

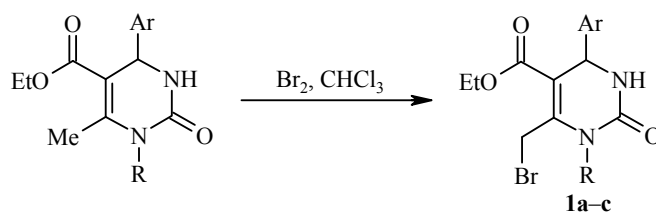
В. В. Доценко\*, И. А. Лебедева<sup>а</sup>, С. Г. Кривоколыско,  
М. В. Повстяной<sup>а</sup>, В. М. Повстяной<sup>а</sup>, Е. О. Костырко<sup>б</sup>

**О ВЗАИМОДЕЙСТВИИ ЭТИЛОВЫХ ЭФИРОВ 4-АРИЛ-  
6-(БРОММЕТИЛ)-2-ОКСО-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-  
5-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ С 3-ЦИАНО-1,4-ДИГИДРО-  
И 3-ЦИАНО-1,4,5,6-ТЕТРАГИДРОПИРИДИН-2-ТИОЛАТАМИ  
N-МЕТИЛМОРФОЛИНИЯ**

Алкилирование этиловыми эфирами 4-Аг-6-(бромметил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропириимидин-5-карбоновых кислот 4-Аг<sup>1</sup>-6-оксо-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолатов *N*-метилморфолиния (10% КОН, ДМФА) приводит к смесям диастереомерных этиловых эфиров 4-Аг-6-[(4-Аг<sup>1</sup>-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-илтио)метил]-1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропириимидин-5-карбоновых кислот (общие выходы 30–58%). В тех же условиях в случае 4-Аг<sup>1</sup>-5-(*N*-Аг<sup>2</sup>-карбамоил)-6-метил-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолатов *N*-метилморфолиния имеет место ароматизация дигидропиримидинового цикла и образуются эфиры 4-Аг-6-[4-Аг<sup>1</sup>-5-(*N*-Аг<sup>2</sup>-карбамоил)-6-метил-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-илтио)метил]-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропириимидин-5-карбоновых кислот (37–51%), а в отсутствие КОН получен только продукт окисления дигидропиримидинового ядра исходного субстрата – замещённый пиридин-2(1*H*)-тион. Некоторые полученные продукты алкилирования обнаруживают слабое или умеренное антибактериальное действие по отношению к отдельным штаммам *Escherichia coli*, а также *Bacillus subtilis* и неактивны по отношению к *Candida albicans* и *Staphylococcus aureus*.

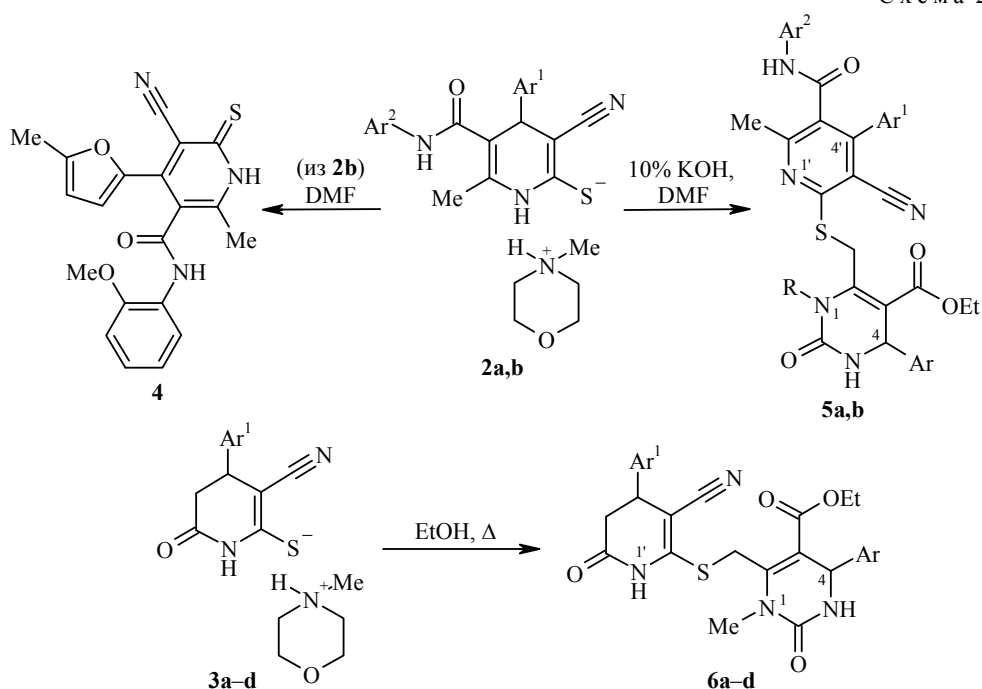
**Ключевые слова:** 1,4-дигидропиридин-2-тиолаты *N*-метилморфолиния, дигидропиримидины Биджинелли, 1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолаты *N*-метилморфолиния, алкилирование, биологическая активность, окисление, реакция Торпа–Циглера.

