

ТРОПИЛИРОВАННЫЕ 2-АМИНОПИРИМИДИНЫ. ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Л.П. Юнникова, Т.А. Акентьева, Ю.В. Суворова, Е.А. Данилова, М.К. Исляйкин

Лидия Петровна Юнникова, Татьяна Анатольевна Акентьева

Пермский государственный аграрно-технический университет им. акад. Д.Н. Прянишникова, Петропавловская ул., 23, Пермь, Российская Федерация, 614045

E-mail: yunnikova@yahoo.com

Юлия Валентиновна Суворова (ORCID 0000-0002-2994-8044), Елена Адольфовна Данилова (ORCID 0000-0001-6765-6707)*, Михаил Константинович Исляйкин (ORCID 0000-0000-0003-0070-0704)

Ивановский государственный химико-технологический университет, НИИ Макрогетероциклов, Шереметевский пр., 7, Иваново, Российская Федерация, 153000

E-mail: danilova@isuct.ru*

*Молекулярный дизайн лекарственных препаратов, объединяющий различные по своей природе фармакофоры в составе одной молекулы, является одним из подходов к созданию новых лекарственных субстанций. В связи с этим особый интерес представляют молекулярные ансамбли, содержащие гептатриенильный фрагмент и гетероциклические соединения. В работе изучены тропилированные 2-аминопиримидины, содержащие в 4,6-положениях метильные или гидроксильные группы. Особенности электронного и геометрического строения тропилированных 2-амино-, 2-амино-4,6-диметил-, 2-амино-4,6-дигидрокси-пиримидинов и их димерных ассоциатов, образующихся в результате самосборки, изучены методами квантовой химии DFT/B3LYP/6-31G(d,p), и DFT/B3LYP/pcseg-2. Показано, что вычисленные геометрические параметры 2-(циклогепта-2',4',6'-триен-1'-ил)аминопиримидина, 4,6-диметил-2-(циклогепта-2',4',6'-триен-1'-ил)аминопиримидина и димеров на их основе согласуются с экспериментальными данными, полученными с помощью рентгеноструктурного анализа. Заместители, находящиеся в 4,6-положениях пиримидинового кольца, вызывают стерические затруднения, тем самым существенно влияя на характер межмолекулярных взаимодействий. С использованием компьютерной программы Anti-Bac-Pred проведена оценка потенциальной противомикробной активности синтезированных соединений и двух кето-форм этих веществ. Прогноз показал, что соединения могут потенциально проявлять противомикробную активность по отношению к грамотрицательному штамму *Escherichia coli* и некоторым видам грамположительного *Staphylococcus aureus*. Синтезированные соединения были протестированы по отношению к ряду Г(+) (*Staphylococcus aureus*) и Г(-) (*Escherichia coli*) бактерий, а также возбудителя кандидоза (*Candida albicans*). В результате объединение различных по своей природе фармакофоров, а именно 1,3,5-циклогептатриена и 2-аминопиримидина в составе одной молекулы, обнаруживает позитивный эффект, и работа может быть продолжена в этом направлении.*

Ключевые слова: 2-аминопиримидин, тропилирование, антимикробная активность

TROPYLATED 2-AMINOPYRIMIDINES. STRUCTURAL PARTICULARITIES AND BIOLOGICAL ACTIVITY

L.P. Yunnikova, T.A. Akent'eva, Yu.V. Suvorova, E.A. Danilova, M.K. Islyaiкин

Lyubov' P. Yunnikova, Tat'yana A. Akent'eva

Department of General Chemistry, Perm State Agro-Technological University, Petropavlovskaya st., 23, Perm, 614990, Russia

E-mail: yunnikova@yahoo.com

Yuliya V. Suvorova (ORCID 0000-0002-2994-8044), Elena A. Danilova (ORCID 0000-0001-6765-6707)*, Mikhail K. Islyaikin (ORCID 0000-0000-0003-0070-0704)

Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Sheremetevskiy ave., 7, Ivanovo, 153000, Russia
E-mail: danilova@isuct.ru*

It is known that numerous microbes, bacteria, viruses and other clinical pathogens, as a result of mutation, acquire resistance to traditional drugs, which makes treatment ineffective and can lead to an increase in morbidity up to a pandemic. Therefore, the most important task of medicinal chemistry is the search for new effective drugs using chemoinformatics tools. One of the approaches to solving this problem is the molecular design of drugs that combine pharmacophores of different nature in one molecule. In this regard, molecular assemblies containing a heptatrienyl fragment and heterocyclic compounds are of particular interest. In this work, tropylated 2-aminopyrimidines containing methyl or hydroxyl groups at 4,6-positions have been studied. Particularities of electron and geometry structures of tropylated 2-amino-, 2-amino-4,6-dimethyl-, 2-amino-4,6-dihydroxypyrimidine and their dimer associates formed as a result of self-assembly have been studied by quantum chemistry methods DFT/B3LYP/6-31G(d,p) and DFT/B3LYP/pcseg-2. It was shown that calculated parameters of molecular structures of 2-(cyclohepta-2',4',6'-triene-1'-yl)aminopyrimidine, 4,6-dimethyl-2-(cyclohepta-2',4',6'-triene-1'-yl)aminopyrimidine and their dimers are in good agreements with the experimental data revealed by X-ray analysis. The substituents located at the 4,6-positions of the pyrimidine ring cause steric hindrances, thereby significantly influencing on intermolecular interactions. Using the computer program Anti-Bac-Pred, the potential antimicrobial activity of the tropylated 2-aminopyrimidines as well as its two keto-formes were evaluated. The prognosis showed that the compounds could potentially exhibit antimicrobial activity against the gram-negative strain of Escherichia coli and some species of gram-positive Staphylococcus aureus. The synthesized compounds were tested against a number of G(+) (Staphylococcus aureus) and G(-) (Escherichia coli) bacteria, as well as the causative agent of candidiasis (Candida albicans). As a result, the combination of pharmacophores that are different in nature, namely, 1,3,5-cycloheptatriene and 2-aminopyrimidine, in the composition of one molecule has a positive effect, and work in this direction continues.

Key words: 2-aminopyrimidine, tropylation, antimicrobial activity

Для цитирования:

Юнникова Л.П., Акентьева Т.А., Суворова Ю.В., Данилова Е.А., Исляйкин М.К. Тропилированные 2-аминопиридинидины. Особенности строения и биологическая активность. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2022. Т. 65. Вып. 7. С. 35–44. DOI: 10.6060/ivkkt.20226507.6562.

For citation:

Yunnikova L.P., Akent'eva T.A., Suvorova Yu.V., Danilova E.A., Islyaikin M.K. Tropylated 2-aminopyrimidines. Structural particularities and biological activity. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2022. V. 65. N 7. P. 35–44. DOI: 10.6060/ivkkt.20226507.6562.

