

С. А. Мещерякова, В. А. Катаев, И. Я. Фаттахова, К. В. Николаева,
А. К. Булгаков

СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ АЦЕТАНИЛИДОВ И АЦЕТИЛГИДРАЗОНОВ ТИЕТАНИЛПИРИМИДИН-2,4(1*H*,3*H*)-ДИОнового РЯДА

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Башкортостан, Россия

Алкилированием 6-метил-1-(тиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона хлорацетанилидами получены *N*-ацетанилидзамещенные. Взаимодействием 2-(4-метил-2,6-диоксо-3-тиетан-3-ил-3,6-дигидропиримидин-1(2*H*)-ил)ацетогидразида с карбонильными соединениями синтезированы *N*-ацетилгидразоны арилальдегидов и кетонов. Исследована противомикробная и противогрибковая активность синтезированных соединений.

Ключевые слова: тиетан; пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион; *N*-ацетанилиды; *N*-ацетилгидразоны; *E,Z*-изомерия; противомикробная и противогрибковая активность.

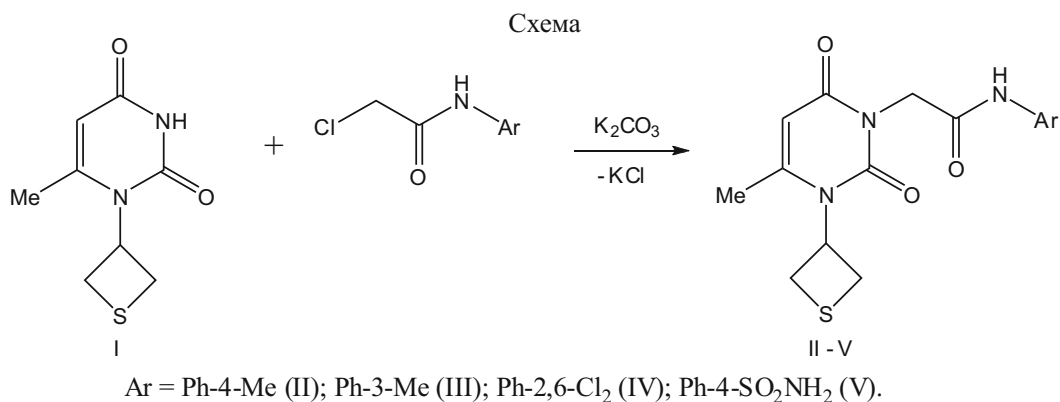
Проблема создания новых антибактериальных средств не теряет своей актуальности. Это связано с появлением новых инфекций, генетической трансформацией известных возбудителей, приводящей к возникновению резистентных штаммов микроорганизмов, а также необходимостью уменьшения побочных эффектов многих известных антибактериальных препаратов [1]. Известно, что молекулы большинства антибактериальных веществ содержат в своей структуре ациламидные, азометиновые фрагменты, обуславливающие противомикробную активность препаратов или влияющие на широту антибактериального действия [2]. Целью данной работы является синтез ацетанилидов и ацетилгидразонов на основе пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона, содержащего тиетановый цикл, и изучение противомикробной и противогрибковой активности полученных соединений.

6-Метил-1-(тиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (I) синтезирован в результате тиран-тиетановой перегруппировки при взаимодействии эквимольных количеств 6-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона и 2-хлорметилтирана в воде в присутствии основного компонента [3]. Алкилированием пиримидиндиона I хлорацетанилидами в ацетонитриле в присутствии 1,5-кратного молярного избытка карбоната калия при кипячении реакционной смеси в течение 7 ч получены ацетанилиды II – V (схема).

