

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук  
(УФИЦ РАН)

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского  
федерального исследовательского центра Российской академии наук  
(УфИХ УФИЦ РАН)

На правах рукописи



Хазимуллина Юлия Зулькифовна

**ПЕРСУЛЬФАТНОЕ ОКИСЛЕНИЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРО-  
И КАРБОЦИКЛОВ В СИНТЕЗЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ  
СОЕДИНЕНИЙ**

1.4.3. Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Научный руководитель:  
кандидат химических наук  
Гимадиева Альфия Раисовна

Уфа – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	5
<b>ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР</b>	12
1.1 Окисление урацила и его производных	12
1.1.1 Персульфатное окисление	15
1.2 N–Функционализация урацилов	19
1.2.1 Прямое алкилирование урацила	21
1.2.2 Аллилоксиалкилпроизводные урацила	22
1.2.3 Феноксиалкилпроизводные урацила	25
1.2.4 Алкоксиалкилпроизводные урацила	27
1.2.5 Аминопроизводные урацила	29
1.2.6 Реакция аминотилирования	31
1.2.7 Галогенирование урацила и его производных	33
<b>ГЛАВА 2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ</b>	43
2.1 Поиск путей получения 5-гидрокси-6-метилурацила	43
2.1.1 Разработка эффективного способа получения 5-гидрокси-6-метилурацила	52
2.2 Эффективный способ получения 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила	60
2.3 Применение персульфатного окисления к другим гетероциклам	63
2.3.1 Окисление пиридина и его производных	63
2.3.2 Модифицированное персульфатное окисление хинолина с образованием 3-гидроксихинолина	68
2.3.3 Окисление 3-метилиндола персульфатом аммония	69
2.4 Персульфатное окисление анилина	74
2.5 Синтез конъюгатов 5-гидрокси- и 5-амино-1,3,6-триметилурацилов с N-защищенными аминокислотами	81
2.5.1 Конденсация хлорангидридов N-фталоилзащищенных аминокислот с 5-гидрокси- и 5-амино-1,3,6-триметилурацилами	82
2.5.2 Конденсация N-Вос-защищенных аминокислот с 5-гидрокси- и 5-амино-1,3,6-триметилурацилом	85

2.5.3	Конденсация N <sup>3</sup> -(2-гидрокси)-6-метилурацила с N-Вос-аминокислотами	85
2.6	Синтез новых алкилированных производных C <sup>5</sup> -гидрокси- и C <sup>5</sup> -аминобензоил-6-метилурацилов	87
2.7	Первичный скрининг соединений методом молекулярного докинга	88
2.7.1	Оценка изоэнзим-специфического ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2	93
2.7.2	Изучение противовоспалительной активности соединений <i>in vivo</i>	94
2.7.3	Исследование гепатопротекторной активности	95
2.8	Подбор методов для первичного скрининга на антиоксидантную активность	97
2.8.1	Методы определения антиоксидантной активности	97
2.8.2	Методы ингибирования свободных радикалов	98
2.8.3	Определение антиоксидантной активности производных урацила методом ДФПГ	99
2.8.4	Антиоксидантная активность урацилов, измеренная методом ДФПГ и кинетическими методами	105
	<b>ГЛАВА 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ</b>	<b>107</b>
3.1	К разделу 2.1.2 Получение 5-гидрокси-6-метилурацила в условиях реакции Эльбса	107
3.2	К разделу 2.2 Эффективный способ получения 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила	109
3.3	К разделу 2.3.1 Окисление пиридина персульфатом аммония в условиях модифицированной реакции Эльбса	111
3.4	К разделу 2.3.2 Модифицированное персульфатное окисление хинолина с образованием 3-гидроксихинолина	114
3.5	К разделу 2.3.3 Окисление 3-метилиндола персульфатом аммония	115
3.6	К разделу 2.4 Персульфатное окисление анилина	116
3.7	К разделу 2.5.1 Конденсация хлорангидридов N-фталоилзащищенных аминокислот с 5-гидрокси- и 5-амино-1,3,6-триметилурацилами	118

3.8 К разделу 2.5.2 Конденсация N-Вос-защищенных аминокислот с 5-гидрокси- и 5-амино-1,3,6-триметилурацилами	122
3.9 К разделу 2.5.3 Конденсация N-Вос-защищенных аминокислот с N <sup>3</sup> -(2-гидроксиэтил)-6-метилурацилом	124
3.10 К разделу 2.6 Синтез новых алкилированных производных C <sup>5</sup> -гидрокси- и C <sup>5</sup> -аминобензоил-6-метилурацилов	126
3.11 К разделу 2.8.3 Определение антиоксидантной активности производных урацила методом ДФПГ	131
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>	132
<b>ВЫВОДЫ</b>	134
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b>	136
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b>	154

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Научный и практический интерес к азотсодержащим гетеро- и карбоциклическим соединениям не ослабевает на протяжении последних десятилетий. Это связано с их особыми свойствами, а именно малой токсичностью и фармакологической активностью широкого спектра действия. Высокую биологическую активность проявляют азотсодержащие гетеро- и карбоциклические соединения, содержащие гидроксильную группу. Одним из методов её введения являются реакции персульфатного окисления, в частности для окисления соединений ряда фенола и гетероциклов (реакция Эльбса), карбоциклов (реакция Бойленда-Симса). Одним из перспективных направлений для синтеза биологически активных соединений являются азотсодержащие производные пиридинового ряда. Так, 5-фторурацил (флюороурацил) – препарат, применяемый в лечении онкологии многих органов, 6-метилурацил обладает иммуномодулирующим, ранозаживляющим действием. Широко известные 3'-азидо-3'-дезокситимидин (зидовудин, AZT или азидотимидин) и 2',3'-дидезокси-2',3'-дидегидротимидин (ставудин, D4T) - противовирусные препараты, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы вируса иммунодефицита человека. Введение гидроксильной группы в молекулу 6-метилурацила с получением 5-гидрокси-6-метилурацила привело к созданию оригинального российского иммуномодулятора с широким спектром фармакологической активности. Помимо иммуностимулирующего действия оксиметилурацил повышает резистентность организма к инфекции, острой гипоксии и некоторым факторам физической природы – ионизирующей радиации, хроническому утомлению, стимулирует восстановительные процессы после тяжелых отравлений и обладает гепатозащитным действием. Эффективный способ введения гидроксильной группы в молекулу анилина с образованием 4-аминофенола привел к получению ключевого вещества для синтеза анальгетика и антипиретика парацетамола. Как известно, модификация известных лекарственных средств и природных соединений

введением новых функциональных групп приводит к повышению активности и появлению новых полезных свойств указанных веществ. Поскольку испытания на лабораторных животных являются дорогостоящими, есть очевидная необходимость в первичном скрининге синтезируемых соединений для выявления перспективных для последующих биологических исследований веществ с целью выявления определенной биологической активности. В связи с этим синтез новых азотсодержащих гетероциклов, обладающих фармакологическими свойствами, разработка эффективных методов синтеза гибридных молекул и изучение их антирадикальных, противовоспалительных, гепатопротекторных свойств является актуальной задачей и имеет важное значение для медицины.

Работа выполнена в лаборатории фармакофорных циклических систем в соответствии с планом научно-исследовательских работ УФИХ УФИЦ РАН по теме «Направление синтеза азотсодержащих ароматических систем и их трансформации в соединения с потенциально полезными свойствами» (проект № 01201458013), «Дизайн, направленный синтез и исследование биологической активности функционализированных бензконденсированных гетероциклов и производных урацила» (проект № АААА-А17-117011910024-9), лаборатории органических функциональных материалов по теме «Разработка новых функциональных органических материалов многоцелевого назначения с улучшенными свойствами для промышленности и медицины» (проект № 122031400278-2). Физико-химические анализы выполнены на оборудовании Центра коллективного пользования «Химия» Уфимского института химии УФИЦ РАН.

**Степень разработанности темы.** Реакции персульфатного окисления (реакции Эльбса и Бойленда-Симса), довольно широко используемые для получения гидроксипроизводных ароматических аминов и фенолов, отличаются мягкими условиями проведения реакции, селективностью и не требуют защиты лабильных функциональных групп. Данный вид окисления является методом получения широкого круга биологически активных

соединений, в частности, производных урацила – лекарственной субстанции 5-гидрокси-6-метилурацила и 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила из 6-метилурацила и других соединений. Однако выходы целевых соединений обычно не высоки, что является существенным недостатком данной реакции. Работы с целью повышения эффективности указанной реакции для получения гидроксильированных производных соединений ряда урацила, пиридина, хинолина, индола и анилина не проведены.

Химия урацилов разработана достаточно хорошо, предложены разнообразные способы модификации пиримидинового кольца с целью получения производных с различными видами фармакологической активности. В тоже время нет данных о конъюгировании их с аминокислотами и проявляемой биологической активности. Многие производные урацила проявляют антиоксидантные свойства, для изучения которых обычно используются разные методы. Эти методы являются трудоемкими, дорогостоящими, а некоторые предполагают использование лабораторных животных. Для производных урацила, в отличие от соединений других классов, не предложен простой аналитический метод для первичного скрининга антирадикальной активности.

**Цель работы:** разработка персульфатного способа окисления азотсодержащих гетеро- и карбоциклов в синтезе биологически активных соединений.

**Задачи работы:**

1. Разработка технологичного способа синтеза фармацевтически важных субстанций 5-гидрокси-6-метилурацила и 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила.
2. Разработка нового эффективного способа получения пара-аминофенола – ключевого соединения для синтеза парацетамола.
3. Разработка новых способов получения потенциально биологически активных веществ – 3-гидроксихинолина, 2-гидроксипиридина, 2,5-дигидроксипиридина, 2-гидрокси-3-метилиндола.

4. Синтез новых конъюгатов на основе 5-гидрокси- и 5-амино-1,3,6-триметилурацила и аминокислот.
5. Синтез новых N<sup>1</sup>, N<sup>3</sup> – алкилпроизводных 6-метил, 5-гидрокси-6-метил, 5-амино-6-метилурацила.
6. Подбор метода для экспресс-скрининга антиоксидантной активности в ряду производных урацила.
7. Изучение биологической активности новых N<sup>1</sup>, N<sup>3</sup>, C<sup>5</sup>-замещенных производных урацила.

**Научная новизна.** Разработаны две модификации реакции персульфатного окисления ароматических азотсодержащих карбо- и гетероциклов по Эльбсу и Бойленду-Симсу: внесением фталоцианиновых катализаторов окисления, а также использованием бинарной смеси окислителей персульфат аммония - пероксид водорода, позволяющие значительно увеличить выходы промежуточных и целевых продуктов. Предложен механизм каталитического варианта персульфатного окисления. Найдены оптимальные условия получения некоторых практически полезных соединений – 5-гидрокси-6-метилурацила, 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила, пара-аминофенола, 2-гидроксипиридина, 3-гидроксихинолина, 2-гидрокси-3-метилиндола. Обнаружена зависимость образования орто- и пара-аминофенолов от продолжительности реакции окисления анилина, изучен механизм накопления пара-изомера. Предложена роль пероксида водорода, заключающаяся в генерации кислорода, а также способствующего рекомбинации сульфат-ионов в персульфат для возобновления процесса окисления.

**Теоретическая и практическая значимость.** Разработан эффективный синтез 5-гидрокси-6-метилурацила, 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила, пара-аминофенола, 2-гидроксипиридина, 3-гидроксихинолина и 2-гидрокси-3-метилиндола. Предложен вероятный механизм персульфатного окисления азотсодержащих гетероциклов в присутствии фталоцианиновых

катализаторов, а также влияние бинарной окислительной смеси (персульфат аммония – пероксид водорода) на выход целевых продуктов.

Разработан лабораторный регламент получения 5-гидрокси-6-метилурацила.

Применяя синтетические возможности 5-амино- и 5-гидрокси-6-метилурацила, разработан метод синтеза гибридных молекул производных урацила с аминокислотами и алкилзамещенных соединений, обладающих биологической активностью.

Предложен доступный метод первичного скрининга антиоксидантной активности производных урацила - метод ингибирования свободного радикала 2,2'-дифенилпикрилгидразида, позволяющий отбирать перспективные для дальнейших исследований соединения.

**Методология и методы исследования.** Методология настоящего исследования заключается в постановке и проведении химических экспериментов с использованием современных методов органической химии. Выделение и очистка продуктов проводились методами экстракции, колоночной хроматографии, перекристаллизации. Для установления структур и характеристики полученных соединений использовались физико-химические методы: спектроскопия ядерного магнитного резонанса, в том числе двумерные корреляционные эксперименты, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия, элементный анализ, газо-жидкостная хроматография.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Персульфатное окисление с использованием фталоцианиновых катализаторов и бинарной окислительной смеси персульфат аммония – пероксид водорода с получением практически полезных 5-гидрокси-6-метилурацила и 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила с высокими выходами.
2. Препаративный способ получения разделяемой смеси орто- и пара-аминофенолов в присутствии бинарной окислительной системы персульфат аммония – пероксид водорода, а также в условиях каталитического персульфатного окисления анилина.

3. Введение гидроксильных групп в молекулы пиридина, 2-гидроксипиридина, хинолина, 3-метилиндола с использованием модифицированного нами метода персульфатного окисления (в присутствии катализаторов, бинарной окислительной системы персульфат аммония – пероксид водорода).
4. Синтез новых потенциально фармакологически активных конъюгатов урацила с  $\alpha$ -аминокислотами и N<sup>1</sup>, N<sup>3</sup>-алкилурацилов.
5. Применение метода ингибирования свободных радикалов 2,2'-дифенилпикрилгидразина для первичного скрининга антиоксидантной активности в ряду производных урацила.
6. Изучение противовоспалительной и гепатопротекторной активности новых производных урацила.

**Степень достоверности результатов и апробация работы:** Высокая достоверность результатов достигнута тщательностью проведения экспериментов и применением современных физико-химических методов анализа для установления структуры и чистоты полученных соединений: данными ГЖХ, <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР спектроскопии, включая двумерные корреляционные эксперименты, масс спектрометрии, элементного анализа. Основные результаты диссертационной работы докладывались на I-VIII Всероссийских молодежных конференциях «Достижения молодых ученых: химические науки» (Уфа, 2015-2023 гг.), X Всероссийской конференции «Химия и медицина» (Абзаково, 2015 г.), XX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Екатеринбург, 2016 г.), Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2016-2021 гг.), III Междисциплинарном симпозиуме по медицинской, органической, биологической химии и фармацевтике (Севастополь, 2017 г.), XXI Всероссийской молодежной конференции по органической химии «Пчелка» (Казань, 2017 г.), XXXII Российской молодежной научной конференции с международным участием «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2022 г.), Всероссийской научной конференции

«Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2022 г.), VII Всероссийской конференции с международным участием «Химия и химическое образование XXI века (Санкт-Петербург, 2023 г.).

**Публикации.** Основное содержание диссертационного исследования изложено в 38 публикациях, из них 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК, а также входящих в международные базы Scopus и Web of Science, тезисах 25 докладов на Международных и Всероссийских конференциях, опубликовано 11 патентов РФ.

**Соответствие паспорту заявленной специальности.** Тема и содержание диссертационной работы Хазимуллиной Ю.З. соответствуют паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия: п.1 «...выделение и очистка новых соединений», п.3 «...развитие рациональных путей синтеза сложных молекул».

**Личный вклад автора.** Автором выполнена синтетическая экспериментальная часть работы, сбор и обработка литературных данных, проведена интерпретация и анализ полученных результатов, подготовка научных статей, патентов и тезисов докладов к публикации.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, посвященного модификациям производных урацила, окислению гетероциклических соединений, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка использованной литературы (155 наименований) и приложения. Работа изложена на 155 страницах машинописного текста, содержит 76 схем, 35 таблиц, 6 рисунков.

Автор выражает глубокую признательную благодарность научному руководителю, кандидату химических наук Гимадиевой Альфии Раисовне, доктору химических наук, профессору Мустафину Ахату Газизьяновичу, доктору химических наук, профессору Абдрахманову Ильдусу Бариевичу, за постоянное внимание, консультации и неоценимую помощь в выполнении работы.

## ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Необходимо отметить, что пик исследований в химии пиримидинов пришелся на вторую половину XX века, когда были получены такие соединения, как AZT, Д<sub>4</sub>T, 5-фторурацил, 6-метилурацил, ацикловир, софосбувир, капецитабин, соривудин, 5-гидрокси-6-метилурацил и др. [1, 2], тем не менее интерес к этим соединениям не ослабевает и сейчас, благодаря их низкой токсичности и поливалентному механизму действия. В литературном обзоре в основном приведены источники последних 20-25 лет, но есть несколько и более ранних лет, так как важные методы окисления многих гетероциклических соединений были разработаны в середине XX века и используются до сих пор, поскольку являются эффективными.

### 1.1 Окисление урацила и его производных

Модификации урацила и его производных можно проводить по всем положениям, но наиболее часто для синтеза фармакологически активных производных функционализируют положения N<sup>1</sup>, N<sup>3</sup>, C<sup>5</sup>, C<sup>6</sup>.

Урацил, как и многие гетероциклические соединения, способен вступать в реакции окисления. К примеру, 6-метилурацил (**1**) при окислении азотной кислотой образует оротовую кислоту (**2**) (Схема 1.1) [3]:

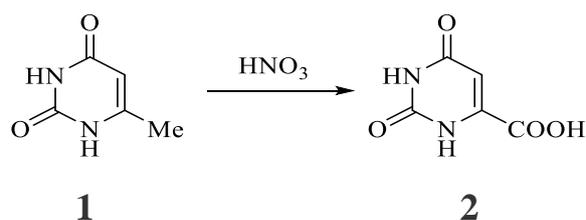


Схема 1.1 – Синтез оротовой кислоты из 6-метилурацила

Говоря об окислении урацила и его производных следует описать метод синтеза такого соединения, как 5-гидрокси-6-метилурацил (Оксиметилурацил, Иммурег), который наряду с антиоксидантной проявляет иммуностропную, противовоспалительную, анаболическую и другие виды фармакологической активности [4].

В работе [5] изучено образование 5-гидрокси-6-метилурацила (**3**) при реакции окисления соединения **1** перманганатом калия в кислой среде в интервале указанных температур (Схема 1.2), что влияет на выход соединения **3** (15-25%):

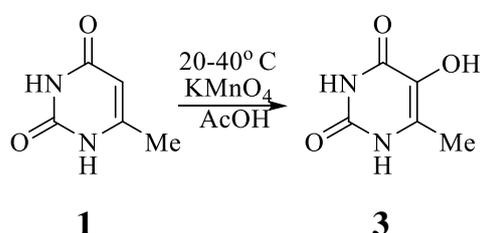


Схема 1.2 – Синтез 5-гидрокси-6-метилурацила окислением 6-метилурацила

Одним из широко применимых методов окисления азотсодержащих гетероциклов является персульфатное окисление. Так, в статье [6] говорится о действии на 6-метилурацил (**1**) персульфатом калия в щелочной среде и последующем кислотном гидролизе промежуточного соединения **4** при 100 °С до образования соединения **3** с выходом 50% (Схема 1.3).

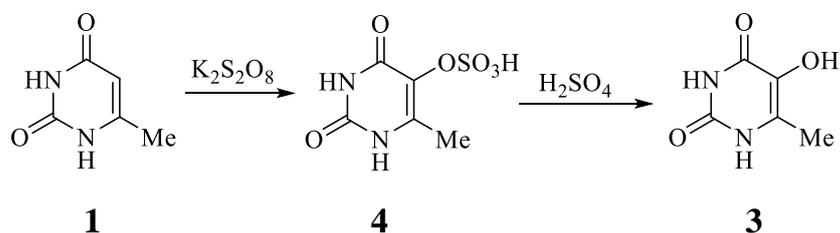


Схема 1.3 – Синтез 5-гидрокси-6-метилурацила персульфатным окислением 6-метилурацила

Кривоноговым В.П. [7] в стенах Института органической химии Уфимского научного центра РАН разработан 4-х стадийный способ получения 5-гидрокси-6-метилурацила (**3**) конденсацией мочевины (**5**) с ацетоуксусным эфиром (**6**) с образованием β-ураминокротонового эфира (**7**) (Схема 1.4). Далее реакцию смесь окисляют персульфатом аммония в щелочной среде и выделяют промежуточное соединение **4**, после гидролиза которого получают конечный продукт **3** с выходом 50-58%, что является недостатком данного способа получения 5-гидрокси-6-метилурацила.

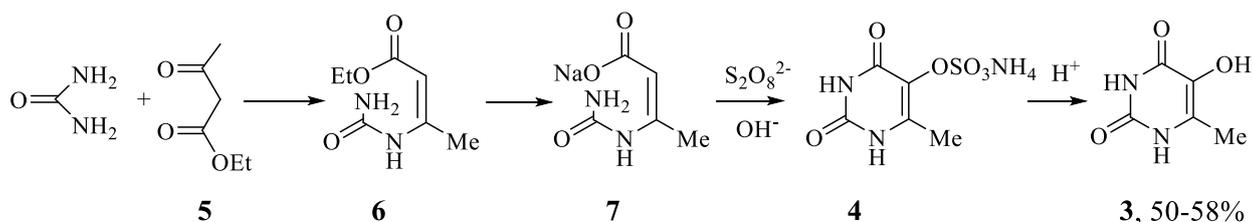


Схема 1.4 – Синтез 5-гидрокси-6-метилурацила из мочевины

В случае персульфатного окисления самого урацила OH-группа также замещается в положение C<sup>5</sup>, образуя соединение **11** с выходом 50% [8] (Схема 1.5):

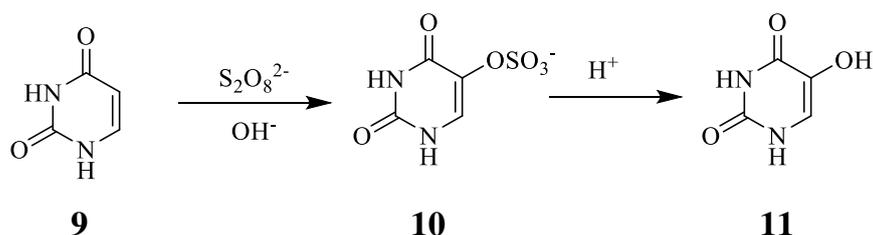


Схема 1.5 – Синтез 5-гидроксиурацила при персульфатном окислении урацила

Урацил-6-карбоновая кислота (**2**), вступая в реакцию Эльбса, образует два новых 5-замещенных производных оротовой кислоты: 5-сульфопроизводное оротовой кислоты (**12**), 5-гидроксиоротовую кислоту (**13**) (Схема 1.6) [9]:

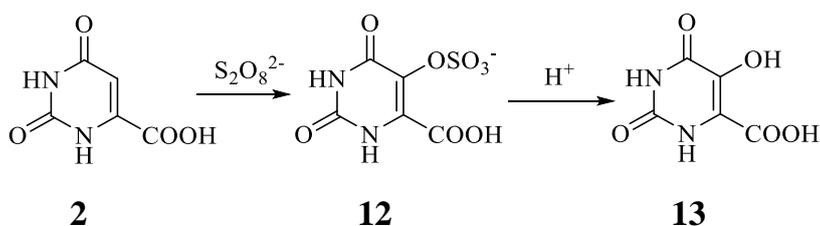


Схема 1.6 – Синтез 5-гидроксиоротовой кислоты окислением урацил-6-карбоновой кислоты

При взаимодействии оротовой кислоты и пероксидисульфат-ионов в гетерогенных условиях без перемешивания, выход соединения **12** был очень низким [10]. Ранее проф. Берман при окислении оротовой кислоты обнаружил, что в анаэробных условиях скорость исчезновения пероксидисульфата примерно в 10 раз выше, чем в присутствии кислорода, выход же сульфатного эфира очень низкий и сопровождается образованием большого количества мочевины как продукта разложения пиримидинового кольца. На основании

этого высказано предположение, что кислород ингибирует путь, ведущий к обширному окислению пиримидинового кольца. Влияние кислорода и образование мочевины частично приведено в работе [11], авторы которой описали ингибирующее действие кислорода и образование мочевины, ингибирующее действие кислорода на вызванную УФ-излучением радикальную димеризацию оротовой кислоты и некоторых аналогов, которую они объясняли захватом триплетного состояния [12].

В работе [13] E.J. Behrman также обнаружил разрыв кольца и образование мочевины в реакции пероксидисульфата с тимином.

Ранее с помощью ВЭЖХ, ЯМР-спектроскопии и спектрально-люминесцентным методом показано, что при окислении 5-гидрокси-6-метилурацила (**3**) молекулярным кислородом в нейтральных и слабокислых средах в присутствии катализатора образуется соединение **14** (Схема 1.7) [14], структура которого определена методом рентгенофлуоресцентного анализа.

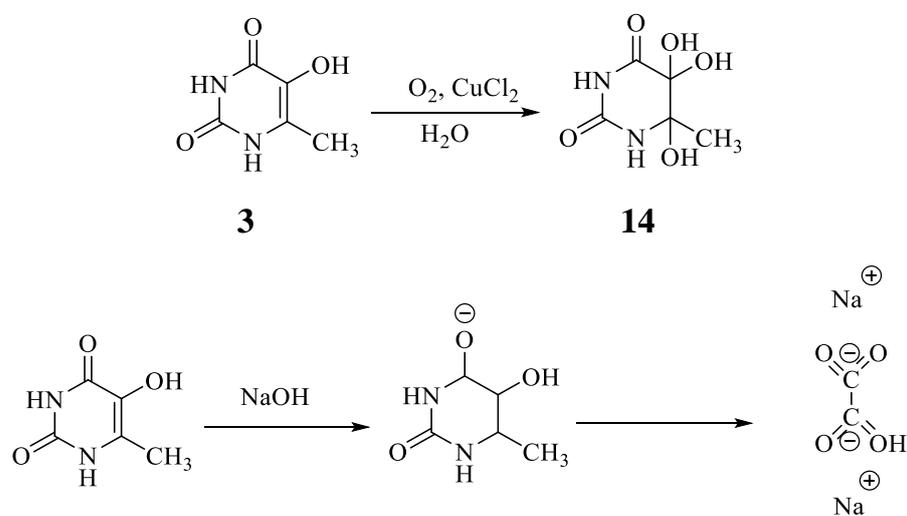


Схема 1.7 – Синтез 5,5,6-тригидрокси-6-метилпиримидин-2,4-диона окислением 5-гидрокси-6-метилурацила

### 1.1.1 Персульфатное окисление

Реакции персульфатного окисления применяются, как способ введения в молекулы гетероциклических органических соединений гидроксильной группы [15]. Данный вид окисления широко известен в литературе как реакция Бойленда-Симса и реакция Эльбса. Для окисления кислородсодержащих

гетероциклов с последующим кислотным гидролизом с введением ОН-группы используется реакция Эльбса, например, для окисления фенолов, урацилов, крезолов и других соединений. Для окисления ароматических аминов известна реакция Бойленда-Симса.

Реакция Эльбса открыта Карлом Эльбсом в 1884 году и названа одноименным персульфатным окислением. Ароматические и гетероциклические фенолы в водно-щелочной среде при действии персульфатов калия и аммония дают соответствующие сульфаты (Схема 1.8) за счет нуклеофильного замещения по перекисному кислороду:

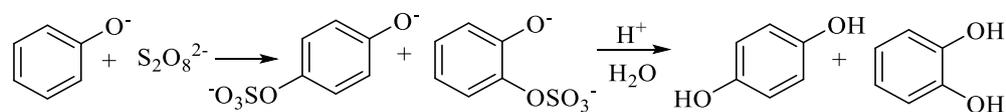
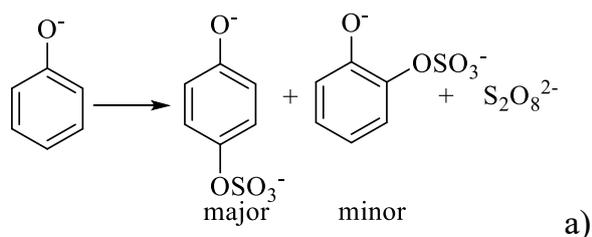
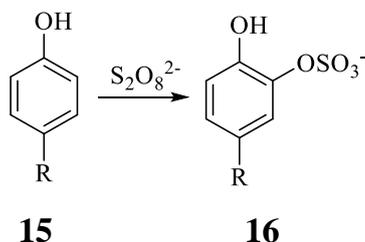
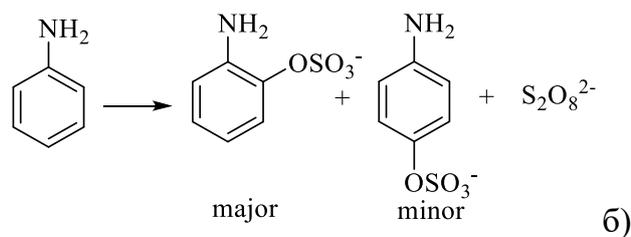


Схема 1.8 – Реакция персульфатного окисления фенолов

Этот метод широко применялся не только ради целей синтеза, но также и для установления строения сложных фенольных соединений. Выходы продуктов этой реакции обычно невелики (15-50%), но выделение и очистка получаемых сульфатов не представляет особых затруднений [16].

В случае персульфатного окисления кислородсодержащих гетероциклов нуклеофильный агент ведет себя как фенолят-анион, в ином случае - нейтральный ариламин (Схема 1.9). Полученные соединения являются сульфатными эфирами, где частица  $-\text{OSO}_3^-$  занимает положение  $\text{C}^4$  в случае окисления реакцией Эльбса и  $\text{C}^2$  в случае окисления реакцией Бойленда-Симса (Схема 1.9). Направления заместителя в положение мета- не происходит.





R=Cl, NO<sub>2</sub>

### Схема 1.9 – Реакции по Эльбсу (а) и Бойленду-Симсу (б)

Были предприняты попытки улучшить выходы продуктов этой реакции (обычно довольно низкие) внесением 3-кратного избытка персульфата калия или аммония вместо обычно используемого 1 моль. Оказалось [17], что увеличение количества окислителя положительно сказалось на выходах при окислении пара-замещенных фенолов (4-метил-, 4-нитро- и 4-хлорфенолов), в случае орто-замещенных фенолов выходы продуктов реакции не изменились. Получаемые по этой реакции сульфаты обычно гидролизуют до соответствующих двухосновных фенолов, что составляет основной смысл применения данной реакции в органическом синтезе.

Первичные, вторичные и третичные ароматические амины [18] в сходных условиях и со сравнимыми выходами образуют соответствующие орто-аминофенилсульфаты. Пара-замещение происходит лишь в том случае, когда орто-положение занято. Эта реакция с успехом применялась к различным аминам, включая анилин, диметиланилин, 1- и 2-нафтиламины, аминостильбены, аминоазобензолы, ксилидины, сульфаниламид, образуя соответствующие гидроксипроизводные. Аналогично реакция протекает и с аминопиридинами и индолами. К недостаткам данного метода относится малый выход окисленных соединений.

Так, в работе [19] персульфатное окисление фенолов приводит к образованию двухатомных фенолов в положениях орто- (**21**) и пара (**22**) с преобладанием второго продукта (Схема 1.10):

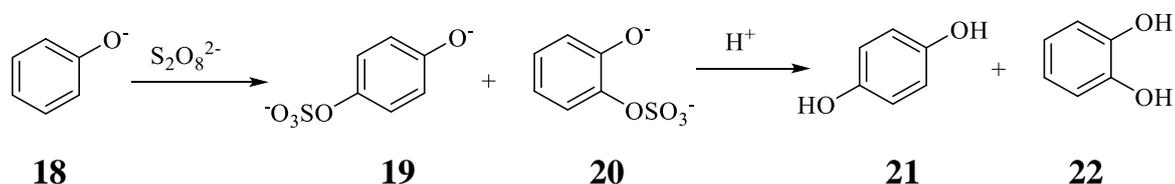


Схема 1.10 – Персульфатное окисление фенолов

Реакция персульфатного окисления с введением ОН-группы при последующем кислотном гидролизе распространена авторами на ряд производных фенола с образованием новых соединений, однако выходы продуктов не превышают 47%.

Кроме оротовой кислоты и 6-метилурацила персульфатному окислению подвергали также цитозин [9], в результате чего получен единственный продукт 5-гидроксицитозин (**25**) с выходом 77% (Схема 1.11):

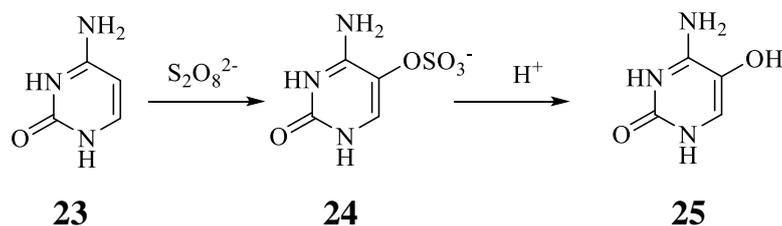


Схема 1.11 – Образование 5-гидроксицитозина

Окисление 2-гидроксипиридина (**26**) привело к образованию 2,5-дигидроксипиридина (**27**) с незначительным количества 2,3-изомера (**28**) (Схема 1.12), дальнейшее окисление не привело к введению в ароматическое кольцо третьей ОН-группы:

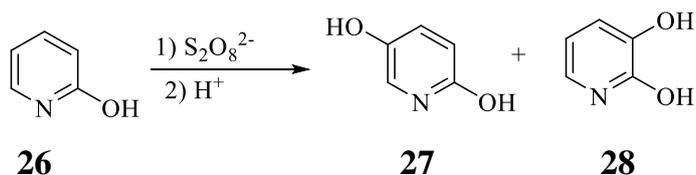


Схема 1.12 – Персульфатное окисление 2-гидроксипиридина

Представители ряда кумаринов (**29**) и ксантонов (**31**) также под действием различных персульфатов способны замещать протоны кольца на гидроксильную группу (Схема 1.13):

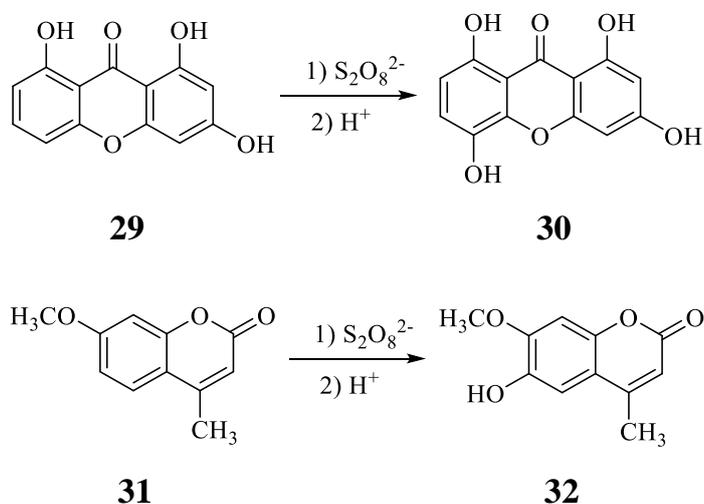


Схема 1.13 – Введение OH-группы в молекулу ксантона и кумарина

### 1.2N-Функционализация урацилов

Модификации урацила и его производных можно проводить по всем положениям, но наиболее часто для синтеза фармакологически активных производных функционализируют положения  $N^1$ ,  $N^3$ ,  $C^5$ ,  $C^6$ .

Молекулы урацилов, обладающие биологической активностью [20-22], в основном представляют собой  $N^1$  и (или)  $N^3$ -замещенные производные [23, 24]. Урацилы, не имеющие заместителей по атомам азота, представляют собой N-H-кислоты, которые способны подвергаться атаке электрофилов с потерей протона и образовывать стабильные соли, например, при взаимодействии с DBU. Обработка урацила основанием (NaOH, KOH, NaN,  $K_2CO_3$  и др.) приводит к депротонированию молекулы. Депротонирование молекулы урацила по положению  $N^1$  в результате мезомерии ведет к значительному рассеиванию отрицательного заряда и образованию смеси анионов (Схема 1.14), что приводит, в свою очередь, к образованию алкилированных продуктов [25-27].

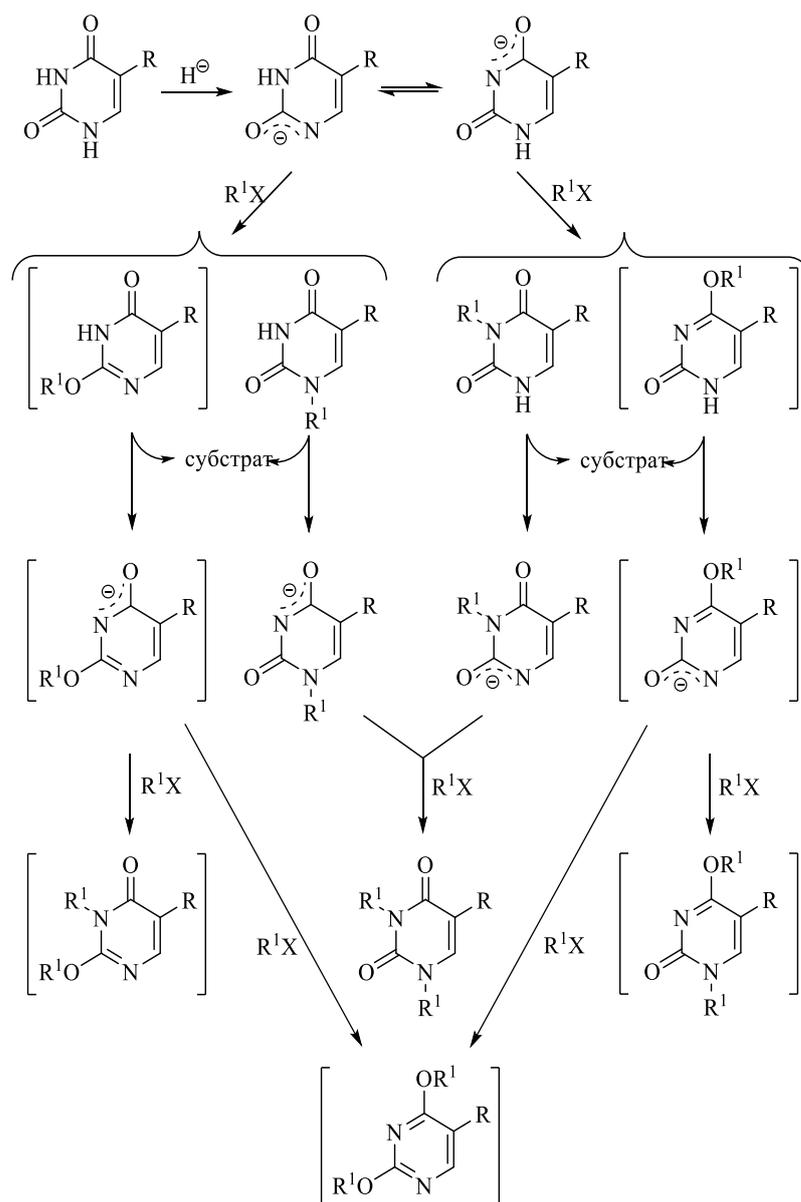


Схема 1.14 – Механизм образования минорных продуктов алкилирования

При метилировании урацила (**9**) диметилсульфатом в ДМФА при  $60\text{ }^\circ\text{C}$  в присутствии  $\text{LiH}$  образуется смесь продуктов моно- $\text{N}^1$  (**33**), моно- $\text{N}^3$  (**34**) и ди- $\text{N}^{1,3}$  (**35**) метилирования (Схема 1.15) с выходами 30, 5 и 12% соответственно [28].

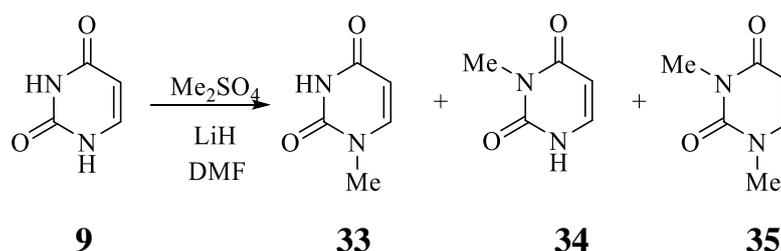


Схема 1.15 – Синтез моно- и диметилированных производных урацила

### 1.2.1 Прямое алкилирование урацилов

Наиболее простым в плане получения N-замещенных производных является метод прямого алкилирования молекулы урацила, реакции которого проводят в биполярных растворителях (DMF, DMSO) и только в присутствии основания. При реакции прямого алкилирования наблюдается образование смеси N<sup>1</sup>-, N<sup>3</sup>- и побочных N<sup>1,3</sup>-алкилзамещенных урацила, однако отделение целевых продуктов проводят, используя их способность растворяться в органических растворителях.

Также реакции алкилирования урацила и его производных проводят в присутствии различных карбонатов или натриевых солей пириимидиновых оснований. В этих случаях реакция протекает в гетерогенных условиях [29].

При действии иодистого метила на молекулу урацила (**9**) в присутствии (Me<sub>3</sub>Si)<sub>2</sub>NH и Me<sub>3</sub>SiCl с выходом 76% получен N<sup>1</sup>-метилурацил (**33**) (Схема 1.16) [30]:

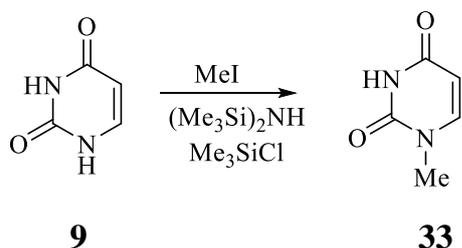


Схема 1.16 – Синтез N<sup>1</sup>-метилурацила

Взаимодействие йодистого метила с 5-фторурацилом (**36**) в DMF в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> при комнатной температуре приводит к 1,3-диметил-5-фторурацилу (**37**) (Схема 1.17) с выходом 90% [31]:

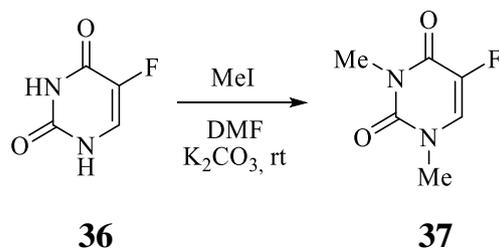


Схема 1.17 – Синтез N<sup>1</sup>, N<sup>3</sup>-диметил-5-фторурацила

N-Метилированные производные 5-гидрокси-6-метилурацила с незамещенной гидроксильной группой **38**, **39** можно получить действием

диметилсульфата в щелочной среде на 5-аммонийсульфат-6-метилурацил (**4**) с последующим гидролизом промежуточных соединений (Схема 1.18) [32].

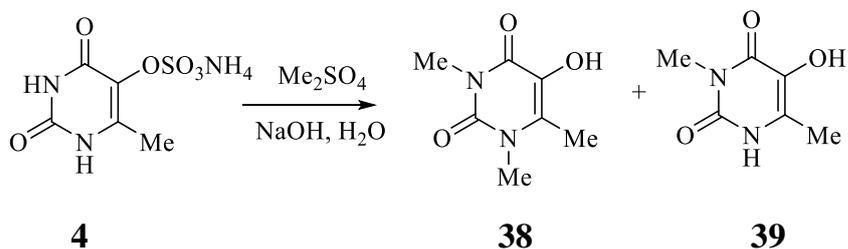


Схема 1.18 – Синтез моно- и диметил-5-гидрокси-6-метилурацила

Интересно, что при действии на 6-метилурацил-5-аммонийсульфат (**4**) йодистого метила образуется (Схема 1.19) 5-йод-3,6-диметилурацил (**40**), гидролизующийся под действием  $\text{H}_2\text{SO}_4$  в 5-гидрокси-3,6-диметилурацил (**39**).