ВВЕДЕНИЕ

В результате мутации многочисленные микробы, бактерии, вирусы и другие клинические патогены приобретают резистентность к традиционным лекарственным средствам, что приводит к росту заболеваемости вплоть до пандемии. Поэтому важнейшей задачей медицинской химии является опережающий поиск и разработка новых эффективных лекарственных препаратов.

Одним из перспективных подходов к решению этой проблемы представляется поиск новых соединений с прогнозируемыми биологическими свойствами, объединяющими различные по своей природе фармакофоры в составе одной молекулы

[1-3]. В связи с этим особый интерес представляют молекулярные ансамбли, содержащие гептатриенильный фрагмент и гетероциклические соединения.

Создание гибридных структур – конъюгатов, содержащих несколько различных фармакофоров, объединенных спейсерами, является распространенным подходом к поиску новых лекарственных препаратов [4]. Так, например, бифункциональный препарат изофон (кростафон) содержит фрагменты изониазида никотиновой кислоты и метилурацила и характеризуется как иммуномодулятор с антимикобактериальной активностью. Препарат проявляет иммуностимулирующую активность в отношении всех звеньев иммунной си-

стемы и одновременно воздействует на возбудителей туберкулеза, лепры, хламидиоза и уреоплазма [5].

Установлено, что соединения, содержащие 1,3,5-циклогептатриенильный фрагмент, обладают широким спектром биологической активности. Так, 1,3,5-циклогептатриен входит в состав лоратадина – современного антигистаминного препарата, который обладает противоаллергическим, противозудным, противоэкссудативным действием [6]; свойствами антидиабетического комплекса [7]; синтетических производных природных тропонов и трополонов (синтезируемых растениями и грибами), обладающих противовирусным, антиканцерогенным, антибактериальным и противогрибковым действием [8]. Например, туяплицины – антибиотики, содержащие в своем составе 1,3,5-циклогептатриениновый цикл, ингибируют рост дрожжей рода *Candida*, грибковые болезни растений [9-11] и деятельность микроскопических клещей [12, 13], используются в косметических средствах [14].

Пиримидиновый цикл является ключевым структурным компонентом биогенных соединений: витаминов, коферментов, нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) – жизнеобеспечивающих и наиболее важных составляющих клетки [15]. На основе 2-аминопиримидина получены различные производные, обладающие широким спектром биологической активности, в том числе противовоспалительной, противомикробной [16-19].

Объединение этих двух фармакофорных систем в составе одной молекулы может привести к новым соединениям с интересными биологическими свойствами. Ранее было показано, что 2-амино-, 2-амино-4,6-диметил- и 2-амино-4,6-дигидрокси-пиримидины легко вступают в реакцию с солями тропилия, образуя 2-гептатриениламинозамещенные продукты [20, 21] (Схема).

Строение полученных соединений подтверждено данными ^1H ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, а структура **1** и **2** установлена с помощью РСА [20, 21].

Однако особенности электронного и геометрического строения, биологические свойства и зависимость структура-свойства в ряду этих соединений оставались не рассмотренными. Вместе с тем накопление как теоретических, так и экспериментальных данных могло бы послужить вкладом в создание системы для направленного поиска молекулярных ансамблей с заданными биологическими свойствами.

Поэтому настоящая работа посвящена изучению особенностей геометрического и электронного строения тропилированных 2-аминопиримидинов, прогнозированию спектра и исследованию *in vitro* биологической активности соединений с целью выявления зависимости структура-свойство новых бифункциональных ансамблей.

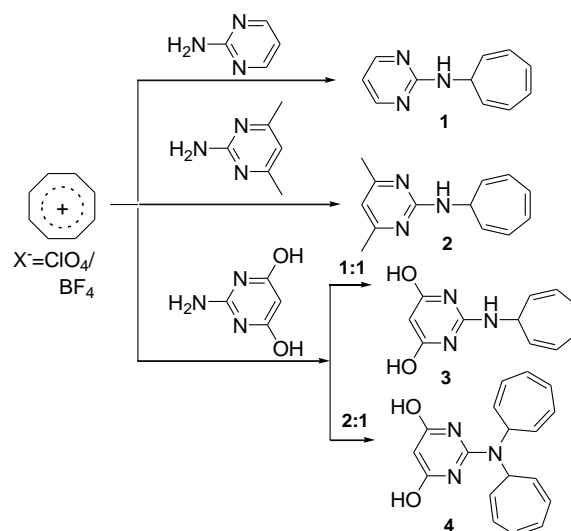


Схема
Scheme

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Квантово-химические расчеты проводились с полной оптимизацией геометрических параметров с помощью программного комплекса Firefly [22, 23] методом DFT с использованием гибридного функционала B3LYP (Becke + Slater + HF exchange and LYP + VWN5 correlation) и базисных наборов: 6-31G(d,p), инкорпорированного в данный программный комплекс, и сегментированного поляризационно-согласованного базисного набора pseg-2 [24], полученного из BSE [25]. Расчеты силового поля и частот колебаний подтвердили, что оптимизированные конфигурации отвечают минимумам поверхности потенциальной энергии. Подготовка исходных данных, визуализация и обработка результатов вычислений осуществлялись с помощью программы ChemCraft [26]. Декартовы координаты (Å) и значение полной энергии (а.е.) оптимизированных молекул приведены в Приложении, S1-S11.

Моделирование потенциальных видов биологической активности исследуемых соединений проводили с использованием методов биоинформатики: программный комплекс Anti-Bac-Pred [27].

С целью выявления противомикробных свойств *in vitro* первичному скринингу были подвергнуты 4 соединения на трех музейных условно-

патогенных штаммах микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* (906), *Escherichia coli* (1257), *Candida albicans* (ATCC 24433). Противомикробную (ингибирующую, бактерицидную) активность оценивали по минимальной действующей концентрации.