2-(4-Метил-2,6-диоксо-3-тиетан-3-ил-3,6-дигидропиримидин-1(2*H*)-ил)ацетогидразид (VI) получен кипячением соединения I с этиловым эфиром монохлоруксусной кислоты в ацетоне в присутствии карбоната калия с последующим взаимодействием полученного эфира с гидразингидратом [4]. Конденсация гидразида VI с арилальдегидами, ацетоном или производными ацетофенона в среде этанола без применения кислотных катализаторов приводит к образованию *N*-ацетилгидразонов VII – XII (схема 2).

Строение полученных соединений подтверждено спектральными методами (ИК, ЯМР ¹H и ¹³C) и данными элементного анализа (табл. 1). Для ацетанилидов II – V характерна *E,Z*-изомерия за счет загорженного вращения вокруг амидной связи, конформационное равновесие которой зависит, помимо природы растворителя, от ряда пространственных и электронных факторов, обусловленных строением и взаимодействием всех составляющих: ациламиногруппы, ароматического ядра и тиетанпиримидинового фрагмента [5].

Анализ ЯМР ¹H спектра ацетанилида II показал, что в ДМСО-*d*₆ он существует в виде смеси *E*- и *Z*-конформеров, об этом свидетельствует удвоение сигналов протонов пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионного фрагмента, группы N³-CH₂CO, метильной и NH групп остатка *n*-толуидина. Аналогично литературным данным [6], химические сдвиги CH₂CO, NH протонов *E*-изомера



регистрируются в более слабом поле по сравнению с сигналами в *Z*-конформере. Преобладающим является *E*-изомер, содержание которого, вычисленное по интегральным интенсивностям синглетов протонов групп CH_2CO и NH , составляет 90 %. В ЯМР ^1H спектре ацетанилида IV, содержащего 2,6-дихлорарильный фрагмент, наблюдается один набор резонансных сигналов, относящейся к *E*-конформеру.

Ацетилгидразоны VII – XII могут существовать в виде 4 стереоизомерных форм или смеси нескольких из них за счет *E*, *Z*-геометрической изомерии относительно связи $\text{C}=\text{N}$ остатка гидразона и *E'*, *Z'*-конформационной изомерии за счет заторможенного вращения вокруг гидразидной $\text{C}-\text{N}$ связи. Необходимо отметить, что *Z*-изомерия арилгидразонов, к которым относятся и тиазепиримидинилацетогидразоны, обусловленная заторможенным вращением вокруг связи $\text{N}-\text{N}$, не реализуется из-за стерических затруднений, и поэтому они существуют только в форме *E*-конформера относительно связи $\text{N}-\text{N}$ [7]. Наличие в спектрах ЯМР ^1H соединений IX – XI 2 наборов резонансных сигналов указывает, что ацетилгидразоны IX – XI в $\text{DMSO}-d_6$ существуют в виде смеси 2 стереоизомеров. Для установления строения полученных ацетилгидразонов нами синтезирован ацилгидразон симметрично замещенного кетона (X), в котором геометрическая изомерия вырождена и удвоение сигналов в спектре ЯМР ^1H , снятом в $\text{DMSO}-d_6$, может быть вызвано только заторможенным вращением вокруг гидразидной $\text{C}-\text{N}$ связи [8, 9]. Сигналы протонов групп CH_2CO и NH *Z'*-конформера ацетилгидразона X смещены в более сильное поле по сравнению с соответствующими сигналами *E'*-конформера [6, 7, 9]. Согласно анализу спектра соединения X и литературным данным [7 – 9], можно сделать вывод о том, что ацетилгидразоны IX, XI в $\text{DMSO}-d_6$ существуют в виде смеси 2 амидных форм $\text{E}_{\text{C}=\text{N}}$ -изомера с доминированием *EE'*-конформера. Соотношение изомеров, вычисленное по значениям интегральных интенсивностей, составляет: 15 % (*EZ'*):85 % (*EE'*) соединение IX, 25 % (*EZ'*):75 % (*EE'*) соединение X, 21 % (*EZ'*):79 % (*EE'*) соединений XI.