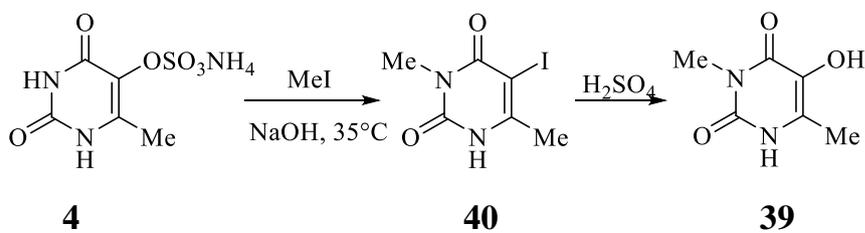
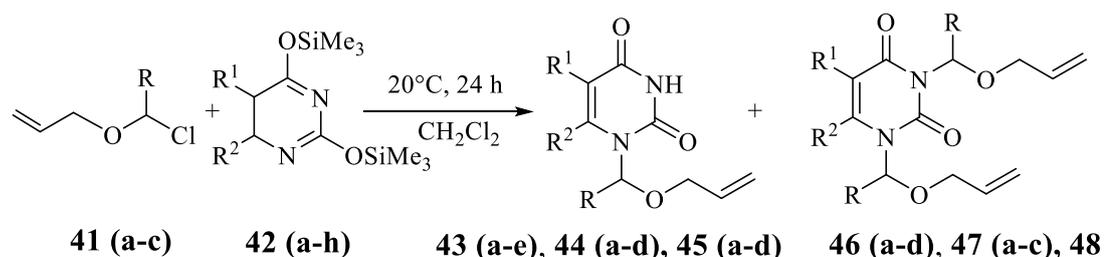


Схема 1.19 – Синтез  $\text{N}^1, \text{N}^3$ -диметил-5-гидрокси-6-метилурацила

### 1.2.2 Аллилоксиалкилпроизводные урацила

Изучение противовирусной активности ацикловира и его производных, побудило к синтезу аналогов нуклеозидов и исследованию их биологического действия.

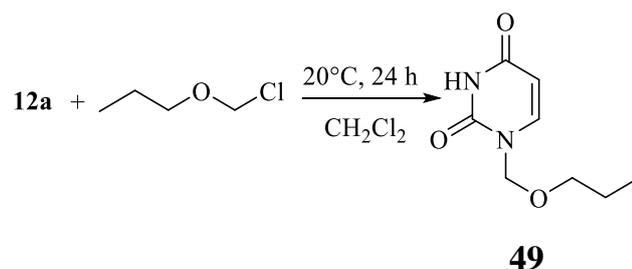
Конденсацией ряда производных силилированного урацила **42 (a-h)** аллил(пропил)хлоралкиловыми эфирами **41 (a-c)** получены новые производные пириимидина. При наличии заместителя в положении  $\text{C}^5$  образуются  $\text{N}^1$ -моноаллил(пропил)оксиалкилпроизводные с выходом до 93% [33]. Кроме  $\text{N}^{1,3}$ -дизамещенных продуктов **46b, 46c, 47** образующихся при наличии метильной группы в положении  $\text{C}^6$ , наблюдается образование также  $\text{N}^1$ -аллилоксиалкил-6-метилурацилов (**43c, 43d, 44d**) (схема 1.20).



**41** R=H (**a**), R=Me (**b**), R=Et (**c**); **42** R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H (**a**), R<sup>1</sup>=F, R<sup>2</sup>=H (**b**), R<sup>1</sup>=Cl, R<sup>2</sup>=H (**c**), R<sup>1</sup>=Br, R<sup>2</sup>=H (**d**), R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=H<sup>Ⓡ</sup>, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=Me (**f**), R<sup>1</sup>=Br, R<sup>2</sup>=Me (**j**), R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=COOH (**h**); **43** R=R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H (**a**), R=H, R<sup>1</sup>=F, R<sup>2</sup>=H (**b**), R=H, R<sup>1</sup>=Cl, R<sup>2</sup>=H (**c**), R=H, R<sup>1</sup>=Br, R<sup>2</sup>=H (**d**), R=H, R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=H<sup>Ⓡ</sup>; **44** R=Me, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H (**a**), R=Me, R<sup>1</sup>=F, R<sup>2</sup>=H (**b**), R=Me, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=Me (**c**), R=Me, R<sup>1</sup>=Br, R<sup>2</sup>=Me (**d**); **45** R=Et, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H (**a**), R=Et, R<sup>1</sup>=F, R<sup>2</sup>=H (**b**), R=Et, R<sup>1</sup>=Br, R<sup>2</sup>=H (**c**), R=Et, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=Me (**d**); **46** R=R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H (**a**), R=H, R<sup>1</sup>=F, R<sup>2</sup>=H (**b**), R=H, R<sup>1</sup>=Cl, R<sup>2</sup>=H (**c**), R=H, R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=H (**d**); **47** R=Me, R<sup>1</sup>=F, R<sup>2</sup>=H (**a**), R=Me, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=Me (**b**), R=Me, R<sup>1</sup>=Br, R<sup>2</sup>=Me (**c**); **48** R=Et, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=Me.

#### Схема 1.20 – Синтез аллилоксипроизводных урацила

Насыщенный аналог 1-(аллилоксиметил)урацила **42a** – 1-(пропоксиметил)урацил (**49**) – был получен (Схема 1.21) аналогично конденсацией 2,4-ди(триметил-силилокси)урацила (**42a**) с пропилахлорметиловым эфиром.



#### Схема 1.21 – Синтез 1-(пропоксиметил)урацила

Введение в молекулу жирнокислотного остатка придает образующемуся соединению **50** (Схема 1.22) липофильные свойства.

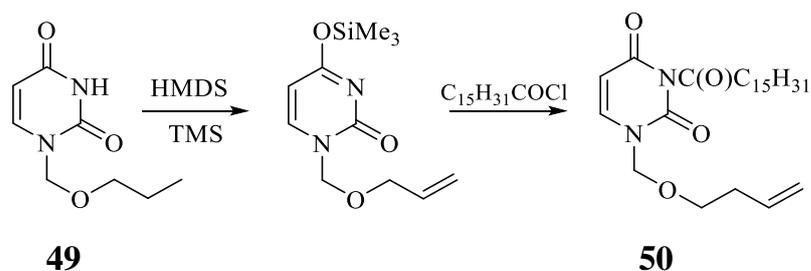


Схема 1.22 – Синтез 1-(пропоксиметил)-3-пальмитатурацила

По результатам исследований *in vitro* выявлена противовирусная активность некоторых полученных соединений (**43a**, **43j**, **44c**, **44d**, **44с**, **47a**, **47с**). Насыщенный и липофильный аналоги **49** и **50** активность не проявили.

В работе [34] авторами описан синтез 1-[2-(аллилокси)этоксиметил]- и 1-[1,3-ди(аллилокси)-2-пропоксиметил]-производных урацила с выходами 91 и 82% соответственно (схема 1.23). Полученные продукты **53**, **54**, взаимодействуя с силилпроизводными пиримидина, образуют N<sup>1</sup>-[2-(аллилокси)-этоксиметил]-производным урацила **55 a-f** с выходами 76-87% и 1-[1,3-ди(аллилокси)-2-пропоксиметил]производным урацила **56 a-e** (схема 1.24) с выходами 74-90%.

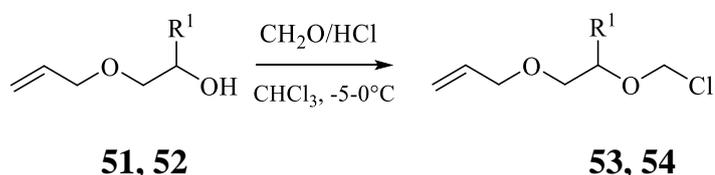
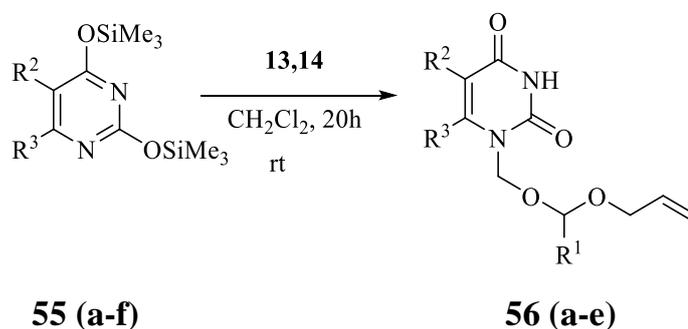


Схема 1.23 – Синтез (аллилокси)этоксиметилловых хлорангидридов



**51-54** R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H (**a**), R<sup>2</sup>=F, R<sup>3</sup>=H (**b**), R<sup>2</sup>=Br, R<sup>3</sup>=H (**d**), **55** R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H (**a**), R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=Me, R<sup>3</sup>=H (**b**), R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=F, R<sup>3</sup>=H (**c**), R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=Br, R<sup>3</sup>=H (**d**), R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=Me (**e**) R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=Br, R<sup>3</sup>=Me (**f**); **56** R<sup>1</sup>=CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H (**a**), R<sup>1</sup>=CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup>=Me, R<sup>3</sup>=H (**b**),

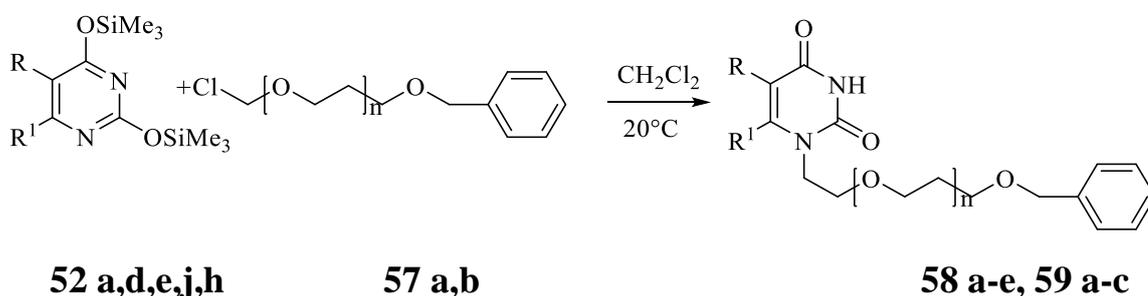
$R^1=CH_2=CHCH_2OCH_2H$ ,  $R^2=F$ ,  $R^3=H$  (**c**),  $R^1=CH_2=CHCH_2OCH_2$ ,  $R^2=H$ ,  $R^3=Me$  (**d**),  $R^1=CH_2=CHCH_2OCH_2$ ,  $R^2=Br$ ,  $R^3=Me$  (**e**).

Схема 1.24 – Синтез 1-[1,3-ди-(аллилокси)-2-пропоксиметил]производных урацила

Результаты биологических испытаний *in vitro* выявили выраженную противовирусную активность у некоторых новых производных ненасыщенных урацила (**55b**, **55c**, **55d**, **56b**, **56e**).

### 1.2.3 Фенилоксиалкилпроизводные урацила

Авторами [35] описан метод получения соединений, проявляющих противопухолевую и противовирусную активности **58a-e** и **59a-c**, разработанный по реакции Гилберта-Джонсона (схема 1.25) взаимодействием 2,4-ди(триметилсилилокси)пиримидина с различными заместителями (**52a**, **52d**, **52e**, **52j**, **52h**) с бензилоксиметилхлоридом (**57a**) или 2-(бензилокси)этоксиметилхлоридом (**57b**):

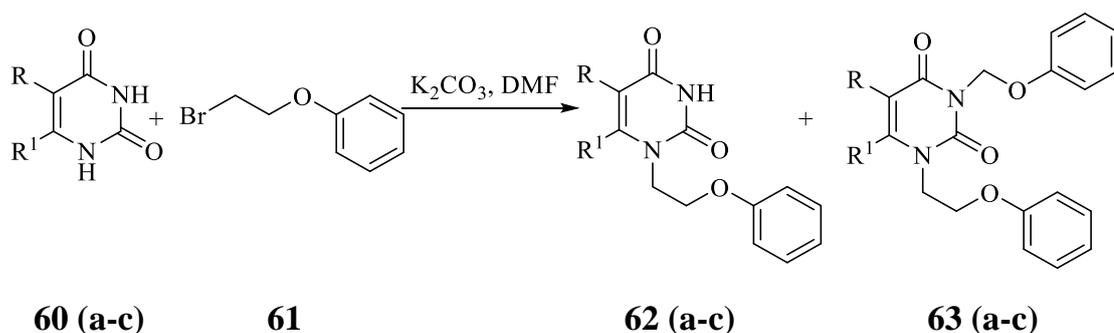


**52**  $R=R^1=H$  (**a**),  $R=Br$ ,  $R^1=H$  (**d**),  $R=Me$ ,  $R^1=H$  (**e**),  $R=H$ ,  $R^1=Me$  (**j**),  $R=Br$ ,  $R^1=Me$  (**h**); **47**  $n=0$  (**a**),  $n=1$  (**b**); **58**  $n=0$ ,  $R=R^1=H$  (**a**),  $n=0$ ,  $R=Me$ ,  $R^1=H$  (**b**),  $n=0$ ,  $R=H$ ,  $R^1=Me$  (**c**),  $n=0$ ,  $R=Br$ ,  $R^1=Me$  (**d**),  $n=0$ ,  $R=Br$ ,  $R^1=H$  (**e**); **59**  $n=1$ ,  $R=R^1=H$  (**a**),  $n=1$ ,  $R=Me$ ,  $R^1=H$  (**b**),  $n=1$ ,  $R=H$ ,  $R^1=Me$  (**c**).

Схема 1.25 – Метод Гилберта-Джонсона для получения соединений **58 a-e**, **59 a-c** с противовирусной и противоопухолевой активностью

Однако [36] при взаимодействии 5-метилурацила и соединения **57a** образуется смесь моно- и дизалкилзамещенных продуктов.

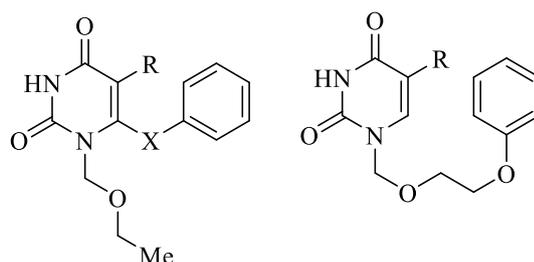
Авторами [30] установлено, что при мольном соотношении соединений **60 a-c** и **61** равном 1:1 образуются новые фенилоксиалкилпроизводные урацила **63 a-c** (Схема 1.26):



**60** R=R<sup>1</sup>=H (a), R=Me, R<sup>1</sup>=H (b), R=H, R<sup>1</sup>=Me (c); **62** R=H, R<sup>1</sup>=H (a), R=Me, R<sup>1</sup>=H (b), R=H, R<sup>1</sup>=Me (c); **63** R=R<sup>1</sup>=H (a), R=Me, R<sup>1</sup>=H (b), R=H, R<sup>1</sup>=Me (c).

#### Схема 1.26 – Синтез 1-(2-феноксиэтил)урацилов

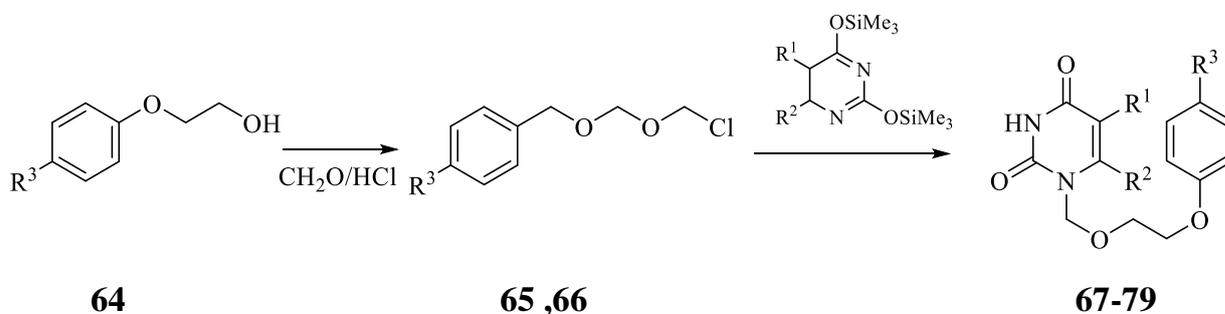
В структурных формулах действующих веществ лекарственных препаратов, обладающих анти-ВИЧ-1 активностью, фенильный фрагмент к положению С<sup>6</sup> пиримидина присоединяется посредством метиленового линкера или атома серы [37] (Рисунок 1.1).



X=S, CH<sub>2</sub>; R=alk C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>

#### Рисунок 1.1 – Структуры производных НЕРТ, обладающих высокой анти-ВИЧ-1 активностью

В соответствии с этим было предложено [38], присоединить фенильный фрагмент через положение N<sup>1</sup> молекулы производных урацила (Схема 1.27):



**64** R<sup>3</sup>=Cl; **65, 66** R<sup>3</sup>=Me; **67** R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=Cl; **68** R<sup>1</sup>=Br, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=Cl; **69** R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=Cl; **70** R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=Me, R<sup>3</sup>=Cl; **71** R<sup>1</sup>=Br, R<sup>2</sup>=Me, R<sup>3</sup>=Cl; **72** R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Me, R<sup>3</sup>=Cl; **73** R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=Me; **74** R<sup>1</sup>=Br, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=Me; **75** R<sup>1</sup>=Me,

$R^2=H, R^3=Me$ ; **76**  $R^1=H, R^2=Me, R^3=Me$ ; **77**  $R^1=Br, R^2=Me, R^3=Me$ ; **78**  
 $R^1=R^2=R^3=Me$ ; **79**  $R^1=Et, R^2=R^3=Me$ .

Схема 1.27 – Синтез 1-{[2-(фенокси)этокси]метил}урацилов

Выходы образованных в результате обработки пириимидина хлорэфирами **65**, **66** соединений **67-79** составили 56-71 %.

В условиях изменения положения ароматического фрагмента, некоторые из синтезированных соединений (**71**, **77**, **67**, **73**) обладают выраженной анти-ВИЧ-1 активностью *in vitro*.

Авторами [39] разработано получение и исследование биологических свойств фторпроизводных пириимидина, полученных реакцией алкилирования в гетерогенных системах (Схема 1.28), так как исходное соединение проявляет ограниченную противотуберкулезную активность. Результаты биологических исследований выявили некоторую биологическую активность у некоторых новых соединений (**80**, **81**).

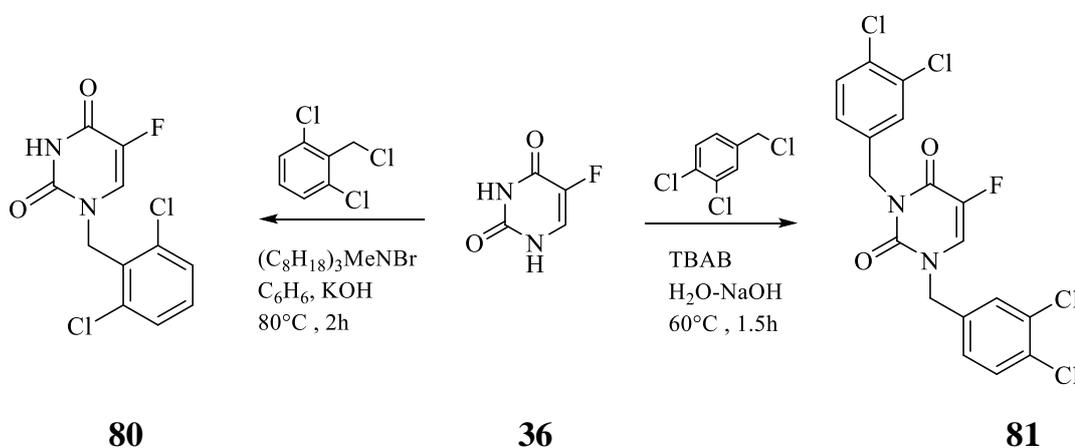
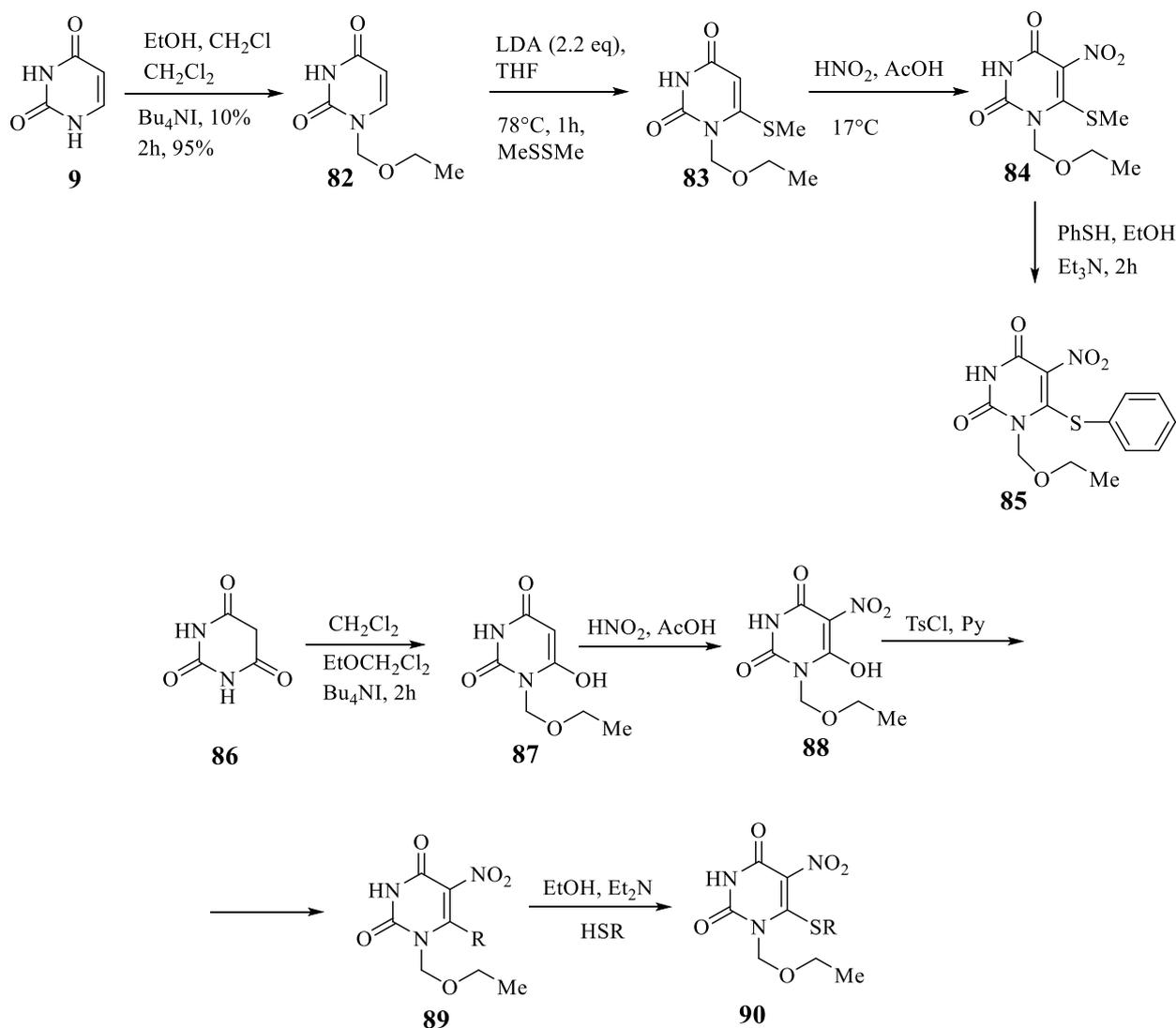


Схема 1.28 – Синтез производных 5-фторурацила, обладающих противотуберкулезной активностью

#### 1.2.4 Алкоксиалкилпроизводные урацила

В работе [40] представлены методы синтеза 5-нитропроизводных НЕРТ65 [41] и эмивирина [42]. Основной момент в двух путях получения – замещение серосодержащего фрагмента на нуклеофильный агент (Схема 1.29). Реакции проходят при температуре 75-78 °С, кроме реакции нитрования,

которая протекает при температуре ниже комнатной. Нитропроизводные получены с выходами 64-69%.



**89** R=Cl; **90** R=OTs;

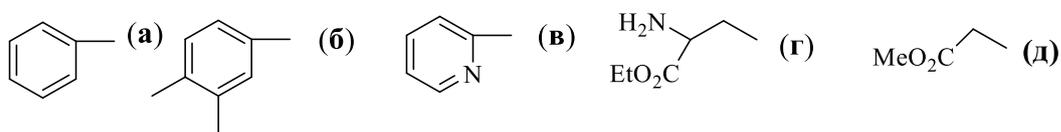
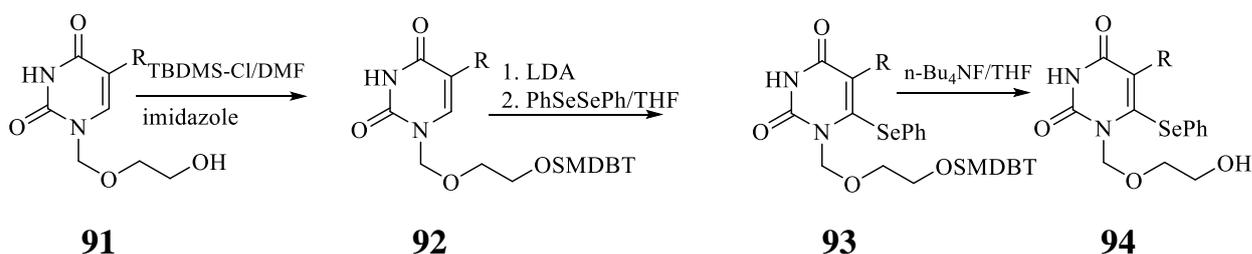


Схема 1.29 – Синтез 5-нитроаналогов НЕРТ65 и эмивирина

Проведенные исследования выявили неэффективность синтезированных соединений действием штамма ВИЧ-1 LAI.

Авторами [43, 44] изучены синтез 6-фенилселенилациклоуридиновых производных и результаты их антивиральной активности. Сообщается, что синтезированные соединения **94 а-е** получены с выходами 41-56% (Схема

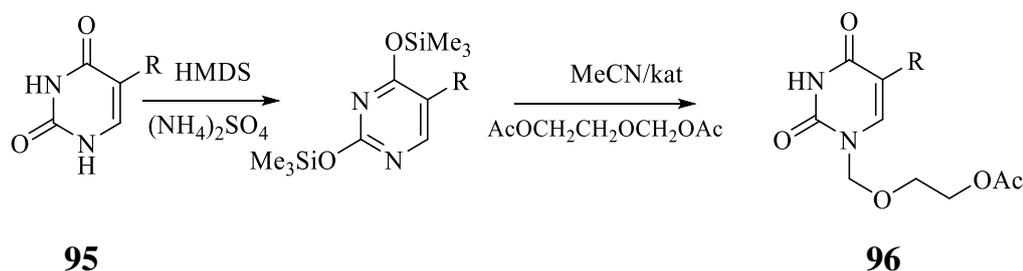
1.30). Исследования, проведенные против вирусов ВИЧ-1 *in vitro*, показали неэффективность селеносодержащих производных.



**91, 92, 93, 94** R=H (a), R=Me (b), R=F (c), R=Cl (d), R=Br (e).

Схема 1.30 – Синтез 6-фенилселенилациклоуридиновых производных

Авторами предложен эффективный метод синтеза N<sup>1</sup>-замещенных производных урацила, для которого в качестве катализаторов применены природные фосфаты, ZnCl<sub>2</sub>, ZnBr<sub>2</sub> и смесь минеральных фосфатов с ZnBr<sub>2</sub> [45]. Также приведены результаты селективного N-алкилирования производных урацила при комнатной температуре ацетоксиэтилацетоксиметилловым эфиром (схема 1.31).

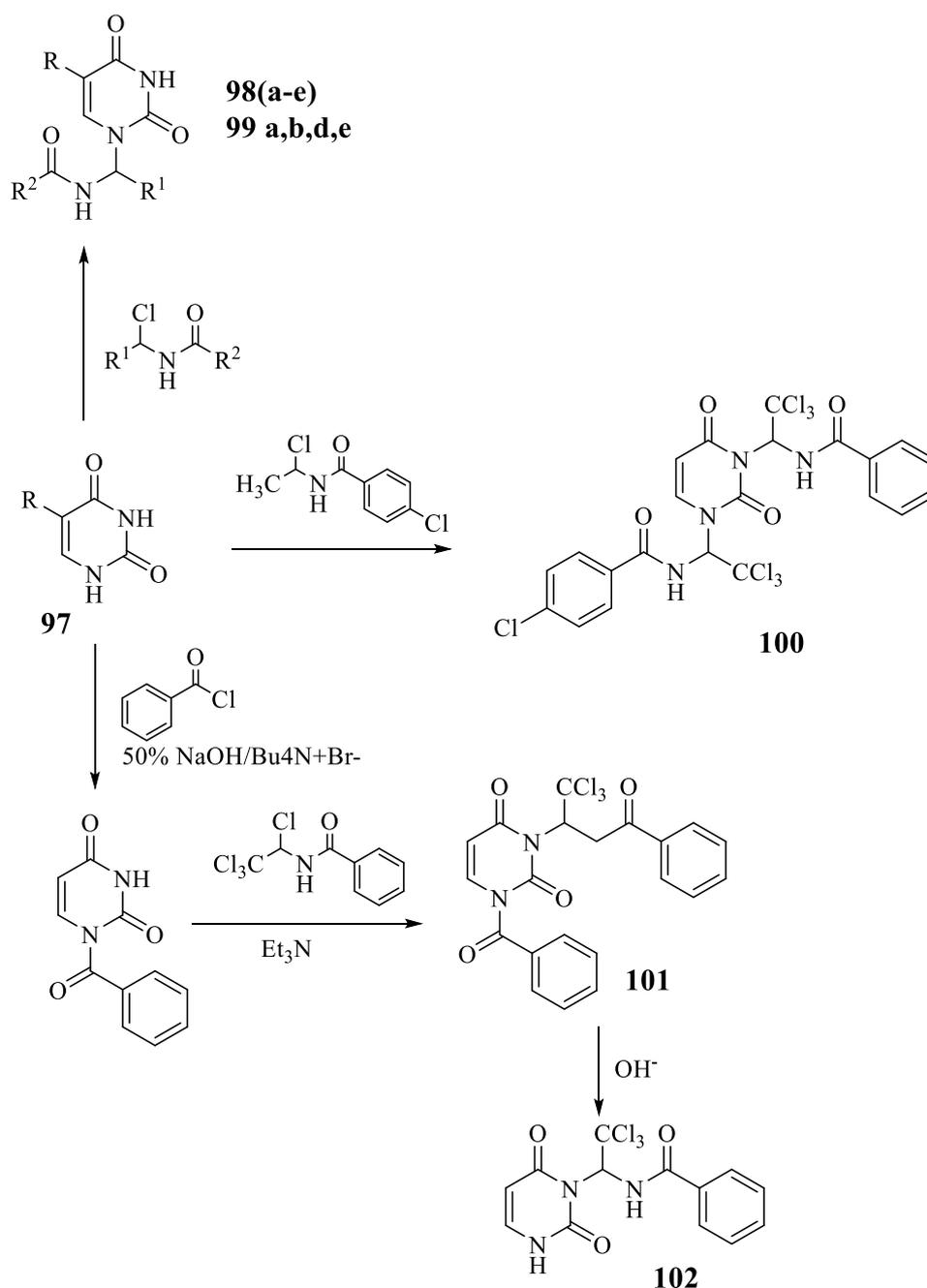


R=H (a), R=Me (b).

Схема 1.31 – Синтез N<sup>1</sup>-алкилированных пиримидинов

### 1.2.5 Аминопроизводные урацила

Так как N-аминопроизводные урацила также обладают выраженной биологической активностью, что побуждает интерес к их изучению. Так, N<sup>1,3</sup>-дизамещенный продукт амидоалкилирования **101** образуется при взаимодействии соединения **97** с 1,2,2,2-тетрахлоралкиламидом *n*-хлорбензойной кислоты в присутствии триэтиламин (Схема 1.32) [46]. Также упоминается о получении N<sup>3</sup>-замещенного урацила **102**.



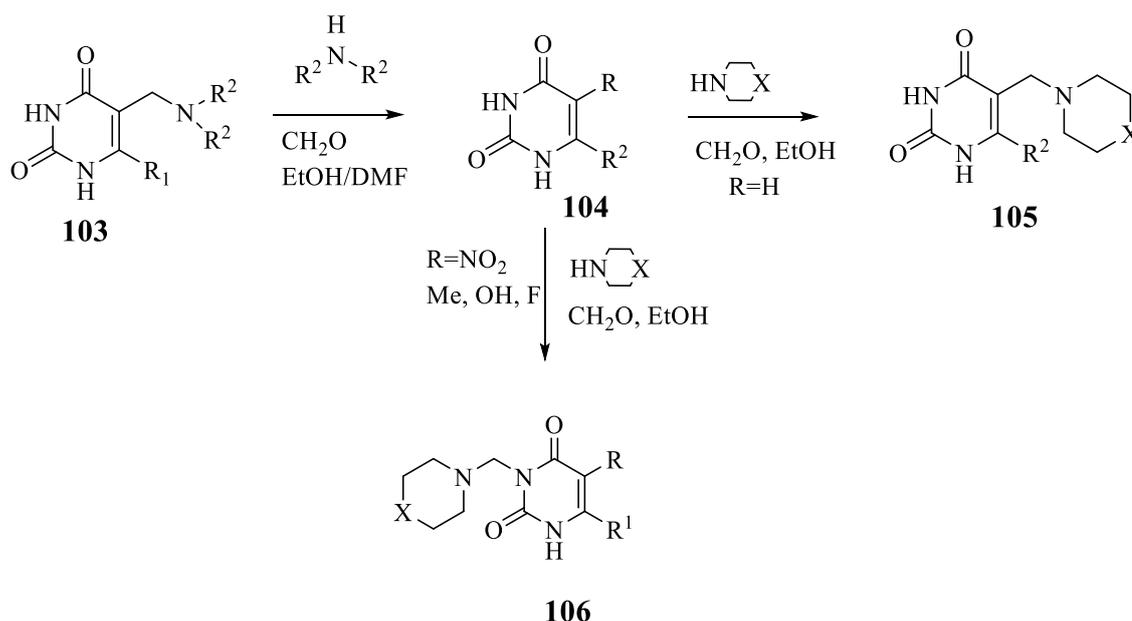
**98** R<sup>1</sup>=CCl<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**a**), R<sup>1</sup>=CCl<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=OCH<sub>3</sub> (**b**), R<sup>1</sup>=CCl<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**c**),  
 R<sup>1</sup>=CCl<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O (**d**), R<sup>1</sup>=H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**e**); **99** R=H, R<sup>1</sup>=CCl<sub>3</sub>,  
 R<sup>2</sup>=C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**a**), R=H, R<sup>1</sup>=CCl<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=OCH<sub>3</sub> (**b**), R=H, R<sup>1</sup>=CCl<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**c**), R=H,  
 R<sup>1</sup>=CCl<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O (**d**), R=R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**e**).

Схема 1.32 – Синтез моно- и дизамещенных урацилов

По результатам биологических исследований на противораковую активность синтезированные соединения производных урацила и тимина оказались не активны.

### 1.2.6 Реакция аминотилирования (реакция Манниха)

Согласно литературным данным, в результате реакции урацила с формальдегидом и морфолином образуется 1-морфолинометилурацил (Схема 1.33) [47]. Дальнейшие исследования показали, что аминотилирование урацилов вторичными и ароматическими аминами протекает по положению 5 соединения **105**, а при наличии заместителя у C<sup>5</sup> – в положение N<sup>3</sup> соединения **106** [48].



R = H, Me, NO<sub>2</sub>, OH, F; R<sup>1</sup> = H, Me; X = CH<sub>2</sub>, O; R<sup>2</sup> = Me, Et, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl

Схема 1.33 – Синтез аминотилированных производных урацила

Аминотилирование в избытке формалина и вторичного амина протекает по двум положениям в случае 5-замещенных урацилов образуются N<sup>1</sup>, N<sup>3</sup>- основания Манниха **108**, 6-метилурацила – C<sup>5</sup>, N<sup>3</sup>- дизамещенные **109** (Схема 1.34) [49].

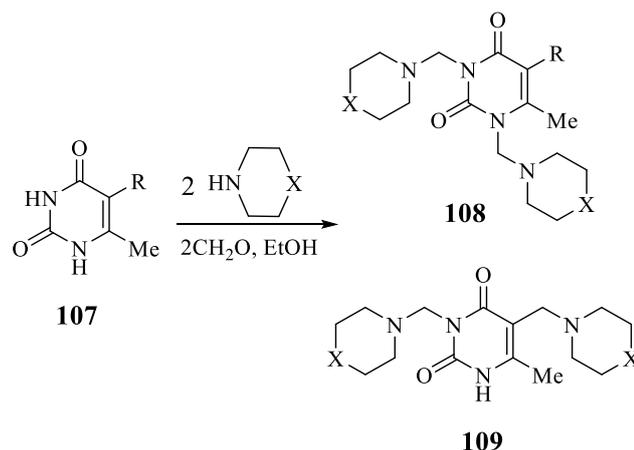
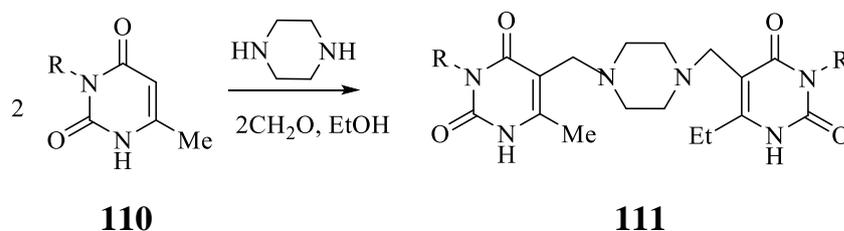


Схема 1.34 – Реакции аминотетирования 5 и 6-замещенных урацилов

При аминотетировании пиперазином в избытке урацила **110** и формалина (Схема 1.35) получено соединение **111** [50].



R=*i*-BuSC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>

Схема 1.35 – Синтез аминотетированного производного урацила

В работе [51] изучено взаимодействие 6-метилурацила (**1**) с 2-хлорметилтираном в присутствии эквивалентного количества гидроксида калия с образованием 6-метил-1-(тиетан-3-ил)-урацила (**112**) (Схема 1.36). Реакция проходит с выходом 48%.

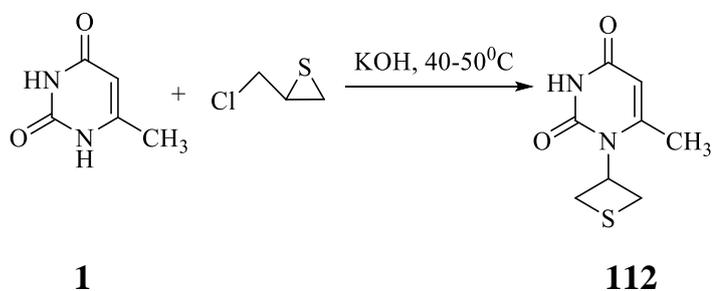
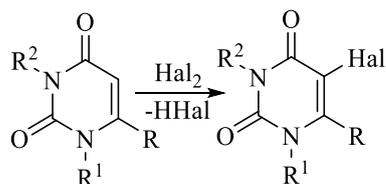


Схема 1.36 – Синтез 6-метил-1-(тиетан-3-ил)-урацила

Известно, что в ряду производных пириимидина направление реакции аминотетирования зависит от присутствия заместителя в положении С<sup>5</sup>



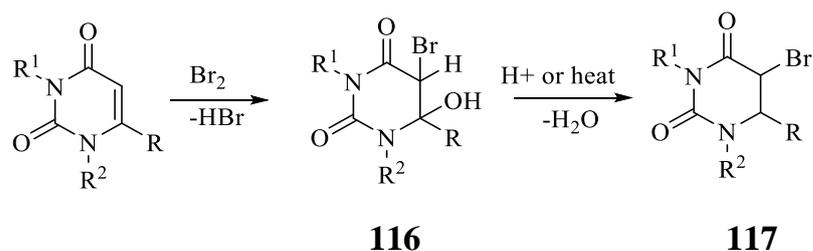
электрофильную атаку положительным ионом галогена по положению C<sup>5</sup>, обладающему избытком π-электронной плотности.



В органических растворителях или в воде 5-бромпроизводные урацила можно получить действием молекулярного брома, N-бромсукцинимиды, бромидов щелочных металлов.

Бромирование производных урацила бромом в органических растворителях протекает в мягких условиях и с высокими выходами (87-94%). Так, авторами [54] синтез 5-бромурацилов осуществлен в уксусной кислоте при комнатной температуре в присутствии катализатора (диацетоксийод)бензола  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  или без него в *n*-бутаноле при 80 °С. Реакции некоторых производных пиримидинов с солями арилдиазония и бромом описаны в работе [55]. В водном растворе брома реакция идет при нагревании в присутствии кислоты или щелочи [56].

Наиболее исследованной является реакция бромирования в водной среде (Схема 1.39). Установлено, что на первой стадии реакции происходит разрыв двойной C<sup>5</sup>=C<sup>6</sup> связи с образованием промежуточного 5-бром-6-гидрокси-гидропроизводного (**116**), которое затем при наличии атома водорода у C<sup>5</sup> подвергается термической или кислотнокатализируемой дегидратации, что приводит к 5-бромурацилам **117** [57]. Аддукт 6-метилурацила в подобной реакции нестабилен и выделен не был.

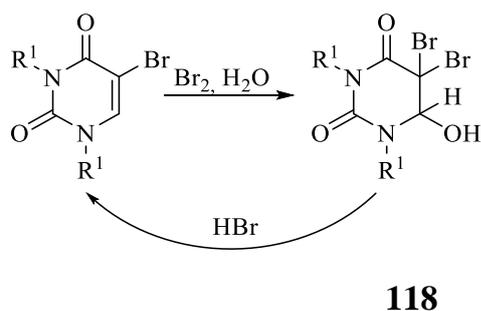


R=H, Me; R<sup>1</sup>=H, Me

Схема 1.39 – Синтез 5-бромурацилов

В случае тимина дегидратация его 5-бром-6-гидрокси-гидропроизводного невозможна. Доказано, что при нагревании в кислой среде наблюдается раскрытие пиримидинового кольца, что показано в работе [58].

В избытке брома 5-бромурацил подвергается дальнейшему галогенированию с образованием 5,5-дибромпроизводного (**118**) (Схема 1.40), которое способно к обратной трансформации только в присутствии HBr [59].



$R^1 = H, Me$

Схема 1.40 – Синтез 5,5-дибромпроизводного урацила

Галогенирование N-бромсукцинимидом в отличие от молекулярного брома протекает с меньшими выходами (70-85%) в более жестких условиях: нагревание в среде этанола при 55 °С в присутствии пероксида бензоила [60] или кипячение в уксусной кислоте в течение 2 часов [61].

Взаимодействие урацилов с бромидом натрия (калия) протекает с низкими выходами (40-52%) в фосфатном буфере при нагревании или комнатной температуре: при pH=7,5 в присутствии 1,3,4,6-тетрахлор-3а,6а-дифенилгликоурилы, при pH=3 в присутствии хлорпероксидазы и пероксида водорода [62].

Иодирование можно осуществить не только молекулярным иодом и N-иодсукцинимидом, но и другими реагентами (иодмоноклоридом,  $HI_2O_4$ ,  $Me_4NI^+Cl_2$ ).

Иодирование урацилов молекулярным иодом проводят при различных температурных режимах, а также при микроволновом воздействии. При комнатной температуре реакция возможна при длительном перемешивании в водном растворе [63], в ацетонитриле в присутствии бис-(тетра-*n*-

бутиламмония) пероксиддисульфата [64], в смеси хлористого метилена и уксусной кислоты в  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ . В термическом варианте иодирование осуществляют длительным нагреванием при 60 °С в водном этаноле в присутствии  $\text{HIO}_4$  [65], при 50 °С в уксусной кислоте при наличии  $\text{PbO}_2$  [66], при 80 °С в ацетонитриле с  $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$  [67]. Время реакции можно существенно сократить (до 5-9 мин) в случае микроволнового воздействия на реакционную массу [68]. Окислительное иодирование урацила элементарным иодом в ДМФА и *m*-PCVA протекает при комнатной температуре всего за 30 минут с выходами 70-92% [69]. При действии иодмоноклорида в кипящем метаноле с хорошим выходом получен 5-иодурацил [70].