За последние 20 лет функционально замещённые производные 3-циано-1,4-дигидропиридин-2(1*H*)-тиона, таутомерные 2-меркапто-3-циано-1,4-дигидропиридинам, а также их частично гидрированные аналоги получили признание в качестве перспективных и реакционноспособных структурных элементов [1–5], открывающих широкие возможности для построения различных конденсированных гетероциклических систем [6–9]. Описано большое число примеров взаимодействия пиридин-2-тионов и -тиолатов с 1,4-диэлектрофильными алкилирующими агентами, приводящего к производным пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидина, пиридо[2',3':4,5]тиено[2,3-*b*]пиридина и других поликонденсированных гетероциклических систем со структурным фрагментом тиено[2,3-*b*]пиридина [6–8]. В качестве 1,4-диэлектрофильных агентов наше внимание привлекли известные производные дигидропиримидинов (ДГПМ) Биджинелли – этиловые эфиры 4-арил-6-(бромметил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропириимидин-5-карбоновых кислот **1a–c**, которые были легко получены бромированием соответствующих 6-метил-ДГПМ по методу Цигойнера [10] (схема 1).



**1 a** R = H, Ar = Ph; **b** R = Me, Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **c** R = Me, Ar = 3-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Продолжая наши исследования реакций циклоконденсации с участием частично гидрированных пиридин-2-тиолатов [11–17], мы изучили в настоящей работе взаимодействие указанных алкилирующих агентов **1a–c** с 3-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолатами *N*-метилморфолина **2a,b** и 3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолатами *N*-метилморфолина **3a–d** (схема 2):

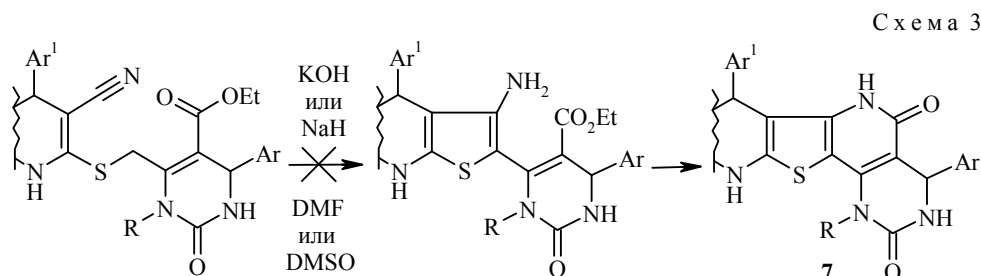


**2, 5 a** Ar<sup>1</sup> = Ar<sup>2</sup> = Ph, **b** Ar<sup>1</sup> = 5-метилфуран-2-ил, Ar<sup>2</sup> = 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **5 a** R = H, Ar = Ph;  
**b** R = Me, Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **3, 6 a** Ar<sup>1</sup> = Ph, **b** Ar<sup>1</sup> = 2-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c** Ar<sup>1</sup> = 2-фурил,  
**d** Ar<sup>1</sup> = 2,5-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; **6 a–c** Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **d** Ar = 3-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Обнаружено, что результат реакции 1,4-дигидропиридин-2-тиолатов **2a,b** с 6-(бромметил)-ДГПМ **1** зависит от условий её проведения. Так, попытка алкилирования тиолатов **2b** соединениями **1b,c** в мягких условиях в отсутствие основания приводит к окислению дигидропиридинового ядра и образованию *N*-ариламида замещённой пиридинкарбоновой кислоты **4** в качестве единственного выделенного продукта реакции (выход 33 и 25% соответственно). Взаимодействие тиолатов **2a,b** с 6-(бромметил)-ДГПМ **1a,b** соответственно в присутствии 1 экв. 10% КОН включает стадии *S*-алкилирования а также ароматизации дигидропиридинового фрагмента и приводит к соединениям **5a,b** (схема 2). Очевидно, роль КОН заключается в усилении нуклеофильности как тиолатов **2**, так и возможных интермедиатов – продуктов окисления типа соединения **4**, что в итоге благоприятствует *S*-алкилированию.

