: анализ и прогнозирование // Фармация. 2015. № 6. С. 35–38.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна. 2008. С. 1206.
4. Мецьякова С.А., Катаев В.А., Фаттахова И.Я. и др. Синтез и противомикробная активность ацетанилидов и ацетилгидразонов тиацанилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионного ряда // Химико-фармацевтический журнал. 2015. Т. 49. № 9. С. 28–31.
5. Миронов А.Н., Бунатян Н.Д. и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К. 2012. 944 с.
6. Мецьякова С.А. Катаев В.А. Синтез и строение гидразонов, полученных на основе реакции гидразида 2-[6-метил-2,4-диоксо-1-(тиаган-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-3-ил]уксусной кислоты с β-дикарбонильными соединениями // Журнал органической химии. 2014. Т. 50. № 5. С. 722–726.
7. Мецьякова С.А., Катаев В.А., Николаева К.В. Синтез, изомерия гидразидов пиримидинилуксусной кислоты, содержащих 1-оксотиагановый и 1,1-диоксотиагановый циклы // Башкирский химический журнал. 2014. Т. 21. № 3. С. 21–24.

8. Jeener J., Meier B.H., Bachmann P., et al. Investigation of exchange processes by two-dimensional NMR spectroscopy // J. Chem. Phys. 1979. № 71. P. 4546–4553.
9. Wagner R., Berger S. Gradient-Selected NOESY – a fourfold reduction of the measurement time for the NOESY experiment // J. Magn. Reson. 1996. № 123. P. 119–221.
10. Bax A., Davis D.G. Practical aspects of two-dimensional transverse NOE spectroscopy // J. Magn. Reson. 1985. № 63. P. 207–213.
11. Hwang T.-L., Shaka A.J. Cross relaxation without TOCSY: transverse rotating-frame Overhauser effect spectroscopy // J. Am. Chem. Soc. 1992. № 114. P. 3157–3159.

Поступила после доработки 15 ноября 2016 г.

SYNTHESIS, STRUCTURE, ANTIMICROBIAL AND ANTIFUNGAL ACTIVITIES OF DIACYLHYDRAZINES OF THIETHANYLPYRIMIDINE-2,4(1H,3H)-DIONE SERIES

© Authors, 2017

S.A. Meshcheryakova

Dr.Sc. (Pharm.), Associate Professor, Bashkir State Medical University (Ufa)

E-mail: svetlanama@mail.ru

V.A. Kataev

Dr.Sc. (Pharm.), Associate Professor, Bashkir State Medical University (Ufa)

D.A. Munasipova

Ph.D. (Chem.), Bashkir State Medical University (Ufa)

A.V. Shumadalova

Post-graduate Student, Bashkir State Medical University (Ufa)

A.K. Bulgakov

Dr.Sc. (Med.), Professor, Bashkir State Medical University (Ufa)

The aim is the synthesis of acyl derivatives on the basis of 2-(6-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-1-yl)acetohydrazides containing thiethane- and thiethane-1,1-dioxide, and research of antimicrobial and antifungal activities of the synthesized compounds.

2-[6-Methyl-2,4-dioxo-3-(thiethane-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-yl]acetic acid is obtained and 2-[3-(1,1-dioxothiethan-3-yl)-6-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-1-yl]acetic acid hydrazides are synthesized by hydrazinolysis of corresponding ethyl acetates. *N*-acyl derivatives are synthesized by acylation of thiethane- and thiethane-1,1-dioxide containing 2-(6-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-1-yl)acetohydrazides with anhydrides and acid chlorides. Identity and the structure of synthesized compounds were identified by thin-layer chromatography, NMR spectra, elemental analysis data. Spatial forms of *N,N'*-diacylhydrazines are installed using methods NOESY and ROESY 2D NMR.

Antimicrobial and antifungal activities of the synthesized compounds were determined by methods "diffusion in agar" and 10-fold dilution series on meat-broth (pH 7.2–7.4).