Введение атома фтора в пиримидиновое кольцо можно осуществить действием молекулярного фтора,  $\text{OF}_2$ ,  $\text{CsSO}_4\text{F}$ , а также реакцией перегалогенирования.

В отличие от молекулярных брома и иода элементарный фтор обладает чрезвычайной высокой реакционной способностью, вследствие чего прямое взаимодействие урацилов со фтором может привести к воспламенению или взрыву. Поэтому фторирование обычно осуществляют в растворителе в токе инертного газа. В качестве растворителя можно использовать воду [71], уксусную кислоту [72], трифторуксусную кислоту [73], водный раствор муравьиной кислоты [74], смесь плавиковой кислоты с алифатическими карбоновыми кислотами [75], водный раствор фосфорной кислоты [76], смесь уксусного ангидрида и ледяной уксусной кислоты [77], среду  $\text{H}_2\text{SiF}_6$  [78]. Однако перечисленные растворители имеют ряд недостатков: уксусная, муравьиная, алифатические карбоновые кислоты могут образовывать со фтором взрывоопасные вещества;  $\text{HF}$  - высокотоксичное соединение. В воде могут образовываться полифторированные продукты – 5,5-дифтор-6-гидрокси-6-гидроурацил (**119**), в системе уксусного ангидрида и ледяной уксусной кислоты – 6-ацетокси-5-фторо-5,6-дигидроурацил (**120**). Применение  $\text{OF}_2$  вместо  $\text{F}_2$  приводит к образованию 5,5-дифторбарбитуровой кислоты (**121**) (Схема 1.41).

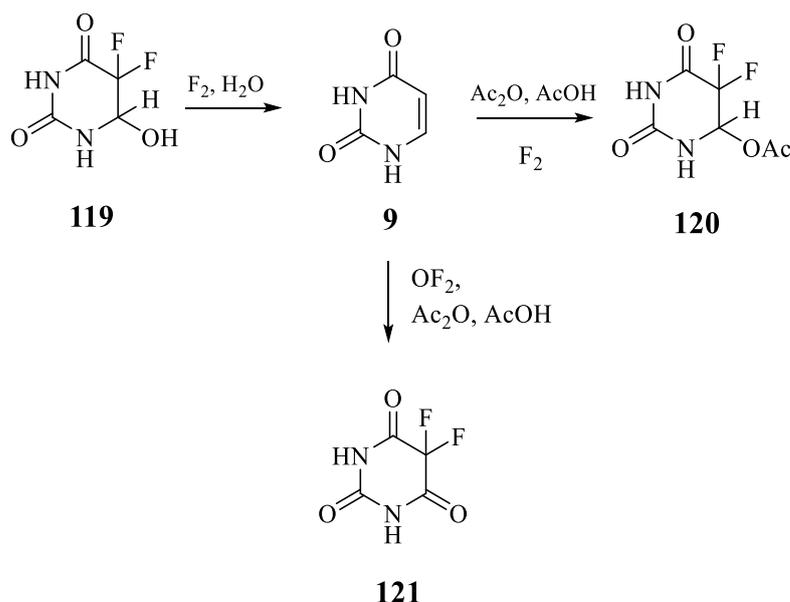


Схема 1.41 – Синтез фторпроизводных урацила

Для получения 5-фторурацилов также используют реакцию перегалогенирования, однако недостатками данного метода являются длительность и низкий выход. Так, при длительном кипячении 5-бромурацила (**122**) и фторида калия в присутствии  $\text{POCl}_3$  с выходом 16% был получен целевой 5-фторурацил (**36**) (Схема 1.42) [79].

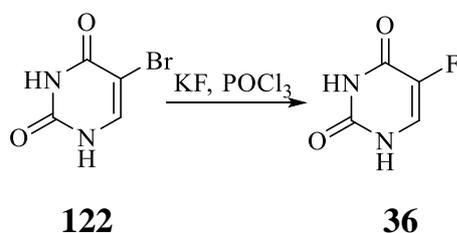
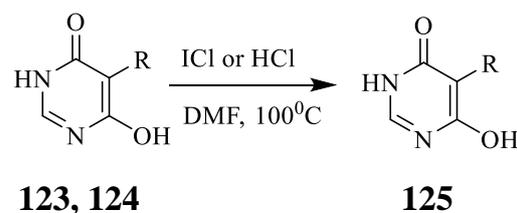


Схема 1.42 – Синтез 5-фторурацила

Хлорирование урацилов также осуществляют действием различных реагентов.

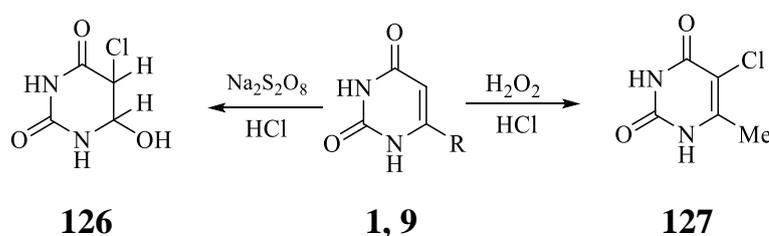
5-Хлорпроизводные пиримидинов **125** с хорошим выходом получают действием однохлористого иода, например, при хлорировании 4,6-диоксипириимидина (**123**) [80] либо при действии соляной кислоты на 5-бром-4,6-диоксипириимидин (**124**) (Схема 1.43) [81].



**123** R=H; **124** R=Br

Схема 1.43 – Синтез 5-хлорпроизводных урацила

Гидрохлорирование урацила (**9**), 6-метилурацила (**1**) в присутствии пероксида водорода привело к 5-замещенному продукту **126** с выходом 78% [82]. В аналогичной реакции урацила в присутствии персульфата натрия образуется продукт присоединения **127** по двойной связи гетероциклического ядра (Схема 1.44) с выходом 53% [83].



R=H, Me

Схема 1.44 – Синтез хлорпроизводных урацила

При действии N-хлорсукцинимидом (NCS) в ледяной уксусной кислоте на производные урацила наблюдается замещение атома водорода в положение C<sup>5</sup>- пиримидинового ядра и образование 5-хлорпроизводных. Проведение же реакции с 2-метилтио-6-метилурацилом (**128**) в хлороформе в присутствии пероксида бензоила приводит к продукту замещения в боковой цепи **129** (Схема 1.45) [84].

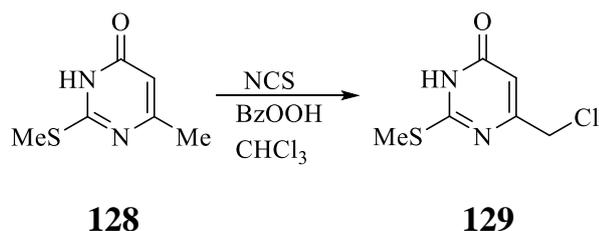


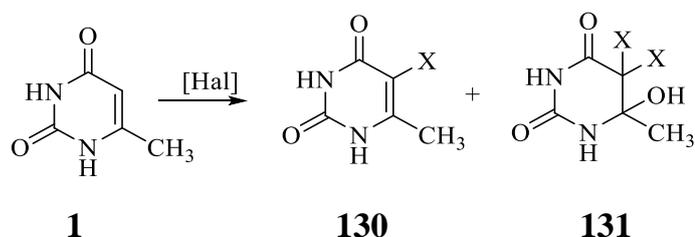
Схема 1.45 – Хлорирование 2-метилтио-6-метилурацила

Ферментативное галогенирование урацилов действием KCl в присутствии хлорпероксидазы и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> протекает с еще более низким выходом (7%), чем в случае KBr.

Синтез 5-хлор-6-метилурацила возможен также при действии SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в растворе ДМФА. Реакция протекает при комнатной температуре с выходом 58% [85].

Использование церий аммоний нитрата (Ce(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub>) в качестве катализатора позволяет галогенировать урацилы как элементарными галогенами, так и галогенидами щелочных металлов в метаноле или ацетонитриле с высокими выходами [86].

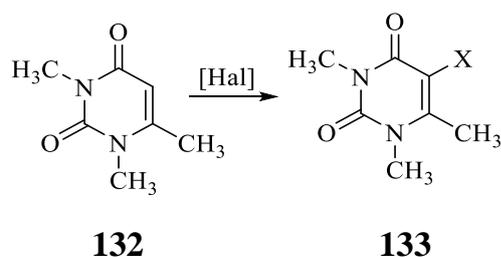
В работе [87] при окислительном галогенировании урацила и его производных в системе H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-KHal в кислой среде образуются как 5-моно, так и 5-,5'-дигалогенпроизводные, в случае иодирования образуется лишь 5-йод-6-метилурацил. Отмечено, что хлорирование производного урацила (**1**) сухим газообразным Cl<sub>2</sub> приводит к соединению **130**, в случае же воздействия на 6-метилурацил (**1**) влажного Cl<sub>2</sub> образуется 5,5'-дихлорпроизводное **131** (Схема 1.46) [88].



X = Br, Cl, I

Схема 1.46 – Синтез галогенированных производных 6-метилурацила

При галогенировании соединения **132** образуются только 5-монопроизводные **133** (Схема 1.47), что, вероятно, связано с наличием метильных групп у N<sup>1</sup> и N<sup>3</sup> [89]:



X = Br, Cl, I

Схема 1.47 – Синтез галогенированных производных 1,3,6-триметилурацила

Одной из отличительных особенностей урацилов при галогенировании является ипсо-замещение. Так, при действии Cl<sub>2</sub> на 5-бром- и 5-иод-6-метилурацила происходит замена галогенов [90]. Однако в обратной реакции действием Br<sub>2</sub> 5-хлор-6-метилурацила (**134**) образуется соединение **135** с высоким выходом (Схема 1.48).

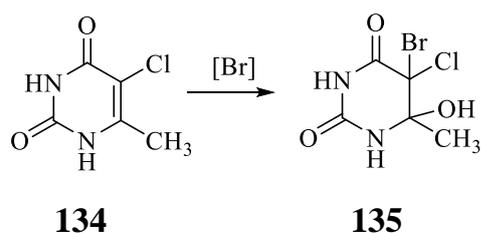
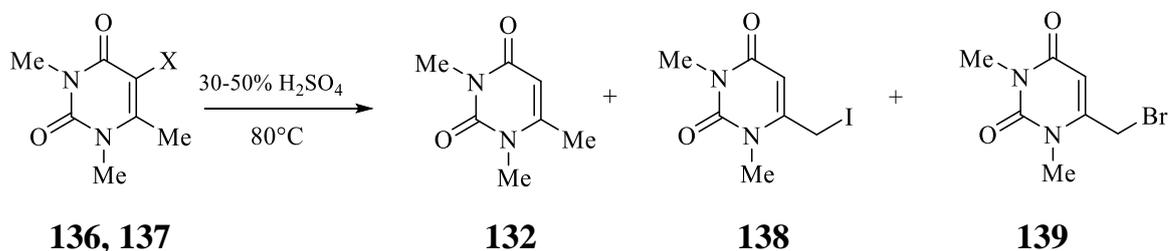


Схема 1.48 – Синтез 5-бром-5-хлор-6-гидрокси-6-метил-5,6-дигидроурацила

Авторы работы [91, 92] свидетельствуют о том, что при действии 30%-ой H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> на 5-галогензамещенные производных урацила (**136**, **137**) образуются в эквимольных количествах продукты **132**, **138** и **139**. Указанные превращения протекают по типу галофильных реакций (Схема 1.49).



X = I, Br

Схема 1.49 – Галогенирование 5-метилгалогенпроизводных 1,3,6-триметилурацила



Также для исследования биологической активности новых соединений в ряду производных пиримидиновых оснований отсутствует метод-тест, позволяющий эффективно и в краткие сроки, без причинения вреда животным, доказать наличие той или иной активности.

## ГЛАВА 2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

5-Гидрокси-6-метилурацил (**4**) – оригинальный иммуностимулятор отечественного производства, проявляет выраженные иммуностимулирующие свойства, также выявлены кардиостимулирующие, антиоксидантные свойства, благодаря антисептическим свойствам эффективен при регенерации тканей, устраняет негативное воздействие последствий радиации, защищает от отравлений алкоголем, минеральными удобрениями, токсичными органическими веществами, способствует процессу лейкоцитоза. [93].

Приказом Министерства здравоохранения медицинской промышленности РФ от 29.07.96 №302 данное вещество зарегистрировано на территории Российской Федерации и разрешено для медицинского применения и промышленного производства [94].

Производство 5-гидрокси-6-метилурацила было запущено в г. Салават Республики Башкортостан в 1996 году, однако прекращено в связи с низким выходом целевого продукта и соответственной нерентабельностью производства.

### 2.1 Поиск путей получения 5-гидрокси-6-метилурацила

Нами испробованы различные методы получения 5-гидрокси-6-метилурацила (**4**) (Схема 2.1):

- 1)щелочным гидролизом 5-бром-6-метилурацила (**2**);
- 2)гидролизом сложного эфира 6-метилурацил-5-ацетата (**3**);
- 3)окислением 6-метилурацила (**1**) персульфатом аммония с последующим гидролизом 6-метилурацил-5-аммонийсульфата (**5**).

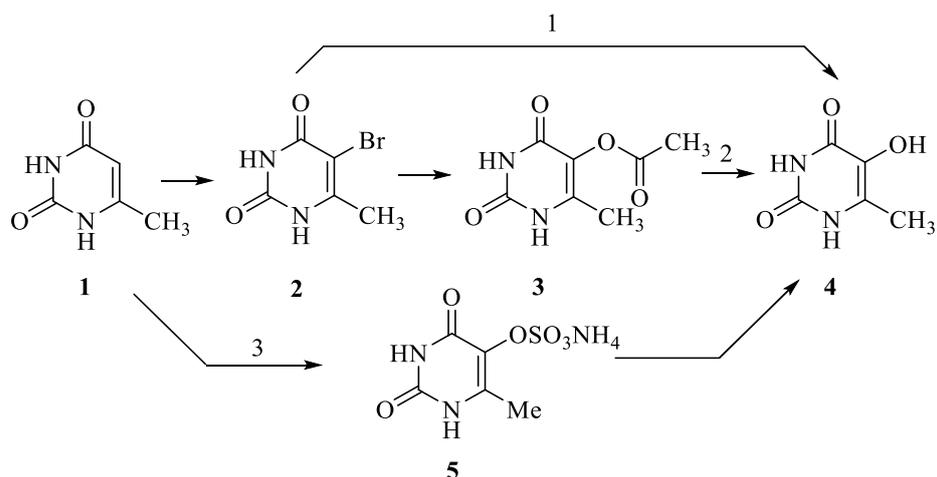


Схема 2.1 – Возможные пути получения 5-гидрокси-6-метилурацила

### Получение 5-гидрокси-6-метилурацила щелочным гидролизом 5-бром-6-метилурацила

5-Бром-6-метилурацил (**2**) получали по методике [95]. Физико-химические и спектральные характеристики соответствуют литературным. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  5-бром-6-метилурацила исчезает сигнал протона  $\text{H}^5$  в области 5.5 м.д., что свидетельствует о прошедшей реакции бромирования.

Из литературы известно, что при кипячении 5-бромурацилов в растворе  $\text{NaHCO}_3$  с последующим подкислением реакционной смеси до pH 1-2 получают 5-гидроксиурацилы [96]. Гидролиз 5-бром-6-метилурацила проводили в тех же условиях (Схема 2.2), однако в этом случае гидролиз не наблюдался (табл. 2.1, пп. 1,2). В реакционной массе обнаружен лишь исходный 5-бром-6-метилурацил (**2**).

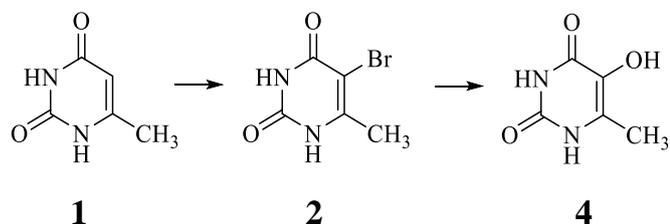


Схема 2.2 – Синтез 5-гидрокси-6-метилурацила из 5-бром-6-метилурацила

Подбор условий гидролиза соединения **2** путем добавления ТБАБ (табл. 2.1, п. 3), изменения величины рН, применения ультразвука (Таблица 2.1, пп. 13-21) не увенчался успехом – гидролиз 5-бром-6-метилурацил не происходил. При анализе реакционной массы методом ТСХ, а также изучении физико-химических и спектральных характеристик выделенных кристаллов, мы обнаруживали лишь соединение **2**. Даже в автоклаве при температуре масляной бани 110-120 °С из реакционной массы выделено лишь исходное соединение – 5-бром-6-метилурацил (Таблица 2.1, пп. 4,5). А при нагревании автоклава при 140 °С в течении 5-10 ч, кроме 5-бром-6-метилурацила в реакционной массе обнаружен также 6-метилурацил (**1**).

Вероятно, причиной неудачи с подбором условий гидролиза является сильное влияние метильной группы пиримидинового кольца. Известно, что электроно-донорные группы в положении С<sup>6</sup> пиримидинового кольца способствуют протеканию реакций электрофильного замещения, а под действием нуклеофильных реагентов (к которым относится и гидроксильная группа) хорошо уходящая группа у атома С<sup>5</sup> (галоген) при этом может элиминировать.

Преодолеть влияние метильной группы и провести щелочной гидролиз 5-бром-6-метилурацила (**2**) удалось только в очень жестких условиях – при нагревании в автоклаве при 140 °С, в течение 15-20 ч (Таблица 2.1, пп. 8,9). При этом наблюдался и побочный процесс дебромирования, в результате которого образовалось довольно значительное количество 6-метилурацила (~1:1), очистка от 6-метилурацила многократной перекристаллизацией приводит к потере целевого 5-гидрокси-6-метилурацила (**4**). Выдерживание автоклава при температуре 140 °С в течение меньшего времени недостаточно для гидролиза 5-бром-6-метилурацила. Даже за 10 ч происходит лишь побочный процесс дебромирования с образованием 6-метилурацила (**1**) (Таблица 2.1, пп. 6,7).

Таблица 2.1 – Щелочной гидролиз 5-бром-6-метилурацила (2)

№ п/п	Реагент	Условия реакции			Выход продукта <b>17, %</b>
		pH	T, °C	t, ч	
1	NaHCO <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> O	8,33	100	16	-
2	-«-	-«-	-«-	20	-
3	NaHCO <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> O, ТБАБ	-«-	-«-	-«-	-
4	NaHCO <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> O	-«-	110	-«-	-
5	-«-	-«-	120	-«-	-
6	-«-	-«-	140	5	-*
7		-«-	140	10	-*
8		-«-	140	15	~ 50*
9		-«-	140	20	~ 50*
10	NaHCO <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> O, ТБАБ	-«-	-«-	-«-	-
11	NaHCO <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> O	9,00	-«-	-«-	-
12	-«-	10,00	-«-	-«-	-
13	Et <sub>3</sub> N	8,0	89	10	-
14	Et <sub>3</sub> N, H <sub>2</sub> O	11-12	100	23	-
15	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> O	12,0	-«-	20	-
16	-«-	10,8	-«-	-«-	-
17	-«-	7,1	-«-	-«-	-
18	NaOH	Растирание в ступке			-
19	NaHCO <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> O	УЗ (44 кГц)			-
20	NaHCO <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> O	УЗ (22 кГц), 65°C			-
21	NaHCO <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> O	УЗ (22 кГц), 80°C			-

\* - в реакционной смеси обнаружен 6-метилурацил

Таким образом, данный способ не может быть предложен для промышленного получения 5-гидрокси-6-метилурацила вследствие низкого выхода целевого продукта и сложности его очистки от 6-метилурацила.

### Получение 5-гидрокси-6-метилурацила гидролизом 6-метилурацил-5-ацетата

5-Гидрокси-6-метилурацил (**4**) содержит гидроксильную функцию в положении С<sup>5</sup>. Следовательно, его можно попробовать получить гидролизом сложноэфирной группы, которую необходимо ввести предварительно в молекулу 6-метилурацила. Например, сложноэфирную функцию можно присоединить взаимодействием полученного ранее 5-бром-6-метилурацила (**2**) с ацетатом натрия (Схема 2.3). 5-Бром-6-метилурацил (**2**) растирали и смешивали с ацетатом натрия в ступке и в шаровой мельнице, для механохимической активации химической реакции; нагревали в водном растворе ацетата натрия в автоклаве при 100-110 °С; подвергали действию ультразвука. Однако все попытки заместить бром на ацетатную группу не увенчались успехом, 6-метилурацил-5-ацетат (**3**) получен не был (Таблица 2.2), а в реакционной смеси обнаруживался лишь исходное соединение **2**.

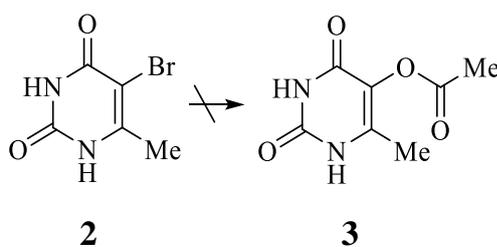


Схема 2.3 – Образование 6-метилурацил-5-ацетата из 5-бром-6-метилурацила

Таблица 2.2 – Условия реакции получения 6-метилурацил-5-ацетата (**3**)

№ п/п	Реагент	Условия реакции	Выход продукта <b>3</b> , %
1	CH <sub>3</sub> COONa	Растирание в ступке	-
2	-«-	Шаровая мельница	-

3	-«-	Сплавление	
4	CH <sub>3</sub> COONa, H <sub>2</sub> O	20°C	-
5	-«-	100°C	-
6	-«-	110°C	-
7	CH <sub>3</sub> COONa, EtOH, краун-эфир	УЗ (44 кГц)	-
8	CH <sub>3</sub> COONa, EtOH, краун-эфир, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	УЗ (44 кГц)	-

Таким образом, этот способ получения 5-гидрокси-6-метилурацила также оказался неудачным.

### Получение 5-гидрокси-6-метилурацила в условиях реакции Эльбса

Одним из методов получения 5-гидрокси-6-метилурацила (4) является персульфатное окисление 6-метилурацила (1) по Эльбсу с последующим кислотным гидролизом, технология которого разработана в стенах Уфимского института химии УФИЦ РАН под руководством д.х.н. Кривоногова В.П. [97] (Схема 2.4). Выход целевого 5-гидрокси-6-метилурацила (4) составляет в расчете на исходный 6-метилурацил (1) 24-30%. Окисление по Эльбсу представляет собой двухстадийный процесс, включающий персульфатное окисление с получением промежуточного 5-аммонийсульфат-6-метилурацила (5) и кислотный гидролиз с образованием 5-гидрокси-6-метилурацила (4). Первая стадия окисления является лимитирующей, от выхода которой будет зависеть выход целевого продукта, поэтому наши усилия были направлены на оптимизацию условий окисления 6-метилурацила с целью повышения выхода промежуточного продукта 5:

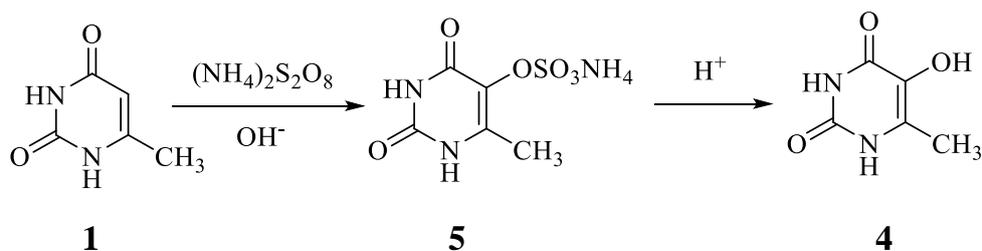


Схема 2.4 – Синтез 5-гидрокси-6-метилурацила реакцией персульфатного окисления 6-метилурацила

При проведении реакции персульфатного окисления выход промежуточного продукта 6-метилурацил-5-аммонийсульфата (5) не превышает 15%.

### 2.1.1 Разработка технологии получения 5-гидрокси-6-метилурацила

Все исследования по окислению 6-метилурацила проводились в одинаковых условиях: масса соединения **1** – 2,9 г (0,023 моль); мольное соотношение 6-МУ:NaOH:ПСА 1:4,1:1,48; время реакции – 4 ч. Все условия подобраны в ходе предварительных экспериментов [98]. В ходе экспериментов выявлено, что максимальный выход соединения **5** достигается при внесении в реакционную смесь 1.48 экв персульфата аммония, температура реакции ниже 60 °С не достаточна для полного окисления 6-метилурацила, а повышение ее до 80 °С и выше ведет к дальнейшему окислению 6-метилурацила с вероятной деструкцией пиримидинового кольца и снижению выхода целевого продукта. Также установлено, что оптимальным временем для окисления 6-метилурацила (**1**) является 4 ч (Таблицы 2.3-2.5).

Таблица 2.3 – Зависимость выхода 6-метилурацил-5-аммонийсульфата (**5**) от количества персульфата аммония (мольное соотношение 6-МУ:NaOH 1:4,1; время – 4 ч)

№ п/п	Соотношение 6-МУ:ПСА, моль	Выход промежуточного продукта <b>5</b> , %
1	1:1	13
2	1:1,48	15
3	1:2	14

Таблица 2.4 – Зависимость выхода 6-метилурацил-5-аммонийсульфата (**5**) от времени реакции (мольное соотношение 6-МУ:NaOH:ПСА 1:4,1:1,48; температура 60 °С)

№ п/п	Время реакции, ч	Выход промежуточного продукта <b>5</b> , %
1	1	3
2	2	6
3	4	15
4	6	15
5	8	14

Таблица 2.5 – Зависимость выхода 6-метилурацил-5-аммонийсульфата (**5**) от температуры реакции (мольное соотношение 6-МУ:NaOH:ПСА 1:4,1:1,48; время – 4 ч)

№ п/п	Температура, °С	Выход промежуточного продукта <b>5</b> , %
1	20	5
2	40	10
3	60	15
4	80-90	10

Максимальный выход промежуточного соединения **5** достигает 91-93% при использовании в качестве окислителя персульфата аммония (далее ПСА), при окислении 6-метилурацила (**1**) персульфатом калия (ПСК) или персульфатом натрия (ПСН) выход 6-метилурацил-5-аммонийсульфата (**5**) составляет 85-88% (Таблица 2.6) при продолжительности реакции 8 ч. В связи с этим в дальнейшем в качестве окислителя использовался персульфат аммония.

Таблица 2.6 – Зависимость выхода 6-метилурацил-5-аммонийсульфата (5) от окислителя и продолжительности реакции (мольное соотношение 6-МУ:NaOH:ПСА/ПСК/ПСН 1:4,1:1,48; температура 60 °С)

№ п/п	Время, ч	Выход промежуточного продукта 5, %		
		ПСА	ПСК	ПСН
1	2	27	21	24
2	4	50	45	41
3	6	91	88	85
4	8	88	80	77
5	10	73	71	68

При добавлении металлофталоцианинов в реакционную смесь картина резко меняется. В интервале использования 0,00001-0,05 мас.% всех исследуемых катализаторов выход 6-метилурацил-5-аммонийсульфата (5) возрастает. Причем в интервале 0,00001-0,001 мас.% катализатора наблюдается постепенное увеличение выхода продукта от 29 до 60%. А при увеличении количества вносимого катализатора на порядок (до 0,01 мас.%) выход соединения 5 значительно повышается, особенно в случае фталоцианинов кобальта, железа (II) и (III). Максимальный выход 6-метилурацил-5-аммонийсульфата (5) достигается при введении в реакцию 0,05 мас.% катализатора [99].

При внесении катализаторов в десятых долях выход промежуточного соединения 5 существенно снижается до 39% по причине вероятного ускорения процесса окисления вплоть до разрушения пиримидинового кольца.

Из всех исследованных нами катализаторов наибольшую активность показали фталоцианины Fe(II), Co и Fe(III) (Таблица 2.7), в их присутствии выход 6-метилурацил-5-аммонийсульфата (5) достигает 82-95%, наименее

активным оказался фталоцианин цинка, в данном случае выход соединения **5** максимально увеличился лишь до 72% (0,05 мас.%). Активность катализаторов уменьшается в ряду Фц Fe(II) > Фц Co > Фц Fe(III) > Фц Mn > Фц Ni > Фц Zn.

Таблица 2.7 – Зависимость выхода 6-метилурацил-5-аммонийсульфата (**5**) от количества и вида катализатора (мольное соотношение 6-МУ:NaOH:ПСА 1:4,1:1,48; время реакции – 4 ч)

№ п/п	Количество катализатора, мас. %	Выход промежуточного продукта <b>5</b> , %					
		Фц Co	Фц Fe(II)	Фц Fe(III)	Фц Mn	Фц Ni	Фц Zn
1	0	15					
2	0,00001	29	37	33	35	30	27
3	0,00005	32	39	34	38	32	30
4	0,0001	45	47	53	49	54	40
5	0,0005	48	49	55	51	56	42
6	0,001	52	56	58	60	60	48
7	0,005	67	62	61	66	67	56
8	0,01	87	89	82	72	71	69
9	0,02	89	92	87	75	73	70
10	0,05	92	95	90	80	75	72
11	0,1	51	45	37	42	41	33
12	0,2	39	30	30	28	33	25

На схеме 2.5 приведен возможный механизм реакции персульфатного окисления 6-метилурацила (**1**) в присутствии катализаторов. Кислород пероксидисульфат-иона **A**, атакуя молекулу 6-метилурацила, способствует образованию  $\pi$ -комплекса и  $\sigma$ -комплекса **C**.

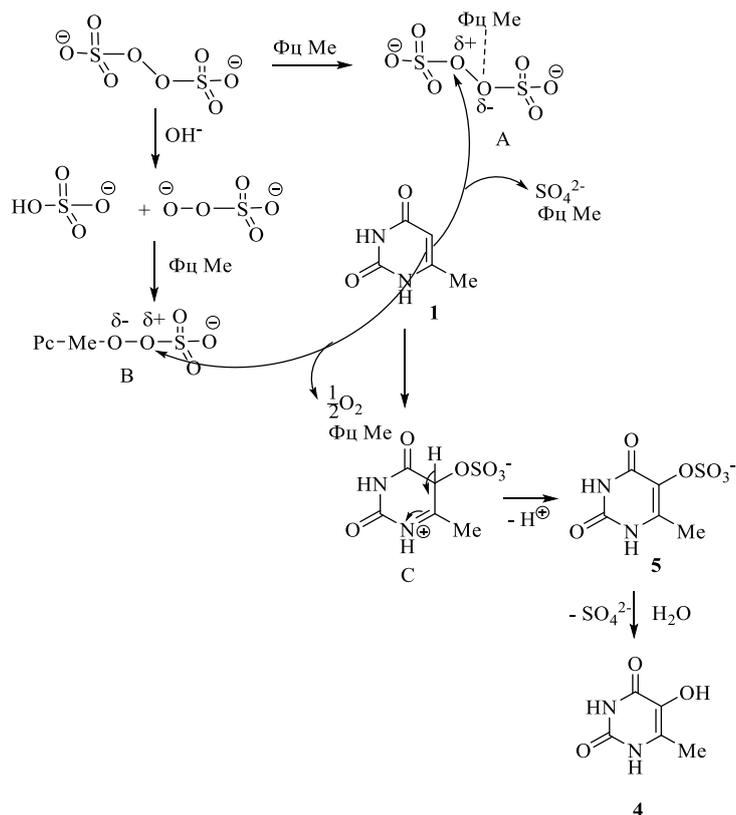


Схема 2.5 – Механизм каталитического варианта персульфатного окисления 6-метилурацила

Не исключен вариант образования электрофильной частицы в сильнощелочной среде при нерадикальном распаде пероксидисульфат-иона [100]:



Далее, при взаимодействии иона  $\text{SO}_5^{2-}$  с катализатором  $\text{PhMe}$  образуется высоко активная частица **B** [ $\text{Pc-Me-O}^{\delta-}\text{-O}^{\delta+}\text{-SO}_3^-$ ], подобно описанной в работе [101], которая далее по механизму электрофильного замещения реагирует с молекулой 6-метилурацила, с образованием  $\sigma$ -комплекса **C**.

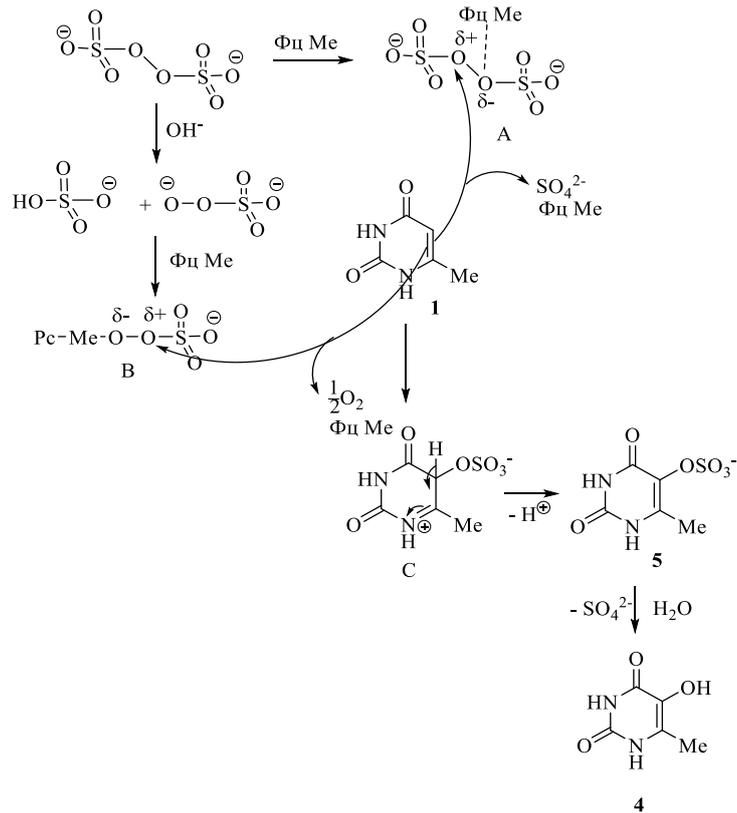


Схема 2.5 – Механизм каталитического варианта персульфатного окисления 6-метилурацила

С целью избежания возможного присутствия следов тяжелых металлов в субстанции, соответствующей требованиям лекарственного препарата [102], 5-гидрокси-6-метилурацила (4), полученной данным способом, нами разработан еще один способ синтеза **ОМУ** - с использованием бинарной окислительной смеси – персульфата аммония и пероксида водорода при интенсивном перемешивании (Схема 2.6) [103]:

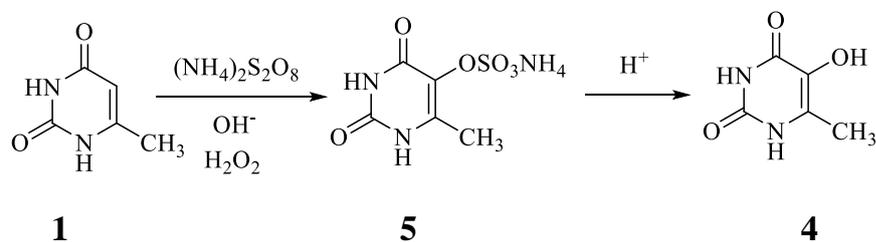


Схема 2.6 – Синтез 5-гидрокси-6-метилурацила реакцией персульфатного окисления 6-метилурацила при использовании бинарной смеси окислителей

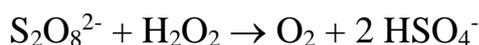
Обнаружено (Таблица 2.8), что при соотношении 6-метилурацила и  $\text{H}_2\text{O}_2$ , равном 1:2, достигается максимальный выход 6-метилурацил-5-аммонийсульфата (5) и дальнейшее увеличение количества пероксида водорода не влияет на выход промежуточного продукта 5.

Таблица 2.8 – Зависимость выхода 6-метилурацил-5-аммонийсульфата (5) от количества пероксида водорода (мольное соотношение 6-МУ:NaOH:ПСА 1:4,1:1,48; время реакции – 8 ч, температура 60 °С)

№ п/п	Соотношение 6-метилурацил: $\text{H}_2\text{O}_2$ , моль	Выход промежуточного продукта 5, %
1	1:0,5	18
2	1:1	23
3	1:1,5	30
4	1:2	46
5	1:3	45
6	1:4	48
7	1:5	46

Мы предполагаем, что увеличение выхода целевого продукта 4 при внесении второго окислителя – пероксида водорода, можно объяснить следующим:

1) Согласно [104], пероксид водорода реагирует с пероксидисульфат-ионом с образованием кислорода:



Также, в щелочных условиях увеличивается скорость саморазложения пероксида водорода:



Отмечено, что в условиях отсутствия воздуха или кислорода скорость расходования окислителя значительно выше, что увеличивает шанс получения

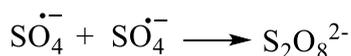
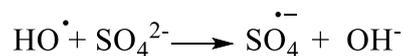
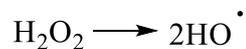
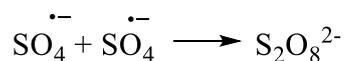
побочных продуктов реакции, а наличие кислорода замедляет процесс разложения персульфата аммония, что увеличивает полное реагирование его с соединением **1**.

Авторами [105] также отмечено, что расходование персульфата аммония снижается в случае использования пероксида водорода для удаления загрязнителей. Также в работе приведены результаты электронного парамагнитного резонанса, которые регистрировали малую активность гидроксильных радикалов системы персульфат аммония-пероксид водорода.

2) Согласно [106] образующиеся при разложении пероксида водорода гидроксильные радикалы могут при взаимодействии с сульфатами генерировать сульфатные анион-радикалы [107]:



Сульфатные анион-радикалы могут с высокой скоростью ( $k=3.1 \cdot 10^8 \text{ мин}^{-1}$ ) рекомбинировать:



Изменение продолжительности реакции окисления (Таблица 2.9) с использованием пероксида водорода привело к тому факту, что для максимального выхода промежуточного продукта необходимо 8 ч. При меньшей продолжительности реакции наблюдается неполное окисление исходного 6-метилурацила. Окисление более 10 ч приводит к снижению выхода промежуточного соединения **5**, вероятно вследствие более глубокого окисления 6-метилурацила (**1**) с деструкцией пиримидинового кольца.

Таблица 2.9 – Зависимость выхода 6-метилурацил-5-аммонийсульфата (5) от времени реакции (мольное соотношение 6-МУ:NaOH:ПСА:H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 1:4,1:1,48:2,1; температура 60 °С)

№п/п	Время реакции, ч	Выход промежуточного продукта 5, %
1	1	13
2	2	16
3	4	30
4	6	48
5	8	88
6	10	87

При соотношении 6-метилурацила (1) и персульфата аммония = 1:1,48 достигается максимальный выход 6-метилурацил-5-аммонийсульфата (5). Увеличение количества вносимого окислителя существенно снижает выход промежуточного продукта (Таблица 2.10).

Таблица 2.10 – Зависимость выхода 6-метилурацил-5-аммонийсульфата (5) от количества персульфата аммония (мольное соотношение 6-МУ:NaOH:H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 1:4,1:2,1; время – 8 ч)

№ п/п	Соотношение 6-МУ:ПСА, моль	Выход промежуточного продукта 5, %
1	1:1	57
2	1:1,48	88
3	1:2	59

В случае добавления окислителя в виде раствора, выход промежуточного продукта 5 уменьшается до 68-72%, вероятно вследствие

разбавления окисляющего агента и изменении оптимальных соотношений исходных веществ.

Отмечено большое влияние температуры на процесс окисления и выход промежуточного продукта **5** (Таблица 2.11). При температуре ниже 55-60 °С при обработке реакционной массы наблюдается неполная конверсия 6-метилурацила (**1**), при температуре выше 60 °С реакционная масса приобретает грязно-желтый оттенок, как фактор осмоления, от которого впоследствии можно избавиться путем многократной перекристаллизацией с углём, что приводит к большой потере 5-аммонийсульфат-6-метилурацила (**5**).

Таблица 2.11 – Зависимость выхода 6-метилурацил-5-аммонийсульфата (**5**) от температуры (мольное соотношение 6-МУ:NaOH:ПСА:H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 1:4,1:1,48:2,1; время – 8 ч)

№ п/п	Температура реакционной массы, °С	Выход промежуточного продукта <b>5</b> , %
1	20	25
2	40	44
3	60	88
4	70	88
5	80	88
6	90	76
7	100	67

Оптимальные условия окисления 6-метилурацила (**1**) (мольное соотношение 6-МУ:NaOH:ПСА:H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 1:4,1:1,48:2,1; время – 8 ч, температура 60 °С) вначале были подобраны на небольших лабораторных установках (0,023 моль 6-метилурацила), далее было проведено масштабирование реакции (Таблица 2.12), каждое увеличение массы соединения **1** требовало тщательного подбора всех параметров процесса, однако все предыдущие

зависимости особенностей реакции подтвердились. Так, при недостаточном времени окисления в реакционной смеси был обнаружен исходный 6-метилурацил (**1**), а при повышении температуры выше 60 °С реакционная масса приобретала грязно-желтый оттенок.

Таблица 2.12 – Масштабирование реакции окисления 6-метилурацила (**1**)

№ п/п	Масса 6-метилурацила ( <b>1</b> ), г	t, °С	Время, ч	Выход промежуточного продукта <b>5</b> , %
1	10	60	10	42
2	10	60	20	85
3	10	60	25	83
4	50	60	10	60
5	50	60	16	87
6	50	60	25	82
7	100	60	40	80
8	100	60	52	88
9	100	60	60	86
10	500	60	48	55
11	500	60	60	77
12	500	60	72	85
13	500	60	80	84
14	500	70	48	56
15	500	70	60	70

Вторая стадия – кислотный гидролиз 6-метилурацил-5-аммонийсульфата (**5**) приводит к 5-гидрокси-6-метилурацилу (**4**) – действующему веществу лекарственного препарата «Иммурег». Для максимального выхода (98%) достаточно 1 экв концентрированной серной кислоты (Таблица 2.13), при увеличении количества кислоты целевой продукт **4** приобретает оттенок от светло-бежевого до темно-желтого, что не

соответствует требованиям фармакопейной статьи (ФСП 42-0415-2776-02), от которого впоследствии можно избавиться путем многократной очистки с углем, что приводит к большой потере 5-гидрокси-6-метилурацила.

Для проведения кислотного гидролиза достаточно 1 ч при температуре 80 °С, при меньшем количестве времени выход оксиметилурацила (**4**) составляет 76 %. Дальнейшее увеличение температуры не приводит к увеличению выхода продукта **4**.

Таблица 2.13 – Зависимость выхода 5-гидрокси-6-метилурацила (**4**) от количества  $H_2SO_4$  (время реакции – 1 ч, температура 80 °С)

№ п/п	Соотношение $H_2SO_4$ : соединение <b>5</b> , моль	Выход, %	Цвет кристаллов соединения <b>4</b>
1	0,5:1	76	белый
2	1:1	98	белый
3	1,5:1	99	светло-желтый
4	2:1	99	светло-желтый
5	3:1	99	желтый

## 2.2 Разработка технологичного способа получения 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила

Одним из наиболее биологически доступных (способен растворяться в органических растворителях и воде) производных урацила является 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацил (**5**), который по своей антиоксидантной активности [108] превосходит 5-гидрокси-6-метилурацил (**17**).

