

ПОЛУЧЕНИЕ И АНТИМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА ТИОУРОНИЕВЫХ СОЛЕЙ ГЕКСАГИДРОХРОМЕНО[4,3-*d*]ПИРИМИДИН-2-ТИОНОВ

© 2023 г. Е. С. Макарова¹, А. А. Романычева², М. В. Блюмина²,
А. А. Шетнев², С. И. Филимонов^{1,2,*}

¹ Ярославский государственный технический университет, Московский пр. 88, Ярославль, 150023 Россия

² Центр трансфера фармацевтических технологий имени М. В. Дорогова, Ярославский государственный педагогический университет имени К. Д. Ушинского, Ярославль, 150000 Россия

*e-mail: filimonovsi@ystu.ru

Поступило в редакцию 7 мая 2023 г.

После доработки 31 мая 2023 г.

Принято к печати 17 июня 2023 г.

Тиоурониевые соли хромено[4,3-*d*]пиримидин-2-тионов были выделены в виде индивидуальных диастереомеров и охарактеризованы с помощью спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C и масс-спектрометрии. Изучена антибактериальная и противогрибковая активность полученных соединений в отношении чувствительных штаммов грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* и *Pseudomonas fluorescens*, грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* и грибов *Candida albicans*.

Ключевые слова: тиомочевины, хромены, хромено[4,3-*d*]пиримидин-2-тионы, S-алкилирование, антимикробная активность

DOI: 10.31857/S0044460X23070077, **EDN:** HGCGZG

Циклические тиомочевины уже долгое время известны своей биологической активностью [1]. Известные анальгетики и снотворные препараты тиопентал, тиоаминал, тиоурацил и его метильные и пропиловый аналоги применялись ранее как сосудорасширяющие средства и препараты для лечения гипертиреоза [2]. В настоящее время им на смену пришли препараты на основе имидазолтионов – пятичленных циклических тиомочевин (препараты карбимазол и метимазол) [3]. Кроме того, фрагмент пятичленной циклической тиомочевины является структурной основой противоракового препарата – энзалутамид [4].

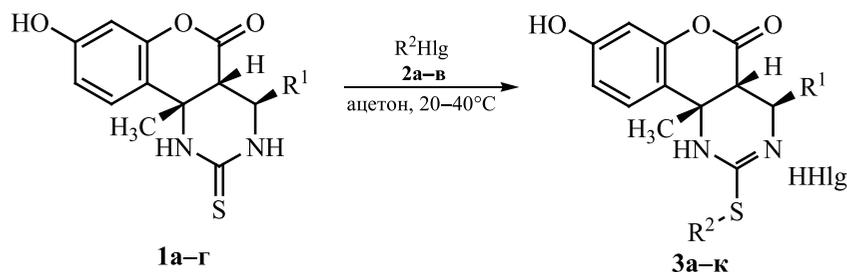
Имеются данные, свидетельствующие о перспективности исследования циклических тиомочевин в качестве антибактериальных агентов [5, 6]. В 2020 году были опубликованы данные о высокой антибактериальной активности медных комплексов родственных пиримидинтионам 4-ти-

оксо[1,3,5]оксадиазоцинов [7]. Однако антибактериальная активность соответствующих S-алкилзамещенных производных исследована лишь в небольшой степени [8]. В то же время введение в целевые молекулы гетероциклического хроменового фрагмента зачастую повышает вероятность появления противовирусной активности [9, 10].

С целью поиска новых антибактериальных хемотипов в настоящей работе проведена разработка методов синтеза тиоурониевых солей хроменопиримидинтионов и изучение их спектра антимикробной активности.

Сульфанильные производные пиримидинтионов часто используются для получения новых производных пиримидинов. Как правило, это связано с возможностью замещения метилтиольной группы в этих соединениях на аминогруппу или другой гетероатом [11, 12]. В литературе представлены

Схема 1.



$R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{Me}$, $\text{Hlg} = \text{I}$ (**3a**, 64%); $R^1 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Me}$, $\text{Hlg} = \text{I}$ (**3б**, 84%); $R^1 = 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Me}$, $\text{Hlg} = \text{I}$ (**3в**, 91%); $R^1 = 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Me}$, $\text{Hlg} = \text{I}$ (**3г**, 83%); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{COOMe}$, $\text{Hlg} = \text{Br}$ (**3д**, 87%); $R^1 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{CH}_2\text{COOMe}$, $\text{Hlg} = \text{Br}$ (**3е**, 84%); $R^1 = 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{CH}_2\text{COOMe}$, $\text{Hlg} = \text{Br}$ (**3ж**, 86%); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{C(O)CH}_2$, $\text{Hlg} = \text{Br}$ (**3з**, 70%); $R^1 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{C(O)CH}_2$, $\text{Hlg} = \text{Br}$ (**3и**, 58%); $R^1 = 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{C(O)CH}_2$, $\text{Hlg} = \text{Br}$ (**3к**, 55%).