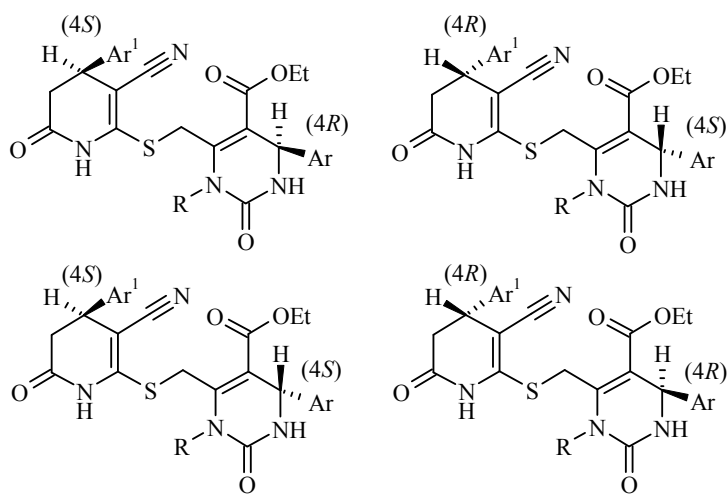
Напротив, алкилирование 4-арил-6-оксо-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолатов *N*-метилморфолина **3a–c** соединением **1b**, а также тиолата **3d** соединением **1c** проходит с сохранением системы тетрагидропиридина и образованием ожидаемых этиловых эфиров замещённых 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновых кислот **6a–d** соответственно. В этом случае добавление 1 экв. 10% водного КОН не влияет существенным образом на выходы и направление реакции. Как алкилирующие агенты **1**, так и тетрагидропиридин-2-тиолаты **3** являются смесями (4*R*)- и (4*S*)-энантиомеров в равном соотношении, поэтому, соответственно, продукты взаимодействия **6a–d** представляют собой смеси двух пар диастереомеров (рисунок) в соотношении 1:1 (по данным ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии).

Мы полагали, что соединения **5** и **6** представляют собой удобные объекты для каскадной гетероциклизации по Торпу–Циглеру, приводящей к производным пиридо[3'',2'':4',5']тиено[2',3':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидина **7** (схема 3). Однако действие на сульфиды **5** и **6** 2 экв. 10% КОН или 2 экв. NaH в сухом ДМСО или ДМФА не привело к ожидаемому результату: после обработки реакционной смеси водой и АсОН были выделены исходные соединения.



Возможно, определяющими факторами в данном случае являются наличие в молекуле субстрата NH- и СН-кислотных центров, вступающих в конкурирующие реакции депротонирования наряду с фрагментом SCH<sub>2</sub>, а также пространственные затруднения, препятствующие запуску каскадного процесса.

Соединения **5** и **6** представляют собой белые или бежевые мелкокристаллические порошки, нерастворимые в EtOH, малорастворимые в ацетоне, умеренно растворимые в ДМСО и ДМФА. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **5** сигналы протонов 1,4-дигидропиридиновой системы Н-4 и N(1)–Н отсутствуют.



Пары диастереомеров соединений **6a–d**

**Результаты оценки антибактериальной и фунгицидной активности соединений 5a, 6a,b,d**

Соединение	Диаметр зоны ингибирования, мм			
	<i>E. coli</i> M-17	<i>S. aureus</i> ATCC 25913	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>C. albicans</i> CCM 885
Клотримазол	–	–	–	10
Нистатин	–	–	–	12
Азитромицин	10	28	19	–
Доксициклин	20	25	30	–
Стрептомицин	18	27	20	–
Ципрофлоксацин	29	25	24	–
<b>5a</b>	не чувств.	<10	<10	не чувств.
<b>6a</b>	16	<10	10	<10
<b>6b</b>	15	<10	10	не чувств.
<b>6d</b>	не чувств.	<10	<10	не чувств.

Удвоенный набор практически всех сигналов в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **6** однозначно свидетельствует об образовании в ходе реакции всех четырёх возможных стереоизомеров этих продуктов (рисунок).

Противомикробная активность синтезированных соединений **5a, 6a,b,d** была изучена *in vitro* по отношению к культурам *E. coli* M-17, *S. aureus* ATCC 25913, *B. subtilis* ATCC 6633 и *C. albicans* CCM 885 с использованием стандартного диско-диффузионного метода Кирби–Байера [18]. В качестве референтных стандартных образцов были использованы фунгициды Клотримазол и Нистатин, а также антибактериальные препараты Азитромицин, Доксициклин, Стрептомицин и Ципрофлоксацин. Полученные результаты представлены в таблице.

Как следует из полученных данных, соединения **6a,b** обнаруживают умеренную антибактериальную активность относительно штаммов *E. coli* M-17 и *B. subtilis* ATCC 6633, но неактивны в отношении *S. aureus*. Ни одно из тестируемых соединений не проявляет явного фунгицидного или фунгистатического действия в отношении *C. albicans*.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрофотометре ИКС-29 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C зарегистрированы на приборе Bruker DRX-500 (500 и 125 МГц соответственно), растворитель ДМСО-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС. Чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент ацетон–гексан, 1:1, проявитель пары иода или УФ-облучение. Температуры плавления определены на столике Кофлера и не исправлены. Исходные тиолаты *N*-метилморфолина **2a,b** синтезированы по известным общим методикам [19] и [20] соответственно. Метод получения и спектральные характеристики тиолатов *N*-метилморфолина **3a,d** описаны в работе [12].