Синтез 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила (**5**) проводили в условиях, подобранных для получения соединения **17**, двумя альтернативными способами (Схема 2.7):

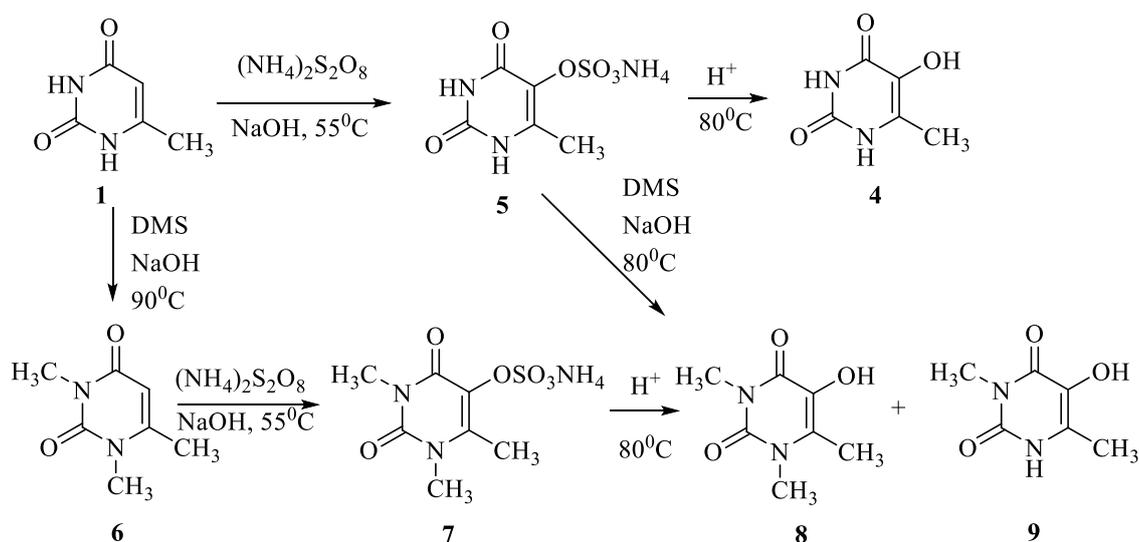


Схема 2.7 – Схема синтеза 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила двумя различными способами

1) по первому способу 6-метилурацил-5-аммонийсульфат (5), полученный при окислении 6-метилурацила (1), подвергается обработке диметилсульфатом в щелочной среде. При этом наряду с целевым 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацилом (8) (далее ОТМУ) выделен 5-гидрокси-3,6-диметилурацил (9), также проявляющий фармакологическую активность и обладающий мембраностабилизирующим и антирадикальным действием [109]. Выход целевого соединения 8 суммарно по двум стадиям (в пересчете на 6-метилурацил) составляет 83–88% в зависимости от используемого катализатора (Таблица 2.14) [110].

Таблица 2.14 – Зависимость выхода 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила (8) от количества и вида катализатора (мольное соотношение ТМУ:NaOH:ПСА 1:4,1:1,48; время реакции – 4 ч)

№ п/п	Количество катализатора, мас %	Выход продукта 8, %					
		Фц Co	Фц Fe(II)	Фц Fe(III)	Фц Mn	Фц Ni	Фц Zn
1	0	19					
2	0,00001	24	28	23	21	23	25

## Продолжение таблицы 2.14

3	0,00005	37	39	29	29	28	32
4	0,0001	48	45	43	49	54	40
5	0,0005	51	53	51	51	56	42
6	0,001	60	66	60	60	60	48
7	0,005	67	72	68	66	67	56
8	0,01	85	83	80	71	65	59
9	0,02	85	83	81	72	66	61
10	0,05	85	85	81	72	67	63
11	0,1	56	55	47	40	39	35
12	0,2	42	37	35	24	28	27

В условиях окисления 1,3,6-триметилурацила (**6**) бинарной смесью персульфат аммония – пероксид водорода при интенсивном перемешивании при температуре реакции 55 °С, выход промежуточного соединения **7** варьируется от 34 до 71% в зависимости от количества H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Таблица 2.15). Установлено, что для достижения максимального выхода 1,3,6-триметилурацила-5-аммонийсульфата (**7**) пероксида водорода необходимо в количестве 3 экв [111].

Таблица 2.15 – Зависимость выхода 1,3,6-триметилурацил-5-аммонийсульфата (**7**) от количества H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (мольное соотношение ТМУ:NaOH:ПСА 1:4,1:1,48; время реакции –8 ч, 55 °С)

№ п/п	Соотношение ТМУ : H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , моль	Выход промежуточного продукта <b>7</b> , %
1	1:1	34
2	1:1,5	56
3	1:3	71
4	1:5	70

2) по второму пути, в тех же условиях окисления, из 1,3,6-триметилурацила (**6**), предварительно полученного метилированием 6-метилурацила (**1**), синтезирован промежуточный 1,3,6-триметилурацил-5-аммонийсульфат (**7**) с выходом 73%. Стадия гидролиза промежуточного соединения также протекает с высоким выходом (88%). Суммарный выход 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила (**8**) по двум стадиям 65–67%.

## 2.3 Окисление некоторых гетероциклов

Разработав эффективную модификацию реакции Эльбса на примере окисления 6-метилурацила (**1**), мы распространили данную реакцию на некоторые азотсодержащие гетеро- и карбоциклы с целью выхода к практически полезным продуктам.

### 2.3.1 Окисление пиридина и его производных

Многие производные гидроксипиридинов обладают биологической активностью, так например производные 3-гидроксипиридина широко применяются в виде действующих веществ многих лекарственных препаратов (Мексидол, Эмокиспин, и др). В то же время известные способы получения гидроксипиридинов отличаются многостадийностью процесса, в связи с этим нами изучена возможность окисления пиридина и получения гидроксипиридина на его основе.

Оказалось, что пиридин (**10**), легко окисляясь персульфатом аммония, через стадию образования промежуточного 2-пиридинилсульфата (**11**), образует 2-гидроксипиридин (**12**) (Схема 2.8). В спектре  $^1\text{H}$  сигнал протона ОН-группы появляется в области 11.5 м.д. в виде синглета, а протоны ароматического кольца идентифицируются как отдельные сигналы в виде дублетов в области 6.16, 6.38, 7.38, 7.40 м.д., что свидетельствует о замещении протона ядра в положении  $\text{C}^2$  [112]. При проведении реакции персульфатного окисления соединения **11** без катализаторов при комнатной температуре

выход 2-гидроксипиридина (**12**) составляет 25%. При избытке окислителя образуется только моногидроксилированный продукт **12**.

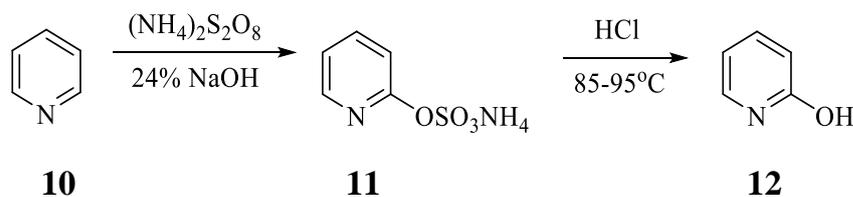


Схема 2.8 – Синтез 2-гидроксипиридина реакцией персульфатного окисления пиридина

Лимитирующую стадию окисления пиридина (**10**) с целью получения соединения **11** модифицировали с помощью:

- 1) Классической реакцией окисления персульфатом аммония при 45 °С;
- 2) каталитическим персульфатным окислением при 45 °С;
- 3) окислением системой персульфат аммония – пероксид водорода.

Существенным отличием модифицированных реакций от классической является выход промежуточного продукта **11**. В случае добавления катализатора выход 2-пиридинилсульфата (**11**) увеличивается практически в 3 раза – с 30 до 80% (Таблица 2.16). Отмечено, что в случае использования катализаторов – металлофталоцианинов, выход промежуточного продукта **11**, а следовательно и целевого 2-гидроксипиридина (**12**), так как выход продукта стадии гидролиза является количественным, значительно выше, чем в случае добавления ацетил-ацетоната Co(II) и  $\text{CoSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ . Варьируя количеством металлофталоцианинов обнаружено, что максимальный выход промежуточного продукта достигается при добавлении 0,2-0,3 мас.% фталоцианина кобальта [113], минусом данного метода является возможное присутствие тяжелых металлов в субстанции 2-гидроксипиридина (**12**). Дальнейшее увеличение катализатора не повышает выход промежуточного соединения **11**.

Увеличение температуры до 60 °С также не увеличило выход промежуточного соединения **11**, который составил 56 %, поэтому температура в предыдущей реакции 45 °С является достаточной.

Таблица 2.16 – Зависимость выхода 2-пиридинилсульфата (**11**) и 2-гидроксипиридина (**12**) от количества и вида катализаторов, (мольное соотношение пиридин:NaOH:ПСА=1:4,1:1,5; 10 ч)

№ п/п	Катализатор	Количество катализатора, мас. %	Температура, °С	Выход 2-пиридинилсульфата ( <b>11</b> ), %	Выход 2-гидроксипиридина ( <b>12</b> ), %
1	–	–	45	39	35
2	ФцСо	0,01	45	55	50
3	"-	0,02	45	58	52
4	"-	0,03	60	56	50
5	"-	0,04	45	60	54
6	"-	0,05	45	65	58
7	"-	0,1	45	67	59
8	"-	0,15	45	78	70
9	"-	0,2	45	80	72
10	"-	0,3	45	81	74
11	"-	0,3	45	81	72
12	ФцFe (III)	0,1	45	57	51
13	"-	0,2	45	60	54
14	"-	0,3	45	58	52
15	Фц Zn	0,1	45	47	42
16	"-	0,2	45	53	47
17	"-	0,3	45	53	46
18	Фц Mn	0,1	45	45	40
19	"-	0,2	45	50	45
20	"-	0,3	45	48	43
21	Фц Ni	0,1	45	49	44
22	"-	0,2	45	51	45
23	"-	0,3	45	52	45
24	ФцFe (II)	0,1	45	55	50
25	"-	0,2	45	57	51
26	"-	0,3	45	57	52
27	CoSO <sub>4</sub> ×7H <sub>2</sub> O	0,1	45	35	13
28	ацетил-ацетонат Ni	0,1	45	43	28

При использовании бинарной смеси окислителей персульфат аммония – пероксид водорода [114], максимальный выход соединения **11** составляет 81% (Таблица 2.17).

Таблица 2.17 – Зависимость выхода 2-гидроксипиридина (**12**) от количества пероксида водорода (мольное соотношение пиридин:NaOH:ПСА 1:4,1:1,5; время – 10 ч), температура 45 °С

№ п/п	Соотношение пиридин: H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , моль	Выход 2-пиридинил-сульфата ( <b>11</b> ), %	Выход 2-гидрокси-пиридина ( <b>12</b> ), %
1	1:0,5	50	41
2	1:1	68	50
3	1:2	81	67
4	1:3	81	67

Полученный 2-гидроксипиридин (**12**) также подвергли реакции персульфатного окисления с образованием 2,5-дигидроксипиридина (**14**) (Схема 2.9), о чем свидетельствует появление двух синглетов ОН-групп в области 9.76 м.д. и 10.78 м.д. Реакцию проводили при различных условиях (Таблица 2.18) и достигли оптимальных условий при использовании фталоцианинов различных металлов при температуре 45 °С в течение 8 ч.

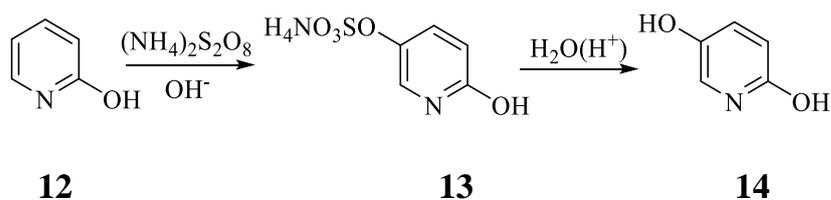


Схема 2.9 – Синтез 2,5-дигидроксипиридина реакцией персульфатного окисления 2-гидроксипиридина

Таблица 2.18 – Зависимость выхода 2,5-дигидроксипиридина (**14**) от количества катализатора, температуры и продолжительности реакции (мольное соотношение 2-гидроксипиридин:NaOH:ПСА=1:4,1:2)

№ п/п	Катализатор	Количество катализатора, мас.%	Температура, °С	Время, ч	Выход 2,5-дигидроксипиридина <b>14</b> , %
1	–	–	20	20	20
2	–	–	45	10	24
3	ФцСо	0,01	45	8	43
4	"-	"-	60	8	44
5	"-	0,02	45	8	51
6	"-	0,02	60	8	50
7	"-	0,03	45	8	54
8	"-	0,04	45	8	57
9	"-	0,05	45	8	60
10	"-	0,1	45	8	71
11	"-	0,15	45	8	72
12	"-	0,2	45	8	71
13	ФцFe (II)	0,01	45	8	39
14	"-	0,05	45	8	54
15	"-	0,1	45	8	62
16	ФцFe (III)	0,01	45	8	37
17	"-	0,05	45	8	51
18	"-	0,1	45	8	60

Общий выход 2,5-дигидроксипиридина (**14**) при использовании фталоцианинов различных металлов (Фц Со, Фц Fe (II), Фц Fe (III)) варьируется в пределах 37-72%. Установлено, что максимальный выход соединения **14** составляет 72% при использовании Фц Со в количестве 0,15

мас.%. Дальнейшее увеличение катализатора не приводит к увеличению 2,5-дигидроксипиридина (**14**), вероятно из-за увеличения скорости реакции окисления и деструкции кольца.

Также реакцию окисления 2-гидроксипиридина (**12**) проводили с помощью бинарной смеси персульфат аммония – пероксид водорода при интенсивном перемешивании. Максимальный выход соединения **14** достигнут при добавлении 2 экв  $H_2O_2$  (Таблица 2.19).

Таблица 2.19 – Зависимость выхода 2,5-дигидроксипиридина (**14**) от количества пероксида водорода и температуры реакции (мольное соотношение 2-гидроксипиридин:NaOH:ПСА=1:4,1:2)

№п/п	Соотношение 2-гидроксипиридин: $H_2O_2$ , моль	T, °C	Выход 2,5-дигидроксипиридина ( <b>14</b> ), %
1	1:0,5	45	41
2	1:1	45	56
3	1:2	45	69
4	1:2	60	68
5	1:3	45	68

Таким образом, впервые осуществлено персульфатное окисление пиридина, при этом образуется единственный продукт реакции – 2-гидроксипиридин (**12**). Оптимизированы условия его окисления с образованием 2,5-дигидроксипиридина (**14**) с выходом 69 % (в литературе выход 25 % [115]).

### 2.3.2 Окисление хинолина

Хинолин (**15**), являясь конденсированным гетероциклическим соединением, способен вступать в реакции электрофильного замещения, преимущественно по положениям  $C^5$  и  $C^8$ , проявляет себя как основание, подобно пиридину. Соединение **15**, как представитель азотсодержащих органических соединений, также способен подвергаться окислению с

введением в ароматическое кольцо ОН-группы. Из литературы известно, что гидроксирование хинолина и изохинолина проходит в жестких условиях под действием сухого едкого кали с образованием хинолона-2 [116].

Без использования катализатора и дополнительных окисляющих агентов выход 3-гидроксихинолина (**16**) в реакции персульфатного окисления не превышает 8%, при добавлении фталоцианина кобальта (0,02 мас.%) выход оксихинолина достигает 49% (Схема 2.10), в районе 7.32 м.д. исчезает сигнал протона ароматического кольца, появляется сигнал протона ОН-группы в виде синглета в области 9.42 м.д., что сигнализирует о наличии гидроксильной группы в 3 положении ароматического кольца. Также доказательством введения ОН-группы в молекулу хинолина является масс-спектрометрические данные, по которым в реакционной массе присутствует сигнал с молекулярной массой 145, что соответствует 3-гидроксихинолину.

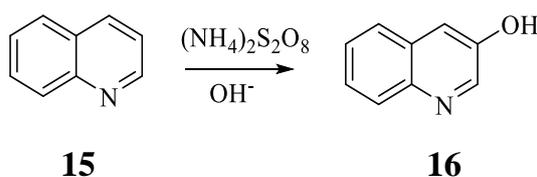


Схема 2.10 – Синтез 3-гидроксихинолина реакцией персульфатного окисления хинолина

Окисление под действием бинарной смеси ПСА–H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (мольное соотношение хинолин:NaOH:ПСА:H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 1:3:1.5:2) незначительно увеличило выход продукта **16** до 53%.

### 2.3.3 Окисление индола

Индолы и их производные, являясь органическим гетероциклическим соединением, также способны вступать в реакцию Эльбса, образуя гидроксипроизводные [117]. Так, например, 3-метилиндол (**17**) при персульфатном окислении через образование промежуточного соединения **18** и последующем кислотном гидролизе образует соединение 2-гидрокси-3-метилиндол (**19**) (Схема 2.11). При внесении в реакционную массу Фц Со в количестве 0,015 мас.% выход соединения **19** составляет 60-62%. О введении

ОН-группы во 2 положение сигнализирует появление сигнала синглета протона в области 6.58 м.д.

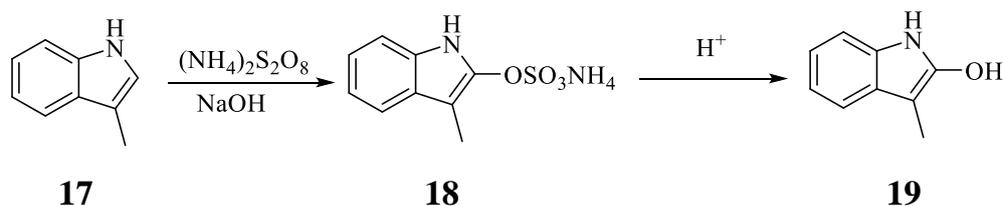


Схема 2.11 – Синтез 2-гидрокси-3-метилиндола

Таким образом, в молекулу производного индола методом персульфатного окисления и последующего кислотного гидролиза была введена ОН-группа с повышением выхода продукта до 62%, в литературе выход 2-гидрокси-3-метилиндола (**19**) составляет 16%.

#### 2.4 Персульфатное окисление анилина

Так как нами успешно продемонстрировано использование персульфатного окисления в ряду различных классов гетероциклических соединений, были предприняты попытки распространить данный вариант окисления на ароматические органические соединения.

Окисление анилина проводили в условиях реакции Бойленда-Симса по методике, описанной Е.Ж.Вейрман (Схема 2.12). По литературным данным [118], в результате окисления анилина (**20**) персульфатом калия в щелочной среде в течение 18 ч при комнатной температуре образуется аминофенилсульфат (**21**) с выходом 15-18%, при гидролизе которого получена смесь орто(**22**)- и пара(**23**)-аминофенолов с общим выходом 9%.

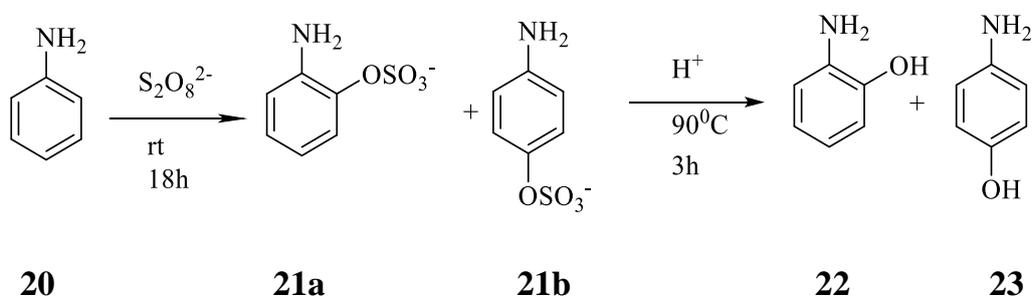


Схема 2.12 – Синтез орто- и пара-аминофенолов реакцией персульфатного окисления анилина

При проведении реакции в условиях [119] промежуточные продукты **21a** и **21b** получены с суммарным выходом 15% с образованием при последующем кислотном гидролизе орто(**22**)- и пара(**23**)-аминофенолов, в соотношении 1,2:1 соответственно.

Установлено, что при увеличении температуры окисления до 45 °С, суммарный выход смеси промежуточных продуктов аминифенилсульфата (**21a**, **21b**) возрастает. Однако, при температуре реакции окисления 60 °С выход промежуточных продуктов снижается, но выход орто-аминофенола (**22**) по отношению к пара-продукту (**23**) возрастает в 2 раза (Таблица 2.20). С увеличением времени проведения реакции выход соединений **21a**, **21b**, **22**, **23** также возрастает.

Таблица 2.20 – Зависимость выхода аминифенилсульфата (**21a**, **21b**), орто(**22**)-, пара(**23**)-аминофенолов от температуры и времени реакции (мольное соотношение анилин:NaOH:ПСА = 1:4,1:1,5)

№	T, °C	t, ч	Выход <b>21a+21b</b> , %	<i>o</i> -амино-фенол, %	<i>n</i> -амино-фенол, %	Соотношение <i>o</i> - и <i>n</i> -амино-фенолов, моль
1	rt	18	15	55	45	1,22:1
2	40	3	18	58	40	1,45:1
3	40	10	21	42	35	1,2:1
4	40	15	35	40	38	1,05:1
5	60	10	19	65	30	2,17:1

При использовании катализатора – фталоцианина железа (II) значительно возрастает выход соединений **21a**, **21b** – от 30 до 54% (Рисунок 2.1). При этом в зависимости от продолжительности окисления соотношение орто-/пара-аминофенолов меняется от 5,7:1 до 1:4,5 [120].

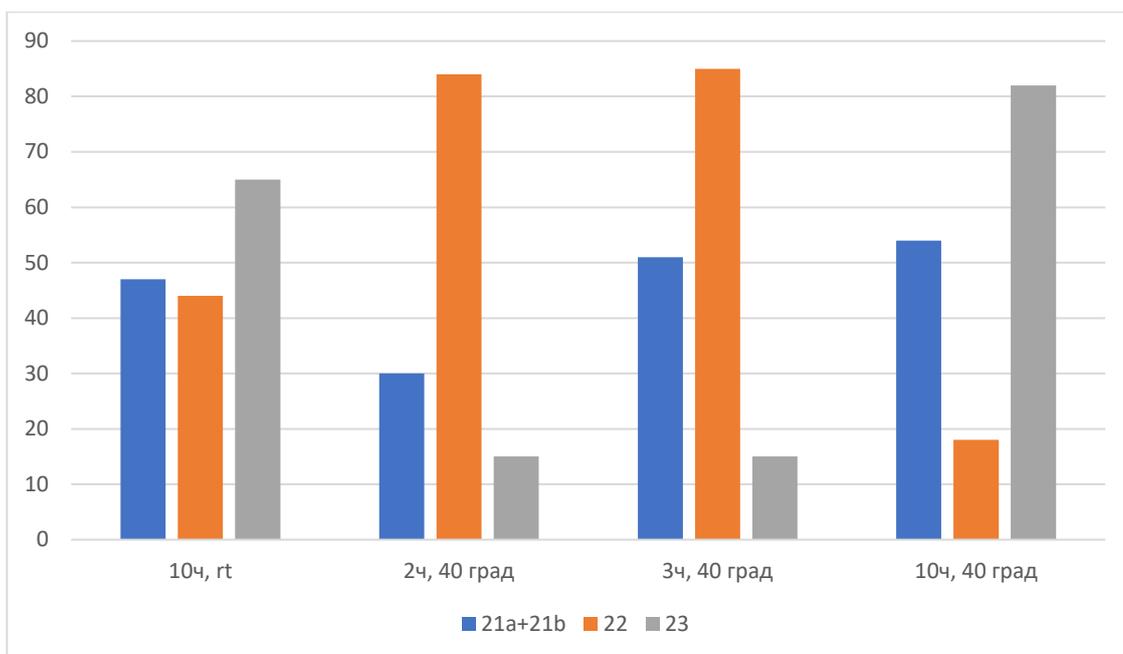


Рисунок 2.1 – – Влияние продолжительности окисления анилина (**20**) на выход и соотношение продуктов, катализатор – Фц Fe (II)

В процессе каталитического окисления с помощью фталоцианина кобальта выход аминофенилсульфата возрос до 81% (Рисунок 2.2). Соотношение продуктов **22** и **23** при этом меняется от 1,45:1 до 1:2. Однако, при использовании фталоцианинов различных металлов имеются различия в выходах орто- и пара-аминофенолов.

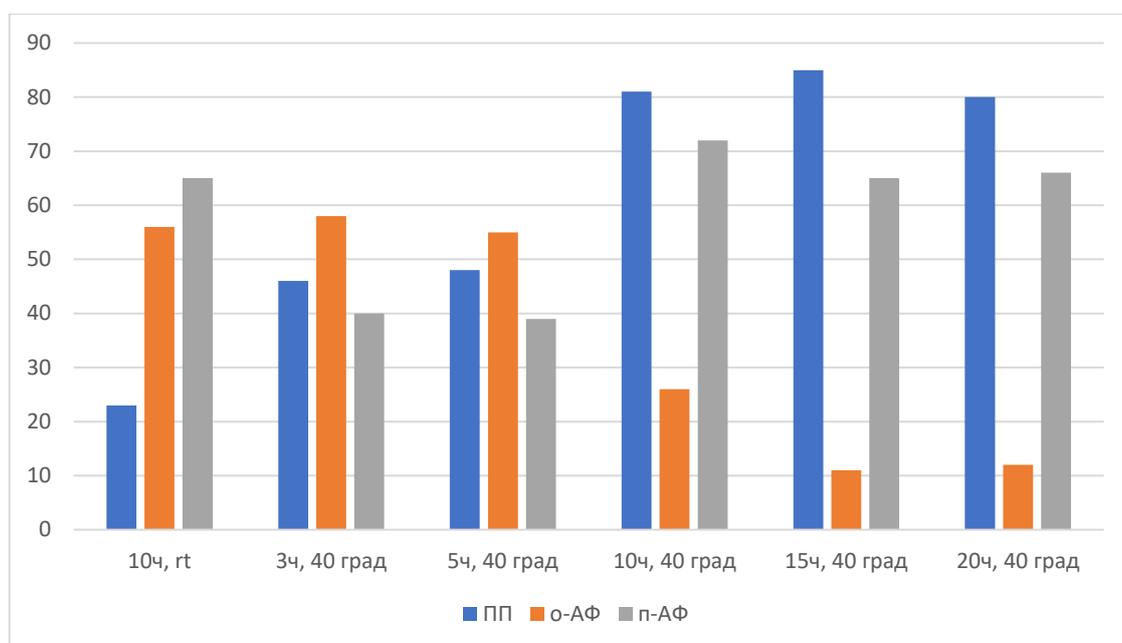


Рисунок 2.2 – Влияние продолжительности окисления анилина (**20**) на выход и соотношение продуктов, катализатор - ФцСо

Варьирование температурой и продолжительностью окисления показало, что при комнатной температуре выход промежуточного продукта составляет 47-51%, однако соотношение орто- и пара-продуктов примерно одинаковое 1:1.4 (44%:65%). Иная ситуация складывается при повышении температуры реакции до 45-50 °С, реакция продолжительностью 2 ч дает выход промежуточного продукта 30%, однако соотношение орто- и пара-продуктов становится 5.6:1 (84%:15%). При увеличении времени реакции на 1 час выход промежуточного продукта возрастает до 51%, но соотношение продуктов гидролиза остается прежней - 5.7:1 (87%:15%). При продолжительности реакции 10 ч, картина кардинально меняется – при прежнем суммарном выходе аминофенилсульфата, соотношение орто- и пара-аминофенолов становится 1:4.5 (18%:82%). В таком изменении соотношений мы предположили перегруппировку сульфогруппы с орто-положения в пара-

Однако полного перехода в положение 4 нам добиться не удалось. Для выяснения путей образования орто-(**22**) и пара-(**23**)аминофенолов нами была реакция нагревания орто-аминофенилсульфата (**21a**) в щелочной среде при 45 °С в течение 10 ч с последующим гидролизом, при этом из реакционной массы

выделен лишь орто-аминофенол (**22**). При добавлении к орто-аминофенилсульфату анилина, через 10 ч нагревания из реакционной массы выделен лишь пара-аминофенол (**23**) и анилин (**20**). Вероятно, накопление пара-аминофенола происходит в результате атаки орто-промежуточным продуктом свободного анилина по пара-положению и параллельно образованию орто-аминофенола (**22**) в результате атаки персульфата аммония на анилин.

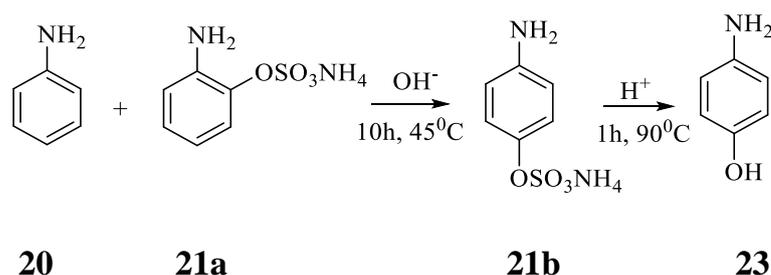


Схема 2.13 – Образование пара-аминофенола из орто-аминофенилсульфата при избытке анилина в реакционной массе

Сам орто-аминофенилсульфат (**21a**) в тех же условиях (реакция в щелочной среде при температуре 45 °С в течение 10 ч без анилина) (Схема 2.14) после гидролиза образует лишь орто-аминофенол (**22**). Данная реакция доказывает, что орто-промежуточный продукт **21a** атакует свободный анилин (**20**), направляя сульфогруппу в положение 4 ароматического ядра, реакция окисления проходит до тех пор, пока в реакционной массе присутствует соединение **20**.

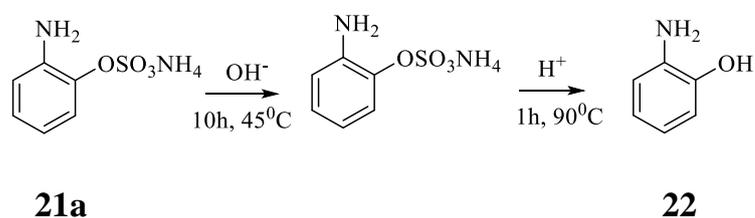


Схема 2.14 – Образование орто-аминофенола из орто-аминофенилсульфата при отсутствии анилина в реакционной массе

Исходя из результатов экспериментов, мы предположили, что накопление пара-аминофенола в реакционной массе возможно двумя путями

– прямой атаке пероксидисульфата по пара-положению и в результате атаки орто-аминофенилсульфатом свободного анилина по пара-положению и параллельно образованию орто-аминофенола (**22**) в результате атаки персульфата аммония на анилин.

При проведении каталитической реакции окисления анилина большое влияние на выходы промежуточного продукта, орто- и пара-аминофенолов оказывает продолжительность реакции. Так, при проведении 2-часовой реакции выход аминофенилсульфата (**21**) достигает лишь 46%, в реакционной массе наблюдается больше 50% исходного анилина, выход соединения **22** достигает 37%, имеются лишь следы вещества **23** (Таблица 2.21). При увеличении времени реакции окисления до 4 часов также обнаруживается исходное соединение **20**, выход промежуточного продукта **21** не изменяется, однако соотношение выходов орто-(**22**) и пара(**23**)-аминофенолов становится 1,2:1. При дальнейшем увеличении реакции до 10 часов существенно увеличивается выход промежуточного аминофенилсульфата до 80-82%, после гидролиза значительно преобладает пара-аминофенол, соотношение **22** и **23** становится 1:7. Данная картина повторяется при использовании фталоцианинов различных металлов (Таблица 2.22). Наиболее активным оказался фталоцианин кобальта, при добавлении его в реакционную массу в количестве 0,02 мас.% выход промежуточного аминофенилсульфата (**21**) достигал 81-85% при продолжительности реакции 10-15 ч, наименее активным оказался фталоцианин цинка, при его использовании выход промежуточного продукта и аминофенолов не превышал 50% [121].

Таблица 2.21 – Зависимость выхода аминофенилсульфата (**21a**, **21b**), орто(**22**)– и пара(**23**)-аминофенолов (мольное соотношение анилин:NaOH:ПСА 1:4,1:2, 0,02 мас.% Фц Со, температура 45 °С) от времени реакции

№ п/п	Время реакции, ч	Выход промежуточного продукта ( <b>21a+21b</b> ), %	Остаток анилина ( <b>20</b> ), %	Выход орто-аминофенола ( <b>22</b> ), %	Выход пара-аминофенола ( <b>23</b> ), %
1	2	45	59	28	5
2	4	49	55	27	24
3	6	51	47	21	30
4	8	70	26	12	60
5	10	91	8	2	88

Таблица 2.22 – Зависимость выхода орто- и пара-аминофенолов от времени, температуры окисления и катализатора (мольное соотношение анилин:NaOH:ПСА 1:4,1:2)

№ п/п	Катализатор	Количество катализатора, мас.%	Температура, °С	Время, ч	Выход АФС, %	Выход, %	
						о-АФ	п-АФ
1	Фц Fe(II)	0,01	40	3	45	37,5	7,5
2		-"-	-"-	10	52	9,5	42,5
3		-"-	-"-	15	52	8	44
4		0,02	-"-	3	51	43	8
5		-"-	-"-	10	55	10	45
6		-"-	-"-	15	54	11	43
7		0,03	-"-	3	50	42	8
8		-"-	-"-	10	54	10	44
9		-"-	-"-	15	52	9	43

Продолжение таблицы 2.22

10		0,02	60	3	45	34	11
11		-"-	-"-	10	53	9	44
12		-"-	-"-	15	51	9	42
13	Фц Zn	0,02	40	3	44	37	7
14		-"-	-"-	10	49	7	41
15		-"-	-"-	15	50	5	45
16	Фц Mn	-"-	-"-	3	47	39	8
17		-"-	-"-	10	51	10	41
18	Фц Ni	-"-	-"-	3	50	41	9
19		-"-	-"-	10	53	11	42
20		-"-	-"-	15	52	10	42
21	Фц Fe(III)	-"-	-"-	3	52	43	9
22		-"-	-"-	10	54	10	44
23	Фц Co	-"-	-"-	3	46	27	19
24		-"-	-"-	5	48	28	20
25		-"-	-"-	10	81	21	60
26		-"-	-"-	15	85	13	72

Реакция персульфата аммония с анилином в щелочной среде происходит по механизму электрофильного замещения. Мы предполагаем, что в присутствии металлофталоцианинов возможно образование электрофильных частиц **A** и **B** (Схема 2.15). Частица **B** может образоваться при взаимодействии катализатора ФцMe с ионом  $SO_5^{2-}$ , выделяющимся при нерадикальном распаде пероксидисульфат-иона в сильнощелочной среде, которые с молекулой анилина образуют вначале  $\pi$ -комплекс, из которого затем образуются  $\sigma$ -комплексы **C** и **D**. Аминогруппа в анилине как орто- и пара-ориентант способствует образованию орто- и пара-продуктов реакции [122].

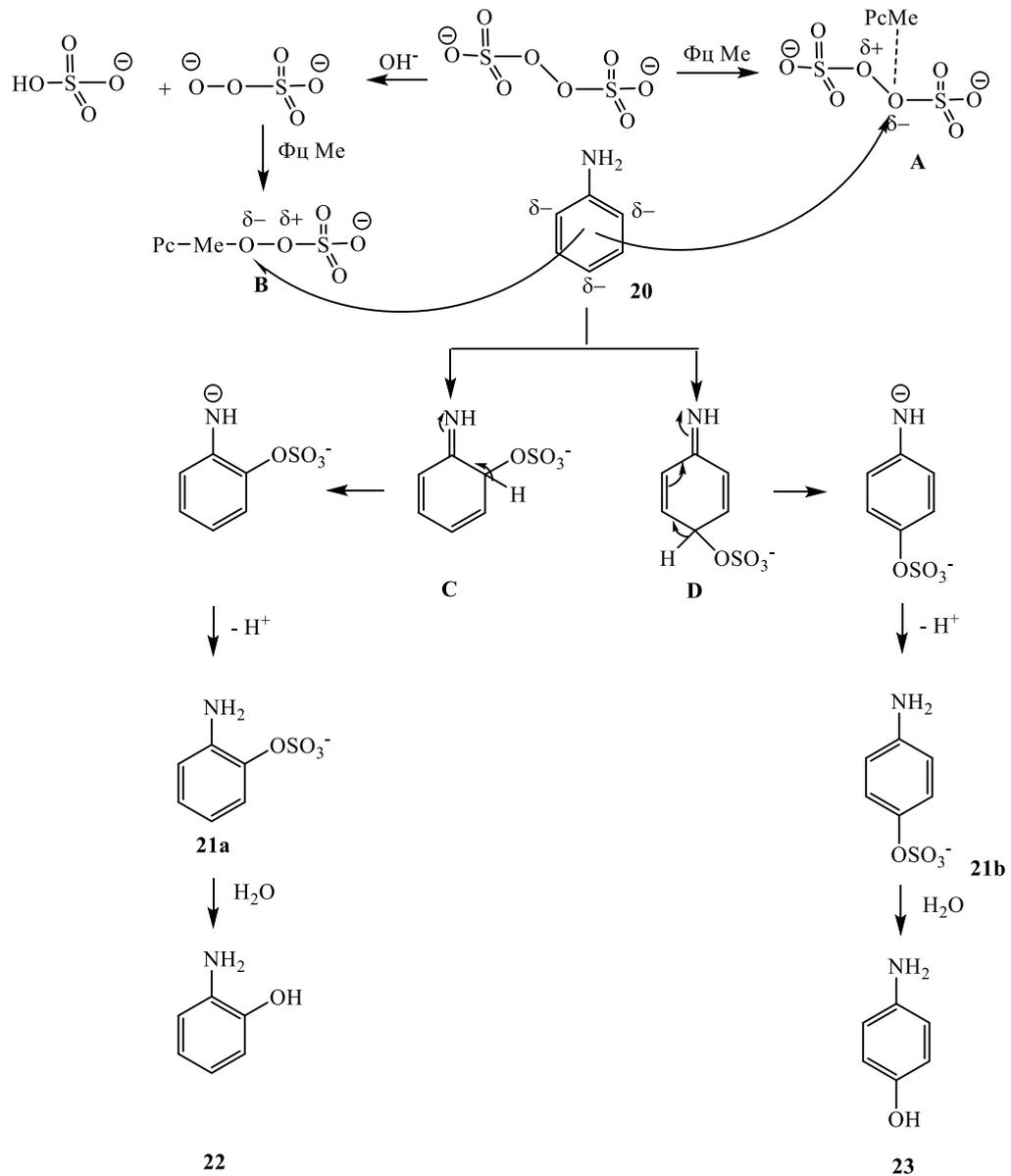


Схема 2.15 – Механизм каталитического варианта персульфатного окисления анилина

Следующим вариантом окисления анилина было окисление бинарной смесью персульфат аммония-пероксид водорода (Таблица 2.23). В данном случае получены максимальные выходы как промежуточного продукта, так и продуктов гидролиза. Также в начале реакции преимущественно образуется орто-аминофенилсульфат (**21a**), который, с течением времени реакции атакуя свободный анилин, расходуется, и спустя 10-12 ч в реакционной смеси после гидролиза наблюдается лишь пара-аминофенол (**23**).

Таблица 2.23 – Зависимость выхода орто- и пара-аминофенолов от продолжительности окисления, окислитель – персульфат аммония (молярное соотношение анилин:NaOH:ПСА:H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 1:4,1:1,5:2; температура 45 °С)

№ п/п	Время реакции, ч	Выход аминофенола, %	
		о-АФ	п-АФ
1	2	38	-
2	4	41	13
3	6	30	40
4	8	10	77
5	10	-	95
6	12	-	93

Варьируя количеством добавляемого пероксида водорода, выявлено, что для максимального выхода аминофенолов достаточно соотношения анилин:H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> = 1:2 (Таблица 2.24), дальнейшее увеличение количества пероксида водорода приводит к сильному окислению и понижению выхода целевых продуктов.

Таблица 2.24 – Зависимость выхода орто- и пара-аминофенолов от количества пероксида водорода, окислитель – персульфат аммония (молярное соотношение анилин:NaOH:ПСА 1:4,1:1,5; время – 10 ч), температура 45 °С

№ п/п	Соотношение анилин:H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , моль	Выход аминофенола, %	
		о-АФ	п-АФ
1	1:0	10	55
2	1:0,5	10	60
3	1:1	5	70
4	1:1,5	-	88
5	1:2	-	95
6	1:2,5	-	92

В отличие от окисления 6-метилурацила для анилина оптимальным оказалось прикапывание водного раствора персульфата аммония. (Таблица 2.25).

Таблица 2.25 – Зависимость выхода аминифенилсульфат от способа добавления персульфата аммония (мольное соотношение анилин:NaOH:ПСА = 1:4,1:1,5; 45 °С, 0,01 мас.% Фц Со, 3 ч)

№	Способ добавления персульфата аммония	Выход <b>21a+21b</b> , %	Выход орто-АФ ( <b>22</b> ), %	Выход пара-АФ ( <b>23</b> ), %
1	ПСА (р-р сразу)	32	20	7
2	ПСА (р-р порционно)	46	29	13
3	ПСА (порошок порционно)	17	10	4
4	ПСА (порошок сразу)	25	15	8

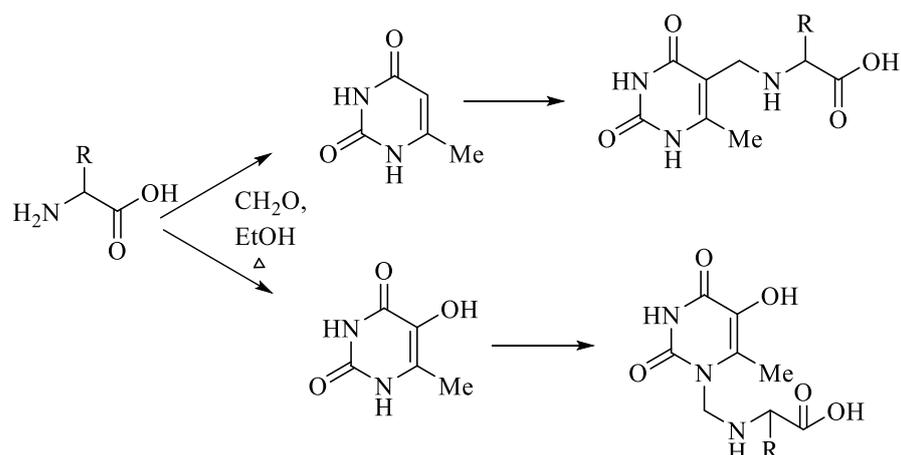
Таким образом, проведя модификацию реакции Бойленда-Симса и успешно применив ее при окислении анилина, впервые получены высокие выходы как промежуточного продукта (аминифенилсульфата) до 92%, так и целевых продуктов реакции, причем соотношение орто-и пара-аминофенолов варьируется в зависимости от продолжительности реакции. Впервые установлено, что орто-и пара-аминофенолы легко разделяются в силу их различной растворимости.

## 2.5 Синтез конъюгатов 5-гидрокси- и 5-амино-1,3,6-триметилурацила с N-защищенными аминокислотами

Из литературных данных известно, что урацилы обладают низкой реакционной способностью по отношению к электрофилам. Электронная плотность понижена в положениях 2,4,6, поэтому введение в пиримидиновое ядро электрофильных заместителей предпочтительно идет по 5 положению, повышая биологическую активность производных урацила. Ранее в лаборатории фармакофорных циклических систем Уфимского института химии была проведена работа по присоединению к молекуле 6-метилурацила аминокислотных фрагментов [48].

Объединение нескольких молекул, обладающих биологической активностью, способствует усилению полезных свойств веществ или возникновению нового вида активности. 6-Метилурацил, обладая иммуномодулирующей активностью, способствует регенерации поврежденных тканей, повышает сопротивляемость организмов к инфекциям, оказывает стимулирующее влияние на кроветворение, также оказывает противовоспалительное действие. L-аминокислоты представляют собой строительные макромолекулы белков, оказывая нейромедиаторное (Gly), липотропное (Met) действие на организм, участвуя в глюконеогенезе (Ala), связаны с инсулинорезистентностью (Val), поддерживают массу скелетных мышц, являясь в то же время источником энергии.