работы по синтезу оснований – их модификаций, получаемых при алкилировании тиогруппы в присутствии, как правило, карбоната калия [13–15]. Получение тиоурониевых солей дигидропиримидинов приводится в химической литературе гораздо реже [16].

С целью получения новых замещенных хромено[4,3-*d*]пиримидинов и изучения их антибактериальной активности были синтезированы тиоурониевые соли **3** (схема 1). Реакцию между (4*R**,4*aS**,10*bR**)-диастереомерами **1a–г** [17] и алкилирующими агентами **2a–в** (йодистым метилом **2a**, метиловым эфиром бромуксусной кислоты **2б**, 4-хлорфенацилбромидом **2в**) проводили в ацетоне при комнатной температуре или непродолжительном нагревании при 40°C до полного растворения реагентов. По данным ЯМР, тиоурониевые соли **3** образовывались в виде одного диастереомера.

Как правило, продукты реакции **3** не выпадали в осадок, поэтому образующееся после упаривания ацетона масло растирали с хлористым метиленом до образования твердого белого осадка. Выход тиоурониевых солей **3** составил 55–87%. В выбранных условиях реакции алкилирование протекало селективно по тиогруппе ввиду отсутствия основных реагентов в реакционной среде [18].

Стоит отметить, что при 20–40°C 2-тиогексагидрохромено[4,3-*d*]пиримидин-5-оны **1** реагировали только с бром- и иодзамещенными соединениями **2a–в**, в то время как синтез с хлорпроизводными

реагентами, такими как, 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NHC(O)CH}_2\text{Cl}$ и $\text{NaOC(O)CH}_2\text{Cl}$, требовал продолжительного нагревания при более высоких температурах, что приводило к образованию большого количества побочных продуктов и затрудняло выделение целевых соединений.

Строение соединений **3a–к** установлено совокупностью данных ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C , NOESY спектроскопии и масс-спектрометрии. В целевых продуктах **3a–к** сохранялась исходная конфигурация (4*R**,4*aS**,10*bR**)-диастереоизомеров **1a–г**. В спектрах ЯМР ^1H соединений **3** на это указывают практически незаметные изменения химических сдвигов и КССВ протонов, соответствующих исходному гексагидрохромено[4,3-*d*]пиримидиновому циклу, за исключением более слабopольных (10.2–11.2 м. д.) и более уширенных сигналов NH-протонов. Дополнительно в спектрах соединений **3** наблюдались сигналы протонов, соответствующие тиольным заместителям. В спектре NOESY соединения **3б** наблюдаются корреляционные взаимодействия обоих NH-протонов пиримидинового цикла с протонами метилмеркаптанового фрагмента SCH_3 . Исходная конфигурация гексагидрохроменового фрагмента подтверждена корреляционными взаимодействиями протона H^5 с протонами метильной группы.

Полученные соединения были исследованы на наличие антибактериальных и фунгицидных свойств. Скрининг на антимикробную активность

Таблица 1. Антибактериальная и фунгицидная активность замещенных хромено[4,3-*d*]пиримидинов **3**

Соединение	МИС, мкг/мл			МФС, мкг/мл
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC-25923	<i>Escherichia coli</i> C600	<i>Pseudomonas fluorescens</i> A1	
3б	128	128	128	256
3г	256	256	>256	>256
3д	256	256	>256	>256
3е	256	128	128	>256
3з	256	>256	>256	>256
3и	256	>256	>256	>256
Пефлоксацин	<8	<8	<8	<8

проводился методом двойных серийных разведений на чувствительных штаммах грамотрицательных (*Escherichia coli* C600, *Pseudomonas fluorescens* A1) и грамположительных бактерий (*Staphylococcus aureus* ATCC-25923), а также грибах (*Candida albicans* ATCC 10231). Данные для соединений, проявивших активность, представлены в табл. 1.

Исследованные соединения показали умеренную антибактериальную активность. Наиболее активным в отношении бактерий *Staphylococcus aureus* ATCC-25923 оказалось соединение **3б** (МИС 128 мкг/мл). Данное соединение может служить отправной точкой для дальнейшей медико-химической оптимизации и создания нового антибактериального агента для борьбы с важнейшими патогенами человека.

Таким образом, предложен эффективный метод синтеза неизвестных ранее тиоурониевых солей 2-тиогексагидрохромено[4,3-*d*]пиримидин-5-онов. Синтезированные соединения проявляют умеренную антибактериальную активность, а также, согласно данным PASS Online service [19], могут проявлять противопаразитарную, противовирусную активность (против вируса гриппа и риновирусов) и высокую вероятность ингибирования фосфатазы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Органические и неорганические реагенты и растворители, если это не оговорено отдельно, были получены из коммерческих источников (Aldrich) и использовались без дополнительной очистки.