**(4R,S)-6-Оксо-3-циано-4-(2-этоксифенил)- (3b) и (4R,S)-6-оксо-4-(2-фурил)-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолат N-метилморфолина (3c)** (общая методика). К смеси 14.0 мл (0.10 моль) 2-этоксibenзальдегида или 8.3 мл (0.10 моль) фурфурола, 10.0 г (0.10 моль) цианотиоацетамида и 150 мл EtOH при перемешивании добавляют 10–15 капель *N*-метилморфолина. Реакционную смесь перемешивают 1 ч при 20 °С, затем прибавляют к ней 15.0 г (0.10 моль) 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диола и 16.5 мл (0.15 моль) *N*-метилморфолина. Из полученного раствора при

перемешивании в течение 5–10 мин выпадает белый осадок аддукта Михаэля – 5-[3-амино-3-тиоксо-2-циано-1-(2-этоксифенил)пропил]- или 5-[3-амино-3-тиоксо-1-(2-фурил)-2-цианопропил]-2,2-диметил-4-оксо-4*H*-1,3-диоксин-6-олата *N*-метилморфолина соответственно. Полученную суспензию кипятят до полного растворения аддукта и прекращения выделения CO<sub>2</sub> (1–3 ч), раствор упаривают до сиропообразной консистенции и обрабатывают ацетоном. Образующийся при охлаждении и перемешивании кристаллический осадок продукта **3b,c** отфильтровывают, промывают холодным EtOH, ацетоном и далее используют без дополнительной очистки.

**Соединение 3b.** Выход 80%. Жёлто-оранжевый мелкокристаллический порошок. Т. пл. 140–145 °С (разл.). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3140 (NH), 2180 (CN), 1670 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 9.62 (<1H\*, уш. с, <sup>+</sup>NH); 8.67 (1H, уш. с, NH); 7.19 (1H, д, д, <sup>3</sup>*J* = 7.5, <sup>3</sup>*J* = 8.0, H-4 Ar<sup>1</sup>); 7.05 (1H, уш. д, <sup>3</sup>*J* = 7.5, H-6 Ar<sup>1</sup>); 6.95 (1H, уш. д, <sup>3</sup>*J* = 8.0, H-3 Ar<sup>1</sup>); 6.87 (1H, д, д, <sup>3</sup>*J* = 7.5, <sup>3</sup>*J* = 7.5, H-5 Ar<sup>1</sup>); 4.06 (2H, к, <sup>3</sup>*J* = 7.0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.93 (1H, д, д, <sup>3</sup>*J*<sub>цис</sub> = 2.5, <sup>3</sup>*J*<sub>транс</sub> = 7.8, H-4); 3.83–3.73 (4H, м, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>); 3.18–3.13 (4H, м, CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>); 2.78 (3H, с, <sup>+</sup>NCH<sub>3</sub>); 2.71 (1H, д, д, <sup>2</sup>*J* = 16.1, <sup>3</sup>*J*<sub>транс</sub> = 7.8, транс-H-5); 2.33 (1H, д, д, <sup>2</sup>*J* = 16.1, <sup>3</sup>*J*<sub>цис</sub> = 2.5, цис-H-5); 1.36 (3H, т, <sup>3</sup>*J* = 7.0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 60.70; Н 6.75; N 11.34. C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 60.78; Н 6.71; N 11.19.

**Соединение 3c.** Выход 55%. Светло-коричневые кристаллы. Т. пл. 145–150 °С (разл.). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3170 (NH), 2189 (CN), 1695 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 9.70 (<1H\*, уш. с, N<sup>+</sup>H); 8.63 (1H, уш. с, NH); 7.54–7.52 (1H, м, H-5 Ar<sup>1</sup>); 6.35–6.33 (1H, м, H-4 Ar<sup>1</sup>); 5.98–6.01 (1H, м, H-3 Ar<sup>1</sup>); 3.85–3.70 (4H, м, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>); 3.66 (1H, псевдо-т, <sup>3</sup>*J*<sub>цис</sub> = 2.3, <sup>3</sup>*J*<sub>транс</sub> = 7.5, H-4); 3.10–3.30 (4H, м, CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>); 2.80 (3H, с, N<sup>+</sup>CH<sub>3</sub>); 2.69 (1H, д, д, <sup>2</sup>*J* = 16.3, <sup>3</sup>*J*<sub>транс</sub> = 7.5, транс-H-5); 2.44 (1H, д, д, <sup>2</sup>*J* = 16.3, <sup>3</sup>*J*<sub>цис</sub> = 2.3, цис-H-5). Найдено, %: С 56.25; Н 6.00; N 13.34. C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 56.06; Н 5.96; N 13.07.