В связи с чем продолжена модификация молекул производных урацила введением фрагментов биологически активных веществ, в частности, аминокислот (Схема 2.16) [123].



R = H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>

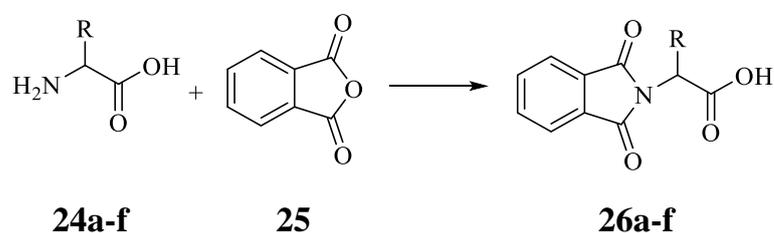
Схема 2.16 – Синтез гибридных молекул из аминокислот и производных урацила

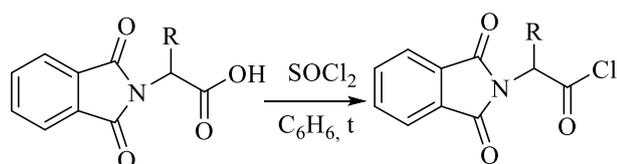
В продолжение исследований нами разработано несколько способов введения аминокислотных фрагментов в молекулу пиримидина.

Присоединение аминокислот к молекулам пиримидина проводили двумя методами: хлорангидридным и карбодиимидным, конденсацией производных урацила аминокислотами с различными защитными группами.

### 2.5.1 Конденсация хлорангидридов N-фталоилзащищенных аминокислот с 5-гидрокси, 5-амино-1,3,6-триметилурацилом

Синтез хлорангидридов N-фталоил-L-аминокислот **27 a-f** проводили по методике [124] (Схема 2.17):

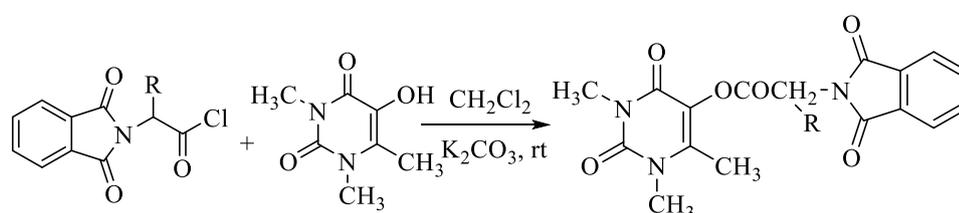


**26a-f****27a-f**

R=H(**a**), CH<sub>3</sub>(**b**), CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(**c**), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>(**d**), CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(**e**), CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(**f**)

Схема 2.17 – Синтез хлорангидридов L-аминокислот

Соединения **28 a-f** были получены конденсацией 5-гидрокси-1,3,6-триметилаурацила (**8**) хлорангидридами соответствующих N-фталимидзащищенных аминокислот **27 a-f** (Схема 2.18) [125], с выходами 48-98 %:

**27a-f****8****28****28a** 71%**28b** 98%**28c** 96%**28d** 48%**28e** 77%**28f** 86%

R=H(**a**), CH<sub>3</sub>(**b**), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>(**c**), CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(**d**), CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(**e**), CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(**f**)

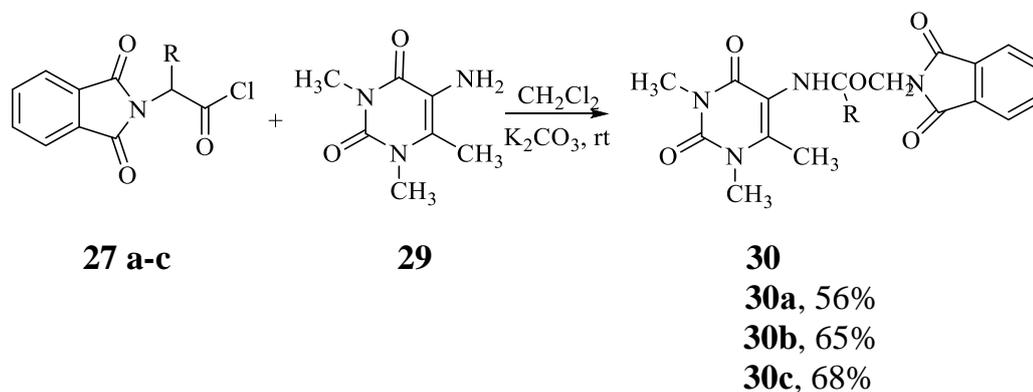
Схема 2.18 – Синтез конъюгатов 5-гидрокси-1,3,6-триметилаурацила с аминокислотами

Полученные соединения **28 a-f** представляют собой белые, бежевые или желтоватые кристаллические вещества, растворимые в хлороформе, этаноле.

Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена методом тонкослойной хроматографии, структуры синтезированных соединений доказаны на основании спектральных данных. Так, в спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединений, снятых в дейтерированном хлороформе, наблюдается появление сигналов протонов ароматического ядра фталильной группы в области 7,74 и 7,86 м.д., сигнала протона метиленовой группы в области 5,2

м.д. Исчезновение сигналов протона ОН-группы доказывает образование продуктов реакции.

В аналогичных условиях получены конъюгаты на основе 5-амино-1,3,6-триметилурацила (**29**) (Схема 2.19), выходы в этом случае не превышают 56-68% .



R=H (**a**), CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**b**); CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**c**)

Схема 2.19 – Синтез конъюгатов 5-амино-1,3,6-триметилурацила с аминокислотами

Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена методом тонкослойной хроматографии, структуры синтезированных соединений доказаны на основании спектральных данных.

В спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения **30a** наблюдаются сигналы протонов у C<sup>6</sup> в области 2.16 м.д. В области 7.7 м.д. и 7.82 м.д. появляются сигналы протонов ароматического ядра фталильной группы. Сигнал протона NH-группы смещается в область слабого поля до 8.38 м.д. Сигнал атома C<sup>5</sup> сдвигается в более сильное поле до 108.94 м.д.

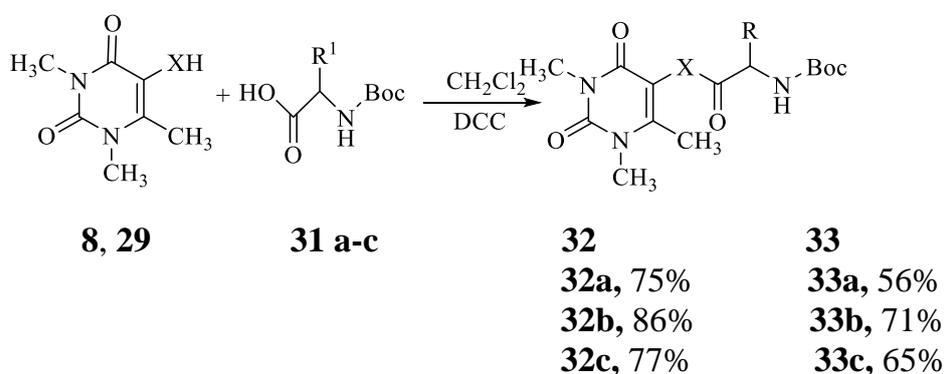
В спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения **30b** регистрируются сигналы протонов ароматического ядра фталильной группы в области 7.67 м.д. и 7.8 м.д. Сигналы протонов метиленовых групп находятся в области 1.3 м.д. и 2.35 м.д., синглетный сигнал протона NH-группы – в области 8.42 м.д.

В спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения **30c** прослеживаются сигналы протонов ароматического ядра фталильной группы в области 7.63 м.д. и 7.75 м.д. Сигнал

протонов метиленовой группы находится в области 4.46 м.д., синглетный сигнал протона NH-группы – в области 8.84 м.д.

### 2.5.2 Конденсация N-Вос-защищенных аминокислот с 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацилом

Синтез конъюгатов карбодиимидным способом проводили ацилированием 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила (**8**) и 5-амино-1,3,6-триметилурацила (**29**) с N-Вос-защищенными аминокислотами (**31 а-с**) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в присутствии DCC (Схема 2.20):



X=O (**8, 32**), NH (**29, 33**)  
R=H(**a**),  $\text{CH}_3$  (**b**),  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ (**c**).

Схема 2.20 – Присоединение N-Вос-аминокислот к производным 1,3,6-триметилурацила

Чистота и строение полученных соединений **32, 33a-с** подтверждаются на основании данных спектральных характеристик. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  всех соединений прослеживается появление сигналов протонов метильной группы N-Вос-защиты аминокислотных остатков в области 1.43 м.д., сигнала протона метиленовой группы в области 4.08 м.д.

### 2.5.3 Конденсация N-Вос-защищенных аминокислот с N<sup>3</sup>-(2-гидроксиэтил)-6-метилурацилом

Как известно, биологически активные урацилы в подавляющем большинстве представляют собой моно- или ди-замещенные производные по положениям N<sup>1</sup>, N<sup>3</sup>. Алкилирование урацилов чаще всего приводит к образованию смеси продуктов, причем имеется зависимость направления N-

моноалкилирования от присутствия заместителя в положении С<sup>6</sup> молекулы урацила [126].

В результате реакции 6-метилурацила (**1**) с этиленхлоргидрином происходит образование N<sup>3</sup>-(2-гидроксиэтил)-6-метилурацила (**35a**) и N<sup>1</sup>-(2-гидроксиэтил)-6-метилурацила (**35b**), соотношение которых после выделения составило 6:1 (Схема 2.21). Установлено, что реакционная смесь содержит также непрореагировавший исходный 6-метилурацил. Полученный **35a** является кристаллическим веществом, растворимым в воде и спирте.

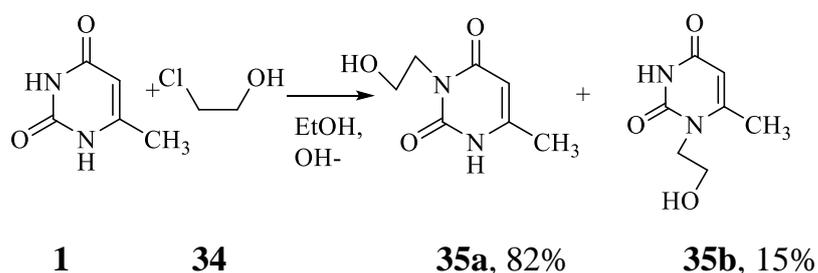
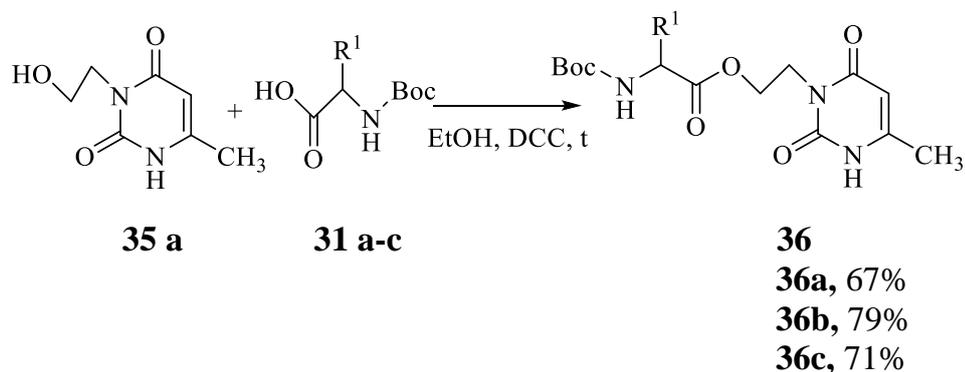


Схема 2.21 – Образование N<sup>1</sup>-, N<sup>3</sup>-(2-гидроксиэтил)-6-метилурацила

Направление замещения с помощью линкера в молекуле 6-метилурацила подтверждено также спектрами ЯМР <sup>1</sup>H. Так, если замещение прошло по положению N<sup>3</sup>, то сигнал протона свободного азота обозначается в области 8-9 м.д., в обратном протон проявляется в области 10-11 м.д.

На основе полученного соединения **35a** с N-Вос-защищенными аминокислотами **9a-c** также получены конъюгаты (Схема 2.22):

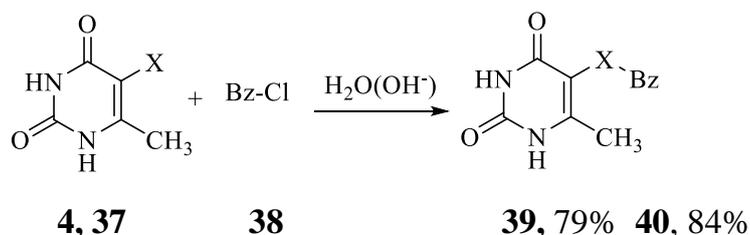


R=H(**a**), CH<sub>3</sub>(**b**), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>(**c**).

Схема 2.22 – Присоединение N-Вос-аминокислот к N<sup>3</sup>-(2-гидроксиэтил)-6-метилурацилу

## 2.6 Синтез моно-и диалкилированных C<sup>5</sup>-гидрокси, C<sup>5</sup>-аминобензоил-6-метилурацилов

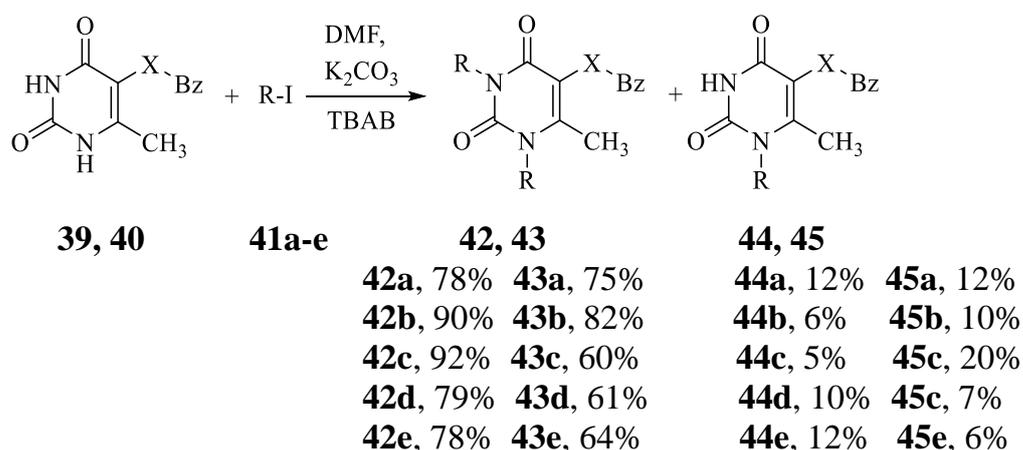
Для проведения реакции алкилирования 5-гидрокси(4)-, 5-амино-6-метилурацила (37) была проведена защита функциональных групп ХН в положении С<sup>5</sup> по известной ранее схеме (Схема 2.23) [127].



ХН = ОН (4, 39), NH<sub>2</sub> (37, 40)

Схема 2.23 – Защита ОН-, NH<sub>2</sub>-групп производных 6-метилурацила

Далее проводили реакцию алкилирования полученных соединений **39**, **40** с разным количеством алкилирующих агентов **41 а-е** в присутствии катализатора (Схема 2.24). Установлено, что в разных вариациях добавления алкилирующего агента образуется смесь ди-(**42**, **43**) и моноалкилированных (**44**, **45**) продуктов:



ХН=NH<sub>2</sub> (**40**, **42**, **44**), ОН (**39**, **43**, **45**)

R=Me (**a**), Et (**b**), Pr (**c**), Bu (**d**), Pe (**e**)

Схема 2.24 – Алкилирование 5-гидрокси, 5-аминобензоил-6-метилурацила

Установлено, что максимальные выходы N<sup>1</sup>, N<sup>3</sup>-диалкил-5-амино(**44a-e**)-,5-гидрокси(**45a-e**)бензоилурацилов получены при взаимодействии

соединений **39**, **40** с 2-х кратным избытком алкилгалогенидов **41a-e** (Таблица 2.26). Используя различную растворимость полученных ди- и моно-аликлированных производных урацила, разделение смеси происходит на стадии обработки реакционной массы.

На примере алкилирования 5-амино(**амBzY**)-(40), 5-гидрокси(**оксиBzY**)-(39)бензоил-6-метилурацила йодистым этилом (EtI) (**41b**) проведена оптимизация условий реакции (Таблица 2.26).

Таблица 2.26 – Зависимость выхода ди- и моно-этилированных 5-амино(**42b**, **44b**)-, 5-гидроксибензоил(**43b**, **45b**)-6-метилурацила от соотношения исходных реагентов, время реакции 6 ч, 80 °С, растворитель DMF

№п/п	Соотношение AmBzY:EtI, моль	Выход, %		Соотношение ОксиBzY:EtI, моль	Выход, %	
		моно-	ди-		моно-	ди-
1	1:1	12	72	1:1	38	62
2	1:2	10	90	1:2	25	75
3	1:3	15	85	1:3	31	69
4	1:5	58	42	1:5	45	55
5	1:7	39	61	1:7	40	60

Установлено, что при добавлении 5 экв алкилгалогенида образуется смесь моно- и ди-изомеров в соотношении ~1:1, при увеличении или уменьшении количества вносимого алкилирующего агента продукт бис-алкилирования преобладает.

## 2.7 Первичный скрининг соединений методом молекулярного докинга

Известно, что противовоспалительное действие органических соединений может быть реализовано в живых системах по нескольким механизмам: ингибирование фосфолипазы A<sub>2</sub>, только циклооксигеназы- 2, но чаще сразу обеих изоформ простагландинсинтетазы, 5-липоксигеназы,

лейкотриен А<sub>4</sub>-гидролазы и т.д. [128-135]. При разработке нестероидных противовоспалительных лекарственных препаратов (НПВП) нового поколения актуальной проблемой является исследование селективности их действия в отношении изоформ ЦОГ.

ЦОГ представляет собой гемсодержащий фермент, который катализирует реакцию биосинтеза простагландинов и тромбоксанов из арахидоновой кислоты [136-144]. Фермент имеет две формы: циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), которые гомологичны друг другу на 60%. Известно, что ЦОГ-1 является конститутивным ферментом, который присутствует в тканях практически повсеместно. В крови ЦОГ-1 обеспечивает переход арахидоновой кислоты в тромбоксан. Ингибирование каталитической активности ЦОГ-1 при приеме неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов приводит к повреждению стенки желудка и развитию язв. ЦОГ-2 присутствует в мозге и корковом слое почек.

Современным и более эффективным методом решения научных и практических задач поиска новых эффективных потенциальных лекарств среди разных классов гетероциклических соединений является привлечение методов виртуального скрининга, которые базируются на изучении стерической комплементарности органических соединений с активными центрами ферментов и рецепторов. Эти методы позволяют уже на начальных стадиях создания потенциальных лекарственных соединений предсказывать их биологическую активность и, следовательно, отбирать соединения-хиты для дальнейших доклинических и клинических испытаний.

Исследование структурных формул синтезированных нами соединений показал, что молекулы содержат фармакофорные группы, которые содержат и нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты (НПВП), что натолкнуло нас на мысль о выявлении противовоспалительной активности синтезированных соединений.

Молекулярный докинг структур новых синтезированных производных

урацила в активные центры изоформ ЦОГ проводили с помощью программ AutoDock 4.2. За центр бокса принимали положение естественного субстрата данных ферментов – арахидоновой кислоты и структур референсных ингибиторов изоформ ЦОГ, представляющих собой активные компоненты нестероидных противовоспалительных лекарственных препаратов (НПВП) «Целекоксиб», «Флурбипрофен», «Диклофенак», соединения-лидера с кодом SC-558. Оценку эффективности связывания лигандов с белками проводили по полуэмпирической оценочной функции, заложенной в программе AutoDock 4.2 при наложении силового поля AMBER [145]. Результаты исследований приведены в табл. 2.27, 2.28:

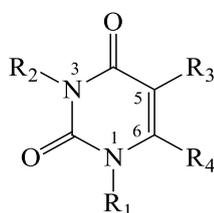


Таблица 2.27 – Производные пиримидина, модифицированные по положениям N<sup>1</sup>, N<sup>3</sup>, C<sup>5</sup> и C<sup>6</sup>

Шифр соединения	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
1	H	CH <sub>3</sub>	OH	CH <sub>3</sub>
2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	CH <sub>3</sub>
3	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
4	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> - <i>i</i>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> - <i>i</i>	H	CH <sub>3</sub>
5	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> - <i>i</i>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> - <i>i</i>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> - <i>i</i>	CH <sub>3</sub>
6	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> - <i>i</i>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> - <i>i</i>	OH	CH <sub>3</sub>
7	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> - <i>i</i>	H	CH <sub>3</sub>
8	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>
9	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>
10	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SOC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> - <i>i</i>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SOC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> - <i>i</i>	H	CH <sub>3</sub>
11	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SOC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> - <i>i</i>	H	CH <sub>3</sub>

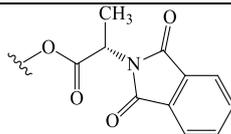
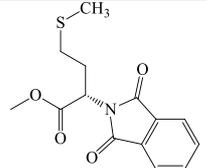
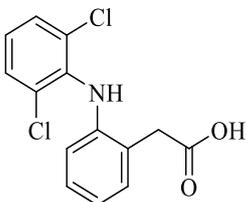
12	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SOC}_4\text{H}_9-$ <i>i</i>	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SOC}_4\text{H}_9-$ <i>i</i>	ОН	$\text{CH}_3$
13	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SOC}_4\text{H}_9-$ <i>i</i>	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SOC}_4\text{H}_9-$ <i>i</i>	$-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SOC}_4\text{H}_9-$ <i>i</i>	$\text{CH}_3$
14	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SOC}_4\text{H}_9$	$\text{CH}_3$	$-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SOC}_4\text{H}_9$	Н
15	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	$-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SOC}_4\text{H}_9$	Н
16	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$		$\text{CH}_3$
17	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$		$\text{CH}_3$

Таблица 2.28 – Энергия и константа связывания потенциальных ингибиторов циклооксигеназы и референтного препарата – диклофенака – в активный центр молекулы 1РХХ

Структура соединения	Свободная энергия связывания, ккал/моль	Константа ингибирования, $K_{ih}$ , мкмоль/л	Число в кластере, всего 20 решений
Диклофенак 	-7,46	3,39	8
28a	-8,65	0,46	8
28b	-9,08	0,22	4
28c	-8,92	0,29	11
28d	-7,32	4,29	2
28e	-5,94	44,51	11

Анализ данных показал, что из 17 протестированных соединений только лиганды с кодами **28b**, **28c**, содержащие в качестве заместителей в положении R<sub>3</sub> достаточно объемный полярный 2-замещенный изоиндолин-1,3-дионовый фрагмент, характеризуются достаточно высокими численными значениями свободных энергий связывания с активными центрами изоформ ЦОГ, сопоставимыми с аналогичными характеристиками для референсных ингибиторов данных ферментов: ДВ НПВП «Диклофенак», «Флурбипрофен», «Целекоксиб». Программа AutoDock 4.2 присваивает достаточно высокие численные значения оценочных функций этим соединениям благодаря тому, что они способны к образованию водородных связей, а также участию в образовании полярных и T-стекинговым взаимодействиям с активными центрами изоформ ЦОГ. В частности, положение соединений **28b** и **28c** в активном центре ЦОГ-1 и ЦОГ-2 стабилизируют водородные связи и полярные взаимодействия с Tyr355, Ser530, Met 522a также T-стекинговые взаимодействия с His90, Tyr355, Trp387, Phe518. На основании этих данных можно предположить, что структуры моделируемых соединений **28b**, **28c** способны в циклооксигеназном пуле изоформ ЦОГ замещать арахидоновую кислоту. Установлено, что вследствие достаточно высокого структурного сходства они позиционируются в активных центрах данных ферментов в том же кластере, что и структуры ДВ НПВП «Целекоксиб» и соединения-лидера с кодом SC-558. Кроме того, анализ данных позволяет заключить, что оба соединения-хита будут преимущественно ингибировать каталитическую активность ЦОГ-2, и, следовательно, не исключено, что в доклинических испытаниях они могут обнаружить наряду с противовоспалительным выраженным кардиотоксический эффект. Остальные лиганды, содержащие ациклические сера- и кислородсодержащие заместители в положениях R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, вследствие того, что образуют меньшее число водородных связей (преимущественно с Arg 120, Met 522 и Val 523), по сравнению с соединениями **28b**, **28c**, характеризуются низкими значениями оценочной функции [146]. Следует ожидать, что в условиях *in vivo* они могут не

обнаружить противовоспалительного действия и по этой причине в дальнейшем не рассматривались.

### 2.7.1 Оценка изоэнзим-специфического ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2

Метод определения изоэнзим-специфического ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2 с помощью набора «COX Fluorescent Inhibitor Screening Assay Kit» основан на реакции превращения арахидоновой кислоты в нестабильный простагландин G2 (PGG2). Образовавшийся PGG2 реагирует с флюоресцентным субстратом (ADHP), превращая последний в резорурфин. Резорурфин обладает высокой флюоресцентной активностью, которая детектируется при 535-590 nm [146].

Валидация набора «COX Fluorescent Inhibitor Screening Assay Kit» проводилась с помощью ингибиторов ЦОГ-1 (SC-560) и ЦОГ-2 (DuP-697), поставляемых в наборе. При концентрации, равной IC<sub>50</sub>, данные вещества показали ~50% ингибирования ферментов:

SC-560 (кат.№ 760159- ингибитор COX-1, IC<sub>50</sub>=5 нМ) - % ингибирования = 54.38±0.62

DuP-697 (кат.№ 760158-ингибитор COX-2, IC<sub>50</sub>=25 нМ) - % ингибирования = 57.38±8.23. Процент ингибирования ферментов при инкубации с соединениями **28b** и **28c** рассчитывали по формуле:

$$\% \text{ ингибирования} = ((\text{Initial activity} - \text{Inhibitor wells}) / \text{Initial activity}) \times 100.$$

Группа контроля – 0 мкМ соединения (соответствует 100% Initial activity). Селективность в отношении ЦОГ-2 или ЦОГ-1 рассчитывали по соотношению данных изоформ. Эффекты изучаемых соединений на активность ЦОГ-1/2 проводили в 3-х независимых экспериментах. Среднее арифметическое по общей выборке данных и стандартную ошибку среднего (SEM) находили с помощью модуля описательной статистики в программе Statistica 6.1 (StatSoft. Inc.). Расчет IC<sub>50</sub> активности ферментов проводили с помощью модуля нелинейной регрессии с использованием логарифма

концентраций и нормализованных значений процента ингибирования ("log(inhibitor) vs. response") в программе GraphPad Prism (GraphPad Software Inc., версия 10).

### 2.7.2 Изучение противовоспалительной активности соединений *in vivo*

Исследования на выявление противовоспалительной активности полученных соединений **28b**, **28c** проводили на моделях воспаления, вызванных формалином, каррагинаном, лидокаином и яичным белком [146]. Результаты биологических исследований приведены в таблицах 2.29-2.32.

Таблица 2.29 – Противовоспалительная активность конъюгатов **28b**, **28c** на каррагинановой модели воспаления

№ п/п	Название соединений	Доза, мг/кг	Количество животных	% увеличения отека лапок	% угнетения воспаления
1	<b>28b</b>	50	6	37.90±3.2	29.02
2	<b>28c</b>	50	6	38.50±5.0	27.9
3	Ортофен	8	6	36.80±1.16	31.08
4	Контроль	-	6	53.40±4.48	-

Таблица 2.30 – Противовоспалительная активность конъюгатов **28b**, **28c** на лидокаиновой модели воспаления

№ п/п	Название соединений	Доза, мг/кг	Количество животных	% увеличения отека лапок	% угнетения воспаления
1	<b>28b</b>	50	6	36.9±3.4	32.29
2	<b>28c</b>	50	6	38.2±1.8	29.9
3	Ортофен	8	6	38.1±1.5	30.09
4	Контроль	-	6	54.5±5.0	-

Таблица 2.31 – Противовоспалительная активность конъюгатов **28b**, **28c** на белковой модели воспаления

№ п/п	Название соединений	Доза, мг/кг	Количество животных	% увеличения отека лапок	% угнетения воспаления
1	<b>28b</b>	50	6	43.4±2.1	36.3
2	<b>28c</b>	50	6	44.2±4.1	35.1
3	Ортофен	8	6	40.2±4.0	41.0
4	Контроль	-	6	68.2±5.7	-

Таблица 2.32 – Противовоспалительная активность конъюгатов **28b**, **28c** на формалиновой модели воспаления

№ п/п	Название соединений	Доза, мг/кг	Количество животных	% увеличения отека лапок	% угнетения воспаления
1	<b>28b</b>	50	6	37.2±2.0	35.0
2	<b>28c</b>	50	6	38.6±3.5	32.6
3	Ортофен	8	6	33.3±2.7	42.0
4	Контроль	-	6	57.3±3.5	-

### 2.7.3 Исследование гепатопротекторной активности<sup>1</sup>

Также были проведены исследования новых производных урацила в отношении гепатопротекторной активности на клеточном уровне, исследования проводились на клетках гепатоцитов мышей, затравленных тетрахлорметаном (Таблица 2.33).

<sup>1</sup> Исследования проводились в «Уфимском научно-исследовательском институте медицины труда и экологии человека» под руководством к.б.н. Каримова Д.О.

Таблица 2.33 – Гепатопротекторная активность соединений

Выживаемость клеток, %							
Соединение Группы	28a	28f	28e	42a	42b	43a	43c
400 мМ без ТХМ	66,21	78,32	59,82	74,84	90,49	59,82	78,74
ТХМ+12,5 мМ	84,32	72,93	55,26	65,31	40,71	55,26	52,80
ТХМ+25 мМ	72,63	74,14	44,78	47,95	74,42	44,78	62,67
ТХМ+50 мМ	67,51	64,31	53,72	44,71	56,82	53,72	68,21
ТХМ+100 мМ	62,70	71,12	50,00	45,86	70,65	50,00	52,49
ТХМ+200 мМ	56,36	52,79	30,85	37,44	31,71	30,85	77,93
ТХМ+400 мМ	45,57	42,93	34,81	34,72	38,52	34,81	51,67
ТХМ+800 мМ	17,34	13,48	8,89	-0,33	0,14	8,89	2,10
ТХМ	71,12	59,97	59,97	33,26	31,61	59,97	33,26

Жизнеспособность клеток в отрицательной контрольной группе клеток, не подвергавшихся токсическому воздействию, составила  $100.00 \pm 3.19\%$ . В группе положительного контроля (клетки, после обработки 100 мМ тетрахлорметаном) в среднем оставалось  $33.02 \pm 5.88\%$  жизнеспособных

клеток. В результате определения жизнеспособности клеток после обработки по отдельности каждым из пяти соединений **42a**, **42b** и **43a**, **43c** в концентрации 400 мкМ не выявлено статистически значимых различий между группами клеток, инкубированными с испытываемыми соединениями (48 ч), и группой отрицательного контроля ( $p > 0.05$ ). Высокая токсичность при одновременной обработке соединениями **28a**, **28e**, **28f**, **42a**, **42c**, **43a**, **43c** в концентрации 800 мкМ и тетрахлорметаном представляет научный интерес и может быть обусловлена избыточной индукцией.

## **2.8 Подбор методов для первичного скрининга на антиоксидантную активность**

Активные формы кислорода инициируют процессы пероксидного окисления липидов (ПОЛ), приводят к повреждению биологических мембран, накоплению токсичных продуктов ПОЛ и снижают естественную антиоксидантную и иммунную защиту организма, что ведёт к развитию атеросклероза, иммунодефицитных состояний, токсических гепатитов и т.д. [147-149]. Соединения, обладающие свойством соединять неспаренные электроны частицы с образованием мало активных или не обладающих активностью радикалов, называют антиоксидантами. Антиоксиданты играют значимую роль в регуляции свободно-радикальных переходов в организме, существенно влияют на его состояние, поэтому данные соединения и исследование биологических свойств соединений в последнее время получили широкое распространение. Обладающими большим количеством антиоксидантов считаются растительные объекты [150-152].

### **2.8.1 Методы определения антиоксидантной активности**

Оксидант/антиоксидантный баланс организма определяют окислительно-восстановительные реакции, поэтому общие принципы определения интегральной антиоксидантной активности базируются именно на окислительно-восстановительных реакциях и могут быть реализованы разными способами: химическими и физико-химическими.

На практике выбор антиоксиданта зависит от его назначения, физической, химической и биологической природы. Вследствие сложности свободно-радикальных процессов эффективность действия того или иного антиоксиданта трудно прогнозировать. С этой целью требуется постановка экспериментальных исследований и статистическая обработка полученных результатов.

Многие производные урацила обладают антиоксидантными свойствами, в связи с чем остро стоит задача определения экспресс метода, который мог бы предварительно провести исследования и выделить наиболее активные соединения урацила, с последующим подтверждением на лабораторных животных.

### 2.8.2 Метод ингибирования свободных радикалов

Одним из способов анализа указанного вида активности является колориметрия свободных радикалов, обоснованная на реакции 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразила (ДФПГ) ( $C_{18}H_{12}N_5O_6$ ,  $M = 394,33$ ). Создателем данного метода выявления антирадикальной активности веществ является М. С. Блойс (1958 г.) Он установил, что растворы данного радикала в этаноле имеют стабильную темно-фиолетовую окраску [153].

2,2'-Дифенилпикрилгидразил (**46**) являясь свободным радикалом, обладает устойчивостью в различных средах и в разном интервале температур, что объясняется большой делокализацией свободного электрона по всей молекуле и пространственным экранированием атомов, несущих наибольшую спиновую плотность, а также отсутствием протонов в тех положениях, где может происходить изомеризация или диспропорционирование. Кроме того, делокализация является причиной устойчивого окрашивания водно-спиртовых сред ( $\lambda_{\text{макс}} = 520$  нм). При взаимодействии с веществом (Схема 2.26), отдающим протон, происходит восстановление 2,2'-дифенилпикрилгидразила с образованием соединения **47**, после чего раствор приобретает светло-желтое окрашивание:

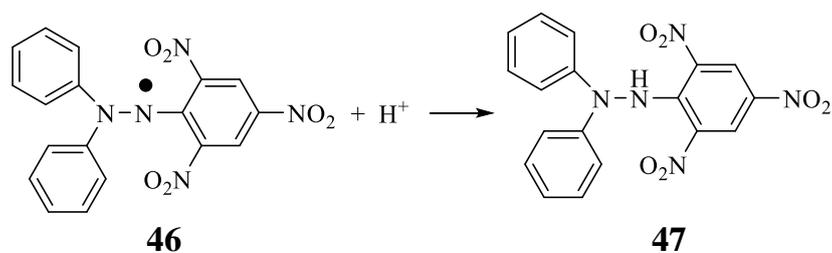


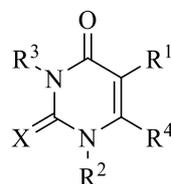
Схема 2.26 – Взаимодействие радикалаДФПГ с антиоксидантом

Известно, что урацил и его производные (6-метилурацил и др.) обладают широким спектром биологической активности, в частности антиоксидантной активностью (далее АОА).

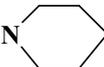
### 2.8.3 Определение антиоксидантной активности производных урацила методомДФПГ

Антиоксидантную активность производных урацила ряда его производных и референтных препаратов (аскорбиновая кислота, L-цистеин, метионин, N-ацетил-L-цистеин) определяли по способности исследуемого соединения взаимодействовать со свободным радикаломДФПГ [153].

Результаты исследований приведены в табл. 2.34 и рис. 2.3 и 2.4.



$R^1=R^2=R^3=R^4=H$ ;  $X=O$  (**Y1**);  $R^1=R^2=R^3=H$ ;  $R^4=CH_3$ ;  $X=O$  (**Y2**);  $R^1=NH_2$ ;  $R^2=R^3=H$ ;  $R^4=CH_3$ ;  $X=O$  (**Y3**);  $R^1=NH_2$ ;  $R^2=R^3=R^4=CH_3$ ;  $X=O$  (**Y4**);  $R^1= F$ ;  $R^2=R^3=R^4=H$ ;  $X=O$  (**Y5**);  $R^1=OH$ ;  $R^4=CH_3$ ;  $R^2=R^3=H$ ;  $X=O$  (**Y6**);  $R^1=OH$ ;  $R^2=R^3=R^4=CH_3$ ;  $X=O$  (**Y7**);  $R^1=NO_2$ ;  $R^2=R^3=H$ ;  $R^4=CH_3$ ;  $X=O$  (**Y8**);  $R^1=Br$ ;  $R^2=R^3=H$ ;  $R^4=CH_3$ ;  $X=O$  (**Y9**);  $R^1=R^2=H$ ;  $R^3=R^4=CH_3$ ;  $X=O$  (**Y10**);  $R^1=R^2=R^3=H$ ;  $R^4=CH_3$ ;  $X=S$  (**Y11**);  $R^1=R^2=R^3=H$ ;  $R^4=NH_2$ ;  $X=O$  (**Y12**);  $R^1=N(CH_3)_2$ ;  $R^2=R^3=H$ ;  $R^4=CH_3$ ;  $X=O$  (**Y13**);  $R^1=NHCH_2CHCH_2$ ;  $R^2=R^3=R^4=H$ ;  $X=O$  (**Y14**);  $R^1=NCH_3$ ;  $R^2=R^3=H$ ;  $R^4= CH_3$ ;  $X=O$  (**Y15**);  $R^1=NHCH_2CH_3$ ;  $R^2=R^3=H$ ;  $R^4= CH_3$ ;  $X=O$  (**Y16**);

$R^1=$    $R^2=R^3=H$ ;  $R^4= CH_3$ ;  $X=O$  (**Y17**);

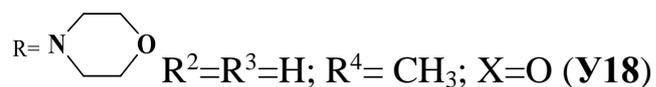


Таблица 2.34 – Измерение АОА производных урацила методом ДФПГ

№ п/п	Соединение	50мкг/мл		100мкг/мл	
		А	АОА, %	А	АОА, %
1	У1	0,226	9	0,280	12
		0,225		0,280	
		0,225		0,279	
2	У2	0,228	8	0,266	6
		0,228		0,266	
		0,227		0,266	
3	У3	0,073	70	0,065	73
		0,073		0,065	
		0,073		0,065	
4	У4	0,113	54	0,107	57
		0,113		0,107	
		0,113		0,106	
5	У5	0,228	8	0,277	11
		0,228		0,277	
		0,228		0,277	
6	У6	0,050	80	0,042	83
		0,050		0,042	
		0,050		0,042	
7	У7	0,100	60	0,076	69
		0,100		0,076	
		0,099		0,075	
8	У8	0,218	13	0,277	11
		0,218		0,277	
		0,218		0,277	
9	У9	0,245	1	0,244	2
		0,246		0,244	
		0,246		0,243	
10	У10	0,126	49	0,082	67
		0,126		0,082	
		0,126		0,082	
11	У11	0,065	73	0,059	76
		0,065		0,059	
		0,065		0,059	
12	У12	0,075	69	0,044	82
		0,075		0,044	
		0,075		0,044	

Продолжение таблицы 2.34

13	У13	0,116 0,116 0,116	53	0,121 0,121 0,121	51
14	У14	0,049 0,049 0,049	79	0,056 0,056 0,056	77
15	У15	0,083 0,083 0,082	67	0,073 0,073 0,073	71
16	У16	0,069 0,069 0,069	72	0,058 0,058 0,058	77
17	У17	0,072 0,071 0,071	71	0,168 0,168 0,168	33
18	У18	0,234 0,234 0,234	6	0,205 0,205 0,205	18
19	Аск. К-та	0,111 0,111 0,111	55	0,106 0,105 0,105	58
20	Л-цистеин	0,150 0,150 0,150	40	0,069 0,069 0,069	72
21	Метионин	0,247 0,247 0,247	0,40	0,254 0,253 0,253	2
22	Н-ацетил- L- цистеин	0,150 0,150 0,150	40	0,146 0,145 0,145	42
	контроль	0,249		0,249	

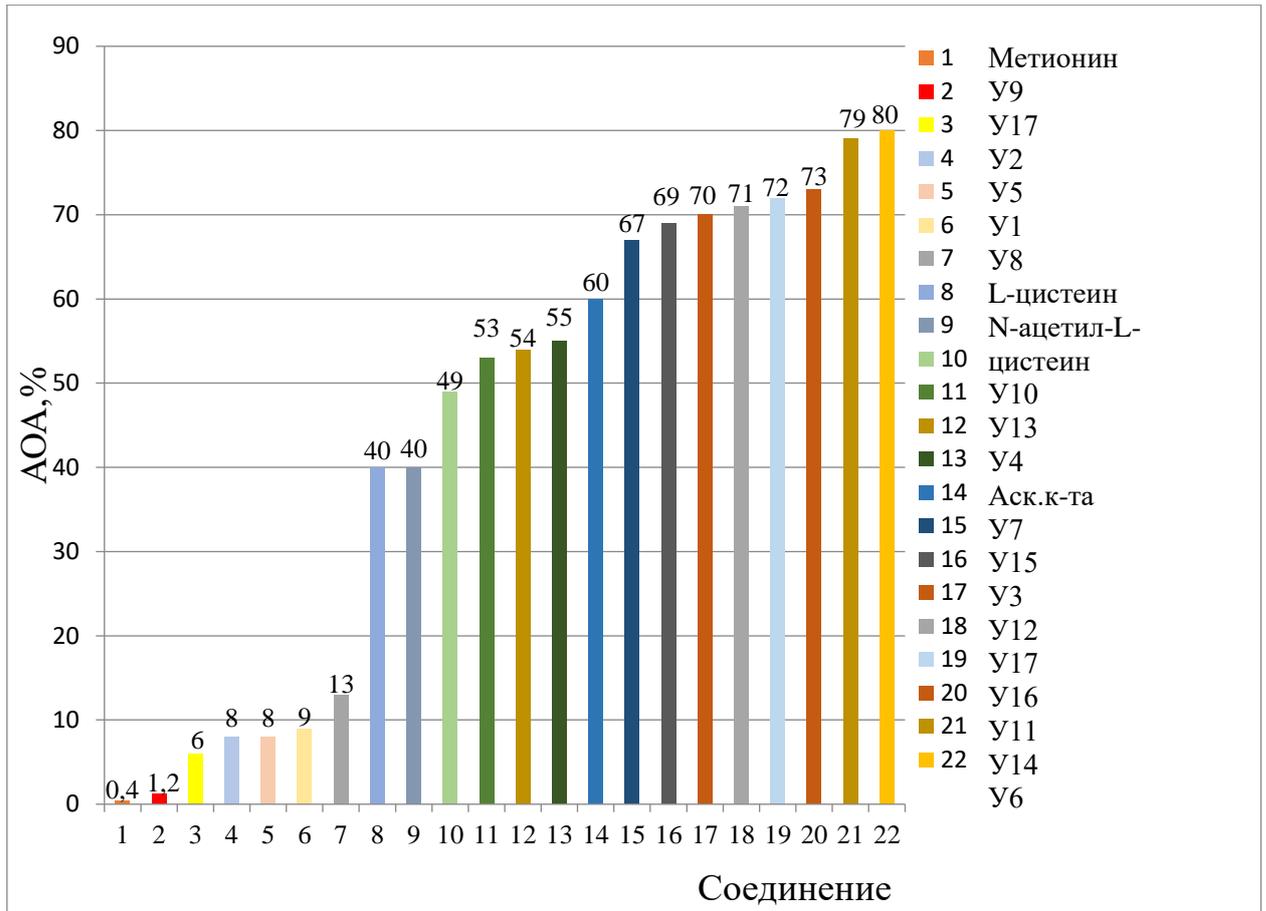


Рисунок 2.3 – Изменение АОА производных урацила от концентрации 50 мкг/мл.