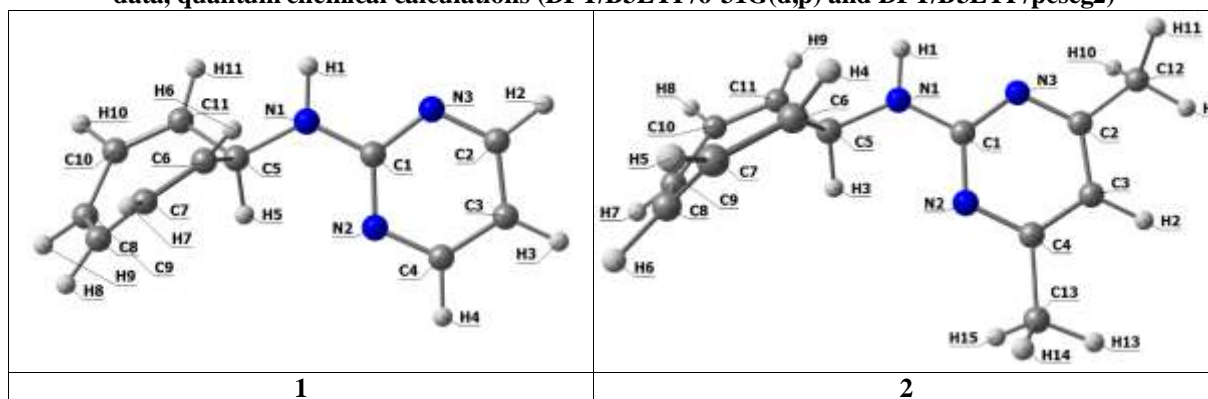
В работе использован метод двукратных серийных разведений [28]. Исходные разведения микроорганизмов готовили в физиологическом растворе из суточной агаровой культуры по оптическому стандарту мутности (ОСО) на 5 МЕ. Мик-

робная нагрузка соответствовала $2,5 \cdot 10^5$ микробных тел в 1 мл. Микробную взвесь вносили в изготовленные разведения препаратов в питательной среде. Предварительно все соединения растворяли в 0,5 мл диметилсульфоксида. Факт ингибирования (торможения роста) микробных клеток в разведенных препаратах отмечали после 20-ти часового термостатирования при 37 °С. Окончательные результаты фиксировали через 7 сут. после посева на скошенный агар. Максимально испытанная концентрация соответствовала 1000,0 мкг/мл.

Таблица 1

Значения избранных длин связей (Å) и валентных углов (град.) молекул 1 и 2 по данным РСА и квантово-химических расчетов (DFT/B3LYP/6-31G(d,p) и DFT/B3LYP/pcseg2)

Table 1. Values of selected bond lengths (Å) and bond angles (degrees) of molecules 1 and 2 according to X-ray data, quantum chemical calculations (DFT/B3LYP/6-31G(d,p) and DFT/B3LYP/pcseg2)



| Связь | Соединение 1 | | | Соединение 2 | | |
|-----------|----------------------|-----------------|-------|--------------|-----------------|-------|
| | РСА [19] | Длина связи, Å. | | РСА [20] | Длина связи, Å. | |
| | | DFT/B3LYP | | | DFT/B3LYP | |
| Угол | Величина угла, град. | | | | | |
| N1-H1 | 0,90(2) | 1,010 | 1,006 | 0,84(2) | 1,010 | 1,006 |
| N1-C1 | 1,341(3) | 1,364 | 1,359 | 1,346(2) | 1,367 | 1,362 |
| N1-C5 | 1,446(3) | 1,452 | 1,449 | 1,444(2) | 1,452 | 1,448 |
| N2-C1 | 1,332(2) | 1,348 | 1,342 | 1,338(2) | 1,345 | 1,338 |
| N3-C1 | 1,346(2) | 1,354 | 1,349 | 1,349(2) | 1,351 | 1,345 |
| C5-C6 | 1,493(4) | 1,517 | 1,513 | 1,495(3) | 1,518 | 1,513 |
| C5-C11 | 1,500(3) | 1,512 | 1,506 | 1,492(2) | 1,512 | 1,505 |
| C1-N1-C5 | 124,9(2) | 125,2 | 125,1 | 124,9(1) | 124,9 | 124,8 |
| N1-C1-N3 | 125,2(2) | 126,3 | 126,2 | 127,0(1) | 126,7 | 126,2 |
| N1-C1-N2 | 119,3(2) | 118,4 | 118,5 | 117,8(1) | 118,2 | 118,3 |
| N1-C5-C6 | 114,3(2) | 113,2 | 113,6 | 113,5(1) | 113,3 | 113,7 |
| N1-C5-C11 | 111,3(2) | 111,2 | 110,9 | 110,8(1) | 111,2 | 110,9 |

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как было показано ранее [20, 21], тропилирование 2-амино-, 2-амино-4,6-диметил- и 2-амино-4,6-дигидроксиимидинов протекает легко уже

при комнатной температуре с образованием устойчивых N-замещенных продуктов.

С целью изучения особенностей электронного и геометрического строения различных форм

соединений **1-4**, нами проведены квантово-химические расчеты методом DFT с использованием гибридного функционала B3LYP и традиционного базисного набора 6-31G(d,p), а также сегментированного поляризационно-согласованного базисного набора TZ-качества pcseg-2, который был успешно применен для расчета сложных молекул [29-31].

Как показали квантово-химические расчеты, где в качестве начального приближения были взяты структуры **1** и **2**, выявленные с помощью РСА, оптимизированные конфигурации отвечают минимумам поверхности потенциальной энергии (ППЭ). Вид оптимизированных конфигураций, а также значения избранных длин связей и валентных углов, приведены в табл. 1.

Как следует из данных приведенных в табл. 1 и в Приложении, табл. S1-S4, вычисленные значения геометрических параметров **1** и **2** согласуются с экспериментальными данными РСА [20, 21]. Применение более совершенного базисного набора приводит к лучшему согласию с экспериментальными данными. Показано, что связь N1-C1 заметно короче связи N1-C5, что связано с тем, что атом C5 находится в состоянии гибридизации sp^3 .

Пиримидиновый цикл имеет плоскостное строение, тогда как циклогептатриенильный фрагмент имеет форму ванны. По данным РСА углы между опорной плоскостью, определяемой атомами C6-C7-C10-C11, и плоскостями C6-C5-C11 и C7-C8-C9-C10 равны соответственно 54,60 и 29,08° для соединения **1** и 52,30 и 25,86° для соединения **2**. При этом атом C5 отклонен от опорной плоскости на 0,735 Å для соединения **1** и на 0,695 Å для соединения **2**. Вычисленные значения углов находятся в интервалах 52,90-53,06 и 25,29-26,18° соответственно, а расстояния между атомом C5 и опорной плоскостью лежат в интервале 0,716-0,718 Å, что достаточно хорошо согласуется с экспериментом.

Распределение зарядов по Малликену (ед.зар.) в молекулах **1** и **2** по данным DFT/B3LYP/pcseg-2 приведены на рис. 1.

Анализ распределения зарядов в молекулах **1** и **2** показывает, что атомы азота несут на себе выраженный отрицательный заряд. Причем для обоих соединений заряд на мостиковых атомах N1 практически одинаков, в то время как атомы азота пиримидинового цикла соединения **2** имеют больший отрицательный заряд -0,393 (N2) и -0,413 (N3) по сравнению с **1** -0,371 и -0,386 ед.зар. соответственно. Данное обстоятельство объясняется присутствием в соединении **2** двух электронодонорных заместителей -NH₂, проявляющих +I- и +C-эффекты.