**Взаимодействие эфиров 1b,c с тиолатом N-метилморфолина 2b в отсутствие КОН.** Смесь 300 мг (0.063 ммоль) тиолата **2b** и 0.070 ммоль эфира **1b,c** нагревают в 1.5 мл ДМФА до образования светло-красного раствора, который выдерживают при 20 °С две недели. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают EtOH и петролейным эфиром, получают в случае эфира **1b** 77 мг (33%), а в случае эфира **1c** – 59 мг (25%) [2-метил-4-(5-метилфуран-2-ил)-6-тиоксо-5-циано-1,6-дигидропиридин-3-ил]-[*N*-(2-метоксифенил)]карбоксиамида **4**. Бежевые кристаллы сферической формы. Т. пл. 240–243 °С (разл.) (т. пл. 262–264 °С [21]). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3315 (NH), 2220 (C≡N), 1665 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 10.02 (1H, уш. с, CONH); 7.89 (1H, д, <sup>3</sup>*J* = 7.5, H-6 Ar); 7.24 (1H, д, <sup>3</sup>*J* = 2.5, H-3 Fur); 7.18 (1H, д, д, <sup>3</sup>*J* = 7.5, <sup>3</sup>*J* = 8.5, H-4 Ar); 7.08 (1H, уш. д, <sup>3</sup>*J* = 8.5, H-3 Ar); 6.99 (1H, д, д, <sup>3</sup>*J* = 7.5, <sup>3</sup>*J* = 7.5, H-5 Ar); 6.44–6.40 (1H, м, H-4 Fur); 3.77 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 2.55 (3H, с) и 2.25 (3H, с, 2CH<sub>3</sub>). Сигнал эндциклической группы NH не проявляется, очевидно, вследствие дейтерообмена. Найдено, %: С 63.06; Н 4.55; N 11.24. C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 63.31; Н 4.52; N 11.07.

**Взаимодействие эфиров 1a,b с тиолатами 2a,b в присутствии КОН** (общая методика). К суспензии 0.065 ммоль тиолата **2a** в 1.5 мл ДМФА добавляют 0.4 мл (0.078 ммоль) 10% КОН, полученный раствор прибавляют через складчатый фильтр к раствору 0.070 ммоль эфира **1a** в 1.0 мл ДМФА. Реакционную смесь выдерживают при 20 °С 1–2 сут, разбавляют 5 мл EtOH, выдерживают ещё 1 сут, осадок отфильтровывают, получают продукт **5a** в аналитически чистом виде. Аналогично из тиолата **2b** и эфира **1b** получают продукт **5b**.

**Этиловый эфир 6-[(6-метил-4-фенил-5-фенилкарбамоил-3-цианопиридин-2-ил)тио]метил-2-оксо-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-5-карбоновой кислоты (5a).** Выход 37%. Белый мелкокристаллический порошок. Т. пл. 185–187 °С. *R*<sub>f</sub> 0.63 (ацетон–гексан, 1:1). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3345 (3NH), 2225 (C≡N), 1722 (CO<sub>2</sub>Et), 1696, 1660 (2CONH), 1645 (C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 10.39 (1H, уш. с, CONHPh); 9.20 (1H, с, 1-NH); 7.88 (1H, уш. с, 3-NH); 7.48–7.07 (15H, м, H Ph); 5.21 (1H, уш. с, H-4); 4.68 (2H, д, д, <sup>2</sup>*J* = 13.2, <sup>2</sup>*J* = 13.2, SCH<sub>2</sub>); 4.07 (2H, к, <sup>3</sup>*J* = 6.4, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

\* Интегральная интенсивность сигнала занижена вследствие частичного дейтерообмена.

2.63 (3H, с, 6'-CH<sub>3</sub>); 1.13 (3H, т, <sup>3</sup>J = 6.4, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 67.96; Н 4.82; N 11.73. C<sub>34</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 67.65; Н 4.84; N 11.60.