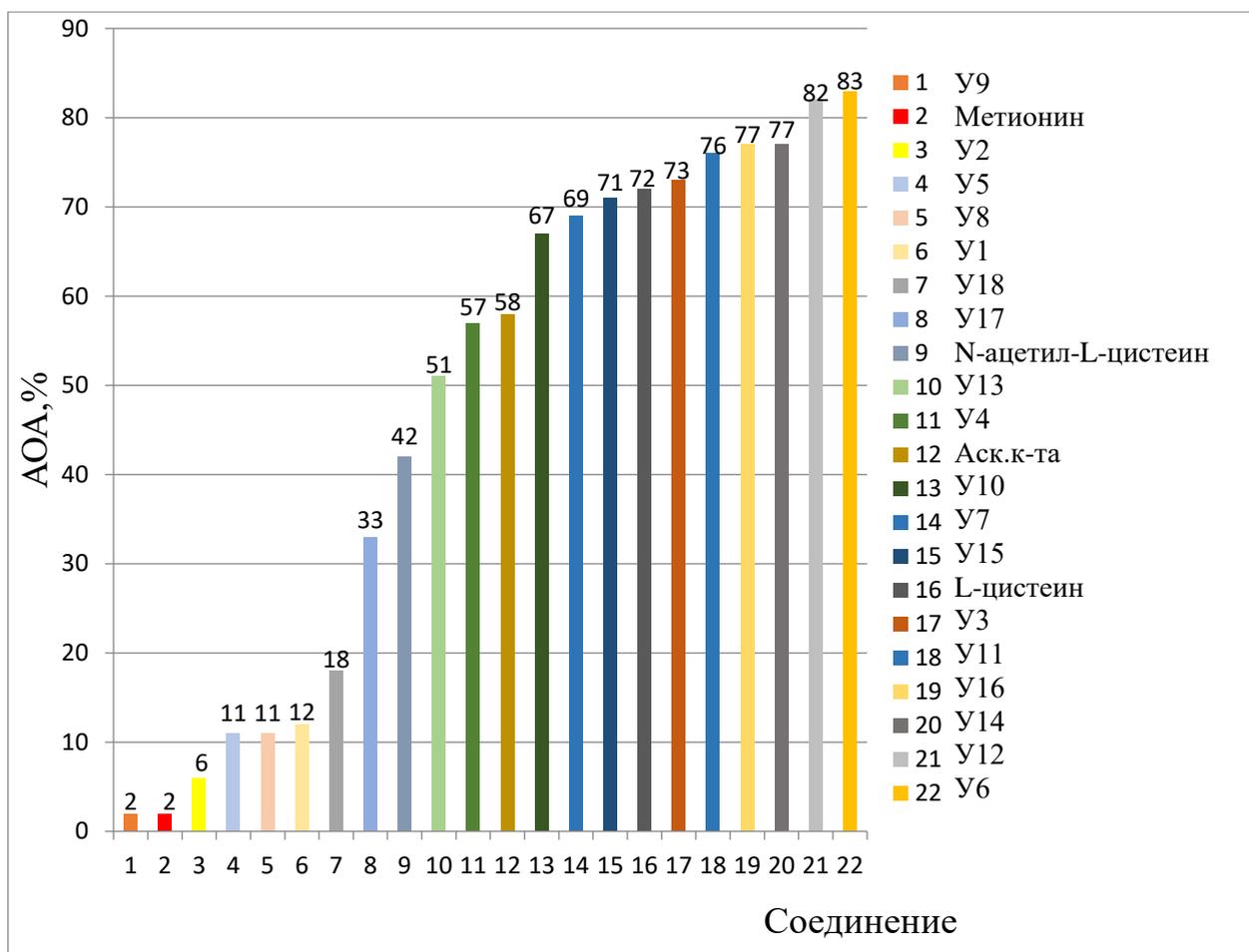


Рисунок 2.4 – Изменение АОА производных урацила от концентрации 100 мкг/мл.

Также мы определили эффективную концентрацию, при которой происходит ингибирование радикала ДФПГ на 50% и установили факт зависимости  $IC_{50}$  от способности ингибирования (Рисунок 2.5).

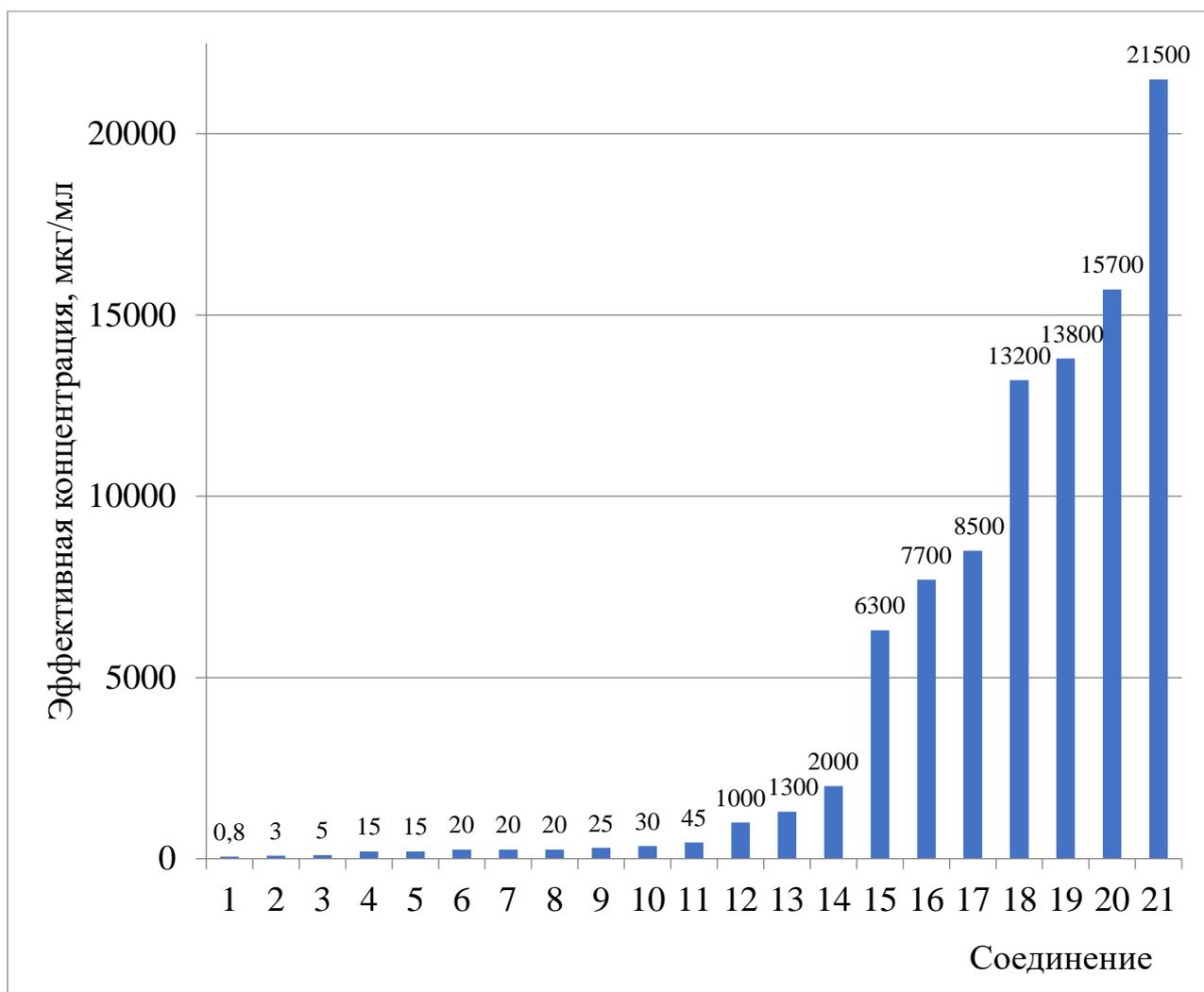


Рисунок 2.5 – Значения  $IC_{50}$  исследуемых соединений: 1) аскорбиновая кислота, 2) 5-амино-урацил, 3) 5-амино-6-метилурацил, 4) 5-гидрокси-6-метилурацил, 5) 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацил, 6) 5-этиламино-6-метилурацил, 7) 5-метиламино-6-метилурацил, 8) 5-аллиламиноурацил, 9) 5-амино-1,3,6-триметилурацил, 10) ионол, 11)  $\alpha$ -нафтиламин, 12) 5-нитро-6-метилурацил, 13) 5-бром-1,3,6-триметилурацил, 14) 5-йод-6-метилурацил, 15) 5-бромуррацил, 16) 5-морфолинометил-6-метилурацил, 17) 1,3,6-триметилурацил, 18) 5-пиперидинил-6-метилурацил, 19) 5-фторурацил, 20) урацил, 21) 6-метилурацил.

Полученные результаты показывают, что АОА зависит от структуры пиримидинового основания. Наибольшую АОА показали производные урацила **12-19**, имеющие в положении  $C^5$  протондонорную группу –

свободную или алкилированную аминогруппу, а также гидроксильный заместитель.

#### 2.8.4 Антиоксидантная активность урацилов, измеренная методом ДФПГ и кинетическими методами

Результаты, полученные методом и ингибирования радикала 2,2'-дифенилпикрилгидразила сравнили с исследованиями той же активности на других моделях окисления (Таблица 2.35).

Таблица 2.35 – АОА производных урацила, измеренная разными методами

Соединение	АОА			
	Метод ДФПГ		Окисление изопропилового спирта <sup>2</sup> , $10^{-3}$ моль/л ( $k_7$ $10^{-3}$ л·моль <sup>-1</sup> ·с <sup>-1</sup> )	Окисление 1,4- диоксана <sup>3</sup> , $10^{-3}$ моль/л ( $k_7$ $10^{-3}$ л·моль <sup>-1</sup> ·с <sup>-1</sup> )
	50 мкг/мл	100 мкг/мл		
урацил	10,0	12,0	$3 \times 10^2$	
5-фторурацил	10,0	16,0	$1 \times 10^2$	
6-метилурацил	5,0	4,0	$4.2 \times 10^3$	$4.4 \times 10^2$
5-нитро-6- метилурацил	38,0	35,0	$6.3 \times 10^3$	
5-амино-6- метилурацил	84,0	85,0	$(1.0 \pm 0.2) \times 10^4$	$(1.44 \pm 0.14) \times 10^5$
5-амино-1,3,6- триметилурацил	73,0	79,0		$(2.23 \pm 0.25) \times 10^5$
5-гидрокси-6- метилурацил	85,0	86,0	$(6.2 \pm 0.8) \times 10^4$	$(5.2 \pm 0.1) \times 10^4$
5-аминоурацил	81,0	80,0		

<sup>2</sup>Изучено на кафедре ФХ и ХЭ БашГУ под руководством Сафаровой И.В.

<sup>3</sup>изучено в лаборатории химической кинетики УФИХ УНЦ РАН под руководством Якуповой Л.Р.

Продолжение таблицы 2.35

5-аллиламино-урацил	77,0	74,0		
5-метиламино-6-метилурацил	77,0	77,0		$(3.8 \pm 0.4) \times 10^3$
5-этиламино-6-метилурацил	84,0	86,0		$(4.6 \pm 0.1) \times 10^3$
5-пиперидинил-6-метилурацил	12,0	16,0		$(5.3 \pm 0.3) \times 10^3$
5-морфолино-метил-6-метилурацил	17,0	15,0	$(3.3 \pm 0.5) \times 10^4$	

Исследования выявили, что разные по своей природе методы дают схожие результаты по изменению АОА производных урацила. Действительно, в ряду изученных урацилов наблюдается определённая симбатность в изменении АОА, установленной нами с помощью  $IC_{50}$  (ДФПГ-теста) с помощью  $f_k$ . На основании данного факта можно утверждать, что ДФПГ-тест можно использовать для экспресс-оценки АОА производных урацила.

### ГЛАВА 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  регистрировали на импульсных спектрометрах «BrukerAMX-300» с рабочей частотой 300.13 МГц ( $^1\text{H}$ ) и 75.47 МГц ( $^{13}\text{C}$ ) при постоянной температуре образца 298 К в растворителях  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\text{CDCl}_3$ . Химические сдвиги в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  приведены в миллионных долях (м.д.) относительно сигнала внутреннего стандарта –тетраметилсилана (ТМС). Интерпретацию спектров осуществляли с помощью лицензионной программы ACD/HNMRPredictorPro 3.0 фирмы AdvancedChemistryDevelopment (Канада). Температура плавления измерена на приборе «Voetius». Индивидуальность полученных соединений контролировали с помощью тонкослойной хроматографии, выполненной на пластинах Sorbfil ПТСХ –АФ-В (ЗАО «Сорбполимер», Краснодар) с обнаружением веществ парами иода, раствором нингидрина. В качестве элюента использовали  $\text{CHCl}_3:\text{EtOH} = 8:2$ ,  $9:1$ ,  $\text{EtOH}:\text{NH}_4\text{OH} = 4:1$ . Колоночное хроматографирование осуществляли на силикагеле фирмы LankasterLS 40/100 мкм. Регистрацию аналитического сигнала (оптическая плотность) проводили в кювете с толщиной поглощающего свет слоя 10 мм на фотоэлектроколориметре КФК-2МП.

Используемые в синтезах реагенты и растворители подготовлены по стандартным методикам [154, 155].

#### **3.1 К разделу 2.1.2 Получение 5-гидрокси-6-метилурацила в условиях реакции Эльбса**

##### **Методика синтеза 6-метилурацил-5-аммонийсульфата (5).**

Способ 1.

В трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой, термометром и обратным холодильником, к 10 мл дистиллированной воды присыпали 2,9 г (0,023 моль) 6-метилурацила, к полученной суспензии приливали 11 мл предварительно приготовленного 24%-ного раствора  $\text{NaOH}$ . К полученной густой массе 2,4-динатриевой соли 6-метилурацила при перемешивании порциями прибавляли 7,65 г (0,034 моль) персульфата

аммония. После его полного прибавления присыпали 0,00029 г (0,01% мас) фталоцианина кобальта. Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 4 ч. После охлаждения реакционной массы до комнатной температуры медленно приливали концентрированную серную кислоту до рН 6-7 по лакмусовой бумаге, оставляли на ночь (на 12 ч), выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, ацетоном, сушили на воздухе, получили 4,8 г (87%) 6-метилурацил-5-аммонийсульфата в виде белого вещества порошкообразного состояния. Аналогичным способом проводили окисление 6-метилурацила с другими фталоцианиновыми катализаторами. Выходы см. табл. 2.7.

#### Способ 2.

В трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой и обратным холодильником, к 10 мл дистиллированной воды присыпали 2,9 г (0,023 моль) 6-метилурацила, к полученной суспензии приливали 11 мл предварительно приготовленного 24%-ного раствора NaOH. К полученной густой массе 2,4-динатриевой соли 6-метилурацила при перемешивании порциями прибавляли 7,65 г (0,034 моль) персульфата аммония. После его полного прибавления добавляли по каплям 5 мл 30%-ного пероксида водорода (0,048 моль). Реакционную смесь интенсивно перемешивали при 60 °С в течение 6 ч. После охлаждения реакционной массы до комнатной температуры медленно приливали концентрированную серную кислоту до рН 6-7 по лакмусовой бумаге, оставляли на ночь (на 12 ч), выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, ацетоном, сушили на воздухе. Затем перекристаллизовывали из воды с углем. Получали 5,1 г (93%) 6-метилурацил-5-аммонийсульфата в виде белого вещества порошкообразного состояния.

**6-Метилурацил-5-аммонийсульфат (5).**  $T_{пл}$  328-330 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  м.д.): 2.01 (с, 3H,  $CH_3C^6$ ); 7.01 (уш. с, 4H,  $NH_4$ ); 10.8 (с, 1H,  $N^1H$ ); 11.0 (с, 1H,  $N^3H$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  м.д.): 14.74 ( $\underline{C}H_3C^6$ ), 125.77 ( $C^6$ ), 144.51 ( $C^5$ ); 150.52 ( $C^2=O$ ); 160.82 ( $C^4=O$ ). Масс-спектр, ИЭР (m/z): 221

(M-NH<sub>4</sub><sup>+</sup>)<sup>-</sup>. Найдено, %: С 24.85; Н 3.34; N 17.53; S 13.49, C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S. Вычислено, %: С 25.0; Н 3.77; N 17.57; S 13.39.

#### Методика синтеза 5-гидрокси-6-метилурацила (4).

В трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой и обратным холодильником, наливали 40 мл дистиллированной воды, нагревали до 80-85 °С и загружали при постоянном перемешивании 5,1 г (0,022 моль) 6-метилурацил-5-аммонийсульфата (5) до полного растворения, затем осторожно прикапывали 2,156 г (0,022 моль) концентрированной серной кислоты. Реакционную массу перемешивали при 80 °С в течение 1 ч. Затем охлаждали до комнатной температуры и выдерживали при температуре 20 °С в течение 12 ч. Далее реакционную массу отфильтровывали на фильтре Шотта, полученную белую субстанцию промывали холодной дистиллированной водой (2×30 мл), затем ацетоном (2×20 мл) и получали 2,81 г (90%) 5-гидрокси-6-метилурацила белого кристаллического вещества.

**5-Гидрокси-6-метилурацил (4).** T<sub>пл</sub> 328-330 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 1.19 (с, 3H, C<sup>6</sup>-CH<sub>3</sub>); 8.0 (с, C<sup>5</sup>-OH); 10.3 (с, 1H, N<sup>1</sup>-H); 11.0 (с, 1H, N<sup>3</sup>-H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 13.02 (C<sup>6</sup>-CH<sub>3</sub>); 128.42 (C<sup>6</sup>-CH<sub>3</sub>); 131.87 (C<sup>5</sup>-OH); 149.96 (C<sup>2</sup>=O); 161.41 (C<sup>4</sup>=O). Масс-спектр, ИЭР (m/z): 141 (M)<sup>-</sup>. Найдено, %: С 41.89; Н 3.93; N 20.04, C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 41,50; Н 3,99; N 20.07.

### 3.2 К разделу 2.2 Разработка технологического способа получения 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила

#### Методика окисления 1,3,6-триметилурацила

##### Способ 1

В трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой и обратным холодильником, к 12 г (0,05 моль) 5-аммонийсульфат-6-метилурацила (5) приливали охлажденный до 15 °С раствор 16 г (0,4 моль) NaOH в 50 мл дистиллированной воды. После полного растворения 5-аммонийсульфат-6-метилурацила прибавляли по каплям 38 мл (0,4 моль) диметилсульфата (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> в течение 1,5 часов при охлаждении льдом. Постепенно при

перемешивании в течение 2 ч температуру реакционной смеси поднимали до 100 °С и выдерживали при этой температуре в течение последующих 2 ч. Затем реакционную смесь охлаждали, добавляли 50 мл хлороформа, перемешивали в течение 10 минут. Выпавший осадок отфильтровывали, фильтрат промывали водой (50 мл). Водную часть нейтрализовали раствором  $\text{NaHCO}_3$  до  $\text{pH}=7$ , экстрагировали хлороформом ( $3 \times 50$  мл), органические извлечения объединяли, промывали водой, высушивали  $\text{MgSO}_4$ , отфильтровывали, фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Сухой остаток перекристаллизовывали из этанола, получили 7,48 г (88%) белых кристаллов, растворимых в воде и органических растворителях.

#### Способ 2

В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником, помещали 2 г (0,016 моль) 6-метилурацила в 12 мл заранее охлажденного 30%-ого раствора  $\text{NaOH}$ , после полного растворения 6-метилурацила при постоянном перемешивании прикапывали 6 г (0,048 моль) диметилсульфата. Реакцию выдерживали при температуре 60 °С в течение 3 часов, контролируя по ТСХ (элюент – хлороформ:этанол 9:1). Реакционную массу охлаждали, нейтрализовывали  $\text{NaHCO}_3$  до слабощелочной среды, экстрагировали хлороформом, органический слой сушили  $\text{MgSO}_4$ , отфильтровывали, упаривали досуха, получали 2,02 г (82%) 1,3,6-триметилурацила. Полученный 1,3,6-триметилурацил растворяли в 10 мл дистиллированной воды, приливали 24-ый раствор  $\text{NaOH}$ , прикапывали 4,46 г (0,019 моль) надсернистого аммония в 15 мл дистиллированной воды, вносили 0,01 мас. % фталоцианина кобальта. Реакционную смесь перемешивали при 55-60 °С в течение 8 ч. После охлаждения реакционной массы до комнатной температуры медленно приливали концентрированную серную кислоту до  $\text{pH}$  6-7 по лакмусовой бумаге, оставляли на ночь (на 12 ч), выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, ацетоном, сушили на воздухе, получали 2,74 г (73%) 5-аммонийсульфат-1,3,6-триметилурацила светло-бежевых кристаллов.

### Методика гидролиза 5-аммонийсульфат-1,3,6-триметилурацила

В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником, присыпали 2,74 г 5-аммонийсульфат-1,3,6-триметилурацила (7) в 10 мл предварительной нагретой до 90-95 °С дистиллированной воды, осторожно добавляли по каплям 1,56 г (0,016 моль) концентрированной серной кислоты, температуру реакционной смеси доводили до 80 °С и перемешивали 1 ч. Выдерживали ночь, затем отфильтровывали на фильтре Шотта, промывали холодной водой (2×30 мл), промывали ацетоном (2×20 мл) и получали 2,39 г (88%) 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила в виде светло-бежевых кристаллов.

**5-Гидрокси-1,3,6-триметилурацил (8).**  $T_{пл}$  185 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.(J, Гц): 1.98 (3H, с,  $C^6-CH_3$ ); 3.12 (3H, с,  $N^1-CH_3$ ); 3.35 (3H, с,  $N^3-CH_3$ ); 10.62 (1H, с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.(J, Гц): 12.53 ( $C^6-CH_3$ ); 28.53 ( $CH_3N^1$ ); 31.72 ( $CH_3N^3$ ); 129.18 ( $C^5OH$ ); 130.36 ( $C^6CH_3$ ); 150.33 ( $C^2=O$ ); 159.99 ( $C^4=O$ ).

### 3.3 К разделу 2.3.1 Окисление пиридина и его производных

#### Методика окисления пиридина

##### Способ 1

В трехгорлой колбе, снабженной обратным холодильником и механической мешалкой, к 20 мл 24%-ного раствора NaOH медленно приливали раствор 4,9 г (0,06 моль) пиридина в 20 мл азеотропного раствора воды и ацетона (1:1), температуру реакции поднимали до 45 °С и прикапывали раствор 20,52 г (0,09 моль) персульфата аммония в 30 мл воды. После полного прибавления персульфата аммония вносили 0,01 мас% катализатора – фталоцианина кобальта. Реакционную смесь доводили до 45 °С и перемешивали в течение 10 ч, охлаждали до комнатной температуры, упаривали при пониженном давлении на 1/3 объема, экстрагировали этилацетатом (2×20 мл) для удаления непрореагировавшего пиридина, бутанолом (3×50 мл). Бутаноловые фракции объединяли, упаривали досуха, остаток промывали горячим этанолом, выдерживали 12 ч при 0 °С, выпавший

осадок декантировали, фильтрат упаривали, получали 6,33 г (55%) 2-пиридинилсульфата в виде густой массы темно-коричневого цвета.

#### Способ 2

В трехгорлой колбе, снабженной обратным холодильником и механической мешалкой, к 20 мл 24%-ого раствора NaOH медленно приливали раствор 4,9 г (0,06 моль) пиридина в 20 мл азеотропного раствора воды и ацетона (1:1), температуру реакции поднимали до 45 °С и прикапывали раствор 20,52 г (0,09 моль) персульфата аммония в 30 мл воды. После полного прибавления персульфата аммония прикапывали 12 мл (0,012 моль) 30%-ого раствора пероксида водорода. Реакционную смесь интенсивно перемешивали при температуре 45 °С в течение 10 ч, охлаждали до комнатной температуры, упаривали при пониженном давлении на 1/3 объема, экстрагировали этилацетатом (2×20 мл) для удаления непрореагировавшего пиридина, бутанолом (3×50 мл). Бутаноловые фракции объединяли, упаривали досуха, остаток промывали горячим этанолом, выдерживали 12 ч при 0 °С, выпавший осадок декантировали, фильтрат упаривали, получали 9,32 г (81%) 2-пиридинилсульфата в виде густой массы темно-коричневого цвета.

#### Методика гидролиза 2-пиридинилсульфата

2,8 г (0,0146 моль) 2-пиридинилсульфата растворяли в 30 мл дистиллированной воды при 90 °С при перемешивании, после полного растворения прикапывали 1,43 г 0,82 мл (0,0146 моль) соляной кислоты. Реакционную смесь нагревали в течение 3 ч, контролируя по ТСХ (элюент этанол:аммиак 4:1), охлаждали до комнатной температуры, подщелачивали раствором NaHCO<sub>3</sub> до pH 7-8, экстрагировали хлороформом (3×10 мл), органический слой сушили MgSO<sub>4</sub>, после удаления растворителя получали 1,17 г (95%) 2-гидроксипиридина в виде густой массы светло-коричневого цвета. После перекристаллизации из этанола получили 1,11 г (90%) 2-гидроксипиридина в виде порошка белого цвета.

**2-Гидроксипиридин (12).** T<sub>пл</sub> 107-110°С. ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 6.16 (1H, dd, C<sup>5</sup>H), 6.38 (1H, d, C<sup>3</sup>H), 7.38 (1H, d, C<sup>6</sup>H), 7.40 (1H, dd, C<sup>4</sup>H), 11.5 (1H, c, C<sup>1</sup>-

ОН). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 104.8 ( $\underline{\text{C}^4}$ ), 119.77 ( $\underline{\text{C}^3}$ ), 135.19 ( $\underline{\text{C}^6}$ ), 140.81 ( $\underline{\text{C}^2}$ ), 162.32 ( $\underline{\text{C}^5}$ ). Масс-спектр, ИЭР (m/z): 94 (M) $^-$ . Найдено, %: С 63,16; Н 5,27; N 14,74;  $\text{C}_5\text{H}_5\text{NO}$ . Вычислено, %: С 62,88; Н 5,18; N 14,91.

### Методика окисления 2-гидроксипиридина

#### Способ 1

0,9 г (0,01 моль) 2-гидроксипиридина растворяли в растворе 1,56 г (0,028 моль) NaOH в 25 мл дистиллированной воды в плоскодонной колбе с магнитной мешалкой. Для охлаждения колбу помещали в баню со льдом, при достижении температуры реакционной смеси 5 °С прикапывали 2,28 г (0,01 моль) персульфата аммония в 10 мл дистиллированной воды. При достижении температуры реакции 23-25 °С добавляли 0,1 мас.% фталоцианина кобальта. Реакцию выдерживали 20 ч при комнатной температуре, при этом раствор приобретал оранжевую окраску. Затем в реакционную смесь добавляли 1,96 г (0,02 моль) концентрированной серной кислоты при перемешивании, раствор осторожно кипятили в течение 2 ч. После охлаждения к реакционной смеси приливали 40%-ый раствор NaOH до pH=6. Экстрагировали хлороформом (2×20 мл), водный слой упаривали досуха, обрабатывали горячим этанолом, после перекристаллизации получали 0,9 г (50%) светло-бежевые кристаллы 2,5-дигидроксипиридина.

#### Способ 2

К 0,9 г (0,01 моль) 2-гидроксипиридина приливали раствор 1,56 г (0,028 моль) NaOH в 25 мл дистиллированной воды в плоскодонной колбе с магнитной мешалкой. Для охлаждения колбу помещали в баню со льдом, при достижении температуры реакционной смеси 5 °С прикапывали 2,28 г (0,01 моль) персульфата аммония в 10 мл дистиллированной воды. При достижении температуры реакции 23-25 °С прикапывали 12 мл (2 моль) 30%-ого раствора пероксида водорода. Реакцию проводили при интенсивном перемешивании в течение 20 ч при комнатной температуре, при этом раствор приобретал оранжевую окраску. Затем в реакционную смесь добавляли 1,96 г (0,02 моль) концентрированной серной кислоты при перемешивании, раствор осторожно

кипятили в течение 2 ч. После охлаждения к реакционной смеси приливали 40%-ый раствор NaOH до pH=6. Экстрагировали хлороформом (2×20 мл), водный слой упаривали досуха, обрабатывали горячим этанолом. После перекристаллизации получили 2,12 г (68%) 2,5-дигидроксипиридина в виде светло-бежевых кристаллов.

**2,5-Дигидроксипиридин (14).**  $T_{пл}$  107-109 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 6.96 (1H,  $C^3H$ ), 7.16 (1H,  $C^6H$ ), 7.60 (1H,  $C^4H$ ), 9.76 ( $C^5-OH$ ), 10.78 ( $C^2-OH$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 106.18 ( $C^3$ ), 118.09 ( $C^4$ ), 128.40 ( $C^6$ ), 136.50 ( $C^5$ ), 141.40 ( $C^2$ ). Масс-спектр, ИЭР (m/z): 110 (M)<sup>+</sup>. Найдено, %: С 54,06; Н 4,51; N 12,62,  $C_5H_5NO_2$ . Вычислено, %: С 53,98; Н 4,67; N 12,71.

### 3.4 К разделу 2.3.2 Окисление хинолина

#### Методика окисления хинолина.

Способ 1.

К 4,9 г (0,038 моль) хинолина в 20 мл дистиллированной воды приливали раствор 1,52 г (0,038 моль) гидроксида натрия в 10 мл дистиллированной воды при постоянном перемешивании. После полного растворения хинолина прикапывали 12,9 г (0,057 моль) надсернокислого аммония в 25 мл дистиллированной воды в течение 1 ч. После в реакционную массу добавляли 0,02 мас.% фталоцианина кобальта, реакционную массу перемешивали при 45 °С в течение 8 часов, контролируя по ТСХ (система 4:1, этанол: водный раствор аммиака), охлаждали до комнатной температуры, подщелачивали раствором  $NaHCO_3$  до pH 7-8, экстрагировали хлороформом (2×20 мл), органический слой сушили  $MgSO_4$ , после удаления растворителя получали 3,2 г бежевой вязкой жидкости. После перекристаллизации из горячего этанола получили 2,7 г (49%) 3-гидроксихинолина в виде светло-бежевых кристаллов.

## Способ 2.

К 4,9 г (0,038 моль) хинолина в 20 мл дистиллированной воды приливали раствор 1,52 г (0,038 моль) гидроксида натрия в 10 мл дистиллированной воды при постоянном перемешивании. После полного растворения хинолина прикапывали 12,9 г (0,057 моль) надсернокислого аммония в 25 мл дистиллированной воды в течение 1 ч. После в реакционную массу добавляли 2,45 г (0,072 моль) раствора  $\text{H}_2\text{O}_2$ , реакционную массу интенсивно перемешивали при 45 °С в течение 8 ч, контролируя по ТСХ (система 4:1, этанол: водный раствор аммиака), затем охлаждали до комнатной температуры, подщелачивали раствором  $\text{NaHCO}_3$  до pH 7-8, экстрагировали хлороформом (2×20 мл), органический слой сушили  $\text{MgSO}_4$ , после удаления растворителя получали 3,2 г бежевой вязкой жидкости. После перекристаллизации из горячего этанола получили 2,9 г (53%) 3-гидроксихинолина в виде светло-бежевых кристаллов.

**3-Гидроксихинолин (16).** Выход 49%.  $T_{\text{пл}}$  78-80 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 7.46 (1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ), 7.51 (1H,  $\text{C}^6\text{H}$ ), 7.63 (1H,  $\text{C}^7\text{H}$ ), 7.71 (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 7.98 (1H,  $\text{C}^8\text{H}$ ), 8.60 (1H,  $\text{C}^2\text{H}$ ), 9.42 (1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 111.32 ( $\text{C}^4$ ), 126.48 ( $\text{C}^5$ ), 127.20 ( $\text{C}^{4\alpha}$ ), 127.45 ( $\text{C}^6$ ), 128.90 ( $\text{C}^7$ ), 129.93 ( $\text{C}^8$ ), 133.46 ( $\text{C}^2$ ), 147.14 ( $\text{C}^{8\alpha}$ ), 153.05 ( $\text{C}^3$ ). Масс-спектр, ИЭР (m/z): 144 (M) $^-$ . Найдено, %: C 74,49; H 4,83; N 9,66,  $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}$ . Вычислено, %: C 74,62; H 4,89; N 9,79.

### 3.5 К разделу 2.3.3 Окисление индола

#### Методика окисления 3-метилиндола.

К 0,5 г (0,0038 моль) 3-метилиндола в 10 мл дистиллированной воды приливали охлажденный заранее раствор 0,5 г (0,0125 моль) гидроксида натрия в 8 мл дистиллированной воды. После полного растворения 3-метилиндола прикапывали водный раствор 1,3 г (0,0057 моль) персульфата аммония в 10 мл. После добавляли 0,02 мас.% фталоцианина кобальта, реакционную массу перемешивали при 45 °С в течение 8 ч, контролируя по ТСХ (система 4:1, этанол: водный раствор аммиака), охлаждали до комнатной

температуры, подщелачивают раствором  $\text{NaHCO}_3$  до pH 7-8, экстрагировали хлороформом (2×20 мл), органический слой сушили  $\text{MgSO}_4$ , после удаления растворителя получали 0,48 г темно-коричневой вязкой жидкости. После перекристаллизации из горячего этанола получили 0,35 г (62%) темно-коричневых кристаллов 2-гидрокси-3-метилиндола.

**2-Гидрокси-3-метилиндол (19).**  $T_{\text{пл}}$  205-208 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.29 (1H,  $\text{C}^3\text{CH}_3$ ), 3.43 (1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ), 4.80 (1H,  $\text{C}^2\text{H}$ ), 6.44 (1H,  $\text{NH}$ ), 6.58 (1H,  $\text{C}^2\text{OH}$ ), 6.63 (1H,  $\text{C}^7\text{H}$ ), 6.82 (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 7.09 (1H,  $\text{C}^6\text{H}$ ), 7.28 (1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 14.33 ( $\text{C}^3\text{CH}_3$ ), 41.50 ( $\text{C}^3$ ), 92.54 ( $\text{C}^2$ ), 112.47 ( $\text{C}^7$ ), 123.06 ( $\text{C}^5$ ), 124.57 ( $\text{C}^4$ ), 128.60 ( $\text{C}^6$ ), 128.68 ( $\text{C}^{3\alpha}$ ), 144.44 ( $\text{C}^{7\alpha}$ ). Найдено, %: С 79.66; Н 5.41; N 9.48.  $\text{C}_9\text{H}_8\text{NO}$ . Вычислено, %: С 79.98; Н 5.48; N 9.59.

### 3.6 К разделу 2.4 Персульфатное окисление анилина

#### Методика окисления анилина.

Способ 1.

В трехгорлой колбе, снабженной обратным холодильником и механической мешалкой, перемешивали 3 мл (0,03 моль) анилина в 30 мл дистиллированной воды при 45 °С до полного растворения анилина, затем в реакционную смесь приливали раствор 6 г NaOH (0,15 моль) в 40 мл воды и прикапывали раствор 14 г (0,06 моль) персульфата аммония в 25 мл воды. После полного прибавления персульфата аммония вносили 0,01 мас.% катализатора - фталоцианина железа (II). Температуру реакционной смеси доводили до температуры 45 °С, перемешивали в течение 3 ч, охлаждали до комнатной температуры, отфильтровывали образовавшийся осадок, фильтрат упаривали при пониженном давлении на  $\frac{1}{2}$  объёма. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (2×20 мл) для удаления непрореагировавшего анилина, бутанолом (3×50 мл). Бутаноловые фракции объединяли, упаривали досуха, остаток промывали горячим этанолом, выдерживали 12 ч при 0 °С, выпавший осадок декантировали, фильтрат упаривали, получали 2,73 г (45%) 4(2)-аминофенилсульфатов в виде густой массы темно-коричневого цвета.

## Способ 2.

В трехгорлой колбе, снабженной капельной воронкой, обратным холодильником и механической мешалкой, перемешивали 5 мл (0,055 моль) анилина в 30 мл дистиллированной воды при 45 °С до полного растворения анилина, затем в реакционную смесь приливали заранее охлажденный раствор 11 г NaOH (0,275 моль) в 70 мл воды и добавляли по каплям раствор 18,7 г (0,082 моль) персульфата аммония в 40 мл воды. После полного прибавления окислителя прикапывали 10 мл 30%-ого пероксида водорода (0,11 моль). Реакционную смесь интенсивно перемешивали при температуре 45 °С в течение 6 ч, охлаждали до комнатной температуры, экстрагировали этилацетатом (2×30 мл) для удаления непрореагировавшего анилина, неорганический слой экстрагировали бутанолом (3×50 мл). Бутаноловые фракции объединяли, упаривали досуха, остаток промывали горячим этанолом, выдерживали 12 ч при 0 °С, выпавший осадок декантировали, фильтрат упаривали, получали 5,59 г (86%) 4(2)-аминофенилсульфатов в виде густой массы темно-коричневого цвета.

**4(2)-Аминофенилсульфат (21).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 5.45 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>), 6.14 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>), 6.46-6.50 (1H, м, ArH), 6.68-6.70 (1H, м, ArH), 6.84-6.87 (4H, м, ArH), 7.02-7.05 (4H, м, ArH), 7.19-7.21 (1H, м, ArH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 117.20, 117.84, 116.60, 120.45, 121.35, 125.78 (Ar); 138.33, 1414.12 (2 C-NH<sub>2</sub>); 145.65, 150.12 (2 C-OH).

**Методика гидролиза 4(2)-аминофенилсульфата.**

2,8 г (0,0136 моль) 4(2)-аминофенилсульфатов растворяли в 30 мл дистиллированной воды при 90 °С при перемешивании, после полного растворения прикапывали 0,82 мл (0,027 моль) соляной кислоты. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, контролируя по ТСХ (элюент этанол:аммиак 4:1), охлаждали до комнатной температуры, подщелачивали раствором NaHCO<sub>3</sub> до pH 7-8, экстрагировали хлороформом (3×10 мл), органический слой сушили MgSO<sub>4</sub>, после удаления растворителя получали

1,24 г (83,5%) орто-аминофенола в виде темно-коричневых кристаллов. В пересчете на исходный анилин выход орто-аминофенола составляет 37,5%.

**Орто-аминофенол (22).** Кристаллы темно-коричневого цвета.  $T_{пл}$  172-175 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 4.4 (2H, уш. с,  $NH_2$ ), 6.42 (1H, м, H-5), 6.54-6.58 (2H, м, ArH), 6.64 (1H, м, H-6). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 115.21 (C-6), 116.17 (C-3), 118.98 (C-4), 120.47 (C-5), 134.02 (C- $NH_2$ ), 144.62 (C-OH). Найдено, %: C 66.09; H 6.31; N 12.90.  $C_6H_7NO$ . Вычислено, %: C 66.06; H 6.43; N 12.85.

**Пара-аминофенол (23).** Кристаллы светло-коричневого цвета.  $T_{пл}$  185-188 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $DMSO-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 4.37 (2H, уш. с,  $NH_2$ ), 6.37-6.44 (2H, м, ArH), 6.44-6.50 (2H, м, ArH), 8.33 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $DMSO-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 115.90, 116.08 (4 CH, ArH), 140.97 (C- $NH_2$ ), 148.80 (C-OH). Найдено, %: C 66.09; H 6.31; N 12.90.  $C_6H_7NO$ . Вычислено, %: C 66.06; H 6.43; N 12.85.

### 3.7 К разделу 2.5.1 Конденсация хлорангидридов N-фталоилзащищенных аминокислот с 5-гидрокси, 5-амино-1,3,6-триметилурацилом

#### Общая методика постановки фталильной защиты аминогруппы.

1 г (0,0067 моль) фталевого ангидрида и 0,6 г (0,0067 моль) аминокислоты растирали в ступке. Нагревали в круглодонной колбе при температуре масляной бани =145-150 °С на плитке без холодильника в течение 1,5 ч. Получили N-фталоил-аминокислоты глицина, аланина, лейцина, валина, метионина, цистеина, фенилаланина.

#### Общая методика получения хлорангидридов N-фталоил аминокислот.

Раствор 0,22 г (0,001 моль) ангидрида N-фталоил аминокислоты в 0,5 мл тионилхлорида  $SOCl_2$  кипятили в 4 мл бензола до полного растворения веществ и прекращения выделения пузырьков газа. Затем растворитель упаривали на вакуумном роторном испарителе. Получили хлорангидриды N-

фталоил-аминокислот глицина, аланина, лейцина, валина, метионина, цистеина, фенилаланина.

**Общая методика конденсации хлорангидридов N-фталоил аминокислот с 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацилом.**

К 0,17 г (0,001 моль) 5-гидрокси-1,3,6- триметилурацила в хлористом метиле  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  присыпали 0,14 г (0,0015 моль) карбоната калия  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , прибавляли по каплям 0,0015 моль раствора хлорангидрида в хлороформе соответствующих N-фталоил аминокислот. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, защищая от доступа влаги и контролируя по ТСХ (хлороформ:этанол=9:1) Нерастворившиеся продукты отфильтровывали. Фильтрат упаривали на роторном вакуумном испарителе. Остаток растворяли в ацетоне, выпавшие кристаллы отфильтровывали.

**1,3,6-Триметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил N-фталилглицинат (28a).** Выход 0,26 г (71%).  $T_{\text{пл}}$  261-263 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.(J, Гц): 2.45 (с,  $\text{C}^6\text{-CH}_3$ ); 3.09, 3.34 (с, 6H,  $\text{N-CH}_3$ ); 4.56 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 7.66 (ArH); 8.18 (ArH); 8.25 (с, 1H, OH). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 11.63 ( $\text{C}^6\text{-CH}_3$ ); 28.09 ( $\text{N}^3\text{-CH}_3$ ); 39.11 ( $\text{N}^1\text{-CH}_3$ ); 38.67 ( $\text{CH}_2$ ); 121.58 ( $\text{C}^5\text{=O}$ ); 123.35, 132.10 133.90 (ArH); 137.81 ( $\text{C}^6$ ); 151.23 ( $\text{C}^2\text{=O}$ ); 153.91 ( $\text{C}^4\text{=O}$ ); 165.50 ( $\text{C=O}$ ); 167.58 ( $2\text{C=O}$ ).

**1,3,6-Триметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил N-фталилаланинат (28b).** Выход 0,38 г (98%).  $T_{\text{пл}}$  305-308 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 1.67 (м, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.45 (с, 3H,  $\text{C}^6\text{-CH}_3$ ), 3.09, 3.34 (с, 6H,  $\text{N-CH}_3$ ), 5.31 (м, 1H, CH), 7.51 (ArH), 7.71 (ArH); 8.30 (с, 1H, OH). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 12.60 ( $\text{C}^6\text{-CH}_3$ ); 15,01 ( $\text{CH}_3$ ); 28.68 ( $\text{N}^3\text{-CH}_3$ ); 31.91 ( $\text{N}^1\text{-CH}_3$ ); 47.18 (CH); 123.51 ( $\text{C}^5$ ); 131,80 ( $\text{C}^6$ ); 142.74 ( $\text{C}^2\text{=O}$ ); 152.35 ( $\text{C}^4\text{=O}$ ); 167.33 ( $\text{C=O}$ ); 128.71, 134.17 (ArH); 174.64 ( $\text{C=O}$ ).