В ИК-спектрах ацетанилидов II – V и ацетилгидразонов VII – XII наблюдаются интенсивные расщепленные полосы поглощений в области 1737 – 1572 cm^{-1} , характерная для валентных колебаний $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{N}$, $\text{C}=\text{C}$ связей и в области 1456 – 1383 cm^{-1} — валентных колебаний $\text{C}-\text{N}$ связей пиридинового фрагмента и ацетильного остатка [10]. Отметим, что в ИК-спектрах ацетанилидов II – V регистрируются одиночные интенсивные полосы поглощения в области 1551 – 1513 cm^{-1} , отнесенные к полосе “амид II” $\text{CO}-\text{NH}$ ацетильной группировки, тогда как в спектрах ацетилгидразонов VII – XII частоты поглощения этой группировки смещены в низкочастотную область и накладываются на полосу валентных колебаний $\text{C}-\text{N}$ связей. Данные ИК-спектров также подтверждают, что соединения VII – XII в кристаллах существуют в виде смеси 2 конформеров, об этом свидетельствует наличие 2 полос поглощения в области валентных колебаний $\text{N}-\text{H}$

связи амидного или гидразонного фрагментов [8]. Ацетанилиды III – V существуют только в одной амидной форме, так как валентным колебаниям $\text{N}-\text{H}$ связи отвечает одиночная полоса поглощения: 3292 cm^{-1} (III), 3209 cm^{-1} (IV), 3091 cm^{-1} (V) [8].

Спектры ЯМР ^{13}C соединений III, VIII также подтверждают образование анилид- и илиденгидразид-производных тиазепиримидинилуксусной кислоты: наблюдаются сигналы атомов углерода пиридин-2,4(1*H*,3*H*)-диона, тиазана в характерных областях [11], сигнал при 47,25 (III) и 45,69 (VIII) м.д. относится к атому CH_2CO , а слабополюсный сигнал при 165,54 (III) и 168,24 (VIII) м.д. — к атому CH_2CO остатка уксусной кислоты. Сигналы в интервале 110,78 – 138,41 м.д. принадлежат атомам углерода арильных фрагментов соединений III, VIII.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры записаны на приборе “Инфралюм ФТ-02” в дисках KBr. ^{13}C и ЯМР ^1H спектры сняты на приборе “Bruker AM-300” (300,13 МГц, ^1H ; 75,47 МГц ^{13}C). В качестве внутренних стандартов использованы сигналы растворителя $\text{DMSO}-d_6$. Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена методом ТСХ на пластинах “Silufix” в системах ацетон – ацетонитрил, 1:1 (II, IV, V); ацетон — ацетонитрил — гексан, 2:2:1 (III), этанол (VII – XII). Проявление в УФ-свете и парами йода во влажной камере. Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Синтез соединения I описан в [3], хлорацетанилидов — в [12], гидразида VI — в [4].

2-(4-Метил-2,6-диоксо-3-тиетан-3-ил-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-ил)-*N*-(4-метилфенил)ацетамид (II). Суспензию 0,99 г (5 ммоль) соединения I и 1,04 г (7,5 ммоль) прокаленного измельченного карбоната калия в 30 мл ацетонитрила кипятят в течение 30 мин, добавляют 1,01 г (5,5 ммоль) 2-хлор-*N*-(*n*-толил)ацетамида и продолжают кипячение до 7 ч. Реакционную смесь охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают на фильтре ацетонитрилом. Фильтрат упаривают при пониженном давлении досуха. Сухой остаток перекристаллизовывают из этанола. ИК-спектр, ν_{max} , cm^{-1} : 1431, 1456, 1513 ($\text{C}-\text{N}$), 1604, 1670 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}4=\text{O}$), 1708 ($\text{C}2=\text{O}$), 3272 (NH). ЯМР ^1H спектр, δ , м.д.: 2,12(*Z*), 2,18(*E*) (с, 3H, 6- CH_3), 2,25(*E*), 2,35(*Z*), (с, 3H, 4_{аром}- CH_3), 3,08 – 3,13 (м, 2H, $\text{S}(\text{CH}_2)_2$), 4,15 – 4,21 (м, 2H, $\text{S}(\text{CH}_2)_2$), 4,38(*Z*), 4,64(*E*) (с, 2H, 3- CH_2), 5,63(*E*), 5,68(*Z*) (с, 1H, 5-CH), 6,03 – 6,09 (м, 1H, NCH), 7,13(*E*), 7,33(*Z*) (д, J 8,1 Гц, аром. H, 2H), 7,46 (д, J 8,1 Гц, аром. H, 2H), 9,94(*Z*), 10,26(*E*) (уш. с, 1H, NH).