**Этиловый эфир 1-метил-6-{[6-метил-4-(5-метилфуран-2-ил)-5-(2-метоксифенил)-карбамоил-3-цианопиридин-2-илтио]метил}-4-(4-метоксифенил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты (5b).** Выход 51%. Кристаллы песочного цвета. Т. пл. 183–185 °С (разл.). R<sub>f</sub> 0.63 (ацетон–гексан, 1:1). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3270 (3NH), 2220 (C≡N), 1707 (CO<sub>2</sub>Et), 1685, 1662 (2CONH), 1625 (C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 9.94 (1H, уш. с, CONHAr<sup>2</sup>); 8.07 (1H, д, <sup>3</sup>J = 3.9, 3-NH); 7.93 (1H, уш. д, <sup>3</sup>J = 7.1, H Ar<sup>2</sup>); 7.21–7.16 (4H, м, 2H Ar, H-3 Ar<sup>1</sup>, H Ar<sup>2</sup>); 7.16 (1H, д, <sup>3</sup>J = 7.4, H Ar<sup>2</sup>); 7.09 (1H, д, д, <sup>3</sup>J = 7.8, <sup>3</sup>J = 7.1, H Ar<sup>2</sup>); 6.92 (2H, д, <sup>3</sup>J = 8.8, H Ar); 6.39 (1H, д, <sup>3</sup>J = 2.5, H-4 Ar<sup>1</sup>); 5.16 (1H, д, <sup>3</sup>J = 3.9, H-4); 5.07 (1H, д, <sup>2</sup>J = 12.0) и 4.88 (1H, д, <sup>2</sup>J = 12.0, SCH<sub>2</sub>); 4.10 (2H, к, <sup>3</sup>J = 7.0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.78 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.74 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.22 (3H, с, 1-CH<sub>3</sub>); 2.60 (3H, с, 6'-CH<sub>3</sub>); 2.23 (3H, с, 5-CH<sub>3</sub>, Ar<sup>1</sup>); 1.16 (3H, т, <sup>3</sup>J = 7.0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 63.26; Н 5.20; N 10.43. C<sub>36</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S. Вычислено, %: С 63.42; Н 5.17; N 10.27.

**Взаимодействие эфиров 1b, с с тиолатами 3a–d** (общая методика). Смесь 2.0 ммоль тиолата 3a–с, 2.1 ммоль эфира 1b и 15 мл 90% EtOH кипятят при перемешивании 3–4 мин, фильтруют горячей через складчатый фильтр и оставляют на 10–12 сут при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают последовательно EtOH, водой, EtOH и петролейным эфиром, получают продукты 6a–с в аналитически чистом виде. Аналогично из тиолата 3d и эфира 1с получают продукт 6d.

**Этиловый эфир 1-метил-4-(4-метоксифенил)-2-оксо-6-{[6-оксо-4-фенил-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-2-илтио]метил}-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты (6a).** Выход 57%. Белый мелкокристаллический порошок. Т. пл. 146–148 °С. R<sub>f</sub> 0.50 (ацетон–гексан, 1:1). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3230 (NH), 2213 (C≡N), 1710 (CO<sub>2</sub>Et), 1683 (2CONH), 1630 (C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 10.80 (0.5H, уш. с) и 10.74 (0.5H, уш. с, 1'-NH); 7.98 (0.5H, уш. д, <sup>3</sup>J = 3.2) и 7.93 (0.5H, уш. д, <sup>3</sup>J = 3.2, 3-NH); 7.41–6.87 (9H, м, H Ph, H Ar); 5.17 (0.5H, уш. д, <sup>3</sup>J = 3.2) и 5.15 (0.5H, уш. д, <sup>3</sup>J = 4.2, H-4); 4.90–4.35 (2H, м, SCH<sub>2</sub>); 4.01–3.90 (3H, м, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, H-4'); 3.74 (1.5H, с) и 3.72 (1.5H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.21 (1.5H, с) и 3.19 (1.5H, с, 1-CH<sub>3</sub>); 2.84 (1H, д, д, <sup>3</sup>J = 7.3, <sup>2</sup>J = 16.3, *транс*-H-5'); 2.59 (1H, д, д, <sup>3</sup>J = 5.6, <sup>2</sup>J = 16.3, *цис*-H-5') 1.12 (3H, уш. т, <sup>3</sup>J = 6.9, 2OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 63.46; Н 5.34; N 10.73. C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: С 63.14; Н 5.30; N 10.52.

**Этиловый эфир 1-метил-4-(4-метоксифенил)-2-оксо-6-{[6-оксо-3-циано-4-(2-этоксифенил)-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-2-илтио]метил}-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты (6b).** Выход 51%. Белый мелкокристаллический порошок. Т. пл. 154–156 °С. R<sub>f</sub> 0.53 (ацетон–гексан, 1:1). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3180 (NH), 2211 (C≡N), 1710 (CO<sub>2</sub>Et), 1695 (CONH), 1610 (C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 10.75 (0.5H, уш. с) и 10.70 (0.5H, уш. с, 1'-NH); 8.00 (0.5H, уш. д, <sup>3</sup>J = 2.5) и 7.92 (0.5H, уш. псевдо-с, 3-NH); 7.28–6.87 (8H, м, H Ar); 5.18 (0.5H, уш. д, <sup>3</sup>J = 2.4) и 5.08 (0.5H, уш. д, <sup>3</sup>J = 2.0, H-4); 4.89–4.37 (2H, м, SCH<sub>2</sub>); 4.18–3.97 (5H, м, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, H-4', OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, Ar); 3.74 (1.5H, с) и 3.72 (1.5H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.25 (1.5H, с) и 3.19 (1.5H, с, 1-CH<sub>3</sub>); 2.82 (1H, д, д, <sup>3</sup>J = 7.8, <sup>2</sup>J = 16.6, *транс*-H-5'); 2.55 (1H, м, *цис*-H-5'); 1.34 (3H, м, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, Ar); 1.13 (3H, м, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 168.9; 165.7; 159.2; 156.3; 153.4; 147.9; 145.6; 136.0; 129.5; 128.1; 127.9; 127.7; 127.5; 127.3; 120.9; 118.2; 118.0; 114.4; 114.3; 112.7; 106.3; 95.9; 95.7; 64.0; 60.7; 55.6; 55.5; 52.8; 52.6; 44.1; 36.2; 36.0; 35.5; 35.4; 30.5; 30.0; 14.9; 14.8; 14.4. Найдено, %: С 62.17; Н 5.61; N 9.88. C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S. Вычислено, %: С 62.48; Н 5.59; N 9.72.