Образцы эталонных штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC-25923, *Candida albicans* ATCC 10231 получены из американской коллекции типовых культур; штаммы *E. coli* C600 и *P. fluorescens* A1 любезно предоставлены Институтом биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрыбина РАН. В качестве питательных сред использовали LB Бульон по Lennox (Диаэм) и питательный агар Мюллера–Хинтона (Himedia).

ИК спектры записывали в отраженном свете на ИК Фурье-спектрометре Spectrum Two PerkinElmer с длиной волны 700–4000 см⁻¹. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на приборе Bruker DRX-400 или Bruker DRX-500 для растворов ДМСО-*d*₆ при 30°C. В качестве эталона для отсчета химических сдвигов использовали сигналы остаточных сигналов растворителя. Масс-спектры регистрировали на хромато-масс-спектрометре Finnigan MAT. INCOS 50 при ионизационном напряжении 70 эВ и температуре в камере ионизации 100–220°C (Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН). Элементный анализ проводили в аналитической лаборатории Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН на приборе PerkinElmer 2400. Температуру плавления определяли на аппарате для определения точки плавления и кипения BüchiM-560.

Общая методика получения тиоурониевых солей 3а–к. Смесь хромопиримидинтиона **1а–г** (1 ммоль), иодметана (для соединений **3а–г**), метилбромацетата (для соединений **3д–ж**) или 4-хлорфенацилбромида (для соединений **3з–к**) (1.2 ммоль) и 3 мл ацетона перемешивали

при 40°C до полного растворения компонентов, затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осадок отфильтровывали или упаривали ацетон и растирали масло с 2 мл CH_2Cl_2 до образования осадка, который отфильтровывали и сушили на воздухе.

(4R*,4aS*,10bR*)-8-Гидрокси-10b-метил-2-метилтио-4-фенил-1,4,4a,10b-тетрагидро-5H-хромено[4,3-d]пиримидин-5-она гидроиодид (3a). Выход 64%, т. пл. 208–210°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3338 (OH), 3160 (NH), 1759 (C=O), 1624, 1600 (Ar), 1221, 1151 (C–O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д.: 1.59 с (3H, $\text{C}^{10\text{b}}\text{CH}_3$), 2.73 с (3H, SCH₃), 3.61 д (1H, $\text{C}^{4\text{a}}\text{H}$, J 10.8 Гц), 4.51 д (1H, C^4H , J 10.8 Гц), 6.62 д (1H, C^7H , J 2.4 Гц), 6.77 д (1H, C^9H , J 8.4, 2.4 Гц), 7.23 д (1H, $\text{C}^{10\text{H}}$, J 8.6 Гц), 7.44 с (5 H, $\text{C}^{2',3',4',5',6'}\text{H}$), 10.17 с (1H, OH), 10.46 уш. с (1H, NH), 10.73 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ_{C} , м. д.: 14.2, 26.9, 49.4, 54.5, 54.8, 104.2, 113.1, 117.4, 126.1, 127.9, 128.7, 129.2, 135.6, 148.1, 159.0, 163.6, 163.9. Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 354 (55) [M]⁺, 339 (60) [$M - \text{Me}$]⁺, 234 (84), 177 (100), 161 (26), 148 (75), 131 (88), 127 (96), 104 (87), 91 (27), 77 (68). Найдено, %: C 55.59; H 4.40; N 10.83. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{IN}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 55.81; H 4.42; N 10.85.

(4R*,4aS*,10bR*)-8-Гидрокси-10b-метил-2-метилтио-4-(4-хлорфенил)-1,4,4a,10b-тетрагидро-5H-хромено[4,3-d]пиримидин-5-она гидроиодид (3б). Выход 84%, т. пл. 217–218°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3349 (OH), 3192 (NH), 1759 (C=O), 1625, 1600 (Ar), 1223, 1159 (C–O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д.: 1.57 с (3H, $\text{C}^{10\text{b}}\text{CH}_3$), 2.71 с (3H, SCH₃), 3.62 д (1H, $\text{C}^{4\text{a}}\text{H}$, J 11.0 Гц), 4.57 д (1H, C^4H , J 11.0 Гц), 6.60 уш. с (1H, C^7H), 6.76 уш. д (1H, C^9H , J 8.3 Гц), 7.21 д (1H, $\text{C}^{10\text{H}}$, J 8.3 Гц), 7.50 с (4H, $\text{C}^{2',3',5',6'}\text{H}$), 10.15 с (1H, OH), 10.41 с (1H, NH), 10.76 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц), δ , м. д.: 14.1, 26.9, 49.1, 53.6, 54.7, 104.2, 113.1, 117.1, 126.0, 128.6, 130.0, 133.9, 134.6, 148.1, 159.0, 163.6, 164.0. Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 390 (12), 388 (41) [M]⁺, 373 (25) [$M - \text{Me}$]⁺, 302 (26), 300 (100), 296 (30), 265 (34), 234 (42), 177 (79), 176 (67), 148 (73), 147 (52), 128 (59), 127 (88), 91 (22), 77 (31). Найдено, %: C 44.01; H 3.49; N 5.40. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClIN}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 44.16; H 3.51; N 5.42.

