

*На правах рукописи*

НИКОЛАЕВА КСЕНИЯ ВЛАДИМИРОВНА

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА НОВЫХ ТИЕТАНСОДЕРЖАЩИХ  
ПРОИЗВОДНЫХ (6-МЕТИЛУРАЦИЛ-1-ИЛ)УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ**

Специальность 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата фармацевтических наук

Самара–2016

Диссертационная работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:** кандидат фармацевтических наук, доцент *Мещерякова Светлана Алексеевна*

**Официальные оппоненты:**

*Коркодинова Любовь Михайловна* – доктор фармацевтических наук, профессор, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармацевтической химии факультета очного обучения, заведующий кафедрой

*Петр Петрович Пурыгин* – доктор химических наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный аэрокосмический университет имени академика С.П. Королева (национальный исследовательский университет)», кафедра органической, биоорганической и медицинской химии, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:**

государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань

Защита состоится «04» марта 2016 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д208.085.06 при государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/science/referats>) государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 201\_\_ г.

**Ученый секретарь диссертационного совета,**

кандидат фармацевтических наук,

доцент

**Петрухина**

**Ирина**

**Константиновна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Приоритетным направлением, сформированным в рамках государственной программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности на период до 2020 года» с целью импортозамещения и лекарственной безопасности страны, является создание субстанций и новых молекул для отечественных лекарств.

Использование в качестве базовой структуры для создания новых высокоэффективных и малотоксичных биологически активных соединений урацила - структурного фрагмента ряда природных биологически активных веществ, играющих важную роль во многих биохимических процессах жизнедеятельности живых организмов, представляется перспективным. Благодаря широкому спектру фармакологической активности ряд производных урацила широко используется в медицинской практике для лечения онкологических заболеваний (фторурацил, фторафур), в антиретровирусной терапии (зидовудин, фосфазид), в качестве иммуномодулирующих средств (пентоксил), при болевых синдромах (калия оротат) и так далее [Машковский, 2008].

Среди производных тиятана обнаружены соединения, проявляющие различные виды биологической активности: противовоспалительная, противомикробная, седативная, антидепрессивная и другие.

Таким образом, модификация производных урацила путем введения новых заместителей реакциями по атомам азота, исследование химических и биологических свойств полученных соединений является актуальной задачей.

**Степень разработанности темы.** Несмотря на множество исследований по разработке методов синтеза и изучению биологической активности N-замещенных пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов нуклеозидной природы, синтезу N-гетерилпроизводных пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов посвящено незначительное количество публикаций. Так, в литературе описан синтез N-(тиетан-2-ил)производных тимина [N. Nishzonoetal. 2007, N. Nishzonoetal. 2011]. В Башкирском государственном медицинском университете на кафедре послевузовского и дополнительного профессионального фармацевтического образования ИДПО впервые синтезирован ряд производных урацила, содержащих четырехчленный тиетановый цикл с различной степенью окисления атома серы [Катаев В.А. и др., 2013, Мещерякова С.А. и др., 2014], которые проявляют высокую гипотензивную, антиоксидантную, противомикробную активности [Катаев В. А. и др., 2014]. Начато систематическое исследование по синтезу и изучению производных тиетанилурацилов [Мунасипова Д.А., 2015]. Однако, до настоящего времени не разработаны способы синтеза тиетансодержащих производных 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты.

**Цель исследования.** Разработка способов синтеза новых тиетан-содержащих производных 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты и поиск среди них высокоэффективных и малотоксичных биологически активных веществ.

### **Задачи исследования.**

- 1) Исследование реакций алкилирования тиетансодержащих 6-метилурацилов этило-

вым эфиром монохлоруксусной кислоты и разработка эффективного способа синтеза тиетансодержащих этиловых эфиров 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусных кислот.

2) Исследование реакций гидролиза этиловых эфиров 2-(6-метил-урацил-1-ил)уксусных кислот, содержащих тиетановый, тиетаноксидный и тиетандиоксидный циклы. Разработка способов синтеза 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)-, 6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)-, 3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусных кислот и их солей.

3) Исследование реакций гидразинолиза этиловых эфиров 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусных кислот, содержащих тиетановый, тиетаноксидный и тиетандиоксидный циклы. Разработка способов синтеза гидразидов 2-(тиетанилурацил-1-ил)уксусных кислот.

