

(AB, $^2J_{\text{H,H}}=11.1$ Гц, 1H, ОСН_AH_B), 7.63 м (2H, аром. Н), 8.05 д ($^3J_{\text{H,H}}=7.5$ Гц, 1H, аром. Н), 8.21 д ($^3J_{\text{H,H}}=7.5$ Гц, 1H, аром. Н).

РЕЗЮМЕ. Синтезовано піридил-2-, 1-оксипіридил-2- та піримідиніл-2-трифторосульфурани. Досліджено їх взаємодію зі спиртами. Встановлено шляхи перетворення фтороангідридів піридин-2- та піримідин-2-сульфенових кислот.

SUMMARY. Pyridyl-2-, 1-oxypyridyl-2- and pyrimidinyl-2-sulfur trifluorides have been synthesized. Their reactions with alcohols have been investigated. The routes of transformations of pyridine-2- and pyrimidine-2-sulfonyl chlorides have been established.

1. Pashinnik V.E., Martynyuk E.G., Tabachuk M.R. et al. // Synthetic Commun. -2003. -33, № 14. -P. 2505—2509.
2. Паши́нник В.Е., Гузырь А.И., Боровиков А.В., Шермолович Ю.Г. // Укр. хим. журн. -2005. -71, № 6. -С. 100—103.
3. Seel F., Gombler W. // Angew. Chem. -1969. -81. -P. 789—790.
4. Gombler W., Budenz R. // J. Fluor Chem. -1976. -7. -P. 115—121.
5. Reed A.E., Weinhold F. // J. Chem. Phys. -1983. -78. -P. 4066—4073.
6. Reed A.E., Weinstock R.B., Weinhold F. // J. Chem.

Phys. -1985. -83. -P. 735—746.

7. Schmidt M.W., Baldrige K.K., Boatz J.A. // J. Comp. Chem. -1993. -14, № 11. -P. 1347—1363.
8. Марковский Л.Н., Паши́нник В.Е. // Новые фторирующие реагенты в органическом синтезе / Под ред. Л.С. Германа, С.В. Земскова. -Новосибирск: Наука, 1987. -С. 121—139.
9. Markovsky L.N., Pashinnik V.E. // New Fluorination Agents in Organic Synthesis / Eds L.S. German, S.V. Zemskov. -Berlin: Springer Verlag, 1989. -P. 254—271.
10. Senter P.D., Pearce W.E., Greenfield R.S. // J. Org. Chem. -1990. -55. -P. 2975—2978.
11. Miura Y., Tamimura T., Yoshio T. // Ibid. -2000. -65. -P. 7889—7895.
12. Middleton W.J. // Ibid. -1975. -40. -P. 574—578.
13. Bovey F.A., Anderson W.W., Hood F.P. // J. Chem. Phys. -1964. -40. -P. 3099—3109.
14. Katritzky A.R., Chermprapai A., Patel R.C. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. -1980. -1, № 12. -P. 2901—2903.
15. Чуваткин Н.Н., Пантелева И.Ю., Богуславская Л.С. // Журн. орган. химии. -1982. -18, № 5. -С. 946—953.
16. Dmowski W., Kaminski M. // J. Fluor. Chem. -1983. -23, № 3. -P. 219—228.
17. Hajipour A.R., Mallakpour Sh.E., Afrousheh A. // Tetrahedron. -1999. -55. -P. 2311—2316.
18. Furukawa M., Ohkawara T., Noguchi Y. // Synthesis. -1980. -P. 937—939.
19. Gianni Palmieri // Tetrahedron. -1983. -39, № 24. -P. 4097—4101.

