

Т. М. Замараева, Т. Ф. Одегова, А. Ю. Федотов, М. В. Томилов, В. Л. Гейн

**СИНТЕЗ И ПРОТИВОГРИБКОВАЯ АКТИВНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ ШТАММА *Candida albicans* 6-АРИЛ-3,4-ДИМЕТИЛ-N-ФЕНИЛ-2-ОКСО-1,2,3,6-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-5-КАРБОКСАМИДОВ**

Пермская государственная фармацевтическая академия

Трёхкомпонентной реакцией ацетоацетанилида, ароматических альдегидов и N-метилмочевины были синтезированы 6-арил-3,4-диметил-N-фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамиды. Строение соединений установлено методами ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопией и масс-спектрометрией, изучена противогрибковая активность полученных соединений.

**Ключевые слова:** трёхкомпонентный синтез; производные 3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов; противогрибковая активность.

Соединения, содержащие пиримидиновый цикл, известны как антибактериальные, противогрибковые агенты, некоторые производные пиримидина обладают сильно выраженным противовирусным и противоопухолевым действием [1 – 5].

С целью получения ранее неизвестных производных пиримидина и изучения их противогрибковой активности нами трёхкомпонентной реакцией ацетоацетанилида, ароматических альдегидов и N-метилмочевины по известной методике [6] осуществлен синтез новых 6-арил-3,4-диметил-N-фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов (I – VI).

Соединения I – VI представляют собой бесцветные кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, при нагревании — в уксусной кислоте, этаноле, нерастворимые в воде, толуоле, бензоле (табл. 1).

В ИК-спектрах соединений I – VI наблюдаются полосы, обусловленные валентными колебаниями амидных групп ( $1644 - 1688 \text{ см}^{-1}$ ) и NH связи ( $3200 - 3384 \text{ см}^{-1}$ ), а также полоса C=C в области  $1608 - 1640 \text{ см}^{-1}$ .

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений I – VI кроме сигналов ароматических протонов и связанных с ароматическим кольцом групп наблюдаются 2 синглета протонов групп  $\text{CH}_3-4$  и  $\text{CH}_3-3$  в области 2,14 – 2,20 и 3,05 – 3,23 м.д. соответственно, дублеты протонов групп  $\text{CH}-6$  в области 5,17 – 5,38 м.д. и NH-1 в области 7,14 – 7,91 м.д.,  $J_{1,6} = 2,95 - 3,30 \text{ Гц}$ , синглет протона NH амидной группы в области 9,31 – 9,84 м.д. (табл. 2).

В масс-спектре соединения II присутствуют пик молекулярного иона с  $m/z$  339  $[\text{M}]^+$ , пики фрагментных ионов с  $m/z$  247  $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}]^+$ , 219  $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCO}]^+$ , 123  $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCO}-\text{FC}_6\text{H}_4]^+$ ,  $[\text{Ph}]^+$   $m/z$  77. В масс-спектре соединения IV-355  $[\text{M}]^+$ , 340  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ , 263  $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}]^+$ , 77  $[\text{Ph}]^+$ . В масс-спектре соединения VI — 351  $[\text{M}]^+$ , 336  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ , 259  $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}]^+$ , подтверждающие данную структуру.

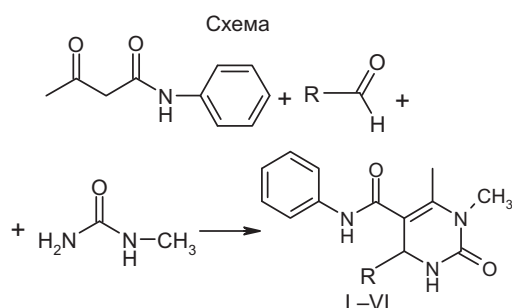
*Экспериментальная химическая часть*

ИК-спектры соединений сняты на спектрофотометре Specord M-80 в вазелиновом масле, спектры ЯМР  $^1\text{H}$  регистрировали на спектрометре Bruker 500 (рабочая частота 500,13 МГц) в ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт — ТМС. Масс-спектры получены на приборе Finnigan MAT INCOS-50 с энергией ионизации 70 эВ. Температуры плавления определяли на приборе М-565.