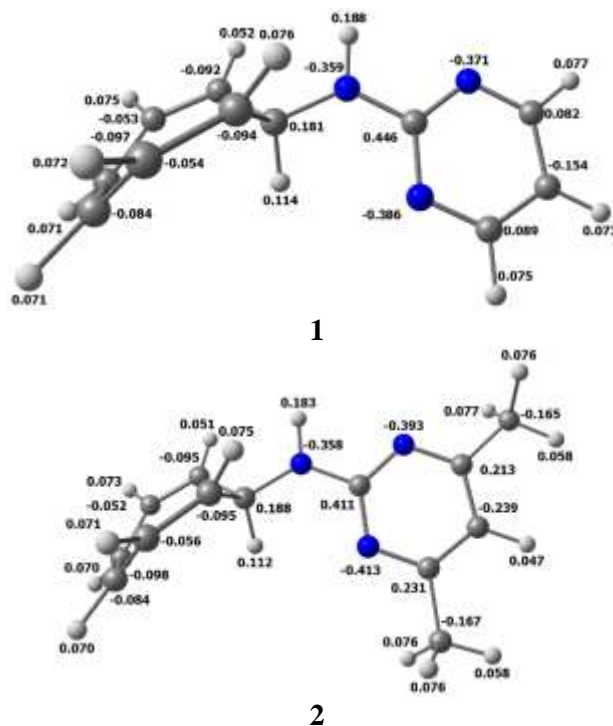


Рис. 1. Распределение зарядов по Малликену (ед.зар.) в молекулах **1** и **2** по данным DFT/B3LYP/pcseg-2
Fig. 1. Mulliken charge distribution (charge units) in molecules **1** and **2** according to DFT/B3LYP/pcseg-2

В структуре обоих соединений обращает на себя внимание хелатоподобный фрагмент, включающий иминогруппу N1H1 и атомы C1 и N3. Причем циклический атом азота N3 несет пару неподеленных электронов, в то время как N1 имеет выраженный положительный заряд. Все это предполагает возможность образования межмолекулярных водородных связей с подходящими фрагментами молекул. В подтверждение этой способности с помощью метода РСА обнаружено формирование димерных структур в случае соединений **1** и **2** (рис. 2).

Установлено, что в случае соединения **2** длины водородных связей существенно больше и составляют 2,280 Å, чем для димера **1*1** (2,093 Å). Это различие связано с присутствием метильных групп в пиримидиновом фрагменте соединения **2**, создающих стерические затруднения, что сопровождается разрывлением водородных связей. Квантово-химические расчеты, выполненные методом DFT/PBE0/6-31G(d,p) с полной оптимизацией геометрических параметров и проверкой оптимизированных конфигураций на соответствие критическим условиям (<http://journals.isuct.ru/stj/article/view/4048> Supplementaries, S9, S10), показали, что длина межмолекулярной водородной связи в случае ассоциата **1*1** равна 2,035 Å, тогда как для соединения **2** эта характеристика соответствует 2,109 Å. Вычисленное значение энергии

межмолекулярного взаимодействия в первом случае составляет -11,61 ккал/моль, тогда как во втором -10,70 ккал/моль, что качественно согласуется с экспериментом.

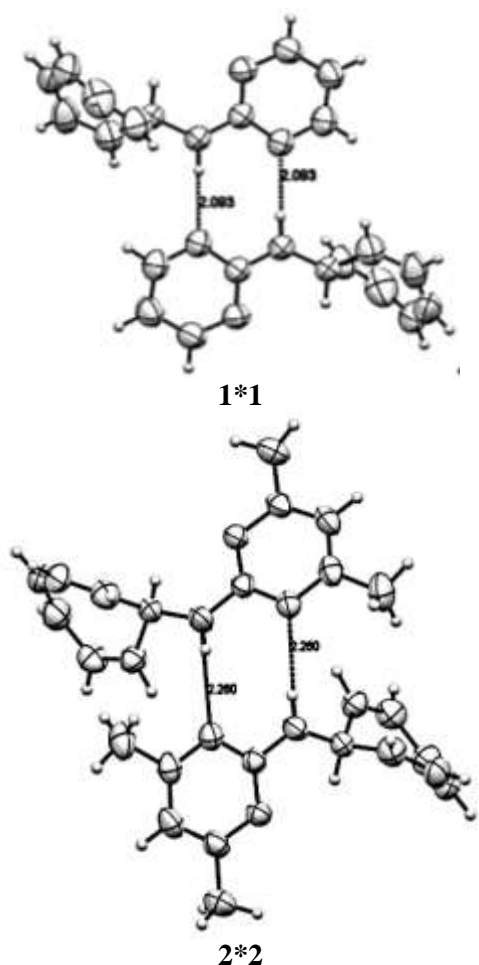


Рис. 2. Межмолекулярные водородные связи (Å) в кристаллах соединений **1** и **2** по данным PCA [20, 21]

Fig. 2. Intermolecular hydrogen bonds (Å) in crystals of compounds **1** and **2** according to X-ray diffraction data [20, 21]

Соединения **3** и **4** могут существовать в виде различных кето-енольных таутомерных форм. Согласно квантово-химическим расчетам молекул **3** и **4**, выполненным с использованием DFT/B3LYP/6-31G(d,p) и DFT/B3LYP/pcseg-2, наиболее энергетически выгодными являются енольные формы (<http://journals.isuct.ru/ctj/article/view/4048> Supplementaries, S5-S8). Вид оптимизированных конфигураций и распределение зарядов по Малликену **3** и **4** представлены на рис. 3.

Соответствие геометрического и электронного строения сайта связывания (H1N1-C1=N3) молекулы **3** и **1**, **2** предполагает возможность формирования ассоциата **3*3**, что было подтверждено с помощью квантово-химических расчетов (<http://journals.isuct.ru/ctj/article/view/4048>

Supplementaries, S11). Длина водородной связи составила 2,068 Å.

Таким образом, направленным подбором заместителей можно управлять способностью тропилированных 2-аминопиримидинов к связыванию с различными мишенями.

С использованием компьютерной программы Anti-Bac-Pred [26] проведена оценка потенциальной противомикробной активности синтезированных соединений. Полученные результаты приведены в табл. 2.