**Этиловый эфир 1-метил-4-(4-метоксифенил)-2-оксо-6-{[6-оксо-4-(2-фурил)-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-2-илтио]метил}-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты (6c).** Выход 30%. Бежевый порошок. Т. пл. 175–177 °С. R<sub>f</sub> 0.47 (ацетон–гексан 1:1). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3230, 3120 (NH), 2204 (C≡N), 1715 (CO<sub>2</sub>Et), 1695 (CONH), 1615 (C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 10.78 (1H, уш. с, 1'-NH); 7.98 (0.5H, уш. с) и 7.93 (0.5H, уш. с, 3-NH); 7.64–7.62 (1H, м, H-5 Fur); 7.20 (1H, д, <sup>3</sup>J = 8.3, H Ar); 7.15 (1H, д, <sup>3</sup>J = 8.3, H Ar); 6.90–6.87 (2H, м, H Ar); 6.42–6.40 (1H, м,

H-4 Fur); 6.21–6.19 (1H, м, H-3 Fur); 5.17–5.15 (0.5H, м) и 5.08–5.06 (0.5H, м, H-4); 4.88–4.30 (2H, м, SCH<sub>2</sub>); 4.13–3.99 (3H, м, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, H-4'); 3.73 (1.5H, с) и 3.72 (1.5H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.18 (1.5H, с) и 3.16 (1.5H, с, 1-CH<sub>3</sub>); 2.84–2.82 (1H, м) и 2.66–2.64 (1H, м, 5'-CH<sub>2</sub>); 1.14–1.11 (3H, м, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 168.5; 165.6; 159.2; 153.4; 152.5; 148.0; 146.4; 143.6; 136.5; 135.9; 128.0; 127.8; 118.0; 114.4; 114.3; 111.0; 106.9; 106.1; 93.7; 93.6; 60.6; 55.6; 52.6; 44.1; 35.0; 34.6; 34.0; 30.4; 30.2; 30.0; 14.3. Найдено, %: С 60.04; Н 5.05; N 10.89. C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S. Вычислено, %: С 59.76; Н 5.01; N 10.72.

**Этиловый эфир 1-метил-6-{[4-(2,5-диметоксифенил)-6-оксо-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-илтио]метил}-4-(3-нитрофенил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты (6d).** Выход 58%. Белый мелкокристаллический порошок. Т. пл. 174–176 °С (EtOH). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3220 (NH), 2209 (C≡N), 1715 (CO<sub>2</sub>Et), 1685 (2CONH), 1615 (C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 10.78 (0.5H, уш. с) и 10.76 (0.5H, уш. с, 1'-NH); 8.25–8.14 (3H, м, 3-NH, H Ar); 7.76–7.64 (2H, м, H Ar); 6.98 (0.5H, уш. д, <sup>3</sup>J = 8.8) и 6.96 (0.5H, уш. д, <sup>3</sup>J = 8.8, H Ar); 6.85–6.87 (1H, м, H Ar); 6.57–6.60 (1H, м, H Ar); 5.41 (0.5H, уш. д, <sup>3</sup>J = 3.4) и 5.36 (0.5H, уш. д, <sup>3</sup>J = 3.4, H-4); 4.94–4.37 (2H, м, SCH<sub>2</sub>); 4.14 (1H, псевдо-т, <sup>3</sup>J = 5.3, <sup>3</sup>J = 7.6, H-4'); 4.06–4.00 (2H, м, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.73 (1.5H, с), 3.72 (1.5H, с), 3.70 (1.5H, с) и 3.68 (1.5H, с, 2OCH<sub>3</sub>); 3.23 (1.5H, с) и 3.20 (1.5H, с, 1-CH<sub>3</sub>); 2.75 (1H, д. д, <sup>3</sup>J = 7.6, <sup>2</sup>J = 16.4, *транс*-H-5'); 2.56 (1H, д. д, <sup>3</sup>J = 5.3, <sup>2</sup>J = 16.4, *цис*-H-5'); 1.14 (3H, м, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 57.54; Н 4.82; N 11.69. C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>S. Вычислено, %: С 57.32; Н 4.81; N 11.53.