(4R*,4aS*,10bR*)-8-Гидрокси-10b-метил-2-метилтио-4-(4-метилфенил)-1,4,4a,10b-тетрагидро-5H-хромено[4,3-d]пиримидин-5-она гидроиодид (3в). Выход 91%, т. пл. 201–203°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3327 (OH), 3150 (NH), 1756 (C=O), 1623, 1600 (Ar), 1218, 1151 (C–O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д.: 1.58 с (3H, $\text{C}^{10\text{b}}\text{CH}_3$), 2.32 с (3H, C^4CH_3), 2.72 с (3H, SCH₃), 3.59 д (1H, $\text{C}^{4\text{a}}\text{H}$, J 10.8 Гц), 4.45 д (1H, C^4H , J 10.8 Гц), 6.61 д (1H, C^7H , J 2.0 Гц), 6.76 д (1H, C^9H , J 8.5, 2.0 Гц), 7.22 д (1H, $\text{C}^{10\text{H}}$, J 8.5 Гц), 7.27 д (2 H $\text{C}^{2',6'}\text{H}$, J 8.1 Гц), 7.32 д (2H, $\text{C}^{3',5'}\text{H}$, J 8.1 Гц), 10.14 с (1H, OH), 10.40 уш. с (1H, NH), 10.71 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц), δ_{C} , м. д.: 14.19, 20.74, 26.86, 49.32, 54.27, 54.79, 54.91, 104.14, 113.05, 117.31, 127.85 (2 C), 129.23 (2 C), 132.45, 138.73, 148.10, 159.02, 163.59, 163.90. Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 368 (1), 234 ¹⁰, 177 (26), 161 (11), 148 (46), 142 (63), 127 (83), 118 (100), 91 (76). Найдено, %: C 48.16; H 4.24; N 5.61. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{IN}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 48.40; H 4.26; N 5.64.

(4R*,4aS*,10bR*)-8-Гидрокси-10b-метил-2-метилтио-4-(4-метоксифенил)-1,4,4a,10b-тетрагидро-5H-хромено[4,3-d]пиримидин-5-она гидроиодид (3г). Выход 83%, т. пл. 205–207°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3328 (OH), 3154 (NH), 1759 (C=O), 1622, 1606 (Ar), 1219, 1151 (C–O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д.: 1.59 с (3H, $\text{C}^{10\text{b}}\text{CH}_3$), 2.72 с (3H, SCH₃), 3.59 д (1H, $\text{C}^{4\text{a}}\text{H}$, J 10.8 Гц), 3.77 с (3H, C^4OCH_3), 4.44 д (1H, C^4H , J 10.8 Гц), 6.60 д (1H, C^7H , J 2.0 Гц), 6.76 д (1H, C^9H , J 8.3, 2.0 Гц), 6.97 д (2H, $\text{C}^{2',6'}\text{H}$, J 8.6 Гц), 7.22 д (1H, $\text{C}^{10\text{H}}$, J 8.6 Гц), 7.38 д (2H, $\text{C}^{3',5'}\text{H}$, J 8.6 Гц), 10.11 уш. с (1H, OH), 10.37 уш. с (1H, NH), 10.69 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ_{C} , м. д.: 14.1, 26.9, 49.3, 53.9, 54.8, 55.18, 104.1, 113.0, 114.0, 117.3, 126.0, 127.1, 129.3, 148.0, 158.9, 159.8, 163.5, 163.7. Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 374 (28) [M]⁺, 369 (100), 234 (42), 177 (15), 161 (30), 142 (31), 134 (15), 128 (17). Найдено, %: 46.27; H 4.11; N 5.44. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{IN}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 46.88; H 4.13; N 5.47.

(4R*,4aS*,10bR*)-Метил-2-{(8-гидрокси-10b-метил-5-оксо-4-фенил-1,4a,5,10b-тетрагидро-4H-хромено[4,3-d]пиримидин-2-ил)тио}ацетата гидробромид (3д). Выход 87%, т. пл. 198–201°C.