Институт органической химии НАН Украины, Киев

Поступила 13.04.2010

УДК 547.239.1 + 547.854 + 615.31

О.В. Кушнір, В.В. Караван, І.П. Бурденюк, Н.В. Мельниченко, М.В. Вовк

СИНТЕЗ, МЕМБРАНОСТАБІЛІЗУЮЧА ТА БАКТЕРИЦИДНА АКТИВНІСТЬ КАТІОНОГЕННИХ ПОХІДНИХ 4-АРИЛ-5-МЕТОКСИКАРБОНІЛ-3,4-ДИГІДРОПІРИМІДИН-2-ОНУ

На основі реакції метил 3-{[2-(диметиламіно)-алкіл]аміно}акрилатів із 1-хлоробензилзоціанатами синтезовані катіоногенні похідні 4-арил-5-метоксикарбоніл-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-ону, серед яких знайдені речовини із мембраностабілізуючою та високою бактерицидною активністю.

ВСТУП. Екзофункціоналізація 3,4-дигідропіримідин-2-онового циклу є одним із ефективних варіантів дизайну на його основі потенційних біологічно активних речовин [1, 2]. Аналіз наявних літературних джерел засвідчує, що на даний момент така процедура, як правило, здійснюється по положеннях 3 [3—5], 4 [5, 6] та 5 [7, 8] піримідинової системи. В той же час дані, які стосуються хімі-

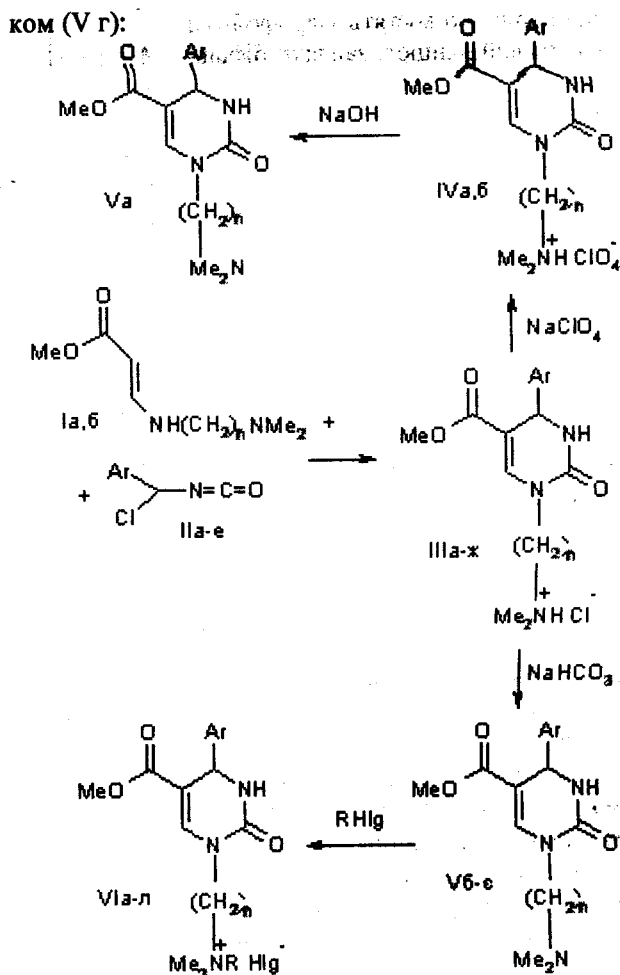
чної модифікації положення 1 названого гетероциклу, обмежені прикладами алкілування найпростішими алкілгалогенідами [9].

Відомо, що сполуки, які структурно відносяться до четвертинних амонійних солей, відіграють важливу роль при побудові моделей біологічних мембран [10], в хімічному каталізі [11, 12], а також у медичній практиці (препарати етоній, декаметок-

© О.В. Кушнір, В.В. Караван, І.П. Бурденюк, Н.В. Мельниченко, М.В. Вовк, 2011

син, роккал) [13]. У цьому контексті суттєвим видається конструювання та вивчення деяких біологічних властивостей частково гідрованих піримідинових сполук, функціоналізованих алкіламоніями угрупуваннями. Разом з тим, як показали наші експерименти, реакцією алкілування не вдається ввести до атома азоту в положенні 1 доступних 3,4-дигідропіримидин-2-онів [14] N,N-диметиламіноалкільний фрагмент. Саме тому з урахуванням отриманих раніше результатів [15, 16] був запропонований альтернативний синтонний підхід, який базується на циклоконденсації [N-C-C]-бінуклеофільних та [C-N-C]-біелектрофільних систем.