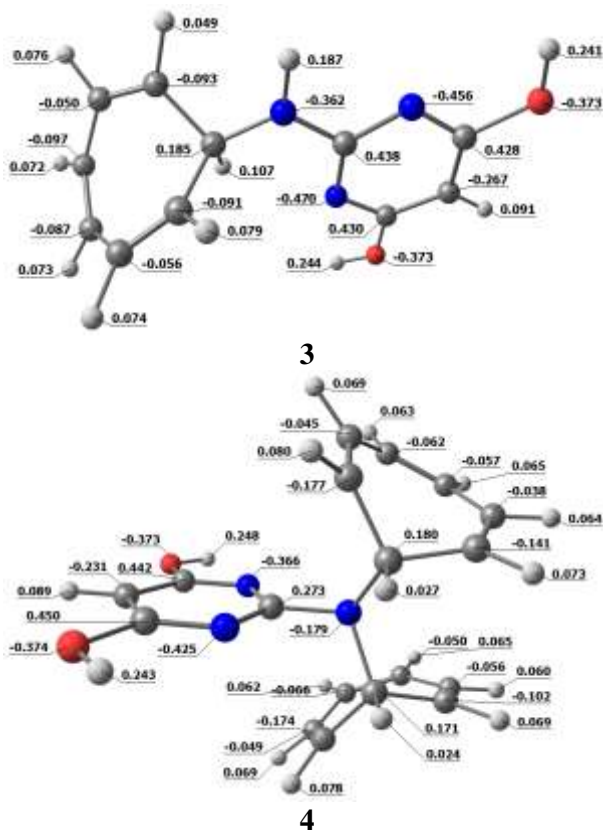


Рис. 3. Вид оптимизированных конфигураций и распределение зарядов по Малликену в молекулах **3** и **4** по данным DFT/B3LYP/pcseg-2

Fig. 4. View of optimized configurations and the Mulliken charge distribution in molecules **3** and **4** by DFT/B3LYP/pcseg-2

Известно, что введение гидроксильной или кето-группы в молекулу ароматического соединения усиливает фармакологическую активность, а наличие двух метильных групп снижает токсическое действие [31].

Прогноз спектра биологической активности с использованием программы Anti-Bac-Pred позволил предположить, что соединения могут потенциально проявлять противомикробную активность по отношению к грамотрицательному штамму

Escherichia coli и некоторым видам грамположительного *Staphylococcus aureus*. Для оценки влияния вводимых заместителей (метильных, гидроксильных групп, фрагмента тропилидена) был выполнен прогноз спектров для 2-аминопиримидина и 1,3,5-циклогептатриена. Последний потенциально не проявляет активности по отношению к *Escherichia coli*, но умеренно активен в отношении к некоторым видам *Staphylococcus aureus*. Замещение атома водорода аминогруппы 2-аминопиримидина фрагментом тропилидена (**1**) повышает вероятность проявления антибактериальной активности по отношению к штамму *Escherichia coli*, в том числе и резистентному, однако, введение второго остатка тропилидена (**4**) снижает эту вероятность, а также потенциально снижает противомикробную активность по отношению к разным видам *Staphylococcus aureus*. Наличие гидроксильных групп в

ядре пиримидина (**3**) и второго остатка тропилидена у аминогруппы (**4**) усиливают вероятность проявления антибактериальных свойств по отношению к этим штаммам. Для **3**, у которого в 4 и 6 положениях ядра пиримидина присутствуют две гидроксильные группы (**3**), наблюдается проявление умеренной антибактериальной активности по отношению к Г(-) штаммам.

Для кето-форм (**3a** и **4a**, соответственно) прогноз показал, что данная форма снижает вероятность проявления антибактериальных свойств. Замена гидроксильных групп на метильные заместители в 4,6-положениях пиримидинового кольца (**2**) приводит к снижению вероятности проявления антибактериальной активности как по отношению к Г(+), так и по отношению к Г(-) штаммам бактерий. Таким образом, данные прогноза находятся в соответствии с фундаментальной закономерностью «структура – свойство» [32].

Таблица 2

Прогноз спектра антимикробной активности соединений 1-4 по отношению к грамположительным (Г+) и грамотрицательным (Г-) штаммам бактерий.

Table 2. Prediction of the spectrum of antimicrobial activity of compounds 1-4 in relation to gram-positive (G+) and gram-negative (G-) bacterial strains

| Соединение | RESISTANT <i>Escherichia coli</i> CHEMBL354 | <i>Escherichia coli</i> CHEMBL354 | RESISTANT <i>Staphylococcus aureus</i> subsp. <i>aureus</i> RN4220 CHEMBL2366906 | <i>Staphylococcus aureus</i> subsp. <i>aureus</i> RN4220 CHEMBL2366906 | RESISTANT <i>Staphylococcus aureus</i> subsp. <i>aureus</i> MW2 CHEMBL612531 | <i>Staphylococcus aureus</i> CHEMBL352 |
|-----------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| 1,3,5-циклогептатриен | - | - | 0,3313 | 0,1261 | 0,1159 | - |
| 2-аминопиримидин | - | 0,0209 | 0,5353 | 0,1259 | - | 0,0389 |
| 1 | 0,1931 | 0,0530 | 0,1837 | 0,0670 | - | - |
| 2 | 0,1274 | - | - | - | - | - |
| 3 | 0,1492 | 0,1044 | - | 0,0093 | 0,0447 | 0,0298 |
| 3a* | 0,0956 | 0,0993 | - | - | 0,0432 | 0,1045 |
| 4 | - | 0,0793 | 0,0867 | 0,1136 | 0,0628 | 0,0837 |
| 4a* | - | 0,0304 | 0,0470 | 0,0902 | 0,1136 | 0,0526 |

* кето-форма данных соединений

* keto form of these compounds

Таблица 3

Экспериментальные значения противомикробной активности соединений 1-4

Table 3. Experimental values of the antimicrobial activity of compounds 1-4

| Соединение | <i>Escherichia coli</i> (Г-) | | <i>Staphylococcus aureus</i> (Г+) | | <i>Candida albicans</i> | |
|----------------|------------------------------|-------------|-----------------------------------|-------------|-------------------------|--------|
| | МИК, мкг/мл | МБК, мкг/мл | МИК | МБК | МИК | МБК |
| 1 | 125,0 | 125,0 | 65,0 | 65,0 | 250,0 | 250,0 |
| 2 | 125,0 | 250,0 | 125,0 | 125,0 | 125,0 | 250,0 |
| 3 | 250,0 | - | 250,0 | 1000,0 | - | - |
| 4 | 250,0 | 1000,0 | 125,0 | 250,0 | 500,0 | 1000,0 |
| Контроль среды | рост | рост | рост | рост | рост | рост |

Синтезированные соединения были протестированы по отношению к ряду $\Gamma(+)$ (*Staphylococcus aureus*) и $\Gamma(-)$ (*Escherichia coli*) бактерий, а также возбудителя кандидоза (*Candida albicans*). Результаты приведены в табл. 3 в терминах минимальных ингибирующих концентраций (МИК) - концентраций, останавливающих рост бактерий и грибов, и минимальных бактерицидных концентраций (МБК) - минимальных концентраций, вызывающих гибель клетки. Для соединений **1**, **2**, **4** экспериментальные данные подтвердили наличие предполагаемой активности. Из эксперимента выпадает соединение **3**, содержащее метильные группы, которое показало умеренную активность по отношению как к грамположительному, так и к грамотрицательному штаммам, что не соответствует теоретическому прогнозу.