**Изучение биологической активности соединений 5a, 6a,b,d.** Растворами тестируемых образцов в ДМФА концентрацией 1.0 мг/мл пропитывают стандартные стерильные диски из фильтровальной бумаги (~10 мкг тестируемого вещества/диск). Стандартную питательную среду Мюллера–Хинтона разливают в чашки Петри слоем толщиной 4.0±0.5 мм, дожидаются застывания агара при комнатной температуре и перед инокуляцией подсушивают 10–20 мин при 35–37 °С. На подсушенную питательную среду пипеткой наносят 1–2 см<sup>3</sup> стандартного инокулюма (0.5 McF по МакФарланду), приготовленного непосредственно перед экспериментом, и равномерно распределяют его по поверхности в течение 10–15 мин, после чего с помощью стерильного пинцета помещают сверху бумажные диски с тестируемыми образцами и инкубируют 18–24 ч при температуре 35–37 °С. По окончании инкубационного периода измеряют диаметр зон подавления роста (в мм). Диск, пропитанный чистым ДМФА, не дает зоны задержки роста. Результаты экспериментов представлены в таблице.

*Авторы благодарят Министерство образования, науки, молодёжи и спорта Украины за финансовую поддержку (грант 0111U001128).*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. П. Литвинов, В. К. Промоненков, Ю. А. Шаранин, А. М. Шестопапов, в кн. *Итоги науки и техники. Органическая химия. Актуальные направления исследований и применения химических средств защиты растений. Химия азидов*, ВИНТИ, Москва, 1989, том 17, часть II, с. 73.
2. В. П. Литвинов, С. Г. Кривоколыско, В. Д. Дяченко, *XTC*, 579 (1999). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **35**, 509 (1999).]
3. В. П. Литвинов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2123 (1998).
4. V. P. Litvinov, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **74**, 139 (1993).
5. V. P. Litvinov, L. A. Rodinovskaya, Yu. A. Sharanin, A. M. Shestopalov, A. Senning, *Sulfur Reports*, **13**, 1 (1992).
6. В. П. Литвинов, В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, *Изв. АН, Сер. хим.*, 847 (2005).

7. В. П. Литвинов, В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, *Химия тиенопиридинов и родственных систем*, Наука РАН, Москва, 2006.
8. V. P. Litvinov, V. V. Dotsenko, S. G. Krivokolysko, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **93**, 117 (2007).
9. E. A.-G. Bakhite, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **178**, 929 (2003).
10. G. Zigeuner, H. Hamberger, H. Blaschke, H. Sterk, *Monatsh. Chem.*, **97**, 1408 (1966)
11. В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов, А. Н. Чернега, *Изв. АН, Сер. хим.*, 339 (2002).
12. В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов, А. Н. Чернега, *Изв. АН, Сер. хим.*, 918 (2003).
13. V. V. Dotsenko, S. G. Krivokolysko, V. P. Litvinov, *Mendeleev Commun.*, **13**, 267 (2003).
14. V. V. Dotsenko, S. G. Krivokolysko, V. P. Litvinov, *Mendeleev Commun.*, **14**, 30 (2004).
15. В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов, *Вестн. МГУ, Сер. 2. Химия*, **46**, 304 (2005).
16. В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов, *ХТС*, 311 (2009). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **45**, 253 (2009).]
17. В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов, А. Н. Чернега, *ХТС*, 716 (2007). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **43**, 599 (2007).]
18. A. W. Bauer, W. M. M. Kirby, J. C. Sherris, M. Turck, *Am. J. Clin. Pathol.*, **45**, 493 (1966).
19. В. Д. Дяченко, С. Г. Кривоколыско, В. Н. Нестеров, В. П. Литвинов, *ХТС*, 1243 (1996). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **32**, 1066 (1996).]
20. С. Г. Кривоколыско, В. Д. Дяченко, В. П. Литвинов, *Журн. орган. химии*, **33**, 1088 (1997).
21. В. Д. Дяченко, А. Н. Чернега, *ХТС*, 51 (2006). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **42**, 45 (2006).]

Лаборатория "ХимЭкс",  
Восточноукраинский национальный  
университет им. Владимира Даля,  
кв. Молодежный, 20-А, Луганск 91034, Украина  
e-mail: Victor\_Dotsenko@bigmir.net

Поступило 21.02.2011  
После доработки 28.11.2011

<sup>a</sup> Херсонский национальный технический университет,  
Бериславское шоссе, 24, Херсон 73008, Украина  
e-mail: ira\_lebedeva2001@mail.ru

<sup>b</sup> Национальный медицинский университет  
имени А. А. Богомольца,  
бул. Т. Шевченко, 13, Киев 01601, Украина  
e-mail: lenakostirko@ukr.net