ЕКСПЕРИМЕНТ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТИВ. Як 1,3-бінуклеофільні компоненти для добування цільових сполук були використані нові структури енамінового типу з диметиламіноалкільними групами (I а,б), що легко отримуються за методом [17] реакцією метилового естеру ацетиленкарбонової кислоти з відповідними N,N-диметиламіноалкіламінами. В ролі 1,3-біелектрофільних сполук застосовували доступні 1-хлоробензилізоціанати (II а-е) [15]. Встановлено, що їх взаємодія в розчині дихлороетану при кімнатній температурі супроводжується утворенням гідрохлоридів 4-арил-5-метоксикарбоніл-1-(N,N-диметиламіноалкіл)-3,4-дигідропіримидин-2(1H)-онів (III а-ж), із яких в аналітично чистому вигляді вдається виділити сполуки III в,д,ж. Усі інші солі використовували для подальших перетворень без додаткової очистки. Зокрема, при дії на гідрохлориди III а,б водного розчину перхлорату натрію вони легко переводяться у відповідні перхлорати (IV а,б). В свою чергу, взаємодія перхлорату IV б з гідроксидом натрію дала змогу синтезувати і охарактеризувати вільну основу (V а). Основи V б-е були отримані із гідрохлоридів III б-ж обробкою бікарбонатом натрію і без додаткової очистки застосовували для наступної кватернізації 3-диметиламінопропільної групи різноманітними алкілюючими реагентами — йодистим метилом, метиловим та вищими алкіловими естерами монохлорооцтової кислоти. Показано, що при алкілуванні йодистим метилом в киплячому розчині ацетонітрилу, незалежно від характеру ароматичного замісника в положенні 4 піримідин-2-ону (V), утворюються тверді високоплавкі солі (VI а-е) з виходами 62—81 %. Натомість в аналогічних умовах естери монохлорооцтової кислоти дають індивідуальні продукти кватернізації (VI е-л) тільки у випадку піримідин-2-ону із 4-(3-бромобенільним) замісником (V г):



I: $n=2$ (а), 3(б); II: Ar=Ph(а), 2-FC₆H₄(б), 3-BrC₆H₄(в), 3-NO₂C₆H₄(г), 4-NO₂C₆H₄(д), 3,4-Cl₂C₆H₃(е); III: $n=2$, Ar=Ph(а), 3-BrC₆H₄(б); $n=3$, Ar=Ph(в), 2-FC₆H₄(г), 3-BrC₆H₄(д), 3-NO₂C₆H₄(е), 4-NO₂C₆H₄(е), 3,4-Cl₂C₆H₃(ж); IV: $n=2$, Ar=Ph(а), 3-BrC₆H₄(б); V: $n=2$, Ar=3-BrC₆H₄(а); $n=3$, Ar=Ph(б), 2-FC₆H₄(в), 3-BrC₆H₄(г), 3-NO₂C₆H₄(д), 4-NO₂C₆H₄(е), 3,4-Cl₂C₆H₃(е); VI: Hlg=I, R=Me, Ar=Ph(а), 2-FC₆H₄(б), 3-BrC₆H₄(в), 3-NO₂C₆H₄(г), 4-NO₂C₆H₄(д), 3,4-Cl₂C₆H₃(е); Ar=3-BrC₆H₄, Hlg=Cl, R=MeOC(O)CH₂(е), C₆H₁₃OC(O)CH₂(ж), C₇H₁₅OC(O)CH₂(з), C₈H₁₇OC(O)CH₂(и), C₁₀H₂₁OC(O)CH₂(к), C₁₂H₂₅OC(O)CH₂(л).