Таким образом, объединение различных по своей природе фармакофоров, а именно 1,3,5-циклопентатриена и 2-аминопиримидина, в составе од-

ной молекулы обнаруживает позитивный эффект, работа в этом направлении продолжается.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФФ № 18-03-00888.

Исследование проведено с использованием ресурсов Центра коллективного пользования научным оборудованием ИГХТУ (при поддержке Минобрнауки России, соглашение № 075-15-2021-671).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

This work was supported by RFBR grant no. 18-03-00888.

The study was carried out using the resources of the Center for Shared Use of Scientific Equipment of the ISUCT (with the support of the Ministry of Science and Higher Education of Russia, grant No. 075-15-2021-671).

The authors declare the absence a conflict of interest warranting disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА

1. Almeida-Marrero V., E. van de Winckel, Anaya-Plaza E., Torres T., A de la Escosura. Porphyrinoid biohybrid materials as an emerging toolbox for biomedical light management. *Chem. Soc. Rev.* 2018. V. 47. P. 7369-7400. DOI: 10.1039/C7CS00554G.
2. Almeida-Marrero V., González-Delgado J. A., Torres T. Emerging Perspectives on Applications of Porphyrinoids for Photodynamic Therapy and Photoinactivation of Microorganisms. *Macroheterocycles.* 2019. V. 12. N 1. P. 8-16. DOI: 10.6060/mhc181220t.
3. Bottari G., G. de la Torre, Guldi D. M., Torres T. An exciting twenty-year journey exploring porphyrinoid-based photo- and electro-active systems. *Coord. Chem. Rev.* 2021. V. 428. P. 213605. DOI: 10.1016/j.ccr.2020.213605.
4. Rosini M., Simoni E., Minarini A., Melchiorre C. Multi-target design strategies in the context of Alzheimer's disease: acetylcholinesterase inhibition and NMDA receptor antagonism as the driving forces. *Neurochem. Res.* 2014. V. 39. N 10. P. 1914-1923. DOI: 10.1007/s11064-014-1250-1.
5. Волков А.А., Гуленова М.В., Мельникова Н.Б., Нистратова Л.Н., Пантелеев Д.А., Рыжова Е.С., Саликова Т.В. Фосфатные солевые комплексы кристафона. Свойства и получение. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2010. Т. 53. Вып. 12. С. 98-105.
6. Леонова М.В. Современные антигистаминные препараты: выбор в изобилии предложений. *Фарматека.* 2011. № 10. С. 26-32.
7. Yamane M., Adachi Y., Yoshikawa Y., Sakurai H. A New Anti-diabetic Zn(II)-Hinokitiol (β -Thujaplicin) Complex with Zn(04). Coordination Mode. *Chem. Soc. Jap.* 2005. V. 34. N 12. P. 1694-1695. DOI: 10.1246/cl.2005.1694.
8. Zhao Jian. Plant Troponoids: Chemistry, Biological Activity, and Biosynthesis. *Curr. Med. Chem.* 2007. № 14. P. 2597-2621. DOI: 10.2174/092986707782023253.

REFERENCES

1. Almeida-Marrero V., E. van de Winckel, Anaya-Plaza E., Torres T., A de la Escosura. Porphyrinoid biohybrid materials as an emerging toolbox for biomedical light management. *Chem. Soc. Rev.* 2018. V. 47. P. 7369-7400. DOI: 10.1039/C7CS00554G.
2. Almeida-Marrero V., González-Delgado J. A., Torres T. Emerging Perspectives on Applications of Porphyrinoids for Photodynamic Therapy and Photoinactivation of Microorganisms. *Macroheterocycles.* 2019. V. 12. N 1. P. 8-16. DOI: 10.6060/mhc181220t.
3. Bottari G., G. de la Torre, Guldi D. M., Torres T. An exciting twenty-year journey exploring porphyrinoid-based photo- and electro-active systems. *Coord. Chem. Rev.* 2021. V. 428. P. 213605. DOI: 10.1016/j.ccr.2020.213605.
4. Rosini M., Simoni E., Minarini A., Melchiorre C. Multi-target design strategies in the context of Alzheimer's disease: acetylcholinesterase inhibition and NMDA receptor antagonism as the driving forces. *Neurochem. Res.* 2014. V. 39. N 10. P. 1914-1923. DOI: 10.1007/s11064-014-1250-1.
5. Volkov A.A., Gulenova M.V., Melnikova N.B., Nistratova L.N., Panteleev D.A., Ryzhova E.S., Salikova T.V. Phosphate salt complexes of kristaphone. Properties and getting. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]* 2010. V. 53. N 12. P. 98-105 (in Russian).
6. Leonova M.V. Modern antihistamines: the choice is abundant. *Farmateka.* 2011. N 10. P. 26-32. (in Russian)
7. Yamane M., Adachi Y., Yoshikawa Y., Sakurai H. A New Anti-diabetic Zn(II)-Hinokitiol (β -Thujaplicin) Complex with Zn(04). Coordination Mode. *Chem. Soc. Jap.* 2005. V. 34. N 12. P. 1694-1695. DOI: 10.1246/cl.2005.1694.
8. Zhao Jian. Plant Troponoids: Chemistry, Biological Activity, and Biosynthesis. *Curr. Med. Chem.* 2007. № 14. P. 2597-2621. DOI: 10.2174/092986707782023253.