Соединения III – V получают аналогично соединению II.

2-(4-Метил-2,6-диоксо-3-тиетан-3-ил-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-ил)-*N*-(3-метилфенил)ацетамид (III). Перекристаллизовывают из 2-пропанола. ИК-спектр, ν_{max} , cm^{-1} : 1434, 1537 ($\text{C}-\text{N}$), 1657, 1663

(C = C, C = O, C4 = O), 1707 (C2 = O), 3292 (NH). ¹³C спектр, δ, м.д.: 19,27 (6-CH₃), 21,10 (CH₃C₃аром), 31,40 (C2' тиетр C4' тиетр), 46,98 (C3' тиетр), 47,25 (3-CH₂), 100,19 (C5), 116,27 (C6аром), 119,64 (C2аром), 124,23 (C4аром), 128,63 (C5аром), 138,04 (C3аром), 138,41 (C1аром), 151,62 (C6), 153,84 (C2), 161,23 (C4), 165,54 (3-CH₂-C = O).

N-(2,6-Дихлорфенил)-2-(4-метил-2,6-диоксо-3-тиетан-3-ил-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил)ацетамид (IV). Перекристаллизовывают из смеси ДМФА — вода, 1:1. ИК-спектр, ν_{max}, см⁻¹: 1437, 1455, 1551 (C–N), 1572, 1649, 1661 (C = C, C = O, C4 = O), 1697 (C2 = O), 3209 (NH). ЯМР ¹H спектр, δ, м.д.: 2,23 (с, 3H, 6-CH₃), 3,08 – 3,14 (м, 2H, S(CH₂)₂), 4,17 – 4,23 (м, 2H, S(CH₂)₂), 4,76 (с, 2H, 3-CH₂), 5,70 (с, 1H, 5-CH), 6,05 – 6,11 (м, 1H, NCH), 7,37 (т, J 8,1 Гц, аром. H, 1H), 7,56 (д, J 8,0 Гц, аром. H, 2H), 10,30 (уш. с, 1H, NH).

N-[4-(Аминосульфонил)фенил]-2-(4-метил-2,6-диоксо-3-тиетан-3-ил-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил)ацетамид (V). Реакционную смесь фильтруют без охлаждения. Перекристаллизовывают из ацетонитрила. ИК-спектр, ν_{max}, см⁻¹: 1172, 1373 (SO₂), 1418, 1521 (C–N), 1607, 1647, 1688 (C = C, C = O, C4 = O), 1737 (C2 = O), 3091, 3285 (NH, NH₂).

2-(4-Метил-2,6-диоксо-3-тиетан-3-ил-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-N'-[(3-нитрофенил)метилен]ацетогидразид (VII). К раствору 0,54 г (2 ммоль) гидразида VI в 15 мл этанола прибавляют 0,36 г (2,4 ммоль) 3-нитробензальдегида, смесь кипятят 3 ч, охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают этанолом, сушат (из смеси этанол — вода, 1:1). ИК-спектр, ν_{max}, см⁻¹: 1341 (NO₂), 1409, 1433 (C–N), 1527 (NO₂), 1650, 1661, 1681 (C = C, C = N, C = O, C4 = O), 1703 (C2 = O), 3098, 3237 (NH).