ИК спектр, ν , см^{-1} : 3320 (ОН), 3150 (NH), 1775, 1741 (C=O), 1625, 1608 (Ar), 1207, 1155 (C–O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д.: 1.57 с (3H, $\text{C}^{10\text{b}}\text{CH}_3$), 3.57 д (1H, $\text{C}^{4\text{a}}\text{H}$, J 10.8 Гц), 3.72 с [3H, C(O)OCH₃], 4.29 д (1H, CH₂, J 16.8 Гц), 4.44 д (1H, CH₂, J 16.8 Гц), 4.54 д (1H, C^4H , J 10.8 Гц), 6.60 д (1H, C^7H , J 1.9 Гц), 6.74 д. д (1H, C^9H , J 8.6, 1.9 Гц), 7.19 д (1H, $\text{C}^{10\text{H}}$, J 8.6 Гц), 7.35–7.45 м (5H, $\text{C}^{2',3',4',5',6'}\text{H}$), 10.15 уш. с (1H, OH), 10.77 уш. с (1H, NH), 11.12 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц), δ_{C} , м. д.: 26.8, 49.2, 53.0, 54.5, 54.8, 55.0, 104.1, 112.9, 117.0, 126.2, 127.9, 128.7, 129.3, 135.2, 148.1, 159.0, 161.4, 163.4, 167.9. Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 412 (3), 380 (12), 265 (14), 263 (20), 237 (11), 205 (12), 177 (21), 148 (35), 131 (26), 116 (77), 91 (26), 42 (100). Найдено, %: C 50.92; H 4.27; N 5.66. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 51.12; H 4.29; N 5.68.

(4R*,4aS*,10bR*)-Метил-2-({8-гидрокси-10b-метил-5-оксо-4-(4-хлорфенил)-1,4a,5,10b-тетрагидро-4H-хромено[4,3-d]пиримидин-2-ил}тио)ацетата гидробромид (3е). Выход 84%, т. пл. 198–201°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3240, 3151 (NH), 1787, 1751, 1712 (C=O), 1627, 1606, 1217, 1155. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д.: 1.58 с (3H, $\text{C}^{10\text{b}}\text{CH}_3$), 3.60 д (1H, $\text{C}^{4\text{a}}\text{H}$, J 10.8 Гц), 3.73 с [3H, C(O)OCH₃], 4.29 д (1H, CH₂, J 16.4 Гц), 4.44 д (1H, CH₂, J 16.4 Гц), 4.61 д (1H, C^4H , J 10.8 Гц), 6.61 д (1H, C^7H , J 1.8 Гц), 6.75 д. д (1H, C^9H , J 8.6, 1.8 Гц), 7.21 д (1H, $\text{C}^{10\text{H}}$, J 8.6 Гц), 7.45 д (2H, $\text{C}^{2',6'}\text{H}$, J 8.3 Гц), 7.51 д (2H, $\text{C}^{3',5'}\text{H}$, J 8.3 Гц), 10.14 уш. с (1H, OH), 10.77 уш. с (1H, NH), 11.13 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ_{C} , м. д.: 26.8, 49.0, 53.0, 53.7, 55.0, 104.1, 112.9, 116.9, 126.2, 128.6, 129.97, 133.9, 134.4, 148.0, 159.0, 163.4, 167.9. Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 415 (3) [$M - \text{OMe}$]⁺, 177 (62), 165 (38), 148 (35), 140 (32), 116 (100), 102 (23), 96 (27), 77 (37), 42 (96). Найдено, %: 47.61; H 3.80; N 5.29. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{BrClN}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 47.79; H 3.82; N 5.31.

(4R*,4aS*,10bR*)-Метил-2-({8-гидрокси-10b-метил-5-оксо-4-(4-метоксифенил)-1,4a,5,10b-тетрагидро-4H-хромено[4,3-d]пиримидин-2-ил}тио)ацетата гидробромид (3ж). Выход 86%, т. пл. 178–180 °C. ИК спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3260 (ОН), 3151 (NH), 1786, 1749 (C=O), 1626, 1606 (Ar), 1199, 1154 (C–O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д.:

1.59 с (3H, $\text{C}^{10\text{b}}\text{CH}_3$), 3.58 д (1H, $\text{C}^{4\text{a}}\text{H}$, J 11.0 Гц), 3.72 с (3H, C(O)OCH₃), 3.77 с (3H, C(4')OCH₃), 4.30 д (1H, CH₂, J 17.0 Гц), 4.43 д (1H, CH₂, J 17.0 Гц), 4.48 д (1H, C^4H , J 11.0 Гц), 6.61 д (1H, C^7H , J 2.2 Гц), 6.75 д. д (1H, C^9H , J 8.5, 2.2 Гц), 6.97 д (2H, $\text{C}^{2',6'}\text{H}$, J 8.6 Гц), 7.21 д (1H, $\text{C}^{10\text{H}}$, J 8.5 Гц), 7.33 д (2H, $\text{C}^{3',5'}\text{H}$, J 8.6 Гц), 10.15 уш. с (1H, OH), 10.69 уш. с (1H, NH), 11.11 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц), δ_{C} , м. д.: 26.9, 49.3, 53.0, 54.1, 55.1, 55.2, 104.1, 112.9, 114.0, 117.1, 126.2, 126.9, 129.3, 141.8, 148.0, 159.0, 159.9, 161.1, 163.5, 168.0. Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 442, 410 (25), 395 (29), 369 (26), 235 (14), 177 (52), 161 (79), 148 (39), 134 (41), 116 (100), 91 (29), 77 (27), 42 (92). Найдено, %: C 50.49; H 4.43; N 5.35. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: C 50.49; H 4.43; N 5.35.