9. **Шемякин М.М., Хохлов А.С.** Химия антибиотических веществ. М.: Химия. 1953. С. 63-68.
10. **Saniewska A., Jarecka A.** The inhibitory effect of tropolone and hinokitiol on the growth and development of *Fusarium oxysporum* sp. tulipae. II. *Phytopathol. Pol.* 2008. № 50. P. 33-41.
11. **Morita Y., Matsumura E., Okabe T., Fukui T., Ohe T., Ishida N., Inamori Y.** Biological Activity of β -Dolabrin, γ -Thujaplicin, and 4-Acetyltropolone, Hinokitiol - Related Compounds. *Biol. Pharm. Bull.* 2004. V. 27. N 10. P. 1666-1669. DOI: 10.1248/bpb.27.1666.
12. **Morita Y., Matsumura E., Tsujibo H., Yasuda M., Sakagami Y., Okabe T., Ishida N., Inamori Y.** Biological Activity of α -Thujaplicin, the Minor Component of *Thujopsis dolabrata* SIEB. et ZUCC. var. *hondai* MAKINO. *Biol. Pharm. Bull.* 2001. V. 24. P. 607—611. DOI: 10.1248/bpb.24.607.
13. **Morita Y., Matsumura E., Okabe T., Shibata M., Sugiura M., Ohe T., Tsujibo H., Ishida N., Inamori Y.** Biological Activity of Tropolone. *Biol. Pharm. Bull.* 2003. 26(10). P. 1487-1490. DOI: 10.1248/bpb.26.1487.
14. **Gilbard J.P., Douyon Y., Huson R.B.** Time-Kill Assay Results for a Linalool-Hinokitiol-Based Eyelid Cleanser for Lid Hygiene. *Cornea.* 2010. V. 29. P. 559–563. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181bd9f79.
15. **Richard W.E. Watts.** Disorders of purine and pyrimidine metabolism. USA: Oxford University Press. 2010. DOI: 10.1093/med/9780199204854.003.1204.
16. **Королева Е.В., Гусак К.Н., Игнатович Ж.В.** Синтез и применение производных 2-аминопиримидина в качестве ключевых интермедиатов химического синтеза биомолекул. *Успехи химии.* 2010. Т. 79. Вып. 8. С. 720-746. DOI: 10.1070/RC2010v079n08ABEH004116.
17. **Mohamed A.A. Radwana, Maha A. Alshubramya, Marwa Abdel-Motaala, Bahaa A. Hemdand, Dina S. El-Kady.** Synthesis, molecular docking and antimicrobial activity of new fused pyrimidine and pyridine derivatives. *Bioorg. Chem.* 2020. V. 96. P. 103516. DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.103516.
18. **Holla B.S., Mahalinga M., Karthikeyan M.S., Akberali P.M., Shetty N.S.** Synthesis of some novel pyrazolo[3,4-d]pyrimidine derivatives as potential antimicrobial agents. *Bioorg. Med. Chem.* 2006. V. 14. P. 2040–2047. DOI: 10.1016/j.bmc.2005.10.053.
19. **Karunanidhi A., Aravinthasamy P., Subramani T., Jianhua W., Srinivasamoorthy K.** Bioactive 2-(methyl-dithio)pyridine-3-carbonitrile from Persian shallot (*Allium stipitatum* Regel.) exerts broad-spectrum antimicrobial activity. *Molecules.* 2019. V. 24. P. 1–12. DOI: 10.3390/molecules24061003.
20. **Юнникова Л.П., Эсенбаева В.В.** Ионы карбеня в реакции замещения у атома азота аминогруппы. *Журн. орган. химии.* 2018. Т. 54. № 7. С. 1015-1018. DOI: 10.1134/S1070428018070084.
21. **Юнникова Л.П., Эсенбаева В.В., Шкляева Е.В.** Соли тропиллия и тригиллия в реакциях С 2-амино-4,6-дизамещенными пиримидинами. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2018. Т. 61. Вып. 8. С. 47-52. DOI: 10.6060/ivkkt.20186108.5817.
22. **Granovsky A.A.** Firefly version 8. <http://classic.chem.msu.su/gran/gamess/index.html>.
23. **Schmidt M.W., Baldrige K.K., Boatz J.A., Elbert S.T., Gordon M.S., Jensen J.H., Koseki S., Matsunaga N., Nguyen K.A., Su S., Windus T.L., Dupuis M., Montgomery J.A.** General atomic and molecular electronic structure system. *J. Comput. Chem.* 1993. V.14. P. 1347-1363. DOI: 10.1002/jcc.540141112.
9. **Shemyakin M.M., Khokhlov A.S.** Chemistry of antibiotic substances. M.: Khimiya. 1953. P. 63-68 (in Russian).
10. **Saniewska A., Jarecka A.** The inhibitory effect of tropolone and hinokitiol on the growth and development of *Fusarium oxysporum* sp. tulipae. II. *Phytopathol. Pol.* 2008. № 50. P. 33-41.
11. **Morita Y., Matsumura E., Okabe T., Fukui T., Ohe T., Ishida N., Inamori Y.** Biological Activity of β -Dolabrin, γ -Thujaplicin, and 4-Acetyltropolone, Hinokitiol - Related Compounds. *Biol. Pharm. Bull.* 2004. V. 27. N 10. P. 1666-1669. DOI: 10.1248/bpb.27.1666.
12. **Morita Y., Matsumura E., Tsujibo H., Yasuda M., Sakagami Y., Okabe T., Ishida N., Inamori Y.** Biological Activity of α -Thujaplicin, the Minor Component of *Thujopsis dolabrata* SIEB. et ZUCC. var. *hondai* MAKINO. *Biol. Pharm. Bull.* 2001. V. 24. P. 607—611. DOI: 10.1248/bpb.24.607.
13. **Morita Y., Matsumura E., Okabe T., Shibata M., Sugiura M., Ohe T., Tsujibo H., Ishida N., Inamori Y.** Biological Activity of Tropolone. *Biol. Pharm. Bull.* 2003. 26(10). P. 1487-1490. DOI: 10.1248/bpb.26.1487.
14. **Gilbard J.P., Douyon Y., Huson R.B.** Time-Kill Assay Results for a Linalool-Hinokitiol-Based Eyelid Cleanser for Lid Hygiene. *Cornea.* 2010. V. 29. P. 559–563. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181bd9f79.
15. **Richard W.E. Watts.** Disorders of purine and pyrimidine metabolism. USA: Oxford University Press. 2010. DOI: 10.1093/med/9780199204854.003.1204.
16. **Koroleva E.V., Gusak K.N., Ignatovich Zh.V.** Synthesis and applications of 2-aminopyrimidine derivatives as key intermediates in chemical synthesis of biomolecules. *Usp. Khim.* 2010. V. 79. N 8. P. 720-746 (in Russian). DOI: 10.1070/RC2010v079n08ABEH004116.
17. **Mohamed A.A. Radwana, Maha A. Alshubramya, Marwa Abdel-Motaala, Bahaa A. Hemdand, Dina S. El-Kady.** Synthesis, molecular docking and antimicrobial activity of new fused pyrimidine and pyridine derivatives. *Bioorg. Chem.* 2020. V. 96. P. 103516. DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.103516.
18. **Holla B.S., Mahalinga M., Karthikeyan M.S., Akberali P.M., Shetty N.S.** Synthesis of some novel pyrazolo[3,4-d]pyrimidine derivatives as potential antimicrobial agents. *Bioorg. Med. Chem.* 2006. V. 14. P. 2040–2047. DOI: 10.1016/j.bmc.2005.10.053.
19. **Karunanidhi A., Aravinthasamy P., Subramani T., Jianhua W., Srinivasamoorthy K.** Bioactive 2-(methyl-dithio)pyridine-3-carbonitrile from Persian shallot (*Allium stipitatum* Regel.) exerts broad-spectrum antimicrobial activity. *Molecules.* 2019. V. 24. P. 1–12. DOI: 10.3390/molecules24061003.
20. **Yunnikova L.P., Esenbaeva V.V.** Carbenium Ions in Substitution Reactions at the Amino Nitrogen Atom. *Russ. J. Org. Chem.* 2018. V. 5. N 7. P. 1018–1022. DOI: 10.1134/S1070428018070084.
21. **Yunnikova L.P., Esenbaeva V.V., Shklyayeva E.V.** Tropylium and tritylium salts in reactions with 2-amino-4,6-disubstituted pyrimidines. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.].* 2018. V. 61. N 8. P. 48-52. DOI: 10.6060/ivkkt.20186108.5817.
22. **Granovsky A.A.** Firefly version 8. <http://classic.chem.msu.su/gran/gamess/index.html>.
23. **Schmidt M.W., Baldrige K.K., Boatz J.A., Elbert S.T., Gordon M.S., Jensen J.H., Koseki S., Matsunaga N., Nguyen K.A., Su S., Windus T.L., Dupuis M., Montgomery J.A.** General atomic and molecular electronic structure system. *J. Comput. Chem.* 1993. V.14. P. 1347-1363. DOI: 10.1002/jcc.540141112.