Соединения VIII, IX, XI, XII получают аналогично соединению VII.

N'-[(1E)-(5-Бром-2-гидроксифенил)метилен]-2-(4-метил-2,6-диоксо-3-тиетан-3-ил-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил)ацетогидразид (VIII). Перекристаллизовывают из 2-пропанола. ИК-спектр, ν_{max}, см⁻¹: 1273 (C–O), 1383, 1418, 1477 (C–N), 1623 (C = C), 1653, 1670 (C = N, C = O, C4 = O), 1706 (C2 = O), 3078, 3224 (NH, OH). ЯМР ¹³C спектр, δ, м.д.: 19,10 (6-CH₃), 31,40 (C2' тиетр C4' тиетр), 45,69 (3-CH₂), 46,95 (C3' тиетр), 100,11 (C5), 110,78 (C5аром), 118,39 (C3аром), 122,38

(C1аром), 127,59 (C6аром), 133,52 (C4аром), 139,54 (N = CH), 151,58 (C2аром), 153,95 (C6), 155,60 (C2), 161,17 (C4), 168,24 (3-CH₂-C = O).

N'-[2-(2-Фурил)этилиден]-2-(4-метил-2,6-диоксо-3-тиетан-3-ил-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-ацетогидразид (IX). Перекристаллизовывают из 2-пропанола. ИК-спектр, ν_{max}, см⁻¹: 1398, 1420, 1448, 1463 (C–N, C = C_{фуриф}), 1626, 1661 (C = C, C = N, C = O, C4 = O), 1716 (C2 = O), 3121, 3196 (NH). ЯМР ¹H спектр, δ, м.д.: 2,15(EE'), 2,18(EZ') (с, 3H, 6-CH₃), 3,08 – 3,14 (м, 2H, S(CH₂)₂), 4,15 – 4,21 (м, 2H, S(CH₂)₂), 4,57(EZ'), 4,94(EE') (с, 2H, 3-CH₂), 5,68 (с, 1H, 5-CH), 6,00 – 6,12 (м, 1H, NCH), 6,63 – 6,65 (м, аром. H, 1H), 6,93 (д, J 3,3 Гц, аром. H, 1H), 7,83 – 7,86 (м, аром. H, 1H), 7,93(EE'), 8,09(EZ') (с, 1H, N = CH), 11,34(EZ'), 11,70(EE') (уш. с, 1H, NH).

2-(4-Метил-2,6-диоксо-3-тиетан-3-ил-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-N'-(1-метилэтилиден)ацетогидразид (X). К раствору 0,54 г (2 ммоль) гидразида III в 15 мл этанола прибавляют 1,16 г (20 ммоль) ацетона, смесь кипятят 3 ч, охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают этанолом, сушат (из 2-пропанола). ИК-спектр, ν_{max}, см⁻¹: 1399, 1409, 1442 (C–N), 1624, 1663 (C = C, C = N, C = O, C4 = O), 1718 (C2 = O), 3091, 3197 (NH). ЯМР ¹H спектр, δ, м.д.: 1,89 (с, 3H, CH₃), 1,94(Z'), 1,96(E') (с, 3H, CH₃), 2,12(E'), 2,14(Z') (с, 3H, 6-CH₃), 3,08 – 3,13 (м, 2H, S(CH₂)₂), 4,14 – 4,20 (м, 2H, S(CH₂)₂), 4,76(Z'), 4,86(E') (с, 2H, 3-CH₂), 5,67 (с, 1H, 5-CH), 6,01 – 6,10 (м, 1H, NCH), 10,41(Z'), 10,57(E') (уш. с, 1H, NH).