Склад та структура всіх аналітично охарактеризованих сполук (III—VI) узгоджується з даними хроматомас-, ІЧ- та ЯМР (¹H, ¹³C) спектрів, серед яких найбільш доказовими є спектри ЯМР ¹H із характерними дублетами C⁴H протонів у діапазоні 5.10—5.40 м.ч. та спектри ЯМР ¹³C із сигналами атомів C² (150—151 м.ч.) і C⁴ (50—51 м.ч.) частково гідрованого піримідинового циклу.

Раніше [18] було доведено, що четвертинні амо-

нійні солі, які містять гідрофобний вуглецевий ланцюг, завдяки біфільній природі, можуть взаємодіяти з мембранами клітин і впливати на їх функції. Для сполук із довжиною вуглеводневого ланцюга 12—16 одиниць встановлено, що при низьких концентраціях спостерігається збільшення резистентності клітин до зміни осмотичного тиску, що пояснюється зв'язуванням четвертинних амонійних солей з певними гідрофобними ділянками білкової частини мембрани, а при збільшенні концентрації відбувається зменшення проникності мембрани через її дезорганізацію.

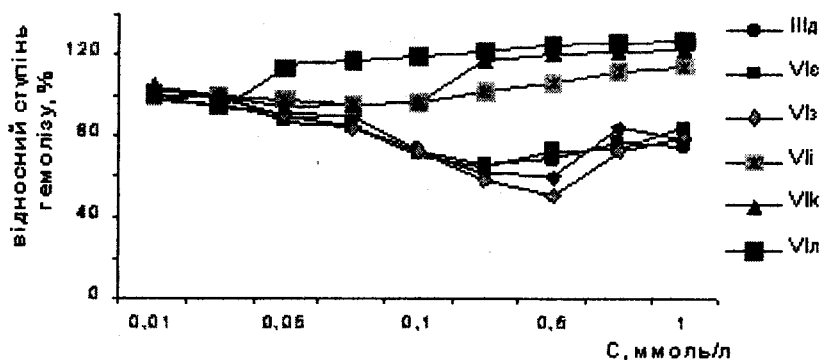
Проведені за методикою [19] дослідження гемолітичної та мембраностабілізуючої дії синтезованих катіоногенних сполук (табл. 1.) показали, що гідрохлорид (III д) та амонійхлориди (VI є–з) при концентраціях 0.1—0.5 ммоль/л знижують гемоліз еритроцитів до 50.5 % порівняно з контролем (рисунок). При зменшенні концентрації до 0.01—0.025 ммоль/л спостерігається суттєве збільшення гемолізу еритроцитів, яке при концентрації 0.01 ммоль/л досягає 103.2 % порівняно з контролем. Введення в естерний фрагмент молекули VI і–л залишків вищих спиртів (загальна кількість атомів у ланцюгу 11—15) практично не впливає на мембраностабілізуючу активність, однак збіль-

Т а б л и ц я 1

Мембраностабілізуюча та гемолітична дія сполук III д, VI є—VI л

С, ммоль/л	Відносний ступінь гемолізу, %						
	III д	VI є	VI ж	VI з	VI і	VI к	VI л
1	75.4	83.7	77.8	79.6	113.6	122.9	127.3
0.75	77.1	74.2	83.4	73.1	111.3	121.6	126.0
0.5	68.7	72.2	60.2	50.5	106.8	120.8	125.0
0.25	66.7	65.2	61.1	58.5	101.8	117.1	121.4
0.1	72.9	70.6	73.1	73.1	96.4	96.7	119.2
0.075	89.6	84.9	90.3	83.9	95.4	95.8	117.7
0.05	89.5	86.8	91.2	90.3	97.7	94.8	112.7
0.025	95.8	101.1	94.6	98.9	100.0	100.1	95.8
0.01	97.9	97.8	98.9	103.2	100.2	104.6	101.0

* За 100 %-й контроль взято 0.45 % гіпотонічний розчин натрію хлориду, який викликає 50 %-й гемоліз еритроцитів.



Залежність гемолітичної дії сполук III д, VI є—VI л від концентрації.

шує величину гемолізу еритроцитів до 127 % (сполука VI л).