(4R*,4aS*,10bR*)-2-{{2-(4-Хлорфенил)-2-оксоэтил}тио}-8-гидрокси-10b-метил-4-фенил-1,4a,10b-тетрагидро-5H-хромено[4,3-d]пиримидин-5-она гидробромид (3з). Выход 70%, т. пл. 209–211°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3323 (ОН), 3140 (NH), 1776, 1680 (C=O), 1621, 1607 (Ar), 1198, 1152 (C–O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д.: 1.59 с (3H, $\text{C}^{10\text{b}}\text{CH}_3$), 3.59 д (1H, $\text{C}^{4\text{a}}\text{H}$, J 10.8 Гц), 4.55 д (1H, C^4H , J 10.8 Гц), 5.23 д (1H, CH₂, J 17.8 Гц), 5.33 д (1H, CH₂, J 17.8 Гц), 6.62 д (1H, C^7H , J 2.0 Гц), 6.74 д. д (1H, C^9H , J 8.5, 2.0 Гц), 7.22 д (1H, $\text{C}^{10\text{H}}$, J 8.5 Гц), 7.39 м (5H, $\text{C}^{2',3',4',5',6'}\text{H}$), 7.69 д (2H, $\text{C}^{2',6''}\text{H}$, J 8.5 Гц), 8.04 д (2H, $\text{C}^{3''',5''}\text{H}$, J 8.5 Гц), 10.17 уш. с (1H, OH), 10.61 уш. с (1H, NH), 11.06 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц), δ_{C} , м. д.: 26.8, 40.4, 49.4, 54.5, 54.9, 104.1, 112.9, 117.0, 127.8, 126.3, 128.7, 129.1, 129.2, 130.4, 133.5, 135.3, 139.1, 148.1, 159.0, 162.1, 163.4, 191.1. Найдено, %: C 54.31; H 3.84; N 4.86. $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{BrClN}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 54.42; H 3.86; N 4.88.

(4R*,4aS*,10bR*)-2-{{2-(4-Хлорфенил)-2-оксоэтил}тио}-8-гидрокси-10b-метил-4-(4-хлорфенил)-1,4a,10b-тетрагидро-5H-хромено[4,3-d]пиримидин-5-она гидробромид (3и). Выход 58%, т. пл. 233–235°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3314 (ОН), 3151 (NH), 1759, 1684 (C=O), 1619, 1602 (Ar), 1205, 1155 (C–O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д.: 1.58 с (3H, $\text{C}^{10\text{b}}\text{CH}_3$), 3.63 д (1H, $\text{C}^{4\text{a}}\text{H}$, J 10.8 Гц), 4.62 д (1H, C^4H , J 10.8 Гц), 5.20 д (1H, CH₂, J 18.0 Гц), 5.30 д (1H, CH₂, J 18.0 Гц), 6.61 д (1H, C^7H , J 2.2 Гц), 6.75 д. д (1H,

C^9H , J 8.3, 2.2 Гц), 7.19 д (1H, $C^{10}H$, J 8.3 Гц), 7.45 д (2H, $C^{2',6'}H$, J 8.5 Гц), 7.48 д (2H, $C^{3',5'}H$, J 8.5 Гц), 7.69 д (2H, $C^{2'',6''}H$, J 8.3 Гц), 8.04 д (2H, $C^{3'',5''}H$, J 8.3 Гц), 10.17 уш. с (1H, OH), 10.60 уш. с (1H, NH), 11.07 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ_C , м. д.: 26.9, 40.0, 49.1, 53.7, 54.9, 104.1, 104.9, 112.9, 116.9, 126.3, 128.65, 129.0, 129.9, 130.4, 133.4, 133.9, 134.4, 139.1, 148.0, 159.0, 163.4, 191.2. Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{отн}$, %): 526 (1), 376 (15), 374 (39), 210 (27), 177 (20), 141 (35), 139 (100), 125 (14), 111 (36), 75 (24). Найдено, %: C 51.19; H 3.46; N 4.59. $C_{26}H_{21}BrCl_2N_2O_4S$. Вычислено, %: C 51.34; H 3.48; N 4.61.