2-(4-Метил-2,6-диоксо-3-тиетан-3-ил-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-N'-[1-(4-нитрофенил)этилиден]ацетогидразид (XI). Перекристаллизовывают из этанола. ИК-спектр, ν_{max}, см⁻¹: 1346 (NO₂), 1391, 1411, 1444 (C–N), 1518 (NO₂), 1627, 1662 (C = C, C = N, C = O, C4 = O), 1718 (C2 = O), 3081, 3192 (NH). ЯМР ¹H спектр, δ, м.д.: 2,18(EE'), 2,20(EZ') (с, 3H, 6-CH₃), 2,21(EE'), 2,25(EZ') (с, 3H, N = C-CH₃), 3,09 – 3,14 (м, 2H, S(CH₂)₂), 4,16 – 4,21 (м, 2H, S(CH₂)₂), 4,84(EZ'), 4,96(EE') (с, 2H, 3-CH₂), 5,69 (с, 1H, 5-CH), 6,04 – 6,12 (м, 1H, NCH), 7,95 – 8,11 (м, аром. H, 2H), 8,15 – 8,28 (м, аром. H, 2H), 10,54(EZ'), 10,73(EE') (уш. с, 1H, NH).

N'-[1-(2,5-Дигидроксифенил)этилиден]-2-(4-метил-2,6-диоксо-3-тиетан-3-ил-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил)ацетогидразид (XII). Перекристаллизовывают из смеси этанол — вода, 1:2. ИК-спектр, ν_{max}, см⁻¹: 1273 (C–O), 1425, 1455, 1487 (C–N), 1624 (C = C), 1654, 1671 (C = N, C = O, C4 = O), 1713 (C2 = O), 2955, 3071, 3205 (NH, OH).

Экспериментальная биологическая часть

Противомикробную и противогрибковую активность 6-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона (метилурацил, ООО “Полисинтез” Россия) и соединений I–XII определяли методами “диффузии в агаре” и двукратных серийных разведений на мясопептонном бульоне (МПБ) с рН 7,2–7,4 [13]. В качестве

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Выход, %	Т. пл., °C	R _f	Брутто-формула
II	90	220 – 221	0,67	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₃ S
III	96	211 – 213	0,90	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₃ S
IV	82	226 – 228	0,85	C ₁₆ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O ₃ S
V	51	210 – 212	0,87	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₅ S ₂
VII	67	194 – 196	0,60	C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O ₃ S
VIII	59	176 – 178	0,65	C ₁₇ H ₁₇ BrN ₄ O ₄ S
IX	68	226 – 227 с разл.	0,79	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₄ S
X	55	232 – 234	0,66	C ₁₃ H ₁₈ N ₄ O ₃ S
XI	83	238 – 240	0,71	C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O ₃ S
XII	57	187 – 189	0,78	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₃ S

тест-культур использовали депонированные штаммы микроорганизмов в ГИСК (Государственном научно-исследовательском институте стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Тарасевича Минздрава России) кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Башкирского государственного медицинского института: *St. aureus*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *K. pneumoniae*, *C. diversus*, *Ent. aerogenes*, *Ps. aeruginosa*, *E. cloacae* 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. Микробная нагрузка составляла $2 \cdot 10^6$ микробных тел в 1 мл питательной среды. Посевы инкубировали при 37 °С в течение 72 ч и при 25 °С в течение 48 ч, после чего визуально оценивали наличие, угнетение или отсутствие роста тест-культур.

В результате проведенного скрининга установлено, что 6-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион и соединения I – VII, IX – XI в концентрации 10000 мкг/мл не подавляли рост исследованных штаммов микроорганизмов, в том числе и ацетанилид V, содержащий в качестве анилдсоставляющей молекулу стрептоцида. Ацетилгидразон VIII, имеющий в илиденовом фрагменте гидроксигруппу, проявлял слабую противомикробную активность (МПК 2500 мкг/мл) в отношении грамотрицательных тест-культур, а ацетилгидразон XII (МПК 625 мкг/мл), содержащий арильный заместитель с 2 гидроксигруппами, оказывал как противомикробное действие в отношении грамположительных и грамотрицательных тест-культур, так и противогрибковую активность в отношении низших грибов.