4) Разработка способов получения илиденгидразидов 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусных кислот, содержащих тиетановый, тиетаноксидный и тиетандиоксидный циклы.

5) Установление строения синтезированных соединений и их возможных изомеров, изучение их физико-химических свойств.

6) Проведение скрининга синтезированных тиетансодержащих производных 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты на наличие биологической активности и отбор потенциальных лекарственных средств для дальнейших углубленных исследований.

**Научная новизна.** Впервые изучено алкилирование 3-(тиетан-3-ил)-, 3-(1-оксотетан-3-ил)-, 3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацилов этиловым эфиром монохлоруксусной кислоты. Установлено, что при проведении реакций в системе  $K_2CO_3$  – полярный растворитель образуются этиловые эфиры 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты и сохраняются тиетановые циклы.

Исследован щелочной гидролиз и гидразинолиз этиловых эфиров 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты, содержащих тиетановый цикл с различной степенью окисления атома серы. Подобраны оптимальные условия реакций получения соответствующих кислот и их гидразидов.

Установлено, что 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]-, 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]-, 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусные кислоты образуют устойчивые соли со щелочами и аминами.

Изучены реакции гидразидов 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]-, 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)-урацил-1-ил]-, 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]-уксусных кислот с арилальдегидами и кетонами и показано, что конденсация происходит без применения кислотных катализаторов.

Методом ЯМР  $^1H$  обнаружена и изучена *E,Z*-изомерия гидразидов и илиденгидразидов 2-(тиетанилурацил-1-ил)уксусных кислот. Установлено, что гидразиды и илиденгидразиды 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]- и 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусных кислот существуют в смеси двух амидных конформеров за счет заторможенного вращения вокруг гидразидной C-N связи, в то время как диоксотетансодержащие гидразиды и гидразоны

кетонов также находятся в виде двух амидных конформеров, а гидразоны арилальдегидов - в виде смеси четырех стереоизомеров относительно кратной C=N и относительно гидразидной C-N связей. Методами ЯМР показано, что производные 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты существуют в виде одного *цис*-изомера.

Выявлено, что биологическая активность в ряду илиденгидразидов 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусных кислот, содержащих тиетановые циклы, зависит от строения илиденсоставляющей и степени окисления атома серы.

Новизна исследований подтверждена двумя патентами РФ на изобретения: «6-метил-1-(тиетанил-3)урацил, стимулирующий защитную активность фагоцитов» (патент № 2485118) и «5-гидрокси-6-метил-1-(тиетанил-3)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион, подавляющий генерацию активных форм кислорода» (патент №2487129).

**Теоретическая и практическая значимость.** Разработаны эффективные способы синтеза 6-метил-3-(тиетан-3-ил)-, 6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)-, 3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацилуксусных кислот, их этиловых эфиров, солей, гидразидов и илиденгидразидов.

Получено и охарактеризовано около 70 новых тиетансодержащих производных урацила, из них на наличие антиоксидантных свойств изучено 8 соединений, на наличие противомикробной активности – 8 соединений, у 10 соединений проведена оценка гипотензивного действия, у соединений, обладающих высокой биологической активностью определена острая токсичность. 1-(4-Бромфенил)этилиденгидразид 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)-урацил-1-ил]уксусной кислоты, проявляющий выраженное и продолжительное гипотензивное действие и не влияющий на частоту сердечных сокращений, рекомендован для углубленных фармакологических исследований.

Разработаны лабораторные регламенты на производство этилового эфира 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (ЛР 01963597-09.03-15 от 27.04.2015) и этилового эфира 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (ЛР 01963597-09.04-15 от 7.06.2015), применяемых в синтезе биологически активных производных урацила.

**Внедрение в практику.** Представленные в работе способы синтеза, результаты биологических испытаний новых тиетанпроизводных урацилилуксусной кислоты используются в учебном процессе и научно-исследовательской работе на кафедрах послевузовского и дополнительного профессионального фармацевтического образования ИДПО, общей химии, фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии, Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России (акты о внедрении результатов 1-4).

**Методология и методы диссертационного исследования.** Методологическую основу исследования составили работы зарубежных и российских ученых в области синтеза и исследования биологической активности производных пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона. Для решения поставленных задач были использованы современные методы и приёмы синтетической химии.