(4R*,4aS*,10bR*)-2-{[2-(4-Хлорфенил)-2-оксоэтил]тио}-8-гидрокси-10b-метил-4-(4-метоксифенил)-1,4,4a,10b-тетрагидро-5H-хромено[4,3-d]пиримидин-5-она гидробромид (3к). Выход 55%, т. пл. 218–219°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3318 (OH), 3198 (NH), 1775, 1687 (C=O), 1607 (Ar), 1198, 1151 (C–O). Спектр ЯМР 1H (400 МГц), δ , м. д.: 1.60 с (3H, $C^{10b}CH_3$), 3.58 д (1H, $C^{4a}H$, J 11.0 Гц), 3.75 с (3H, C^4CH_3), 4.49 д (1H, C^4H , J 11.0 Гц), 5.21 д (1H, CH_2 , J 17.3 Гц), 5.31 д (1H, CH_2 , J 17.3 Гц), 6.61 д (1H, C^7H , J 2.0 Гц), 6.74 д. д (1H, C^9H , J 8.6, 2.0 Гц), 6.94 д (2H, $C^{2',6'}H$, J 8.5 Гц), 7.21 д (1H, $C^{10}H$, J 8.6 Гц), 7.32 д (2H, $C^{3',5'}H$, J 8.5 Гц), 7.70 д (2H, $C^{2'',6''}H$, J 8.3 Гц), 8.05 д (2H, $C^{3'',5''}H$, J 8.3 Гц), 10.15 уш. с (1H, OH), 10.53 уш. с (1H, NH), 11.02 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц), δ , м. д.: 26.9, 39.9, 49.4, 54.1, 55.0, 55.2, 112.9, 114.0, 117.1, 126.3, 126.9, 129.1, 129.3, 130.4, 133.4, 139.1, 148.0, 159.0, 159.9, 163.4, 191.2. Масс-спектр (ЭУ), m/z ($I_{отн}$, %): 522 (1.6), 490 (19), 370 (58), 295 (16), 210 (39), 177 (12), 161 (11), 148 (18), 139 (100), 134 (25), 111 (41), 42 (33). Найдено, %: C 51.19; H 3.46; N 4.59. $C_{27}H_{24}BrClN_2O_5S$. Вычислено, %: C 51.34; H 3.48; N 4.61.

Исследование антимикробной активности выполнено методом двойных серийных разведений с использованием турбидиметрического метода контроля роста микроорганизмов в соответствии с рекомендациями [20], методики подробно описаны в [21, 22]. Определение антимикробной активности проводилось методом двукратных серийных разведений в бульоне в соответствии с [23] на планшетном фотометре FlexA-200 Microplate Reader ALLSHENG (Hangzhou allsheng instruments Co., Ltd) с использованием пластиковых стериль-

ных 96-луночных планшетов Nest. Для инокуляции использовали стандартную микробную взвесь, эквивалентную 0.5 по стандарту МакФарланда. В качестве препарата сравнения использовали пепфлоксацин.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Макарова Елена Сергеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1638-8946>

Романычева Анна Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7931-1711>

Шетнев Антон Андреевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4389-461X>

Филимонов Сергей Иванович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9903-4099>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-23-20158).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ronchetti R., Moroni G., Carotti A., Gioiello A., Camaioni E. // RSC Med. Chem. 2021. Vol. 12. N 7. P. 1046. doi 10.1039/d1md00058f
2. Al-Masoudi N.A., Saleh B.A., Karim N.A., Issa A.Y., Pannecouque C. // Heteroatom Chem. 2011. Vol. 22. N 1. P. 44. doi 10.1002/hc.20654
3. El-Gohary N.S., Shaaban M.I. // Eur. J. Med. Chem. 2013. Vol. 63. P. 185. doi 10.1016/j.ejmech.2013.02.010
4. Davis I.D., Martin A.J., Stockler M.R. et al. // N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 381. N 2. P. 121. doi 10.1056/NEJMoa1903835
5. Dandia A., Jain A.K. // J. Heterocycl. Chem. 2013. Vol. 50. N 1. P. 104. doi 10.1002/jhet.1002
6. Van Daele I., Munier-Lehmann H., Hendrickx P.M., Marchal G., Chavarot P., Froeyen M., Qing L., Martins J.C., Van Calenbergh S. // ChemMedChem. 2006. Vol. 1. N 10. P. 1081. doi 10.1002/cmdc.200600028
7. Kuzovlev A.S., Volkova D.A., Parfenova I.V., Kulakov I.V., Shkirdova A.O., Zamilatskov I.A., Chernyshev V.V., Rybakov V.B., Tyurin V.S., Fefilov N.N., Vasilchenko A.S. // New J. Chem. 2020. Vol. 44. N 19. P. 7865. doi 10.1039/C9NJ05958J