На основании полученных данных можно выявить некоторую связь между строением тиетанпиримидинов и активностью, так введение тиетанового цикла в молекулу пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона не приводит к появлению противомикробной и противогрибковой

активности, как и введение ариламидных и арилилиденовых заместителей. Однако наличие в ароматическом кольце илиденового фрагмента гидроксигрупп приводит к ингибированию жизнедеятельности исследованных тест-культур. Необходимо также отметить, что тиетанпиримидиновый фрагмент не сохраняет противомикробную активность сульфаниламидного препарата стрептоцида (МПК 250 мкг/мл в отношении большинства штаммов микроорганизмов [14]).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. Б. Белоусов, М. Г. Абакаров, *Антибиот. и химиотер.*, **49**(1), 43 – 47 (2004).
2. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Т. 2, Новая волна, Москва (2004).
3. В. А. Катаев, С. А. Мещерякова, В. В. Лазарев и др., *Ж. орган. химии*, **49**(5), 760 – 762 (2013).
4. С. А. Мещерякова, В. А. Катаев, К. В. Николаева и др., *Био-орган. химия*, **40**(3), 327 – 334 (2014).
5. В. М. Потапов, *Стереохимия*, Химия, Москва (1988), сс. 348 – 350.
6. А. Рутавичюс, С. Валюлене, З. Куодис, *Химия гетероцикл. соедин.*, № 7, 966 – 971 (2000).
7. Б. И. Бузыкин, В. Н. Набиуллин, Е. В. Миронова и др., *Ж. общей химии*, **82**(10), 1600 – 1618 (2012).
8. Б. И. Бузыкин, В. Н. Набиуллин, Р. С. Гареев и др., *Хим.-фарм. журн.*, **47**(1), 36 – 40 (2013); *Pharm. Chem. J.*, **47**(1), 35 – 39 (2013).
9. К. Н. Зеленин, В. В. Пинсон, А. А. Потехин и др., *Ж. орган. химии*, **14**(3), 490 – 495 (1978).
10. С. А. Мещерякова, Д. А. Мунасипова, В. А. Катаев, *Мед. вестник Башкортостана*, **7**(3), 61 – 62 (2012).
11. С. А. Мещерякова, В. А. Катаев, *Ж. орган. химии*, **49**(9), 1373 – 1375 (2013).
12. Патент РФ № 2042662, *Бюл. изобрет.*, № 9 (2003).
13. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, часть 1. Миронов А. Н. (ред.). Министерство здравоохранения и социального развития РФ, ФГБУ “Научный центр экспертизы средств медицинского применения”, Москва (2012).
14. Д. О. Мамедова, И. С. Грищенко, С. Г. Исаев и др., *Фарм. часопис*, № 2, 30 – 33 (2012).

Поступила 15.11.13

SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF ACETANILIDES AND ACETYLDRAZONES OF THIETANYLPYRIMIDINE-2,4(1*H*,3*H*)DIONE SERIES

S. A. Meshcheryakova, V. A. Kataev, I. Ya. Fattakhova, K. V. Nikolaeva, and A. K. Bulgakov

Bashkir State Medical University, Ufa, Bashkortostan, Russia

The alkylation of 6-methyl-1-(thietan-3-yl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione by chloroacetanilides was used to obtain N-substituted acetanilides. N-acetylhydrazones of arylaldehydes and ketones were synthesized via reactions of 2-[4-methyl-2, 6-dioxo-3-(thietan-3-yl)-3,6-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl]acetohydrazide with carbonyl compounds. The synthesized compounds have been tested for their antibacterial and antifungal activity.

Keywords: thietane; pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione; N-acetanilides; N-acetylhydrazones; *E,Z*-isomerism; antibacterial activity; antifungal activity.