**6-Арил-3,4-диметил-N-фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (I – VI). Общая методика.** Смесь 0,01 моль ацетоацетанилида, 0,01 моль альдегида и 0,01 моль N-метилмочевины выдерживали при 120 °С в течение 10 – 15 мин до прекращения выделения газа и затвердевания реакционной смеси, после охлаждения остаток обрабатывали этанолом, отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилового спирта (табл. 1).

*Экспериментальная биологическая часть*

Противогрибковую активность определяли методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде. Для всех испытуемых соединений были оп-



I – VI: R=4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$  (I), 4- $\text{FC}_6\text{H}_4$  (II), 4- $\text{C}_2\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4$  (III), 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4$  (IV), 3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$  (V), 3- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$  (VI)

Т а б л и ц а 1

**Константы, выходы соединений I – VI**

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула
I	78	236 – 238	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$
II	82	251 – 253	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_2$
III	64	244 – 246	$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$
IV	71	263 – 265	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2$
V	81	238 – 240	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$
VI	62	198 – 200	$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$

## Спектральные характеристики соединений I – VI

№	ИК-спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м.д.
I	1610 (C=C), 1680 (CON), 3200 (NH)	2,20 (с, 3H, 4-CH <sub>3</sub> ), 3,23 (с, 3H, 3-CH <sub>3</sub> ), 5,38 (д, 1H, CH, $J_{1,6} = 3,30$ Гц), 6,87 – 8,21 (м, 9H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7,91 (д, 1H, NH-1, $J_{1,6} = 3,30$ Гц), 9,84 (с, 1H, NHамид)
II	1620 (C=C), 1675 (CON), 3232 (NH)	2,15 (с, 3H, 4-CH <sub>3</sub> ), 3,10 (с, 3H, 3-CH <sub>3</sub> ), 5,30 (д, 1H, CH, $J_{1,6} = 3,10$ Гц), 6,91 – 7,57 (м, 9H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7,75 (д, 1H, NH-1, $J_{1,6} = 3,10$ Гц), 9,80 (с, 1H, NHамид)
III	1640 (C=C), 1672 (CON), 3248 (NH)	1,36 (т, 3H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O), 3,87 (к, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O), 2,14 (с, 3H, 4-CH <sub>3</sub> ), 3,05 (с, 3H, 3-CH <sub>3</sub> ), 5,17 (д, 1H, CH, $J_{1,6} = 2,80$ Гц), 6,67 – 7,50 (м, 9H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7,14 (д, 1H, NH-1, $J_{1,6} = 2,80$ Гц), 9,58 (с, 1H, NHамид)
IV	1608 (C=C), 1672 (CON), 3288 (NH)	2,15 (с, 3H, 4-CH <sub>3</sub> ), 3,05 (с, 3H, 3-CH <sub>3</sub> ), 5,28 (д, 1H, CH, $J_{1,6} = 2,94$ Гц), 7,61 (м, 9H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7,77 (д, 1H, NH-1, $J_{1,6} = 2,94$ Гц), 9,80 (с, 1H, NHамид)
V	1608 (C=C), 1644 (CON), 3288 (NH)	2,18 (с, 3H, 4-CH <sub>3</sub> ), 3,06 (с, 3H, 3-CH <sub>3</sub> ), 5,31 (д, 1H, CH, $J_{1,6} = 2,80$ Гц), 6,90 – 8,05 (м, 9H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7,84 (д, 1H, NH-1, $J_{1,6} = 2,80$ Гц), 9,70 (с, 1H, NHамид)
VI	1616 (C=C), 1688(CON), 3384 (NH)	3,70 (с, 3H, CH <sub>3</sub> O), 2,15 (с, 3H, 4-CH <sub>3</sub> ), 3,10 (с, 3H, 3-CH <sub>3</sub> ), 5,25 (д, 1H, CH, $J_{1,6} = 2,98$ Гц), 6,60 – 7,60 (м, 9H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7,77 (д, 1H, NH-1, $J_{1,6} = 2,98$ Гц), 9,80 (с, 1H, NHамид)