Відомо, що бактерицидна дія катіонних поверхнево-активних речовин є результатом їх взаємодії з фосфатидними групами ліпідів цитоплазматичної мембрани та порушення осмотичної рівноваги мікробної клітини, що приводить до її загибелі [20]. З урахуванням цього факту нами проведено вивчення антимікробної активності синтезованих сполук за методом [21] з використанням як тест-мікроорганізмів культур стандартних штамів *S.aureus* 209, *E.coli* 055 та *C.albicans*.

Аналіз отриманих результатів показує, що досліджувані препарати володіють достатньо вираженою антимікробною активністю і широким спектром дії (табл. 2) на тест-культури грам-позитивних, грам-негативних бактерій та грибів. Зміна структури молекул шляхом введення довгих аліфатичних ланцюгів естерів оцтової кислоти приводить до збільшення розчинності речовин у воді та зростання антимікробної активності. За бактерицидною дією сполуки VI є–і наближаються до широко вживаного препарату етонію, а сполуки VI к, л за всіма показниками навіть дещо переважають його, що робить перспективним їх подальше поглиблене дослідження.

¹H-спектри сполук у таблетках записані на приладі UR-20. Спектри ЯМР ¹H та ¹³C в ДМСO-d₆ виміряні на приладі Bruker Avance DRX-500 (500.13, 125.75 МГц відповідно), внутрішній стандарт — ТМС. Хроматомас-спектри одержані на приладі PE SCXAPI 150 EX, детектори UV (250 нм) та ELSOJ.

Метил 3-{{2-(диметиламіно) етил} аміно} акрилат (II а). Вихід 83 %, т. кип. 72 °С (0.02 мм рт. ст.). ¹H-спектр, CH₂Cl₂, см⁻¹: 1725 (C=O), 1660 (C=C), 3310 (N—H). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.18 с

Таблиця 2

Антимікробна активність сполук III в, д, ж, IV а, б, VI а–VI л (мкмоль/л)

Сполука	S. aureus 209		E. coli 055		C. albicans	
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК
III в	500	2000	2000	>2000	2000	>2000
д	125	500	1000	2000	1000	2000
ж	125	500	500	2000	250	1000
IV а	500	2000	2000	>2000	2000	>2000
б	1000	>2000	2000	>2000	2000	>2000
VI а	250	1000	500	2000	1000	2000
б	125	500	1000	2000	500	1000
в	125	500	1000	2000	500	1000
г	62.5	250	250	1000	125	500
д	500	2000	2000	>2000	2000	>2000
е	31.2	125	125	500	125	250
є	125	500	500	2000	500	1000
ж	7.8	31.2	62.5	250	125	250
з	15.6	31.2	125	500	250	500
і	15.6	62.5	62.5	250	125	250
к	1.95	3.9	15.6	125	15.6	31.2
л	0.97	1.95	7.8	31.2	15.6	31.2
Етоній	7.8	31.2	125	250	7.8	31.2

(6H, 2CH₃), 2.35 т (2H, CH₂, J=6.5 Гц), 3.30 м (2H, CH₂), 3.55 с (3H, CH₃O), 4.27 д (1H, CH=, J=9.0 Гц), 6.67 м (1H, CH=), 7.84 м (1H, NH).

Знайдено, %: С 56.03; Н 9.27; N 16.42. С₈H₁₆N₂O. Розраховано, %: С 55.79; Н 9.36; N 15.04.

Метил 3-[[2-(диметиламіно)пропіл]аміно]акрилат (II б). Вихід 78 %, т. кип. 89 °С (0.02 мм рт. ст.). ІЧ-спектр, CH₂Cl₂, см⁻¹: 1725 (C=O), 1665 (C=C), 3320 (N–H). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.70 т (2H, CH₂, J=6.2 Гц), 2.23 с (6H, 2CH₃), 2.33 т (2H, CH₂, J=6.2 Гц), 3.12 т (2H, CH₂, J=6.2 Гц), 3.66 с (3H, CH₃O), 4.44 д (1H, CH=, J=9.0 Гц), 6.65 м (1H, CH=), 7.86 м (1H, NH).