8. Маркосян А.И., Айвазян А.С., Габриелян С.А., Мамян С.С., Айвазян А.А., Аракелян А.Г. // ЖОХ. Т. 93. № 3. С. 363; Markosyan A.I., Ayvazyan A.S., Gabrielyan S.H., Matyan S.S., Ayvazyan A.A., Arakelyan H.H. // Russ. J. Gen. Chem. 2023. Vol. 93. N 3. P. 485. doi 10.1134/S1070363223030040
9. Raj V., Lee J.H., Shim J.J., Lee J. // J. Mol. Liq. 2022. Vol. 353. P.118775. doi 10.1016/j.molliq.2022.118775
10. Peng F., Liu T., Wang Q., Liu F., Cao X., Yang J., Liu L., Xie C., Xue W. // J. Agric. Food Chem. 2021. Vol. 69. N 37. P. 11085. doi 10.1021/acs.jafc.1c03755
11. Hashim J., Arshad N., Khan I., Nisar S., Ali B., Choudhary M.I. // Tetrahedron. 2014. Vol. 70. N 45. P. 8582. doi 10.1016/j.tet.2014.09.069
12. Barbosa F.A., Siminski T., Canto R.F., Almeida G.M., Mota N.S., Ourique F., Pedrosa R.C., Braga A.L. // Eur. J. Med. Chem. 2018. Vol. 155. P. 503. doi 10.1016/j.ejmech.2018.06.026
13. Quan Z.J., Zhang Z., Wang J.K., Wang X.C., Liu Y.J., Ji P.Y. // Heteroatom Chem. 2008. Vol. 19. N 2. P. 149. doi 10.1002/hc.20386
14. Shelke A.V., Bhong B.Y., Karade N.N. // Tetrahedron Lett. 2013. Vol. 54. N 6. P. 600. doi 10.1016/j.tetlet.2012.11.098
15. Pan B., Huang R., Zheng L., Chen C., Han S., Qu D., Zhu M., Wei P. // Eur. J. Med. Chem. 2011. Vol. 46. N 3. P. 819. doi 10.1016/j.ejmech.2010.12.014
16. Mahgoub M.Y., Elmaghraby A.M., Harb A.E.A., Ferreira da Silva J.L., Justino G.C., Marques M.M. // Molecules. 2019. Vol. 24. N 12. P. 2306. doi 10.3390/molecules24122306
17. Filimonov S.I., Chirkova Z.V., Kabanova M.V., Makarova E.S., Shetnev A.A., Panova V.A., Suponitsky K.Y. // ChemistrySelect. 2019. Vol. 4. N 33. P. 9550. doi 10.1002/slct.201901997
18. Макарова Е.С., Кабанова М.В., Филимонов С.И., Шетнев А.А., Супоницкий К.Ю. // Изв. АН. Сер. хим. 2022. № 5. С. 1034; Makarova E.S., Kabanova M.V., Filimonov S. I., Shetnev A.A., Suponitsky K.Yu. // Russ. Chem. Bull. 2022. Vol. 71. N 5. P. 1034. doi 10.1007/s11172-022-3505-3
19. Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V., Poroikov V.V. // Chem. Heterocycl. Compd. 2014. Vol. 50. N 3. P. 444. doi 10.1007/s10593-014-1496-1.
20. CLSI, Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically, Approved Standard, 9th ed., CLSI document M07-A9, Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087, USA, 2012.
21. Михедров А.С., Байков С.В., Проскурина И.К., Шетнев А.А., Котов А.Д. // ЖОХ. Т. 89. № 10. С. 1572; Mikherdov A.S., Baikov S.V., Proskurina I.K., Shetnev A.A., Kotov A.D. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 10. P. 2062. doi 10.1134/s1070363219100128
22. Тарасенко М.В., Преснухина С.И., Байков С.В., Шетнев А.А. // ЖОХ. Т. 90. № 9. С. 1349; Tarasenko M.V., Presnukhina S.I., Shetnev A.A., Baikov S.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 9. P. 1611. doi 10.1134/S1070363220090042
23. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (МУК 4.2.1890-04) // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2004. Т. 6. № 4. С. 306.

Synthesis and Antimicrobial Activity of Hexahydrochromeno[4,3-*d*]pyrimidine-2-thiones Thiuronium Salts

E. S. Makarova^a, A. A. Romanycheva^b, M. V. Blyumina^b, A. A. Shetnev^b, and S. I. Filimonov^{a,b,*}

^a Yaroslavl State Technical University, Yaroslavl, 150023 Russia

^b M.V. Dorogov Pharmaceutical Technologies Transfer Centre, K.D. Ushinsky Yaroslavl State Pedagogical University, Yaroslavl, 150000 Russia

*e-mail: filimonovsi@ystu.ru

Received May 7, 2023; revised May 31, 2023; accepted June 17, 2023

The thiuronium salts of chromeno[4,3-*d*]pyrimidine-2-thiones were isolated as individual diastereomers and characterized by ¹H, ¹³C NMR spectroscopy and mass spectrometry. Antibacterial and antifungal activity against sensitive strains of gram-negative bacteria *E. coli* and *P. fluorescens*, gram-positive bacteria *S. aureus* and fungi *C. albicans* was studied.

Keywords: thioureas, chromenes, chromeno[4,3-*d*]pyrimidine-2-thiones, *S*-alkylation, antimicrobial activity