24. **Frank Jensen.** Unifying General and Segmented Contracted Basis Sets. Segmented Polarization Consistent Basis Sets. *J. Chem. Theory Comput.* 2014. N 10. P. 1074-1085. DOI: 10.1021/ct401026a.
25. **Schuchardt K.L., Didier B.T., Elsethagen T., Sun L., Gurumoorthi V., Chase J., Li J., Windus T.L.** Basis Set Exchange: A Community Database for Computational Sciences. *J. Chem. Inf. Model.* 2007. V. 47. N 3. P.1045-1052. DOI: 10.1021/ci600510j.
26. **Andrienko G.A.** Chemcraft, V. 1.8. <http://www.chemcraftprog.com>.
27. Компьютерная программа Anti-Bac-Pred. <http://way2drug.com/antibac/>.
28. **Хабриев Р.У.** Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Медицина. 2005. 832 с.
29. **Otlyotov A.A., Zhabanov Yu.A., Pogonin A.E., Kuznetsova A.S., Islyaikin M.K., Girichev G.V.** Gas-phase structures of hemiporphyrizine and dicarbahemiporphyrizine: Key role of interactions inside coordination cavity. *J. Mol. Struct.* 2019. V. 1184. N 15. P. 576-582. DOI: 10.1016/j.molstruc.2019.02.022.
30. **Otlyotov A.A., Veretennikov V.V., Merlyan A.P., Ivanov E.N., Filippova Y. E., Zhabanov Yu.A., Islyaikin M.K.** Hemihexaphyrizine and Thiadiazole Annulated Hemihexaphyrizine: A Theoretical Insight into Aromaticity and Energetics of Hydrogen Bonding. *Macroheterocycles.* 2019. V. 12. N 2. P. 09-214. DOI: 10.6060/mhc190443o.
31. **Konarev D., Khasanov S.S., Islyaikin M. K., Otsuka A., Yamochi H., Kitagawa H., Lyubovskaya R. N., Ivanov E.N., Koifman O. I., Zhabanov Yu.A.** Double-Decker Paramagnetic $\{(K)(H_3Hhp)_2\}^{2-}$ Radical Dianions Comprising Two [30]Trithia-2,3,5,10,12,13,15,20,22,23,25,30-Dodecaazahexaphyrins and a Potassium Ion. Chemistry. *An Asian J.* 2020. V. 15. N 61. P. 65. DOI: 10.1002/asia.201901518.
32. **Karen P., Harlow R. L., Li Zh., Meenan P., Parziale P.A.** The Crystal Structure of 2-Amino-4,6-dihydroxypyrimidine Determined from Powder X-Ray Synchrotron Diffraction. *Acta Chem. Scand.* 1998. V. 52. P. 1051-1055. DOI: 10.3891/acta.chem.scand.52-1051.
33. **Раменская Г.В.** Фармацевтическая химия. М.: Лаборатория знаний. 2021. 637 с.
24. **Frank Jensen.** Unifying General and Segmented Contracted Basis Sets. Segmented Polarization Consistent Basis Sets. *J. Chem. Theory Comput.* 2014. N 10. P. 1074-1085. DOI: 10.1021/ct401026a.
25. **Schuchardt K.L., Didier B.T., Elsethagen T., Sun L., Gurumoorthi V., Chase J., Li J., Windus T.L.** Basis Set Exchange: A Community Database for Computational Sciences. *J. Chem. Inf. Model.* 2007. V. 47. N 3. P.1045-1052. DOI: 10.1021/ci600510j.
26. **Andrienko G.A.** Chemcraft, V. 1.8. <http://www.chemcraftprog.com>.
27. Computer program Anti-Bac-Pred. <http://way2drug.com/antibac/>.
28. **Khabriev R.U.** Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. М.: Meditsina. 2005. 832 p. (in Russian).
29. **Otlyotov A.A., Zhabanov Yu.A., Pogonin A.E., Kuznetsova A.S., Islyaikin M.K., Girichev G.V.** Gas-phase structures of hemiporphyrizine and dicarbahemiporphyrizine: Key role of interactions inside coordination cavity. *J. Mol. Struct.* 2019. V. 1184. N 15. P. 576-582. DOI: 10.1016/j.molstruc.2019.02.022.
30. **Otlyotov A.A., Veretennikov V.V., Merlyan A.P., Ivanov E.N., Filippova Y. E., Zhabanov Yu.A., Islyaikin M.K.** Hemihexaphyrizine and Thiadiazole Annulated Hemihexaphyrizine: A Theoretical Insight into Aromaticity and Energetics of Hydrogen Bonding. *Macroheterocycles.* 2019. V. 12. N 2. P. 09-214. DOI: 10.6060/mhc190443o.
31. **Konarev D., Khasanov S.S., Islyaikin M. K., Otsuka A., Yamochi H., Kitagawa H., Lyubovskaya R. N., Ivanov E.N., Koifman O. I., Zhabanov Yu.A.** Double-Decker Paramagnetic $\{(K)(H_3Hhp)_2\}^{2-}$ Radical Dianions Comprising Two [30]Trithia-2,3,5,10,12,13,15,20,22,23,25,30-Dodecaazahexaphyrins and a Potassium Ion. Chemistry. *An Asian J.* 2020. V. 15. N 61. P. 65. DOI: 10.1002/asia.201901518.
32. **Karen P., Harlow R. L., Li Zh., Meenan P., Parziale P.A.** The Crystal Structure of 2-Amino-4,6-dihydroxypyrimidine Determined from Powder X-Ray Synchrotron Diffraction. *Acta Chem. Scand.* 1998. V. 52. P. 1051-1055. DOI: 10.3891/acta.chem.scand.52-1051.
33. **Ramenskaya G.V.** Pharmaceutical chemistry. М.: Laboratoriya znaniyi. 2021. 637 p. (in Russian).

Поступила в редакцию 14.12.2021
Принята к опубликованию 20.04.2022

Received 14.12.2021
Accepted 20.04.2022