Таблица 3

## Противогрибковая активность соединений I – VI

Соединение	МПК, мкг/мл
	<i>Candida albicans</i>
I	250
II	250
III	500
IV	125
V	125
VI	250
Флуконазол	8 – 32

ределены минимальные подавляющие концентрации (МПК) в отношении фармакопейного штамма *C. albicans*. Посевы проводили в жидкую среду Сабуро с различной концентрацией испытуемых соединений. Изучаемое соединение в количестве 0,05 г растворяли в 5 мл ДМСО, 1 мл полученного разведения 1:100 соединяли с 4 мл жидкой среды Сабуро. Далее готовили ряд серийных разведений соединения с двукратно уменьшающейся концентрацией. Культуры выращивали в пробирках на плотной среде Сабуро.

Для определения противогрибковой активности использовали 18 – 20-часовую культуру. Для приготовления рабочей взвеси грибка производили смыв выросшей культуры изотоническим раствором натрия хлорида и изготавливали исходное разведение с концентрацией 500 млн грибковых тел в 1 мл смыва по стандарту. Полученную взвесь разводили стерильной жидкой средой Сабуро в 100 раз. Этот рабочий раствор (концентрация — 5 млн грибковых тел в 1 мл) в

количестве 0,1 мл вносили в пробирки с серийными разведениями изучаемого соединения. Таким образом, нагрузка при определении противогрибковой активности составила 250000 грибковых тел в 1 мл.

Учет результатов произвели через 18 – 20 ч выдержки контрольных и опытных пробирок в термостате при температуре 25 °С. Регистрировали наличие или отсутствие роста грибковой культуры под действием исследуемых соединений. За действующую дозу принимали МПК, мкг/мл вещества, которая задерживает рост соответствующего тест-гриба. Последняя пробирка с задержкой роста (прозрачная среда) соответствует МПК препарата в отношении данного штамма. В качестве эталона сравнения использовали флуконазол.

Противогрибковая активность исследована у 6 соединений (табл. 3). Анализ результатов показал, что соединения I – VI проявили слабую противогрибковую активность в отношении штамма *C. albicans*.

## ЛИТЕРАТУРА

1. С. О. Карре, *Eur. J. Med. Chem.*, **35**(12), 1043 – 1052 (2000).
2. С. В. Вдовина, В. А. Мамедов, *Успехи химии*, **77**(12), 1091 – 1128 (2008).
3. А. В. Заманова, М. М. Курбанова, В. М. Фарзалиев, *Химия и хим. технология*, **53**(4), 111 – 133 (2010).
4. M. Brands, R. Endermann, R. Gahlmann, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**(2), 241 – 245 (2003).
5. В. Л. Гейн, А. Ю. Федотов, Т. М. Замараева и др., *Хим.-фарм. журн.*, **46**(12), 24 – 26 (2012); *Pharm. Chem. J.*, **46**(12), 720 – 722 (2012).
6. В. Л. Гейн, А. Ю. Федотов, Т. М. Замараева, М. И. Вахрин, *Ж. общей химии*, **83**(4), 701 – 702 (2013).

Поступила 13.11.13

## SYNTHESIS AND ANTIFUNGAL ACTIVITY OF 6-ARYL-3,4-DIMETHYL-N-PHENYL-2-OXO-1,2,3,6-TETRAHYDOPYRIMIDINE-5-CARBOXAMIDES

T. M. Zamaraeva, T. F. Odegova, A. U. Fedotov, M. V. Tomilov, and V. L. Gein

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia

A series of 6-aryl-3,4-dimethyl-N-phenyl-2-oxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidine-5-carboxamides were synthesized by three-component reaction of acetoacetanilide with a mixture of aromatic aldehyde and N-methylurea. The structures of products were confirmed by IR and  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy and mass spectrometry. All synthesized compounds were tested for fungicidal activity with respect to *Candida albicans* strain.

**Keywords:** synthesis; 3,4-dimethyl-2-oxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidine-5-carboxamide derivatives; fungicidal activity.