**1,3,6-Триметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил N-фталилметионинат (28c).** Выход 0,34 г (81%).  $T_{\text{пл}}$  304-306 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 2.09 (с, 3H,  $\text{S-CH}_3$ ); 2.45 (с,  $\text{C}^6\text{-CH}_3$ ); 3.02 (т, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3.09, 3.34 (с, 6H,  $\text{N-CH}_3$ ); 5.26 (д, 1H, CH); 7.75 (ArH); 7.88 (ArH); 8.25 (с, 1H,

ОН). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 13.62 ( $\text{C}^6\text{-CH}_3$ ); 15.37 ( $\text{S-CH}_3$ ); 28.20 ( $\text{S-CH}_2$ ); 30.83 ( $\text{S-CH}_2\text{-CH}_2$ ); 28.42 ( $\text{N}^3\text{-CH}_3$ ); 32.01 ( $\text{N}^1\text{-CH}_3$ ); 50.60 ( $\text{CH}$ ); 123.15 ( $\text{C}^5$ ); 131.64 ( $\text{C}^6$ ); 143.70 ( $\text{C}^2=\text{O}$ ); 151.22 ( $\text{C}^4=\text{O}$ ); 157.22 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 123.69, 134.40 ( $\text{ArH}$ ); 167.59 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**1,3,6-Триметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил N-фталилвалинат (28d).** Выход 0,20 г (48%).  $T_{\text{пл}}$  312-314 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 0.97 (кв, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1.08 (кв, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.45 (с,  $\text{C}^6\text{-CH}_3$ ); 2.65 (д, 1H,  $\text{CH}$ ), 3.09, 3.34 (с, 6H,  $\text{N-CH}_3$ ); 4.82 (д, 1H,  $\text{CH}$ ); 7.55 ( $\text{ArH}$ ); 7.71 ( $\text{ArH}$ ); 8.35 (с, 1H, ОН). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 11.36 ( $\text{C}^6\text{-CH}_3$ ); 19.72 ( $\text{CH}_3$ ), 21.20 ( $\text{CH}_3$ ), 27.37 ( $\text{CH}_3$ ), 28.12 ( $\text{N}^3\text{-CH}_3$ ); 29.11 ( $\text{N}^1\text{-CH}_3$ ); 59.14 ( $\text{CH}$ ); 121.50 ( $\text{C}^5=\text{O}$ ); 123.75, 131.09, 133.93 ( $\text{ArH}$ ); 137.65 ( $\text{C}^6$ ); 151.23 ( $\text{C}^2=\text{O}$ ); 154.04 ( $\text{C}^4=\text{O}$ ); 165.17 ( $2\text{C}=\text{O}$ ); 167.21 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**1,3,6-Триметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил N-фталиллейцинат (28e).** Выход 0,30 г (77%).  $T_{\text{пл}}$  165-168 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 0.91 (м, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.93 (м, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1.27 (м, H,  $\text{CH}$ ); 2.00 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2.45 (с,  $\text{C}^6\text{-CH}_3$ ); 3.09, 3.34 (с, 6H,  $\text{N-CH}_3$ ); 5.29 (д, 1H,  $\text{CH}$ ); 7.51 ( $\text{ArH}$ ); 7.75 ( $\text{ArH}$ ); 8.20 (с, 1H, ОН). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 11.33 ( $\text{C}^6\text{-CH}_3$ ); 22.07 ( $2\text{CH}_3$ ); 26.12 ( $\text{CH}$ ); 28.09 ( $\text{N}^3\text{-CH}_3$ ); 29.11 ( $\text{N}^1\text{-CH}_3$ ); 35.12 ( $\text{CH}_2$ ); 51.92 ( $\text{CH}$ ); 122.44 ( $\text{C}^5=\text{O}$ ); 123.43, 131.01, 134.82 ( $\text{ArH}$ ); 137.48 ( $\text{C}^6$ ); 151.23 ( $\text{C}^2$ ); 153.49 ( $\text{C}^4=\text{O}$ ); 168.05 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 169.91 ( $2\text{C}=\text{O}$ ).

**1,3,6-Триметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил N-фталилфенилаланинат (28f).** Выход 0,39 г (86%).  $T_{\text{пл}}$  155-158 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 2.45 (с,  $\text{C}^6\text{-CH}_3$ ); 3.09, 3.34 (с, 6H,  $\text{N-CH}_3$ ); 3.50 (т, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.45 (д, 1H,  $\text{CH}$ ); 7.21; 7.37; 7.51; 7.68 ( $\text{ArH}$ ); 8.25 (с, 1H, ОН). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 11.65 ( $\text{C}^6\text{-CH}_3$ ); 28.09 ( $\text{N}^3\text{-CH}_3$ ); 29.11 ( $\text{N}^1\text{-CH}_3$ ); 32.46 ( $\text{CH}_2$ ); 53.03 ( $\text{CH}$ ); 121.35 ( $\text{C}^5=\text{O}$ ); 123.74, 126,90, 128.50, 129.89, 133.96, 136,79 ( $\text{ArH}$ ); 137.93 ( $\text{C}^6$ ); 151.23 ( $\text{C}^2=\text{O}$ ); 154.01 ( $\text{C}^4=\text{O}$ ); 166.36 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 167.65 ( $2\text{C}=\text{O}$ ).

**Общая методика конденсации хлорангидридов N-фталоил аминокислот с 5-амино-1,3,6-триметилаурацилом.**

При комнатной температуре к раствору 0,13 г (0,00075 моль) 5-амино-1,3,6-триметилаурацила в хлористом метиле в присутствии 0,13 г (0,00094 моль)  $K_2CO_3$  прибавляли по каплям 0,00075 моль хлорангидрида соответствующей аминокислоты. Перемешивали в течение 10 ч при комнатной температуре, отфильтровали, фильтрат упарили. Получили продукт в виде светло-бежевого порошка.

**1,3,6-Триметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил N-фталилглицинат (30a).** Выход 0,16 г (56%).  $T_{пл}$  230-233 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.(J, Гц): 2.08 (3H, с,  $C^6-CH_3$ ); 3.21 (3H, с,  $N^1-CH_3$ ); 3.31 (3H, с,  $N^3-CH_3$ ); 4.46 (2H, с,  $CH_2$ ); 7.63 (2H, м, ArH); 7.75 (2H, м, ArH); 8.84 (1H, с, NH). Спектр  $^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 11.63 ( $C^6-CH_3$ ); 28.09 ( $N^3-CH_3$ ); 39.11 ( $N^1-CH_3$ ); 38.67 ( $CH_2$ ); 121.58 ( $C^5=O$ ); 123.35, 132.10, 133.90 (ArH); 137.81 ( $C^6$ ); 151.23 ( $C^2=O$ ); 153.91 ( $C^4=O$ ); 165.50 ( $C=O$ ); 167.58 ( $2C=O$ ).

**1,3,6-Триметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил N-фталилаланинат (30b).** Выход 0,19 г (65%).  $T_{пл}$  283-285 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.(J, Гц): 1.67 (м, 3H,  $CH_3$ ); 2.45 (с, 3H,  $C^6-CH_3$ ), 3.09, 3.34 (с, 6H, N- $CH_3$ ), 5.31 (м, 1H, CH), 7.51 (ArH), 7.71 (ArH); 8.79 (1H, с, NH). Спектр  $^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 12.60 ( $C^6-CH_3$ ); 15,01 ( $CH_3$ ); 28.68 ( $N^3-CH_3$ ); 31.91 ( $N^1-CH_3$ ); 47.18 (CH); 123.51 ( $C^5$ ); 131,80 ( $C^6$ ); 142.74 ( $C^2=O$ ); 152.35 ( $C^4=O$ ); 167.33 ( $C=O$ ); 128.71, 134.17 (ArH); 174.64 ( $C=O$ ).

**1,3,6-Триметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил N-фталилметионинат (30c).** Выход 0,23 г (68%).  $T_{пл}$  135-138 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.(J, Гц): 2.09 (с, 3H, S- $CH_3$ ); 2.45 (с,  $C^6-CH_3$ ); 3.02 (т, 2H,  $CH_2$ ); 3.09, 3.34 (с, 6H, N- $CH_3$ ); 5.26 (д, 1H, CH); 7.75 (ArH); 7.88 (ArH); 8.60 (1H, с, NH). Спектр  $^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 13.62 ( $C^6-CH_3$ ); 15.37 (S- $CH_3$ ); 28.20 (S- $CH_2$ ); 30.83 (S- $CH_2-CH_2$ ); 28.42 ( $N^3-CH_3$ ); 32.01 ( $N^1-CH_3$ ); 50.60 (CH); 123.15 ( $C^5$ ); 131.64 ( $C^6$ ); 143.70 ( $C^2=O$ ); 151.22 ( $C^4=O$ ); 157.22 ( $C=O$ ); 123.69, 134.40 (ArH); 167.59 ( $C=O$ ).

### 3.8 К разделу 2.5.2 Конденсация N-Вос-защищенных аминокислот с 5-гидрокси, 5-амино-1,3,6-триметилурацилом

**Общая методика постановки Вос-защиты аминогруппы.** К смеси 0,09 г (0,001 моль)  $\alpha$ -аминокислоты и 0,22 г (0,003 моль)  $\text{NaHCO}_3$  в 5 мл растворителя добавляли по каплям 0,001 моль ангидрид дитрет-бутоксикарбонила перемешивали 48 ч при комнатной температуре. В качестве растворителя использовали смесь тетрагидрофуран:вода (1:1). Затем экстрагировали 10 мл этилацетата, водный слой довели до pH=4-5 лимонной кислотой и экстрагировали 10 мл хлороформа. Фракцию хлороформа сушили над  $\text{MgSO}_4$ , растворитель упаривали при пониженном давлении, очистку полученного осадка провели методом колоночной хроматографии (элюент: петролейный эфир – этилацетат).

**Общая методика конденсации аминокислот с N-Вос-защитной группой с 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацилом.** К раствору 0,1 г (0,0004 моль) аминокислоты с Вос-защитой в 20 мл хлористого метилена  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  присыпали 0,07 г (0,0004 моль) 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила и 0,12 г (0,0057 моль) дициклогексилкарбодиимида DCC. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Нерастворившиеся продукты отфильтровывали, фильтрат экстрагировали 5%-ным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (3×15 мл), водой (3×15 мл), затем сушили  $\text{MgSO}_4$ , осушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали на вакуумном роторном испарителе. Очистку полученного осадка провели методом колоночной хроматографии, элюент – хлороформ.

**1,3,6-Триметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил N-(трет-бутоксикарбонил)глицинат (32a).** Выход 0,08 г (75%).  $T_{\text{пл}}$  233-235 °C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.(J, Гц): 1.45 (с, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ); 2.45 (с,  $\text{C}^6\text{-CH}_3$ ); 3.09, 3.34 (с, 6H, N- $\text{CH}_3$ ); 3.92 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 7.43 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 16.52 ( $\text{C}^6\text{-CH}_3$ ); 28.48 ( $3\text{CH}_3$ ); 31.22 ( $\text{N}^1\text{-CH}_3$ ); 31.48 ( $\text{CH}_2$ ); 32,58 ( $\text{N}^3\text{-CH}_3$ ); 79.46 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 109.05 ( $\text{C}^5$ ); 149.18 ( $\text{C}^6$ ); 151.04 ( $\text{C}^2$ ); 156.23 ( $\text{C}^4$ ); 160.25 ( $\text{COCH}_2\text{NH}$ ).

**1,3,6-Триметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил N-(трет-бутоксикарбонил)аланинат (32b).** Выход 0,088 г (86%).  $T_{пл}$  230-233 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 1.39 (t, 3H,  $CH_3$ ); 1.45 (с, 9H,  $(CH_3)_3$ ); 2.44 (с,  $C^6-CH_3$ ); 3.09, 3.34 (с, 6H,  $N-CH_3$ ); 4.51 (d, 1H,  $CH$ ); 7.51 (с, 1H,  $OH$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 16.50 ( $C^6-CH_3$ ); 28.49 ( $3CH_3$ ); 29.82 ( $CH_3CH_2$ ); 31.22 ( $N^1-CH_3$ ); 31.50 ( $CH_2$ ); 32,58 ( $N^3-CH_3$ ); 79.50 ( $C(CH_3)_3$ ); 109.05 ( $C^5$ ); 149.80 ( $C^6$ ); 151.00 ( $C^2$ ); 157.45 ( $C^4$ ); 161.20 ( $COCH_2NH$ ).

**1,3,6-Триметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил N-(трет-бутоксикарбонил)метионинат (32c).** Выход 0,075 (77%).  $T_{пл}$  298-300 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 1.28 (с, 9H,  $(CH_3)_3$ ); 2.10 (с, 3H,  $S-CH_3$ ); 2.18 (т, 2H,  $CHCH_2$ ); 2.45 (с, 3H,  $C^6-CH_3$ ); 2.68 (т, 2H,  $CH_2S$ ); 3.09, (с, 3H,  $N^1-CH_3$ ); 3.34 (с, 3H,  $N-CH_3$ ); 4.51 (d, 1H,  $CH$ ); 6.43 (с, 1H,  $OH$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 16.50 ( $C^6-CH_3$ ); 28.49 ( $3CH_3$ ); 29.82 ( $CH_3CH_2$ ); 31.22 ( $N^1-CH_3$ ); 31.50 ( $CH_2$ ); 32,58 ( $N^3-CH_3$ ); 79.50 ( $C(CH_3)_3$ ); 109.05 ( $C^5$ ); 149.80 ( $C^6$ ); 151.00 ( $C^2$ ); 157.45 ( $C^4$ ); 161.20 ( $COCH_2NH$ ).

**Общая методика конденсации аминокислот с N-Вос-защитной группой с 5-амино-1,3,6-триметилурацилом.** К раствору 0,5 г (0,0023 моль) аминокислоты с Вос-защитой в 35 мл хлористого метилена  $CH_2Cl_2$  присыпали 0,39 г (0,0023 моль) 5-амино-1,3,6-триметилурацила и 1,02 г (0,0049 моль) дициклогексилкарбодимида DCC. Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 6 ч. Осадок отфильтровывали. Фильтрат промывали 5%-ным раствором  $NaHCO_3$  ( $3 \times 15$  мл), дистиллированной водой ( $3 \times 15$  мл). Органическую фракцию сушили  $MgSO_4$ , осушитель отфильтровывали, упаривали на роторном вакуумном испарителе. Остаток очищали методом колоночной хроматографии, элюент – хлороформ. Получили продукт в виде светло-желтого или бежевого порошка.

**1,3,6-Триметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил N-(трет-бутоксикарбонил)глицинат (33a).** Выход 0,061 г (56%).  $T_{пл}$  263-265 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 1.43 (9H, с,  $3CH_3$ ); 2.20 (3H, с,  $C^6-CH_3$ ); 3.34 (3H, с,  $N^1-CH_3$ ); 3.45 (3H, с,  $N^3-CH_3$ ); 4.08 (1H, м,  $COCHNH$ ); 5.10 (1H, д,

COCHNH); 7.43 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 16,51 ( $\text{C}^6\text{-CH}_3$ ); 19,37 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 28,46 ( $3\text{CH}_3$ ); 30,75 ( $\text{N}^1\text{-CH}_3$ ); 32,47 ( $\text{N}^3\text{-CH}_3$ ); 33,71 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 60,21 (COCHNH); 79,95 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 108,95 ( $\text{C}^5$ ); 149,09 ( $\text{C}^6$ ); 151,34 ( $\text{C}^2$ ); 155,92 ( $\text{C}^4$ ); 160,46 ( $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$ ); 171,84 (NHCOCH).

**1,3,6-Триметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил N-(трет-бутоксикарбонил)аланинат (33b).** Выход 0,072 г (71%).  $T_{\text{пл}}$  250-253 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 1.39 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1.45 (с, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ); 2.44 (с,  $\text{C}^6\text{-CH}_3$ ); 3.09, 3.34 (с, 6H, N- $\text{CH}_3$ ); 4.51 (d, 1H, CH); 6.43 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 16.50 ( $\text{C}^6\text{-CH}_3$ ); 28.49 ( $3\text{CH}_3$ ); 29.82 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 31.22 ( $\text{N}^1\text{-CH}_3$ ); 31.50 ( $\text{CH}_2$ ); 32,58 ( $\text{N}^3\text{-CH}_3$ ); 79.50 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 109.05 ( $\text{C}^5$ ); 149.80 ( $\text{C}^6$ ); 151.00 ( $\text{C}^2$ ); 157.45 ( $\text{C}^4$ ); 161.20 ( $\text{COCH}_2\text{NH}$ ).

**1,3,6-Триметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил N-(трет-бутоксикарбонил)метионинат (33c).** Выход 0,07 г (65%).  $T_{\text{пл}}$  298-300 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 1.28 (с, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ); 2.10 (с, 3H, S $\text{CH}_3$ ); 2.18 (т, 2H,  $\text{CHCH}_2$ ); 2.45 (с, 3H,  $\text{C}^6\text{-CH}_3$ ); 2.68 (т, 2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ); 3.09, (с, 3H,  $\text{N}^1\text{-CH}_3$ ); 3.34 (с, 3H, N- $\text{CH}_3$ ); 4.51 (d, 1H, CH); 6.60 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 16.50 ( $\text{C}^6\text{-CH}_3$ ); 28.49 ( $3\text{CH}_3$ ); 29.82 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 31.22 ( $\text{N}^1\text{-CH}_3$ ); 31.50 ( $\text{CH}_2$ ); 32,58 ( $\text{N}^3\text{-CH}_3$ ); 79.50 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 109.05 ( $\text{C}^5$ ); 149.80 ( $\text{C}^6$ ); 151.00 ( $\text{C}^2$ ); 157.45 ( $\text{C}^4$ ); 161.20 ( $\text{COCH}_2\text{NH}$ ).

### 3.9 К разделу 2.5.3 Конденсация N-Вос-защищенных аминокислот с $\text{N}^3$ -(2-гидроксиэтил)-6-метилурацилом

**$\text{N}^3$ -(2-Гидроксиэтил)-6-метилурацил (35a) и  $\text{N}^1$ -(2-гидроксиэтил)-6-метилурацил (35b).**

К 1,26 г (0,01 моль) 6-метилурацила приливали 10 мл воды и 10 мл спирта, присыпали 1,2 г (0,03 моль) КОН и в течение 30 мин прикапывали 1,15 г (0,025 моль) этиленхлоргидрина. Реакционную смесь доводили до кипения, постепенно нагревая на водяной бане, и перемешивали 4,5 ч до нейтрализации или слабокислой среды (рН 6-7). Затем отгоняли воду в вакууме масляного насоса. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промыли ацетоном, ацетон и

фильтрат объединяли, растворители отгоняли в вакууме водного насоса. Остаток растворяли в изопропиловом спирте, высаживали петролейным эфиром, получили 1,65 г (97%) N<sup>1</sup>-(2-гидроксиэтил)-6-метилурацил и N<sup>3</sup>-(2-гидроксиэтил)-6-метилурацила в виде белого кристаллического порошка.

**N<sup>3</sup>-(2-Гидроксиэтил)-6-метилурацил (35a).** Выход 1,36 г (82%) T<sub>пл</sub> 204-205 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д. (J, Гц): 2.03 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 3.52 (м, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.82 (м, 2H, CH<sub>2</sub>); 4.77 (т, 1H, OH, J = 6.6 Гц); 5.44 (с, 1H, H-5), 11.10 (уш.с., 1H, N<sup>1</sup>H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>): 18.42 (CH<sub>3</sub>); 41.69 (CH<sub>2</sub>); 57.96 (CH<sub>2</sub>); 98.70 (C<sup>5</sup>); 151.30 (C<sup>6</sup>); 155.60 (C<sup>2</sup>=O); 163.32 (C<sup>4</sup>=O).

**N<sup>1</sup>-(2-Гидроксиэтил)-6-метилурацил (35b).** Выход 0,25 г (15%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 2.27 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 3.78 (м, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.82 (м, 2H, CH<sub>2</sub>); 5.02 (с, 1H, OH); 5.46 (с, 1H, H-5), 11.15 (уш.с., 1H, N<sup>3</sup>H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>): 20.36 (CH<sub>3</sub>); 46.36 (CH<sub>2</sub>); 58.87 (CH<sub>2</sub>); 101.10 (C<sup>5</sup>); 151.59 (C<sup>6</sup>); 152.95 (C<sup>2</sup>=O); 163.07 (C<sup>4</sup>=O).

#### **Общая методика конденсации N-Вос-аминокислот с N<sup>3</sup>-(2-гидроксиэтил)-6-метилурацилом**

К 0,11 г (0,0006моль) N<sup>3</sup>-(2-гидроксиэтил)-6-метилурацила (35a) в 8 мл этилового спирта присыпаем 0,13 г (0,0006моль) N-Вос-аминокислоты, 0,13 г (0,0006моль) 1,3-дициклогексилкарбодиимида. Реакционную смесь перемешивали при кипячении в течении 2 часов. После охлаждения реакцию смесь отфильтровывали, растворитель отгоняли на вакуумном роторном испарителе, полученное густое масло растворяли в хлороформе, экстрагировали 5%-ым раствором NaHCO<sub>3</sub> (2×10 мл), H<sub>2</sub>O (3×10 мл), органический слой сушили MgSO<sub>4</sub>, фильтрат упаривали.

**2-(6-Метилурацил-3-ил)этилN-N-(трет-бутоксикарбонил)глицинат (36a).** Выход 0,09 г (67%). T<sub>пл</sub> 275-278 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д. (J, Гц): 1.46 (с, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 2.26 (с, C<sup>6</sup>-CH<sub>3</sub>); 3.94 (с, 2H, CH<sub>2</sub>); 4.08 (с, 2H, CH<sub>2</sub>); 4.16 (с, 2H, CH<sub>2</sub>); 5.53 (с, 1H, C<sup>5</sup>-H); 6.43 (с, 1H, N-H). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д. (J, Гц): 17.13 (C<sup>6</sup>-CH<sub>3</sub>); 28.27 (3CH<sub>3</sub>); 39.57 (CH<sub>2</sub>); 41.63 (CH<sub>2</sub>NH); 61.96

( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-O}$ ); 79.71 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ); 99.71 ( $\underline{\text{C}}^5$ ); 152.42 ( $\underline{\text{C}}^6$ ); 154.15 ( $\underline{\text{C}}^2=\text{O}$ ); 157.50 ( $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ); 162.92 ( $\underline{\text{C}}^4=\text{O}$ ); 171.39 ( $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ).

**2-(6-Метилурацил-3-ил)этил N- N-(*трет*-бутоксикарбонил)аланинат (36b).** Выход 0,11 г (79%).  $T_{\text{пл}}$  283-285 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 1.44 (с, 9H, ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ )<sub>3</sub>); 1.55 (с, 3H,  $\text{CH-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 2.26 (с,  $\text{C}^6\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 4.08 (с, 2H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 4.46 (с, 2H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 4.60 (с, 3H,  $\text{CH-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 5.53 (с, 1H,  $\text{C}^5\text{-}\underline{\text{H}}$ ); 6.43 (с, 1H, N- $\underline{\text{H}}$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 17.23 ( $\text{C}^6\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 19.15 ( $\text{C-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 28.18 ( $3\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 39.54 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 47.48 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{NH}$ ); 62.41 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-O}$ ); 79.94 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ); 99,75 ( $\underline{\text{C}}^5$ ); 152.32 ( $\underline{\text{C}}^6$ ); 154.45 ( $\underline{\text{C}}^2=\text{O}$ ); 157.58 ( $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ); 162.92 ( $\underline{\text{C}}^4=\text{O}$ ); 172.86 ( $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ).

**2-(6-Метилурацил-3-ил)этилN- N-(*трет*-бутоксикарбонил)метионинат (36с).** Выход 0,1 г (71%).  $T_{\text{пл}}$  287-289 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 1.37 (с, 9H, ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ )<sub>3</sub>); 2.02 (с, 3H,  $\text{CH-}\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 2.06 (с, 3H, S- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 2.26 (с,  $\text{C}^6\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 2.59 (с, 2H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 4.08 (с, 2H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 4.17 (с, 1H,  $\underline{\text{C}}\text{H}$ ); 4.46 (с, 2H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 4.60 (с, 3H,  $\text{CH-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 5.53 (с, 1H,  $\text{C}^5\text{-}\underline{\text{H}}$ ); 6.43 (с, 1H, N- $\underline{\text{H}}$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 16.25 (S- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 17.13 ( $\text{C}^6\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 28.18 ( $3\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 35.40 (S- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 39.61 (N- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 52.74 ( $\underline{\text{C}}\text{H}\text{NH}$ ); 62.06 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$ ); 80.26 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ); 99.71 ( $\underline{\text{C}}^5$ ); 152.42 ( $\underline{\text{C}}^6$ ); 154.15 ( $\underline{\text{C}}^2=\text{O}$ ); 157.87 ( $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ); 162.92 ( $\underline{\text{C}}^4=\text{O}$ ); 172.48 ( $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ).

### 3.10 К разделу 2.6 Синтез моно-и диалкилированных $\text{C}^5$ -гидрокси, $\text{C}^5$ -аминобензоил-6-метилурацилов

**5-Аминобензоил-6-метилурацил (40).** В 35 мл 0,2 М раствора NaOH растворяли 1.98 г (0,014 моль) 5-амино-6-метилурацила. При перемешивании и внешнем охлаждении льдом прикапывали раствор 2 мл хлористого бензоила в 15 мл 1М NaOH. Оставляли при комнатной температуре на 1,5 часа. Реакционную массу нейтрализовывали 5М раствором HCl. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и получали 2,89 г (84%) 5-аминобензоил-6-метилурацил в виде белого кристаллического вещества.  $T_{\text{пл}}$  282-285°С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 2.05 с (3H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 7.53-7.65 м (3H, Ar $\underline{\text{H}}$ ); 7.99 д (2H, Ar $\underline{\text{H}}$ , J= 6.92 Гц); 9.38 с (1H, N $^1\text{-}\underline{\text{H}}$ ); 11.04 с (1H, N $^3\text{-}\underline{\text{H}}$ ); 11.25 с (1H, N $^1\text{-}\underline{\text{H}}$ ).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 15.24 ( $\text{C}\underline{\text{H}}_3$ ), 108.66 ( $\text{C}^5$ ), 127.68, 128.34, 131.66, 133.79 ( $\text{ArH}$ ), 149.70 ( $\text{C}^6$ ), 150.34 ( $\text{C}^2=\text{O}$ ), 161.84 ( $\text{C}^4=\text{O}$ ), 166.06 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**Общая методика алкилирования 5-аминобензоил-6-метилурацила алкилгалогенидами.**

В трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой и обратным холодильником, помещали 2 г (0,0081 моль) 5-аминобензоил-6-метилурацила, 3,3 г (0,0243 моль) карбоната калия, ТБАБ на кончике шпателя и 3,5 мл ДМФА. Реакционную массу перемешивали 3 ч при комнатной температуре и оставляли на ночь. Затем приливали 0,0243 моль алкилгалогенида и интенсивно перемешивали 3-4 ч при температуре бани  $80^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь охлаждали и оставляли на ночь. Осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток обрабатывали 30 мл 10%-ого водного раствора КОН и экстрагировали хлороформом ( $3 \times 10$  мл), объединенный экстракт сушили над  $\text{MgSO}_4$ . Растворитель отгоняли при пониженном давлении и получали соответствующий 1,3-диалкил-5-аминобензоил-6-метилурацил. Водный слой подкисляли соляной кислотой и повторно экстрагировали хлороформом ( $3 \times 10$  мл), объединенный экстракт сушили над  $\text{MgSO}_4$ , растворитель упаривали и получали  $\text{N}^3(\text{N}^1)$ -моноалкил-5-аминобензоил-6-метилурацил.

**1,3-Диметил-5-аминобензоил-6-метилурацил (42a).** Выход 3,9 г (78%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 2.29 (с, 3H,  $\text{C}^6\text{CH}_3$ ); 3.07 (с, 3H,  $\text{N}^1\text{CH}_3$ ); 3.29 (с, 3H,  $\text{N}^3\text{CH}_3$ ); 7.36 (д,  $\text{ArH}$ ); 7.49 (д,  $\text{ArH}$ ); 7.65 (с, 1H, NH); 7.99 (д,  $\text{ArH}$ ); 8.01 (д,  $\text{ArH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  м.д.): 9.86 ( $\text{C}^6\text{CH}_3$ ); 28.17 ( $\text{N}^3\text{CH}_3$ ); 30.01 ( $\text{N}^1\text{CH}_3$ ); 110.67 ( $\text{C}^5$ ); 127.53, 127.61, 129.88, 133.15 ( $\text{ArH}$ ); 142.60 ( $\text{C}^6$ ); 150.61 ( $\text{C}^2=\text{O}$ ); 155.20 ( $\text{C}^4=\text{O}$ ); 166.13 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**1,3-Диэтил-5-аминобензоил-6-метилурацил (42b).** Выход 4,8 г (90%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.22 (т, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1.33 (т, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.29 (с, 3H,  $\text{C}^6\text{CH}_3$ ); 4.01 (м, 4H,  $2\text{CH}_2$ ); 7.47 (м, 3H,  $\text{ArH}$ ); 7.65 (с, 1H, NH); 7.89 (д, 2H,  $\text{ArH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  м.д.): 10.49 ( $\text{C}^6\text{CH}_3$ ); 12.32 ( $\text{N}^1\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 12.59

(N<sup>3</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 36.50 (N<sup>3</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 41.67 (N<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 109.89 (C<sup>5</sup>); 127.53, 127.61, 129.88, 132.43 (ArH); 143.04 (C<sup>6</sup>); 152.43 (C<sup>2</sup>=O); 155.75 (C<sup>4</sup>=O); 166.05 (C=O).

**1,3-Ди-(н-пропил)-5-аминобензоил-6-метилурацил (42с).** Выход 5,2 г (92%).

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 0.93 т (3H, CH<sub>3</sub>); 0.99 т (3H, CH<sub>3</sub>); 1.65 м (2H, CH<sub>2</sub>); 1.73 м (2H, CH<sub>2</sub>); 2.28 с (3H, C<sup>6</sup>CH<sub>3</sub>); 3.85 м (2H, N-CH<sub>2</sub>); 3.91 м (2H, N-CH<sub>2</sub>); 7.49 м (3H, ArH); 7.68 с (1H, NH); 7.89 д (2H, ArH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ м.д.): 10.10 (C<sup>6</sup>CH<sub>3</sub>); 10.98 (N<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 11.08 (N<sup>3</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 21.62 (N<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 21.76 (N<sup>3</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 42.35 (N<sup>3</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 46.68 (N<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 110.26 (C<sup>5</sup>); 127.53, 127.61, 129.88, 133.03 (ArH); 142.05 (C<sup>6</sup>); 152.59 (C<sup>2</sup>=O); 155.56 (C<sup>4</sup>=O); 165.85 (C=O).

**1,3-Ди-(н-бутил)-5-аминобензоил-6-метилурацил (42d).** Выход 4,47 г (79 %).

T<sub>пл</sub> (EtOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 0.86 т (3H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N<sup>1</sup>); 0.99 т (3H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N<sup>3</sup>); 1.16 м (2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N<sup>1</sup>); 1.19 м (2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N<sup>3</sup>); 1.38 м (2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N<sup>1</sup>); 1.60 м (2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N<sup>3</sup>); 2.04 с (3H, C<sup>6</sup>CH<sub>3</sub>); 3.81 д (2H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N<sup>1</sup>); 4.12 д (2H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N<sup>3</sup>); 7.42 м (1H, ArH); 7.44 м (1H, ArH); 7.59 м (1H, ArH); 7.97 д (2H, ArH); 9.56 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ м.д.): 9.97 (C<sup>6</sup>CH<sub>3</sub>); 12.54 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N<sup>1</sup>); 13.99 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N<sup>3</sup>); 18.92 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N<sup>1</sup>); 19.20 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N<sup>3</sup>); 29.97 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N<sup>1</sup>); 30.92 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N<sup>3</sup>); 42.19 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N<sup>3</sup>); 46.58 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N<sup>3</sup>); 110.45 (C<sup>5</sup>); 127.53, 127.61 (ArOH); 141.81 (C<sup>6</sup>); 152.42 (C<sup>2</sup>=O); 155.48 (C<sup>4</sup>=O); 165.85 (C=O).

**1,3-Ди-(н-пентил)-5-аминобензоил-6-метилурацил (42e).** Выход 4,41 г (78 %).

T<sub>пл</sub> (EtOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 0.74 т (3H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>N<sup>1</sup>); 0.93 т (3H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>N<sup>3</sup>); 1.22 м (2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N<sup>1</sup>); 1.26 м (2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N<sup>3</sup>); 1.30 м (2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N<sup>1</sup>); 1.37 м (2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N<sup>3</sup>); 1.48 м (2H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N<sup>1</sup>); 1.48 м (2H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N<sup>3</sup>); 2.03 с (3H, C<sup>6</sup>CH<sub>3</sub>); 3.80 д (2H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>N<sup>3</sup>); 4.13 д (2H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>N<sup>1</sup>); 7.42 м (1H, ArH); 7.46 м (1H, ArH); 7.59 м (1H, ArH); 7.96 д (2H, ArH); 7.97 д (2H, ArH); 9.56 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ м.д.): 11.06 (C<sup>6</sup>CH<sub>3</sub>); 12.80 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>N<sup>1</sup>); 13.99 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>N<sup>3</sup>); 18.94 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N<sup>1</sup>); 19.80 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N<sup>3</sup>); 29.86

$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}^1)$ ; 30.33  $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}^3)$ ; 42.86  
 $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^3)$ ; 44.15  $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^1)$ ; 121.43 ( $\text{C}^5$ ); 129.42,  
 130.20, 133.22 (ArOH); 138.09 ( $\text{C}^6$ ); 152.67 ( $\text{C}^2=\text{O}$ ); 155.58 ( $\text{C}^4=\text{O}$ ); 167.17 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**5-Гидроксибензоил-6-метилурацил (39).** В 35 мл 0,2 М раствора NaOH растворяли 1,98 г (0,014 моль) 5-гидрокси-6-метилурацила, при постоянном перемешивании и внешнем охлаждении льдом прикапывали раствор 2 мл хлористого бензоила в 15 мл 1М NaOH. Оставляли при комнатной температуре на 1,5 часа. Реакционную массу нейтрализовывали 5М раствором HCl. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и получали 2,73 г (79%) 5-гидроксибензоил-6-метилурацил в виде белого кристаллического вещества.  $T_{\text{пл}}$  252-255°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 2.05 с (3H,  $\text{CH}_3$ ); 7.53-7.65 м (3H, ArH); 7.99 д (2H, ArH); 9.38 с (1H, NH); 11.04 с (1H,  $\text{N}^3\text{H}$ ); 11.25 с (1H,  $\text{N}^1\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 15.24 ( $\text{CH}_3$ ), 108.66 ( $\text{C}^5$ ), 127.68, 128.34, 131.66, 133.79 (ArH), 149.70 ( $\text{C}^6$ ), 150.34 ( $\text{C}^2=\text{O}$ ), 161.84 ( $\text{C}^4=\text{O}$ ), 166.06 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**1,3-Диметил-5-гидроксибензоил-6-метилурацил (43a).** Выход 3,7 г (75%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 2.44 (с, 3H,  $\text{C}^6\text{CH}_3$ ); 3.09 (т, 3H,  $\text{N}^1\text{CH}_3$ ); 3.34 (т, 3H,  $\text{N}^3\text{CH}_3$ ); 7.47 м (3H, ArH); 7.50 с (1H, NH); 8.29 д (2H, ArH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  м.д.): 11.93 ( $\text{C}^6\text{CH}_3$ ); 28.94 ( $\text{N}^3\text{CH}_3$ ); 29.67 ( $\text{N}^1\text{CH}_3$ ); 121.65 ( $\text{C}^5$ ); 129.42, 130.20, 133.34, 134.15 (ArH); 138.88 ( $\text{C}^6$ ); 150.82 ( $\text{C}^2=\text{O}$ ); 155.30 ( $\text{C}^4=\text{O}$ ); 167.45 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**1,3-Диэтил-5-гидроксибензоил-6-метилурацил (43b).** Выход 4,9 г (82%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.22 (т, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1.33 (т, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.29 (с, 3H,  $\text{C}^6\text{CH}_3$ ); 4.01 м (4H,  $2\text{CH}_2$ ); 7.47 м (3H, ArH); 7.65 с (1H, NH); 7.89 д (2H, ArH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  м.д.): 11.58 ( $\text{C}^6\text{CH}_3$ ); 12.68 ( $\text{N}^1\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 12.76 ( $\text{N}^3\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 36.37 ( $\text{N}^3\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 39.25 ( $\text{N}^1\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 120.87 ( $\text{C}^5$ ); 129.42, 130.20, 132.62, 134.15 (ArH); 139.32 ( $\text{C}^6$ ); 152.68 ( $\text{C}^2=\text{O}$ ); 155.85 ( $\text{C}^4=\text{O}$ ); 167.37 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**1,3-Ди-(*n*-пропил)-5-гидроксибензоил-6-метилурацил (43c).** Выход 3,8 г (60%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 0.93 (3H,  $\text{CH}_3$ ); 0.96 (3H,  $\text{CH}_3$ ); 1.56 (2H,  $\text{CH}_2$ ); 1.65 (2H,  $\text{CH}_2$ ); 2.44 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3.68 (1H, CH), 3.96 (1H, CH); 7.47 (ArH);

7.69 (ArH); 8.32 (ArH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  м.д.): 11.13 ( $\text{C}^6\text{CH}_3$ ); 11.19 ( $\text{N}^1\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 11.32 ( $\text{N}^3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 21.17 ( $\text{N}^3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 21.51 ( $\text{N}^1\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 42.21 ( $\text{N}^3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 44.25 ( $\text{N}^1\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 121.24 ( $\text{C}^5$ ); 129.42, 130.20, 133.22, 134.15 (ArH); 138.33 ( $\text{C}^6$ ); 152.84 ( $\text{C}^2=\text{O}$ ); 155.66 ( $\text{C}^4=\text{O}$ ); 167.17 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**1,3-Ди-(н-бутил)-5-гидроксибензоил-6-метилурацил (43d).** Выход 3,87 г (61 %).  $T_{\text{пл}} = (\text{EtOH})$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 0.86 т (3H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{N}^3$ ); 1.02 т (3H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{N}^1$ ); 1.25 м (2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}^1$ ); 1.31 м (2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}^3$ ); 1.44 м (2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^3$ ); 1.54 м (2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^1$ ); 2.14 с (3H,  $\text{C}^6\text{CH}_3$ ); 3.62 д (2H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{N}^1$ ); 3.79 д (2H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{N}^3$ ); 7.46 м (1H, ArH); 7.50 м (1H, ArH); 7.64 м (1H, ArH); 8.09 д (2H, ArH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  м.д.): 11.09 ( $\text{C}^6\text{CH}_3$ ); 12.80 ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{N}^1$ ); 13.99 ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{N}^3$ ); 18.94 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}^1$ ); 19.80 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}^3$ ); 29.86 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^1$ ); 30.33 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^3$ ); 42.06 ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{N}^3$ ); 44.15 ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{N}^1$ ); 121.43 ( $\text{C}^5$ ); 129.42, 130.20, 133.22, 134.15 (ArOH); 138.09 ( $\text{C}^6$ ); 152.67 ( $\text{C}^2=\text{O}$ ); 155.58 ( $\text{C}^4=\text{O}$ ); 167.17 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**1,3-Ди-(н-пентил)-5-гидроксибензоил-6-метилурацил (43e).** Выход 4,06 г (64 %).  $T_{\text{пл}} = (\text{EtOH})$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 0.82 т (3H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{N}^1$ ); 0.91 т (3H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{N}^3$ ); 1.24 м (2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{N}^1$ ); 1.31 м (2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}^1$ ); 1.39 м (2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{N}^3$ ); 1.45 м (2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}^3$ ); 1.52 м (2H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^3$ ); 2.13 с (3H,  $\text{C}^6\text{CH}_3$ ); 3.62 д (2H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{N}^1$ ); 3.83 д (2H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{N}^3$ ); 7.46 м (1H, ArH); 7.50 м (1H, ArH); 7.63 м (1H, ArH); 8.10 д (2H, ArH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  м.д.): 11.06 ( $\text{C}^6\text{CH}_3$ ); 12.80 ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{N}^1$ ); 13.99 ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{N}^3$ ); 18.94 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{N}^1$ ); 19.80 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{N}^3$ ); 29.86 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}^1$ ); 30.33 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}^3$ ); 42.06 ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^3$ ); 44.15 ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^1$ ); 121.43 ( $\text{C}^5$ ); 129.42, 130.20, 133.22, 134.15 (ArOH); 138.09 ( $\text{C}^6$ ); 152.67 ( $\text{C}^2=\text{O}$ ); 155.58 ( $\text{C}^4=\text{O}$ ); 167.17 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

### 3.11 К разделу 2.8.3 Определение антиоксидантной активности производных урацила методом ДФПГ

К 1 мл 0,2мМ раствора 2,2'-дифенилпикрилгидразида в этаноле добавляли 3 мл водно-спиртового раствора урацила или его производного соответствующей концентрации (50, 100 мкг/мл). Полученные растворы перемешивали тщательно и инкубировали в темноте в течение 30 мин. Оптическую плотность измеряли при 540нм.

Антиоксидантную активность исследуемых веществ вычисляли по формуле:

$$AOA = \left( 1 - \frac{A_{\text{исслед.р.}}}{A_{\text{контр.р.}}} \right) \times 100\%$$

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из ключевых результатов является разработка модифицированного метода персульфатного окисления азотсодержащих гетеро- и карбоциклов с введением гидроксильных групп в целевые соединения с высокими выходами. Модифицированная нами реакция персульфатного окисления заключается, во-первых, в использовании катализаторов, во-вторых, в применении бинарной окислительной смеси персульфат аммония - пероксид водорода. Это позволило повысить выход целевых продуктов до 60-90%. Мы считаем, что разработанные методы персульфатного окисления также могут быть применимы в дальнейшем к насыщенным и ненасыщенным углеводородам для введения гидроксильной группы.

Другим важным результатом работы стала разработка технологичного способа получения лекарственной субстанции 5-гидрокси-6-метилурацила с выходом до 95%, 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила с выходом до 85%. Модификация реакции персульфатного окисления, оптимизированная катализаторами и пероксидом водорода, также распространена на ряд других азотсодержащих гетероциклических и ароматических соединений: анилина с получением важнейшего соединения пара-аминофенола – исходного соединения для синтеза парацетамола, впервые пиридина с получением 2-гидроксипиридина и 2,5-дигидроксипиридина, впервые хинолина с образованием 3-гидроксихинолина, а также 3-метилиндола с получением 2-гидрокси-3-метилиндола. Запланированы биологические исследования для синтезированных соединений.

Результатом выполнения работы стал также синтез конъюгатов на основе 5-гидрокси, 5-амино-1,3,6-триметилурацила и природных аминокислот, образованных хлорангидридным и карбодиимидным способами. Данные соединения обладают выраженной противовоспалительной активностью. Также получены соединения на основе

6-метилурацила и аминокислотных фрагментов методом присоединения через алкильный линкер. Проведена модификация N<sup>1</sup>, N<sup>3</sup>-положений 5-гидрокси, 5-амино-6-метилурацила различными алкильными заместителями, полученные соединения обладают гепатопротекторной активностью. В дальнейшем на основе разработанных методов построения гибридных молекул планируются синтезы других потенциально биологически активных производных урацила.

## ВЫВОДЫ

1. Разработан эффективный способ получения фармацевтически важной субстанции 5-гидрокси-6-метилурацила модифицированным способом окисления 6-метилурацила персульфатом аммония, натрия или калия с выходом до 95% в присутствии фталоцианинов Fe(II), Co, Fe(III), Ni, Zn, Mn в качестве катализаторов, а также с использованием бинарной смеси окислителей персульфат аммония - пероксид водорода с выходом 88%.
2. Предложен эффективный способ получения антиоксиданта 5-гидрокси-1,3,6-метилурацила окислением 1,3,6-триметилурацила персульфатом аммония, натрия или калия в присутствии фталоцианинов Fe(II), Co, Fe(III), Ni, Zn, Mn в качестве катализаторов с выходом 83-85%, в присутствии бинарной смеси окислителей персульфат аммония - пероксид водорода с выходом 71%.
3. Разработан эффективный способ получения пара-аминофенола – ключевого соединения в синтезе лекарственного препарата N-(4-гидроксифенил)ацетамида (парацетамола). Персульфатное окисление анилина проходит с образованием смеси легкоразделяемых орто- и пара-аминофенолов с выходом 85%:
  - в присутствии фталоцианинов Fe(II), Co, Fe(III), Ni, Zn, Mn в качестве катализаторов выход пара-аминофенола достигает 80%.
  - в присутствии бинарной смеси окислителей персульфат аммония-пероксид водорода выход пара-аминофенола составляет 72%.
4. Впервые модифицированным персульфатным окислением в различных условиях (персульфат аммония, персульфат аммония - пероксид водорода, персульфат аммония - фталоцианины Fe(II), Co, Fe(III), Ni, Zn, Mn) получены с высокими выходами соответствующие гидроксипроизводные гетероциклов - 2-гидроксипиридин, 2,5-дигидроксипиридин, 3-гидроксихинолин, 2-гидрокси-3-метилендол.
5. Конденсацией 5-гидрокси- и 5-амино-1,3,6-триметилурацила с N-Вос и N-фталоилзамещенными аминокислотами впервые синтезированы конъюгаты

на основе аминокислот глицина, аланина, валина, лейцина, метионина, фенилаланина.