Знайдено, %: С 57.78; Н 9.62; N 15.21. С₉H₁₈N₂O₂. Розраховано, %: С 58.06; Н 9.74; N 15.04.

Гідрохлориди N,N-диметил-N-[4-арил-5-(метоксикарбоніл)-2-оксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]алкіламінів (III а–ж). До розчину 5 ммоль енаміну (I а, б) в 20 мл дихлороетану додавали 5 ммоль 1-хлоробензілізоціанату (II а–е) і залишали при кімнатній температурі на 24 год. Утворений осад відфільтровували, промивали дихлороетаном і висушували.

Гідрохлорид N,N-диметил-N-[5-(метоксикарбоніл)-2-оксо-4-феніл-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]пропіламіну (III в). Вихід 68 %, т. топл. 196–197 °С.

ІЧ-спектр, КВr, см⁻¹: 1690, 1715 (C=O), 3220, 3370 (N–H). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.96 м (2H, CH₂), 2.71 с (6H, 2CH₃), 2.97 т (2H, CH₂N, J=6.2 Гц), 3.57 с (3H, CH₃O), 3.65 м (2H, CH₂N), 5.15 д (1H, C⁴H, J=2.4 Гц), 7.25–7.38 м (5H_{аром}), 7.63 с (1H, C⁶H), 7.94 д (2H, NH, J=2.4 Гц), 10.77 ш.с (1H, N⁺H).

Знайдено, %: С 57.58; Н 6.70; N 11.90. М⁺ 353.2. С₁₇H₂₄ClN₃O₃. Розраховано, %: С 57.70; Н 6.84; N 11.88. М 353.8.

Гідрохлорид N,N-диметил-N-[4-(3-бромофеніл)-5-(метоксикарбоніл)-2-оксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]пропіламіну (III д). Вихід 71 %, т. топл. 214–216 °С. ІЧ-спектр, КВr, см⁻¹: 1690, 1710 (C=O), 3240, 3365 (N–H). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.99 м (2H, CH₂), 2.74 с (6H, 2CH₃), 3.02 т (2H, CH₂N, J=7.0 Гц), 3.61 с (3H, CH₃O), 3.66 м (2H, CH₂N), 5.16 д (1H, C⁴H, J=2.4 Гц), 7.27–7.46 м (4H_{аром}), 7.65 с (1H, C⁶H), 7.95 д (2H, NH, J=2.5 Гц), 10.82 ш.с (1H, N⁺H). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 23.94 (CH₂), 41.96 (2CH₃), 44.14 (CH₂), 51.09 (C⁴), 53.21 (CH₃O), 53.85 (CH₂), 102.93 (C⁵), 121.50, 125.23, 129.12, 130.37, 130.76, 146.20 (C_{ар}), 140.33 (C⁶), 151.12 (C²), 164.67 (O–C=O).

Знайдено, %: С 47.33; Н 5.26; N 9.93. М⁺ 433.2. С₁₇H₂₃BrClN₃O₃. Розраховано, %: С 47.18; Н 5.36; N 9.71. М 432.7.

Гідрохлорид N,N-диметил-N-[4-(3,4-дихлорофеніл)-5-(метоксикарбоніл)-2-оксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]пропіламіну (III ж). Вихід 73 %, т. топл. 193–195 °С. ІЧ-спектр, КВr, см⁻¹: 1700, 1715 (C=O), 3240, 3360 (N–H). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.99 м (2H, CH₂), 2.73 с (6H, 2CH₃), 3.0 т (2H, CH₂N, J=6.8 Гц), 3.60 с (3H, CH₃O), 3.68 м (2H, CH₂N), 5.22 д (1H, C⁴H, J=1.5 Гц), 7.22 д (1H_{аром} J=7.8 Гц), 7.5 с (1H_{аром}), 7.62 д (1H_{аром} J=7.8 Гц), 7.69 с (1H, C⁶H), 8.03 д (2H, NH, J=2.5 Гц), 10.88 ш.с (1H, N⁺H). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 24.04 (CH₂), 41.93 (2CH₃), 44.22 (CH₂), 51.02 (C⁴), 53.02 (CH₃O), 53.87 (CH₂), 102.51 (C⁵), 126.76, 128.66, 130.13, 130.91, 130.97, 144.62 (C_{ар}), 140.77 (C⁶), 151.04 (C²), 164.73 (O–C=O).