As a result of researches it is established that *N,N'*-diacylhydrazines are superior to Streptocide action 10 times, and *N,N'*-diacylhydrazines showed comparable antimicrobial activity with Streptocide against *St. aureus*. *N,N'*-diacylhydrazines showed antifungal activity against *C. albicans* equal Pimafucin and some *N,N'*-diacylhydrazines were more active than Pimafucin 10 times.

Based on these data it is revealed some connection between the structure of *N,N'*-diacylhydrazines containing thiethanyl- and dioxothiethanylpurimidine fragments and their activity. Increasing of oxidation degree of the sulfur atom in thiethane cycle leads to expansion of the antibacterial activity spectrum and increase the antifungal activity of the compounds. However, in the series of *N,N'*-diacylhydrazines containing the propionic anhydride residue, there is an inverse relationship: oxidation of thiethane cycle to 1,1-dioxide reduces antimycobacterial activity.

Key words: thiethane; thiethane-1,1-dioxide; pyrimidine-2,4 (1H,3H)-dione; acetohydrazide; *N,N'*-diacylhydrazines; *E,Z*-isomerism; antimicrobial and antifungal activities.

References

1. Belousov Ju.B., Abakarov M.G. Aminoolikozidnye antibiotiki i vnutrennee uho: toksichnost', idiosinkrazija ili chastotnyj rezonans? Obzor // Antibiotiki i himioterapija. 2004. T. 49. № 1. S. 43–57.
2. Shakirova D.H., Krasil'nikov D.M., Safiullin M.R., Loginova E.Ju. Potrebnost' v antibakterial'nyh preparatah dlja lechenija bol'nyh destruktivnyh pankreatitom: analiz i prognozirovanie // Farmaciia. 2015. № 6. S. 35–38.
3. Mashkovskii M.D. Lekarstvennye sredstva. M.: Novaia volna. 2008. S. 1206.
4. Meshcheryakova S.A., Kataev V.A., Fattahova I.Ja. i dr. Sintez i protivomikrobnaja aktivnost' acetanilidov i acetilgidrazonov tietanilpirimidin-2,4(1N,3N)-dio-novooa riada // Himiko-farmaceuticheskii zhurnal. 2015. T. 49. № 9. S. 28–31.
5. Mironov A.N., Bunatian N.D. i dr. Rukovodstvo po provedeniiu doklinicheskikh issledovanii lekarstvennyh sredstv. Ch. 1. M.: Grif i K. 2012. 944 s.
6. Meshcheryakova S.A., Kataev V.A. Sintez i stroenie gidrazonov. poluchennyh na osnove reakcii gidrazida 2-16-metil-2,4-dioksa-1-(tietan-3-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-3-il'luksusnoj kisloty s β-dikarbonil'nyimi soedinenijami // Zhurnal organicheskoi himii. 2014. T. 50. № 5. S. 722–726.
7. Meshcheryakova S.A., Kataev V.A., Nikolaeva K.V. Sintez. izomeriia gidrazidov pirimidiniluksusnoj kisloty, sodержashhiih 1-oksoetianovyy i 1,1-dioksotietanovyy ciklv // Bashkirskii himicheskii zhurnal. 2014. T. 21. № 3. S. 21–24.
8. Jeener J., Meier B.H., Bachmann P., et al. Investigation of exchange processes by two-dimensional NMR spectroscopy // J. Chem. Phys. 1979. № 71. P. 4546–4553.
9. Wagner R., Berger S. Gradient-Selected NOESY – a fourfold reduction of the measurement time for the NOESY experiment // J. Magn. Reson. 1996. № 123. P. 119–221.
10. Bax A., Davis D.G. Practical aspects of two-dimensional transverse NOE spectroscopy // J. Magn. Reson. 1985. № 63. P. 207–213.
11. Hwang T.-L., Shaka A.J. Cross relaxation without TOCSY: transverse rotating-frame Overhauser effect spectroscopy // J. Am. Chem. Soc. 1992. № 114. P. 3157–3159.