6. Взаимодействием 6-метилурацила, 5-гидрокси, 5-амино-6-метилурацила с этиленхлоргидрином, алкилгалогенидами получены N<sup>1</sup>, N<sup>3</sup>-ди- и моноалкилурацилы с высокими выходами.

7. Предложен экспресс-тест для определения антиоксидантной активности производных пиримидина *in vitro* – метод ингибирования свободного радикала 2,2'-дифенилпикрилгидразида, определены IC<sub>50</sub> производных урацила, установлена симбатность с результатами, полученными на модели ингибированного окисления изопропилового спирта и 1,4-диоксана.

8. Установлено, что ряд полученных соединений обладает высокой биологической активностью. Конъюгаты 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила с N-фталлоил-аланином и N-фталлоил-метионином (**27b**, **27c**) проявляют противовоспалительную активность *in vitro* и *in vivo* на 4 моделях воспаления, N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-диметил(**38a**)-/диэтил(**38b**)-5-гидроксибензоил-6-метилурацил, N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-диметил(**39a**)-/диэтил(**39b**)-/дипропил(**39c**)-5-аминобензоил-6-метилурацил проявляют гепатопротекторную активность *in vitro*.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский ; в 2 т. Т.2. – Москва : Новая волна, 2002. – 608 с. – 5000 экз. – ISBN 978-5-7864-0218-7.
2. «Mixed inhibitors» of HIV-reverse transcriptase: synthesis and antiviral activity / R. Pontikis, R. Note, E. Dechaux [et al.]. // *Nucleosides Nucleotides*. – 1999. – V.18, Issue (4-5). – P.707-708.
3. Moschel, R.C. Oxidation of nucleic acid bases by potassium peroxydisulfate in alkaline aqueous solution / *J. Org. Chem.* // R.C. Moschel, E.J. Behrman, 1974. – V. 39. – P. 1983.
4. Мышкин, В.А. Оксиметилурацил (Очерки экспериментальной фармакологии) / В.А. Мышкин, А.Б. Бакиров – Уфа: ПКП «Дар». – 2001. – 218 с.
5. Behrman, R. What is uracil / *Justus Liebigs Annalen der chemie* / R. Behrman, R. Grunewald, 1902. – V. 323. – P. 186-204.
6. Hurst, D.T. Application of the Elbs persulfate oxidation to the preparation of 5-hydroxypyrimidines / D.T. Hurst // *Austr. J.Chem*, 1983. – V. 36. – P.1285-1289.
7. Патент № 2126391. Способ синтеза 5-гидрокси-6-метилурацила : №98110871/04 : заявл. 16.06.1998 : опубл. 20.02.1999. / В.П. Кривоногов, Д.Н. Лазарева, Е.А. Алехин [и др.]; заявитель, патентообладатель Кривоногов В.П., Плечев В.В. – 9 с.
8. Behrman, E.J. The Elbs and Boyland-Sims peroxydisulfate oxidations / E.J. Behrman // *Beulstein Journal of Organic Chemistry*. – 2006. – № 22. – P.1-10.
9. Behrman, E.J. 5-Hydroxyorotic acid and orotic acid 5-sulfate / E.J. Behrman // *J. Chem. Research (S)*. – 2003. – P. 702-703.
10. The first metal complex of 5-hydroxyorotic acid: dimethylammonium bis (N,N-dimethylformamide) bis(5-hydroxyorotato(-2))gallate(III) / G.S. Papaefstathiou, S. Manessi, C.P. Raptopoulou, E.J. Behrman, T.F. Zafiropoulos // *Inorg. Chem. Commun.* – 2004. – № 7. – P. 69.

11. Sztumpf, E. Photochemistry of Proteins and Nucleic Acids / E. Sztumpf, D. Shugar // Photochem. Photobiol. – 1965. – V. 4. – P. 719.
12. Bida, G. A comparison of the thermal and photochemical oxidation of 2-propanol by two peroxyanions / G. Bida, R. Curci, J.O. Edwards // Int. J. Chem. Kinetics. – 1973. – V. 5. – P. 859.
13. Moschel, R.C. Oxidation of nucleic acid bases by potassium peroxodisulfate in alkaline aqueous solution / R.C. Moschel, E.J. Behrman // J. Org. Chem. – 1974. – V. 39. – P. 1983.
14. Oxidation of 5-hydroxy-6-methyluracil to 5,5,6-trihydroxy-6-methylpyrimidine-2,4-dione with molecular oxygen / T.R. Nugumanov, S.P. Ivanov, Z.A. Starikova, Y.I. Murinov // Mend. Commun. – 2008. – V. 18. – P. 223-224.
15. Behrman, E.J. The ortho – para ratio and the intermediate in the persulfate oxidation of aromatic amines (the Boyland-Sims oxidation) / E.J. Behrman // J.Org.Chem. – 1992. – V. – 57. – P.2266-2270.
16. Behrman, E.J. The Persulfate Oxidation of Phenols and Arylamines (The Elbs and Boyland-Sims Oxidations) / E.J. Behrman // Org. React. (N.Y.). – 1988. – V. 35. – P. 421–511, Table XI.
17. Behrman, E.J. Comment on «revised mechanism of Boyland-Sims oxidation» / E.J. Behrman // The Journal of Physical Chemistry. – 2011. – P.7863-7864.
18. Marjanovic, B. Revised Mechanism of Boyland-Sims Oxidation / B. Marjanovic, I. Juranic, G. Ciric-Marjanovic. – DOI 10.1021/jp111129t // The Journal of Physical Chemistry. – 2011. – P.3536-3550.
19. Behrman, E.J. The Elbs & Boyland-Sims Oxidation: reactions of peroxydisulfate – an updated literature survey / E.J. Behrman. – DOI 10.2174/1570193X17999200813153655 // Mini-reviews in Organic Chemistry, 2021. – V. 18. P. 621-625.
20. Иммурег / Д.Н. Лазарева, Е.К. Алехина, В.В. Плечев и др.– Уфа: БГМУ, НПО «Башбиомед» – 2004. – 104с. – ISBN 5-8258-0143-X.

21. Антиоксидантные свойства производных пириимидина / И.В. Петрова, В.А. Катаев, С.А. Мещерякова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – №4. – С. 64-67.
22. Петрова, И.В. Изучение спектра антиоксидантной активности новых производных урацила *in vitro* / И.В. Петрова, Р.Р. Фархутдинов, В.А Катаев. // Биология – наука XXI века: матер. мед. конф под ред. Р.Г. Василова. – Москва: МАКС. – Пресс. – 2012. – С. 695-696.
23. Фролова, Т.В. Синтез и исследование S-аллильных производных 2-тиоурацилов / Т.В. Фролова, Д.Г Ким, П.А. Слепухин // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Химия. – 2010. – Т.11. – № 187. – С. 9-15.
24. Синтез и биологическая активность производных пириимидина (обзор) / А.Р Гимадиева, Ю.Н. Чернышенко, А.Г. Мустафин, И.Б. Абдрахманов // Башкирский химический журнал. – 2007. – Т. 14. – № 3. – С. 5-21.
25. Boncel, S. Uracil as a target for nucleophilic and electrophilic reagents / S. Boncel, A. Gondela, K. Walczak // Current Organic Synthesis. – 2008. - V.5. – P. 365-396.
26. Региоселективное алкилирование урацила и его производных / Н.Н. Курочкин, В.И. Тараров, М.С. Дреничев, С.Н. Михайлов // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 5; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=7040> (дата обращения: 28.01.2019).
27. Алкилирование производных пириимидина этиленхлоргидрином / В.П. Кривоногов, В.А. Мышкин, Г.Г. Козлова [и др.] // ЖОрХ. – 2006. – Т.42. – Вып. 8. – С. 1723-1726.
28. N<sup>1</sup>-alkylation of pyrimidine bases and their 4-methoxy- or 4-acetylamino derivatives HSAB-driven chemoselective / A. Gambacorta, D. Tofani, M.A. Loreto [et.al]. – DOI: 10.1016/j.tet.2006.04.098 // Tetrahedron. – 2006. – V. 62. – № 29. – P. 6848-6854.
29. N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-disubstituted uracils as nonnucleoside inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase / M.S. Novikov, V.T Valuev-Elliston, D.A. Babkov [et.al]. – DOI:

- 10.1016/j.bmc.2012.12.027// Bioorg Med Chem. – 2013. – V. 21. – № 5. – P. 1150-1158.
30. An improved synthesis and refined crystal structure of 1-methyluracil / W. Micklitz, B. Lippert, H. Schoellhorn, U. Thewalt // J. Heterocycl. Chem. – 1989. – V. 26. – № 5. – P. 1499-1500.
31. Kundu, N. G. N-Alkylated derivatives of 5-fluorouracil / N.G. Kundu, S.A. Schmitz // J. Pharm. Sci. – 1982. – V. 71. – № 8. – P. 935-938.
32. Синтез и иммулотропная активность производных пиримидина / В.П. Кривоногов, Г.А. Толстиков, Ю.И. Муринов [и др.] // Хим. фарм. журнал. – 1993. – № 2. – С. 38-43.
33. Синтез и противовирусная активность новых ненасыщенных пиримидиновых ациклонуклеозидов / А.А. Озеров, М.С. Новиков, А.К. Брель [и др.] // Хим.-фарм. ж. – 1991. – Т. 25. – № 8. – С. 44-47.
34. Синтез и противовирусная активность 1-[2-(аллилокси)-этоксиметил]- и 1-[1,3-ди(аллилокси)-2-пропоксиметил]пиримидинов / М.С. Новиков, А.А. Озеров, А.К. Брель [и др.] // Хим.-фарм. ж. – 1994. – Т. 28. – № 2. – С. 26-28.
35. Синтез ациклических аналогов пиримидиновых нуклеозидов с ароматическим ядром в боковой цепи / М.С. Новиков, А.А. Озеров, А.К. Брель [и др.] // Химия гетероцикл. соедин. – 1996. – № 3. – С. 380-385.
36. Studies on Uracil derivatives and analogues. Part 8. A non-catalytic method for the conversion of uracil derivatives into dihydrouracil derivatives / N.G. Kundu, S. Sikdar, R.P. Hertzberg [et. al] // J. Chem. Soc. PerkinTrans. I. – 1985. – P. 1295-1300.
37. Complexes of HIV-1 reverse transcriptase with inhibitors of the NEPT series reveal conformational changes relevant to the design of potent non-nucleoside inhibitors / A.L. Hopkins, J. Ren, R.M. Esnouf [et. al]. // J. Med. Chem. – 1996. – V. 39. – № 8. – P. 1589-1600.
38. Синтез и противовирусные свойства 1-{{2-(фенокси)этокси}метил}производных урацила / М.С. Новиков, А.А. Озеров,

- Ю.А. Орлова, Р.У. Букхайт // *Химия гетероцикл. соедин.* – 2005. – № 5. – С. 726-731.
39. Alksnis, E. Adenine and uracil derivatives with antitubercular activity / E. Alksnis, D. Korneeva, E. Lulevics // *Chem. Heterocyclic Compounds.* – 2001. – V. 37. – № 6. – P. 743-746.
40. Convenient synthesis of 1-ethoxymethyl-5-nitro-6-substituted uracils / R. Benhida, A.-M. Aubertin, D.S. Grierson, C.A. Monneret // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – V. 37. – № 7. – P. 1031-1034.
41. 9-(2-Арилоксиэтил)производные аденина – новый класс противовирусных агентов ненуклеозидной природы / В.И. Петров, А.А. Озеров, М.С. Новиков [и др.] // *Химия гетероцикл. соедин.* – 2003. – № 9. – С. 1389-1397.
42. Structure-activity relationships of 1-[(2-Hydroxyethoxy)-methyl]-6-(phenylthiol)thymine(HEPT)Analogues: effects of substitutions at the C-6 Phenyl Ring and at the C-5 position on anti-HIV-1 activity / H. Tanaka, H. Takashima, H. Ubasawa, K. Sekiya [et. al] // *J.Ved.Chem.* – 1992. – V.35. – P. 337-345.
43. Goudgaon, N.M. Activity of acyclic 6-(phenylselenyl)pyrimidine nucleosides against human immunodeficiency viruses in primary lymphocytes / N.M. Goudgaon, R.F. Schinazi // *J. Med. Chem.* – 1991. – V. 34. – P. 3305-3309.
44. 1-(Ethoxymethyl)-6-(phenylselenyl)-5-ethyl uracil: a nucleoside analog / G. Mazumder, M. De, A. Mukhopadhyay [et al]. // *J. of Chem. Crystallography.* – 1999. – V. 29. – № 7. – P. 837-839.
45. Natural phosphates as Lewis acid catalyst: a simple and convenient method for acyclonucleoside synthesis / A. Alahiane, A. Rochdi, M. Taourirte [et al]. // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – V. 42. – P. 3579-3581.
46. Хутова, Б.М. Амидоалкилирование пириимидиновых оснований нуклеиновых кислот / Б.М. Хутова, С.В. Ключко, Л.П. Приказчикова // *Химия гетероцикл. соедин.* – 1991. – № 4. – С. 512-515.
47. Чернышенко, Ю.Н. Синтез новых производных 6-метилурацила, обладающих фармакологической активностью : специальность 02.00.03

«Органическая химия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук / Чернышенко Юлия Николаевна ; Институт органической химии УНЦ РАН. – Уфа, 2008г. – 133 с.

48. Фаттахов, А.Х. Синтез и исследование таутомерных и кислотно-основных превращений биологически активных C(5)-, N(1)-, N(3)-замещенных производных урацила : специальность 02.00.03 «Органическая химия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук / Фаттахов Альберт Ханифович ; Институт органической химии УНЦ РАН. – Уфа, 2011г. – 23 с.

49. Мещерякова, С.А. Синтез, свойства, структура и биологическая активность новых S- и N-производных пиримидина : специальность 14.04.02 – «Фармацевтическая химия, фармакогнозия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук / Мещерякова Светлана Алексеевна ; Башкирский государственный медицинский университет– Уфа, 2015г. – 48 с.

50. Synthesis and evaluation of 6-methylene-bridged uracil derivatives. Part 1: Discovery of novel orally active inhibitors of human thymidine phosphorylase / Y. Shingo, K. Hideki, S. Norihiko, E. Tomohiro [et al]. // Bioorg. Med. Chem. – 2004. – V. 12. – Issue 13. – P. 3431–3441.

51. Мунасипова, Д.А. Синтез, свойства и биологическая активность титанпроизводных 6-метилурацила : специальность 02.00.03 «Органическая химия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук / Мунасипова Диана Айдаровна ; Башкирский государственный медицинский университет. – Уфа, 2014г. – 143 с.

52. Синтез, модификации и биологическая активность урацилов / а.р. Гимадиева, Ю.Н. Чернышенко, И.Б. Абдрахманов, А.Г. Мустафин; – Уфа : Гилем. – 2013. – 176 с. – 100 экз. – ISBN 975-5-4466-0035-9.

53. Brewer, A.D. 5-Pyrimidinecarboxanilides and their use as antileukemia and antitumor agents / A.D. Brewer, J.A. Minatelli // Ger. Offen. DE. – 1986. – V. 3. – P. 613.

54. Cheng, D.P. Hypervalent iodine in synthesis 91: a mild and efficient method for the halogenation of 6-methyluracil derivatives / D.P. Cheng, C. Chen, G. Qin // *J. Chem. Res., Synopses.* – 2002. – Issue 12. – P. 624-625.
55. Ходжибаев, Ю. Реакции некоторых производных тиазоло[3,2-а]пиримидинов с солями арилдиазония и бромом / Ю. Ходжибаев // *Башкирский химический журнал.* – 1998. – Т.5. – №5. – С.19-21.
56. Patent WO 2006070292. Preparation of uracil, thiouracil and 5,5'-biuracil substituted analogs as antiictogenic or anti-epileptogenic agents / D.F. Weaver, B.M. Guillain : 6.07.2006.
57. Tee, O.S. Mechanisms of bromination of uracil derivatives / O.S. Tee, C.G. Berks // *J.Org. Chem.* – 1980. – V.45. – Issue 5. – P.830-835.
58. Moore, A.M. The bromination of uracil and thymine derivatives / A.M. Moore, S.M. Anderson // *Can. J. Chem.* – 1954. – V.37. – P.590.
59. Wang, S.Y. Chemistry of pyrimidines. I. The reaction of Bromine with Uracils / S.Y. Wang // *J.Org.Chem.* – 1959. – V.24. – Issue 1. – P.11-13.
60. Tadashi, S. Studies of heteroaromaticity XXII. Bromination of 6-substituted uracils with NBS / S. Tadashi, A. Moriashi // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1968. – V.41. – Issue 9. – P.2215-2217.
61. Kanazava, H. N-Bromosucciniimide in heterocyclic synthesis. Synthesis of Pyrazolo[3,4-d]pyrimidines, pyrimido[5,4-e]-as-triazines and pyrimido[4,5-c]pyridazines from 6-arylidenehidrazino-1,3-dimethyl-uracil derivatives / H. Kanazava, S. Nishigaki, K. Senga // *Heterocyclic chem.* – 1984. – V.21. – P. 969-974.
62. Patent US 20040157867. Pyrimidine phosphorylase as a target for imaging and therapy / R.W. Klecker, J.M. Collins : 12.08.2004.
63. Супрамолекулярная структура 5-йод-6-метилурацила / И.Г. Конкина, З.А. Старикова, Д.В. Любецкий, Ю.И. Муринов // *Ж. физической химии.* – 2005. – Т. 79. – № 12. – С. 2227-2234.

64. Whang, Je P. Novel  $\alpha$ -iodination of functionalized ketones with iodine mediated by bis-(tetra-*n*-butylammonium) peroxydisulfate / Je P. Whang, S.G. Yang, Y.H. Kim // *Chem. Commun.* – 1997. – P. 1355-1356.
65. Sosnowski, M. A Comparison of Microwave-Accelerated and Conventionally Heated Iodination Reactions of Some Arenes and Heteroarenes, Using ortho-Periodic Acid as the Oxidant / M.A. Sosnowski, L. Skulski // *Molecules.* – 2005. – Issue 10. – P. 401-406.
66. Facile Alternative Synthesis of 1-Alkyl-5-alkylamino-6-phenethyluracils / Z. Zhang, Z. Cheng, X. Ma, X. Wang, L. Liu // *Synth. Commun.* – 2009. – V. 39, Issue 13. – P. 2310-2316.
67. Study on the iodination of uracil derivatives / L. Li, H. Qin, L. Zhang, W. Xiao-Wei, L. Jun-Yi // *J. Chinese Pharmaceutical Sciences.* – 2010. – V. 19. – Issue 2. – P. 146-150.
68. Synthesis of 5-iodopyrimidine derivatives under microwave irradiation conditions in water / X. Ran, X. Yang, D. Wang, G. Qu // *Huaxue Yanjiu Yu Yingyong.* – 2008. – V. 20. – Issue 1. – P. 93-95.
69. The oxidative iodination of pyrimidine bases and their nucleosides using iodine/dimethylformamide/mchloroperbenzoic acid / C.H. Hwang, P.J. Sup, W.J. Hee, K.J. Nyong, R.K. Eung // *Archives of Pharmacal Research.* – 1992. – V. 15. – Issue 1. – P. 69-72.
70. Patent US 6380387. 4-Pyrimidinyl-*n*-acyl-1-phenylalanines / Achyutharao Sidduri, J.W. Tilley : 30.04.2002.
71. Patent US 3954758. Process for fluorinating uracil and derivatives / P.D. Schuman, P. Tarrant, D.A. Warner, G. Westmoreland : 04.05.1976.
72. Patent JP 5025476. Treatment of water, waste water, or sewage by flocculation or precipitation of suspended impurities using organic material / Ki Jun Kim : 18.03.1975.
73. Patent JP 51149287. Process for preparing 5-fluorouracil / Susumu Misaki, Yasuhisa Furutaka : 22.12.1976.

74. Patent JP 5581818. Method of fluorination / Keiichi Uchida, Shinsuke Morikawa, Yoshio Oda : 20.06.1980.
75. Patent JP 5359681. Method of fluorination / Susumu Misaki, Sadamu Ishii, Takao Takahara : 29.05.1978.
76. Patent US 4631342. Process for producing 5-fluorouracil / T. Umemoto, E. Ogura : 23.12.1986.
77. Haas, A. Fluorierungen von Uracil und 3-O-Acetyldigitoxigenin / A. Haas, D. Kortmann. – DOI: 10.1021/jo00967a037 // Chem. Ber. – V. 141. – Issue 3. – P. 1176-1179.
78. Патент SU 322053 Способ получения 5-фторурацила / А.К. Вейнберг : заявл. 24.09.1970 : опубл. 23.10.1970.
79. Patent US 4408048. Process for making 5-fluorouracil / R. J. De Pasquale, P.D. Schuman : 04.10.1983.
80. West, R. Synthesis of chloropyrimidines by reaction with N-chlorosuccinimide and by condensation method / R. West, H. Baret // J. Am. Chem. Soc. – 1954. – V. 76. – P. 3146-3148.
81. Хромов-Борисов, Н.В. Новый метод синтеза хлордиоксипиримидинов / Н.В. Хромов-Борисов, Г.М. Хейфиц // Ж. Общей химии. – 1960. – Т. 30. – С. 3851-3852.
82. Глушков, Р.К. Исследования в ряду пиримидинов.V. Превращение 2-этилтио-4-хлор-6-метилпиримидина в 5-хлор-6-метилурацил / Р.К. Глушков, Б.А. Ивин, Е.Г. Сочилин // Химия гетероцикл. соедин. – 1968. – № 5. – С. 914-917.
83. Oxidation of Thymines and Uracils with Sodium Peroxodisulfate / I. Toshio, E. Reiko, Y. Fujii, M. Tada. // Chemistry Lett. – 1986. – V. 15. – Issue 8. – P. 1319-1322.
84. Chestorfield, J.F. Pyrimidines. Synthesis of some 5- halogeno-4,6-hydroxypyrimidines / J.F. Chestorfield, W. Mc Omie, E.R. Sauer // J. Chem. Soc. – 1956. – Issue 7. – P. 2033-2035.

85. Itahara, T. Chloroperoxydase catalized halogenations of pyrimidine bases / T. Itahara, N. Ide // *Chemistry Lett.* – 1987. – V. 16. – Issue 12. – P. 2311-2312.
86. Synthesis and biological evaluation of 5-(alkynyl) -1-(p-toluenessulfonyl)uracil derivatives / Z. Janeba, J. Balzarini, G. Andrei, R. Snoeck [et al.] // *Can.J.Chem.* – 2006. – V.84. – Issue 4. – P.580-586.
87. Черникова, И.Б. Особенности окислительного галогенирования в ряду урацила / И.Б. Черникова, М.С. Юнусов / DOI: 10.31040/2222-8349-2020-0-1-45-49 // *Известия Уфимского научного центра РАН.* – 2020. – №1. С. 45-49.
88. The oxidative halogenations of 6-methyluracil / V.G. Kasradze, I.B. Ignatyeva, R.A. Khusnutdinov, K.Yu. Suponitsky [et al.] / DOI: 10. 1007/s10593-012—1094-z // *Chem. Heterocyclic Compd.* – 2012. – V. 48. – P. 1018-1027.
89. Электрофильное *инсо*-замещение в производных урацила / И.Б. Черникова, С.Л. Хурсан, Л.В. Спирихин, М.С. Юнусов / DOI:10.1007/s11172-013-0354-0 // *Известия академии наук: серия химическая.* – 2013. – № 11. – С. 2445.
90. Phagocytes produce 5-chlorouracil and 5-bromouracil, two mutagenic products of myeloperoxidase, in human inflammatory tissue / J.P. Henderson, J. Byun, J. Takeshita, J.W. Heinecke // *J. Biol. Chem.* 2003. – V. 278. – № 26. – P. 23522-23528.
91. Reaction of halogenated uracils with KI / I.B. Chernikova, L.V. Spirikhin, M.F. Abdullin, M.S. Yunusov / DOI:10.1007/s10600-017-2218-6 // *Chem. Nat. Compd.* – 2017. – V. 53. – № 6. – P. 1141-1143.
92. 5-Fluoro-5-halo- and 5-fluoro-5-nitrosubstituted uracil derivatives. Syntheses and structure / I.B. Chernikova, S.L. Khursan, L.V. Spirikhin, M.S. Yunusov / DOI:10.1007/s10593-015-1737-y // *Chem. Heterocyclic Compd.* – 2015. – V. 51. – P. 568-572.
93. Разумова, О. А. Экспериментальные исследования процесса получения 5-окси-6-метилурацила окислением 6-метилурацила / О.А. Разумова, С.С. Злотский, Р.С. Бурангулова // *Электрон. науч. журн. Нефтегаз. дело*, 2010. – № 1. – С. 16.

94. Министерство здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации. Приказы. О разрешении медицинского применения от 29.07.1996 г. – Рег. № 96/302/2; 96/302/12.
95. Способ синтеза C(5)-аминопроизводных урацила / Фаттахов А.Х., Лобов А.Н., Гимадиева А.Р. [и др.] // Вестник Башкирского университета. – 2012. – №4. – С. 1710-1714.
96. Wang, S. Yi. Chemistry of pyrimidines. II. The conversion of 5-bromo- to 5-hydroxyuracils / S.Yi Wang, Y. Shin // J. Am. Chem. Soc. – 1959. – V. 81. – Issue 14. – P. 3786-3789.
97. Патент № 200098. 6-Метилурацил-5-аммонийсульфат в качестве исходного соединения для синтеза оксипроизводных 6-метилурацила : № 04942528 : опубл. 7.09.1993 / В.П. Кривоногов, Г.А. Толстиков, Ю.И. Муринов, В.П. Казаков [и др.] ; заявитель, патентообладатель Институт органической химии уральского отделения РАН.
98. Способ получения 5-гидрокси-6-метилурацила и 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила – эффективных иммуномодуляторов и антиоксидантов / А.Р. Гимадиева, Ю.З. Хазимуллина, И.Б. Абдрахманов, А.Г. Мустафин / DOI: 10.31857/S0044461822030112 // Журнал прикладной химии, 2022. – Т.95. – №3. – С.382-388.
99. Патент № 2700422. Каталитический способ получения 6-метилурацил-5-аммонийсульфата : № 2018142198 : заявл. 29.11.2018 : опубл. 17.09.2019 / Мустафин А.Г., Гимадиева А.Р., Хазимуллина Ю.З., Абдрахманов И.Б., Байметов Б.З. ; заявитель, патентообладатель Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук (УФИЦ РАН). – 5 с.
100. Singh, U.C. Decomposition of peroxodisulphate in aqueous alkaline solution / U.C. Singh, K. Venkatarao / DOI: 10.1016/0022-1902(76)80300-4 // J. Inorg. Nucl. Chem. – 1976. – 38. – P. 541.
101. Treatment of 1,4-dioxane and trichloroethene co-contamination by an activated binary persulfate-peroxide oxidation process / N. Yan, F. Liu, B. Liu, M.

L. Brusseau / DOI: 10.1007/s11356-018-3153-1 // Environmental Science and Pollution Research. – 2018. – P. 32088-32095.

102. ФСП 42-0415-2776-02. Оксиметилурацил. № госрегистрации 001663/01-2002 : издание официальное : утвержден и введен в действие Фармакологическим комитетом Министерства здравоохранения Российской Федерации 3.10.2002.

103. Патент № 2700687. Способ получения 5-гидрокси-6-метилурацила : № 2018142195 : заявл. 29.11.2018 : опубл. 19.09.2019 / А.Г. Мустафин, А.Р. Гимадиева, Ю.З. Хазимуллина, И.Б. Абдрахманов, Р.Л. Сафиуллин, Б.З. Байметов ; заявитель, патентообладатель Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук (УФИЦ РАН). – 5 с.

104. Zhao, D. Effect and mechanism of persulfate activated by different methods for PAHs removal in soil / D. Zhao // Journal of Hazardous Materials. – 2013. – P. 228-235.

105. Батоева, А.А. Влияние анионов и сопутствующих органических соединений на кинетику окисления тиоцианатов в индуцированной окислительной системе / А.А. Батоева, М.Р. Сизых, Д.Г. Асеев / DOI: 10.17516/1998-2836-0272 // Журн. Сиб. федер. Ун-та. Химия. – 2022. – № 15(1). – С. 69-80.

106. Antoniou M. Degradation of microcystin-LR using sulfate radicals generated through photolysis, thermolysis and e-transfer mechanisms / M. Antoniou, A. de la Cruz, D. Dionysiou / DOI: 10.1016/j.apcatb.2010.02.013 // Appl. Catal. B-Environmental. – 2010. – Vol. 96. – P. 290-298.

107. Neta, P. Rate constants for reactions of nitrogen oxide (NO<sub>3</sub>) radicals in aqueous solutions / P. Neta, R.E. Huie. // J. Phys. Chem. – 1986. – Vol. 90. – P. 4644-4648.

108. Патент № 2634731. Комплексное соединение 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила с янтарной кислотой, проявляющее антидотную активность, и способ его получения : № 2016137606 : заявл. 20.09.2016 : опубл. 3.11.2027 / В.А. Мышкин, А.Р. Гимадиева, Э.Ф. Репина, А.Б. Бакиров, А.Г. Мустафин,

И.Б. Абдрахманов ; заявитель, патентообладатель Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека, Уфимский институт химии Российской академии наук.

109. Синтез метилпроизводных 5-гидрокси-6-метилурацила / С.Ф. Петрова, Т.Р. Нугуманов, А.Н. Лобов [и др.] / DOI: 10.1134/s1070363218010231 // ЖОХ. – 2018. – Т. 81. – № 1. – С. 143-146.

110. Патент № 2786403. Каталитический способ получения 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила : № 2021111152 : заявл. 19.04.2021 : опубл. 22.12.2022/ А.Р. Гимадиева, Ю.З. Хазимуллина, И.Б. Абдрахманов, А.Г. Мустафин ; заявитель, патентообладатель Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук (УФИЦ РАН). – 4 с.

111. Патент № 2768144. Способ получения 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила : № 2021111144 : заявл. 19.04.2021 : опубл. : 23.03.2022 / А.Р. Гимадиева, Ю.З. Хазимуллина, И.Б. Абдрахманов, А.Г. Мустафин; заявитель, патентообладатель Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук (УФИЦ РАН). – 4 с.

112. Reinvestigation of the tautomerism of some substituted 2-hydroxypyridines / L. Forlani, G. Cristoni, C. Voga, [et al]. – Archive for Organic Chemistry. – 2002. – № 11. – P. 198-215.

113. Патент № 2784429. Способ получения пиридин 2(1H)-она : № 2022124039 : заявл. 12.09.2022 : опубл. 24.11.2022 / А.Р. Гимадиева, Ю.З. Хазимуллина, И.Б. Абдрахманов, А.Г. Мустафин; заявитель, патентообладатель Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук (УФИЦ РАН). – 7 с.

114. Гилимханова, А.А. Персульфатное окисление пиридина / А.А. Гилимханова, Ю.З. Хазимуллина, А.Р. Гимадиева // Сборник тезисов VI Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород и азотсодержащих биологически активных соединений». – 2022. – С.20.

115. Behrman, E.J. The Elbs & Boyland-Sims Oxidation: reactions of peroxydisulfate – an updated literature survey / E.J. Behrman / DOI:10.1186/1860-5397-2-22 // Mini-reviews in Organic Chemistry. – 2021. – 18. – P. 621-625.
116. Джоуль, Д. Основы химии гетероциклических соединений / Д. Джоуль, Г. Смит; перевод с англ. Е.С Головчинской, под редакцией В.Г. Яшунского. – Москва : Мир. – 1975. – 399 с.
117. Heacock, R.A. The oxidation of scatole with potassium persulfate / R.A. Heacock, M.E. Mahon // Can. J. Biochem. – 1965. – 43(12). – P. 1985-1991.
118. Boyland, E. The oxidation of some aromatic amines with persulphate / E.J. Boyland, P. Sims / DOI: 10.1039/JR9540000980 // Journal of the Chemical Society. – 1954. – P. 980-985.
119. Boyland, E. The preparation of o-aminophenyl sulphates / E. Boyland, D. Manson, P. Sims / DOI: 10.1039/JR9530003623 // J. Chem. Soc. – 1953. – P. 3263-3268.
120. Патент № 2786515. Способ получения орто- и пара-аминофенолов : № 2021130569 : заявл. 19.10.2021 : опубл. 20.12.2022 / А.Р. Гимадиева, Ю.З. Хазимуллина, И.Б. Абдрахманов, А.Г. Мустафин; заявитель, патентообладатель Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук (УФИЦ РАН). – 7 с.
121. Патент № 2793758. Способ получения орто- и пара-аминофенолов : № 2022130009 : заявл. 18.11.2022 : заявл. 5.04.2023 / А.Р. Гимадиева, Ю.З. Хазимуллина, Ш.М. Салихов, И.Б. Абдрахманов, А.Г. Мустафин; заявитель, патентообладатель Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук (УФИЦ РАН). – 7 с.
122. Бикбова, Ю.В. Изучение кинетики реакции окисления анилина с использованием катализатора / Бикбова Ю.В., Хазимуллина Ю.З., Гимадиева А.Р. // Тезисы докладов VII Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки». – 2022. С.197-198.
123. Синтез конъюгатов производных 6-метилурацила с  $\alpha$ -аминокислотами в условиях реакции Манниха / А.Р. Гимадиева, А.Х. Фаттахов, А.А.

- Гилимханова, А.Г. Мустафин. – DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/23-75-9-21 // Бутлеровские сообщения. – 2023. – Т.75. – № 9. – С. 21-26.
124. Пурыгин, П.П. Химия аминокислот и пептидов / П.П. Пурыгин, В.В. Вишняков, И.А. Потапова – Самара. – Изд-во «Самарский университет». – 2010. – С. 70. – 100 экз. – ISBN 978-5-86465-469-9.
125. Конъюгаты природных аминокислот с урацилами / Гимадиева А.Р., Хазимуллина Ю.З., Хайруллина В.Р., Абдрахманов И.Б., Мустафин А.Г. // Материалы XX Менделеевского съезда по общей и прикладной химии – Екатеринбург. – Т.4. – С.474.
126. Хазимуллина, Ю.З. Синтез и антирадикальная активность конъюгатов производных урацила с аминокислотами / Ю.З. Хазимуллина, А.Р. Гимадиева / DOI: 10.6060/ivkkt.20236602.6652 // Известия ВУЗов: серия химия и химическая технология. – 2023. – Т.66. – № 2. – С.36-44.
127. Защитные группы в органическом синтезе / В.П. Дядченко, Г.П. Брусова, Р.С. Алексеев, А.Н. Андресюк; Изд-во: Москва, 2021. – С. 65. – 100 экз.
128. Curtis-Prior, P. The Eicosanoids / P. Curtis-Prior // John Wiley & Sons. – Chichester. – 2004. – P. 43-52.
129. Dennis, E.A. Diversity of group types, regulation, and function of phospholipase A<sub>2</sub> / E.A. Dennis // J.Biol. Chem. – 1994. – V 269(18). – P.13057-13060.
130. Samy, R.P. Therapeutic application of natural inhibitors against snake venom phospholipase A<sub>2</sub>. / R.P. Samy, P. Gopalakrishnakone, V. T. Chow / DOI: 10.6026 / 97320630008048 // Bioinformation. – 2012. – V 8(1) – P. 48-57.
131. Flower, R.J. Anti-inflammatory steroids induce biosynthesis of a phospholipase A<sub>2</sub> inhibitor which prevents prostaglandin generation / R.J. Flower, G.J. Blackwell // Nature. – 1979. – V 278(5703). – P. 456-459.
132. Blockade of human group X secreted phospholipase A<sub>2</sub> (GX-sPLA<sub>2</sub>)-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in a mouse asthma model by a selective GX-sPLA<sub>2</sub> inhibitors / W.R. Henderson, R.C. Oslund, J.G. Bollinger [et

al.] / DOI: 10.1074/jbc.M111.235812 // J. Biol. Chem. – 2011. – V 286(32). – P. 28049-28055.

133. Interfacial enzymology: the secreted phospholipase A(2)-paradigm / O.G. Berg, M.H. Gelb, M.D. Tsai, M.K. Jain / DOI: 10.1021/cr990139w // Chemical Reviews. – 2001. – V 101 (9). – P. 2613-2654.

134. Farooqui, A.A. Inhibitors of brain phospholipase A<sub>2</sub> activity: their neuropharmacological effects and therapeutic importance for neurologic disorders / A.A. Farooqui, W.-Y. Ong, L.A. Horrocks / DOI: 10.1124/pr.58.3.7 // Pharmacological Review. – 2006. – V 58(3). – P. 591-620.

135. Effects of antimalarial drugs on neuroinflammation-potential use for treatment of COVID-19-related neurologic complications / W.Y. Ong, T Farooqui, G. Kokotos, A.A. Farooqui / DOI: 10.1007 / s12035-020-02093-z // ACS Chem Neurosci. – 2015. – V 6(6). – P. 814-831.

136. Zarghi, A. Selective COX-2 Inhibitors: A Review of Their Structure-Activity Relationships / A. Zarghi, S. Arfaei // Iranian J. Pharm. Research. – 2011. – V 10(4). – P. 655-683.

137. Rouzer, C. A. Cyclooxygenases: structural functional insights / C. A. Rouzer, L. J. Marnett / DOI: 10.1194/jlr.R800042-JLR200 // J. Of Lipid Research. – 2008. – № 50. – P. 529-534.

138. Smith, W.L. Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology / W.L. Smith, D.L. DeWitt, R.M. Garavito // Annu. Rev. Biochem. – 2000. – V 69. – P. 145-182.

139. Greenhough, A. Circulating prostaglandins as biomarker for colorectal cancer / A. Greenhough, C. Paraskeva, A.C. Williams / DOI: 10.1016 / j.ebiom.2015.01.016 // EBioMedicine. – 2015. – № 2. – P. 105-106.

140. Charlier, C. A novel class of potential antitumor and anti-HCV agents / C. Charlier, C. Michaux // Eur. J. Med. Chem. – 2003. – V 38 (7-8). – P. 645-659.

141. Vane, J.R. Cyclooxygenases 1 and 2 / J.R. Vane, Y.S. Bakhle, R.M. Botting // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 1998. – V 38. – P.97-120.

142. Cha, Y.I. NSAIDs and cancer prevention: targets downstream of COX-2 / Y.I. Cha, R.N. Du Bois // *Annu. Rev. Med.* – 2007. – V 58. – P. 239-252.
143. Structure-property relationship in series of natural and synthetic inhibitors of catalytic activity of 15-lipoxygenase / V.R. Khairullina, A.Ja. Gerchikov, I.A. Taipov [et al.] / DOI: 10.1007/s11094-011-0675-y // *Pharm. Chem. J.* – 2011. – V 45 (9). – P. 539-546.
144. Structure-activity relationship in a series of natural and synthetic inhibitors of 5-lipoxygenase catalytic activity / V.R. Khairullina, I.A. Taipov, A.Ja. Gerchikov, F.S. Zarudii // *Pharm. Chem. J.* – 2012. – V 46 (9). – P. 553-564.
145. Dannhardt, G. Cyclooxygenase inhibitors – current status and future prospects / G. Dannhardt, W. Kiefer / DOI: 10.1016/s0223-5234(01)01197-7 // *Eur. J. Med. Chem.* – 2001. – V. 36. – P. 109-126.
146. Синтез и исследование противовоспалительной активности новых производных пиримидина – ингибиторов изоформ циклооксигеназ / Ю.З.Хазимуллина, А.Р. Гимадиева, В.Р. Хайруллина [и др.] / DOI: 10.31857/S0132342322050104 // *Биоорганическая химия.* – 2022. – Т. 48. – № 5. – С.569-579.
147. Хасанов, В.В. Методы исследования антиоксидантов / В.В. Хасанов, Г.Л. Рыжова, Е.В. Мальцева // *Химия растительного сырья.* – 2004. – № 3. – С. 63-75.
148. Параметры антиоксидантной активности соединений: относительная антиоксидантная активность чая / И.П. Анисимович, В.И. Дейнека, Л.А. Дейнека, П.А. Фролов, П.А. Мясникова // *Научные ведомости, Серия естественные науки.* – 2010. – Выпуск 11. – № 9 – С.104.
149. Методы количественной оценки антиоксидантной активности лекарственных веществ на основе свободно-радикальных реакций / Л.К. Шпигун, Н.Н. Замятина, Я.В. Шушеначев, П.М. Камилова // *Биржа интеллектуальной собственности.* – 2011. – Т. X. – № 3. – С.35-39.

150. Макарова, Н.В. Исследование антиоксидантной активности яблок различных сортов / Н.В. Макарова, А.В. Зюзина // Техника и технология пищевых производств. – 2011. – № 4. – С.1.
151. Химический состав и антиоксидантная активность экстрактов семян NELUMBO NUCIFERA / Е.И. Кондратенко, А.В. Великородов, Мохамад Ахмед Эль сайед Авад [и др.] // Химия растительного сырья. – 2012. – № 3. – С. 115-120.
152. ГОСТ 19885-74. Чай. Методы определения танина и кофеина: национальный стандарт Российской Федерации: издание официальное : утвержден и введен в действие 1.08.2009. – Москва : Стандартинформ. – 2009. – 5 с.
153. Экспресс-оценка антиоксидантной активности производных урацила / А.Р. Гимадиева, Ю.З. Хазимуллина, Е.А. Белая, Ю.С. Зимин, И.Б. Абдрахманов, А.Г. Мустафин // Биомедицинская химия. – 2015. – Т. 61. – № 6. – С. 765-769.
154. Гордон, А. Спутник химика А. Гордон, Р. Форд ; перевод с английского Е.Л. Розенберга, С.И. Коппель. – Москва : Мир. 1976. – 544 с.
155. Вейганд-Хильгетаг, Г. Методы эксперимента в органической химии / Г. Вейганд-Хильгетаг ; Москва : Химия. – 1968. – 455 с.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

6-МУ – 6-метилурацил

АМУ – 5-амино-6-метилурацил

АО – антиоксидант

АОА – антиоксидантная активность

АТМУ – 5-амино-1,3,6-триметилурацил

НПВП – нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты

ОМУ – 5-гидрокси-6-метилурацил

ОТМУ – 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацил

ПСА – персульфат аммония

ПСК – персульфат калия

ПСН – персульфат натрия

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ПП – промежуточный продукт

ТБАБ – тетрабутиламмония бромид

ТМС – тетраметилсилан

Bn – бензил

Bz – бензоил

BOC – ди-*трет*-бутилдикарбонат

DCC – дициклогексилкарбодиимид

DMFA, DMF – N,N-диметилформамид

DMSO – диметилсульфоксид

DPPH – 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразил

FRAP (Ferric reducing antioxidant power assay) – железо восстанавливающая антиоксидантная способность

Me – метил

Et – этил

Pr – пропил

Bu – бутил

Pe – пентил

РсМе – фталоцианины металлов

Ph-фенил

Phth–фталоил

Pr – пропил

THF-тетрагидрофуран