Знайдено, %: С 48.53; Н 5.36; N 9.75. М⁺ 423.2. С₁₇H₂₂Cl₃N₃O₃. Розраховано, %: С 48.30; Н 5.25; N 9.94. М 422.7.

Перхлорати N,N-диметил-N-[4-арил-5-(метоксикарбоніл)-2-оксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл]етиламінів (IV а, б). До розчину 5 ммоль гідро-

N,N-Диметил-*N*-[4-(3-бромофеніл)-5-(метоксикарбоніл)-2-оксо-3,4-дигідропіримідин-1(2*H*)-іл]-пропіл-2-октилокси-2-оксоетанамонійхлорид (VI j). Вихід 91 %, т.топл. 79—81 °С. ІЧ-спектр, КВг, см⁻¹: 1730, 1700 (C=O), 3245 (N—H). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 0.86 т (3H, CH₃, J=6.2 Гц), 1.24–2.12 м (14H, CH₂), 3.23 с (6H, 2CH₃), 3.52 м (4H, 2CH₂N), 3.58с (3H, CH₃O), 4.16 т (2H, CH₂O, J=6.2 Гц), 4.52 с (2H, CH₂N), 5.17 д (1H, H⁴, J=1.6 Гц), 7.27–7.49 м (4H_{аром}), 7.68 с (1H, C⁶H), 8.04 д (1H, NH, J=1.6 Гц). Знайдено, %: С 53.41; Н 6.69; N 7.19. М⁺ 603.5. C₂₇H₄₁BrClN₃O₅. Розраховано, %: С 53.78; Н 6.85; N 6.97. М 602.9.

N,N-Диметил-*N*-[4-(3-бромофеніл)-5-(метоксикарбоніл)-2-оксо-3,4-дигідропіримідин-1(2*H*)-іл]-пропіл-2-децилокси-2-оксоетанамонійхлорид (VI k). Вихід 87 %, т.топл. 85—87 °С. ІЧ-спектр, КВг, см⁻¹: 1720, 1705 (C=O), 3240 (N—H). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 0.87 т (3H, CH₃, J=5.8 Гц), 1.25–2.04 м (16H, CH₂), 3.24 с (6H, 2CH₃), 3.54 м (4H, 2CH₂N), 3.60с (3H, CH₃O), 4.17 м (2H, CH₂O), 4.53 с (2H, CH₂N), 5.19 д (1H, H⁴, J=1.6 Гц), 7.30–7.46 м (4H_{аром}), 7.67 с (1H, C⁶H), 7.99 д (1H, NH, J=1.6 Гц). Знайдено, %: С 55.52; Н 6.98; N 6.39. М⁺ 632.0. C₂₉H₄₅BrClN₃O₅. Розраховано, %: С 55.20; Н 7.19; N 6.66. М 631.0.

N,N-Диметил-*N*-[4-(3-бромофеніл)-5-(метоксикарбоніл)-2-оксо-3,4-дигідропіримідин-1(2*H*)-іл]-пропіл-2-додeciлокси-2-оксоетанамонійхлорид (VI л). ІЧ-спектр, КВг, см⁻¹: 1725, 1705 (C=O), 3250 (N—H). Вихід 89 %, т.топл. 84—86 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 0.87 т (3H, CH₃, J=5.8 Гц), 1.22–2.04 м (18H, CH₂), 3.24 с (6H, 2CH₃), 3.56 м (4H, 2CH₂N), 3.61с (3H, CH₃O), 4.17 т (2H, CH₂O, J=6.0 Гц), 4.59 с (2H, CH₂N), 5.20 д (1H, H⁴, J=2.4 Гц), 7.30–7.50 м (4H_{аром}), 7.69 с (1H, C⁶H), 8.05 д (1H, NH, J=2.4 Гц). Знайдено, %: С 56.23; Н 7.58; N 6.51. М⁺ 660.1. C₃₁H₄₉BrClN₃O₅. Розраховано, %: С 56.49; Н 7.49; N 6.38. М 659.1.

РЕЗЮМЕ. На основе реакции метил 3-{[2-(диметиламино)алкил]аминоакрилатов} с 1-хлорбензилизотиоцианатами синтезированы катиногенные производные 4-арил-5-метоксикарбонил-3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-она, среди которых найдены вещества с мембраностабилизирующей и высокой бактерицидной активностью.

SUMMARY. Based on reaction of 3-{[2-(dimethylamino)alkyl]amino-acrylates with 1-chloroalkylisocyanates cationogenic derivatives of the 4-aryl-5-methoxycarbonyl-3,4-dihydropyrimidines have been synthesised. The substances with membrane-stabilizing and high antimicrobial activity have been revealed among compounds synthesised.

1. Kappe C.O. // Eur. J. Med. Chem. -2000. -35. -P. 1043—1052.
2. Dallinger D., Stadler A., Kappe C.O. // Pure Appl. Chem. -2004. -№ 5. -P. 1017—1024.
3. Cha H., Ueda M., Shima K. et al. // J. Med. Chem. -1989. -32. -P. 2399—2406.
4. Atwal K.S., Rovnyak G.C., Kimbell S.D. et al. // Ibid. -1990. -33. -P. 2629—2635.
5. Rovnyak G.C., Atwal K.S., Hedberg A. et al. // Ibid. -1992. -35. -P. 3254—3263.
6. Hurst E.W., Hull R. // J. Med. Pharm. Chem. -1961. -3. -P. 215—229.
7. Nagarathnam D., Wetzel J.M., Miao S.W. et al. // J. Med. Chem. -1998. -41. -P. 5320—5333.
8. Wichmann J., Adam G., Kolczewski S. et al. // Eur. J. Med. Chem. -1999. -9. -P. 1573—1576.
9. Колосов М.А., Орлов В.Д. // Журн. орган. фарм. хім. -2005. -3, № 2. -С. 17—22.
10. Fuhrhop J.U., Bach R. Advances in Supramolecular Chemistry / Ed. G.W. Gokel. -Greenwich, CT: J.A.Press Inc., 1992. -Vol. 2. -P. 25—49.
11. Bunton C.A., Dorwin E.L., Savelli G., Si V.C. // Recl. Trav. Chim. Pays-Bas. -1990. -109. -P. 64—69.
12. Scrimin P., Tecilla P., Tomelato U.J. // J. Amer. Chem. Soc. -1992. -114. -P. 5086—5092.
13. Машковский М.Д. Лекарственные средства. -М.: Новая Волна, 2000. -Т. 2. -С. 295.
14. Kappe C.O. // Tetrahedron. -1993. -49. -P. 6937.
15. Sukach V.A., Bol'but A.V., Sinitsa A.D., Vovk M.V. // Synlett. -2006. -№ 3. -P. 375—378.
16. Sukach V.A., Bol'but A.V., Petin A.Yu., Vovk M.V. // Synthesis. -2007. -№ 6. -P. 835—844.
17. Huisgen R., Herbig K., Siegl A., Huber H. // Chem. Ber. -1966. -99, № 8. -S. 2526—2544.
18. Hassner A., Stumer C. Organic Syntheses Based on Named Reaction and Unnamed Reaction. -New-York: Pergamon., 1994.
19. Мецишен И.Ф. Дис. ... докт. биол. наук. -Черновцы, 1991.
20. Методы экспериментальной химиотерапии / Под ред. Г.Н. Першина. -М.: Медицина, 1971.
21. Пасечников П.В., Никитин О. Д. // Мистецтво лікування. -2005. -22, № 6. -С. 14—16.