Строение соединений доказано комплексным использованием спектральных методов – ИК-спектроскопии, спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ , ЯМР  $^{13}\text{C}$ , рентгеноструктурного анализа.

**Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтической науки.** Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России по проблеме «Изыскание и изучение новых лекарственных средств» (государственная регистрация № 01200707996).

**Положения, выносимые на защиту.**

1. Разработанные способы синтеза этиловых эфиров 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты, содержащих тиетановый, тиетаноксидный и тиетандиоксидный циклы.
2. Разработанные способы синтеза 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусных кислот, содержащих тиетановый цикл с различной степенью окисления серы, и их солей.
3. Разработанные способы синтеза гидразидов и илиденгидразидов 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты, содержащих тиетановый цикл с различной степенью окисления серы.
4. Строение впервые синтезированных соединений и их возможных изомеров, установленное на основе спектральных исследований.
5. Результаты скрининга биологической активности синтезированных соединений.

**Степень достоверности представленных результатов** обеспечивалась определенным набором физико-химических и биологических методов исследования. Структура синтезированных соединений подтверждена современными физико-химическими методами. Результаты биологического исследования получены на достаточно большом количестве повторений. Все результаты обработаны методом математической статистики и являются достоверными.

**Апробация результатов работы.** Материалы диссертации обсуждены на Международной конференции – «Теоретическая химия. От теории к практике» (Пермь, 2012), IV Всероссийском научно-практическом семинаре молодых ученых с международным участием «Современные проблемы медицинской химии. Направленный поиск новых лекарственных средств», (Волгоград, 2012), 78-й Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины», (Уфа, 2013), XX Юбилейном российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2013), III Всероссийской конференции по органической химии «ОргХим-2013» (Санкт-Петербург, 2013), I Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых (Москва, 2013).

**Публикации.** По теме диссертационной работы опубликовано 28 работ, в том числе 6 статей из перечня рецензируемых научных изданий ВАК Минобрнауки РФ, 22 статьи и тезиса докладов международных и всероссийских научных конференций. Получены 2 патента на изобретения, подготовлены лабораторные регламенты, акты внедрения.

**Личный вклад автора.** Автор данной работы лично участвовал в проведении экспериментальных исследований, интерпретации, анализе и обобщении полученных результатов, а

также в подготовке публикаций по теме диссертации.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Диссертация соответствует форме специальности «14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия», пункту 1.

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа изложена на 177 страницах машинописного текста, содержит 30 таблиц, 27 рисунков, 65 схем. Диссертация состоит из введения, обзора литературы (глава 1), описания объектов и методов исследований (глава 2), обсуждения результатов собственных экспериментальных исследований (главы 3-6), общих выводов, приложения и списка литературы, включающего 137 наименований отечественных и зарубежных авторов.

Введение раскрывает актуальность темы, цель и поставленные задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, методологию исследования и положения, выносимые на защиту. В главе 1 систематизированы литературные данные о способах синтеза и исследованиях биологической активности *N*-производных урацила. Во второй главе приведены материалы и методы исследований тиетанпроизводных 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусных кислот. В главе 3 обсуждаются результаты собственных исследований по синтезу и изучению свойств новых тиетанпроизводных 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусных кислот. Глава 4 представляет собой экспериментальную химическую часть. Глава 5 посвящена результатам анализа биологической активности синтезированных соединений.

В Приложения вынесены лабораторные регламенты, акты внедрения и патенты.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **1. Синтез и строение тиетансодержащих**

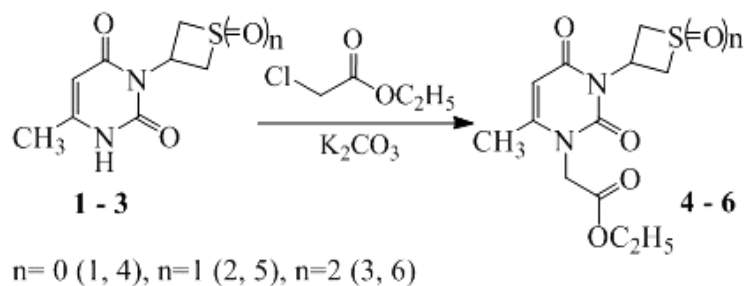
#### **этиловых эфиров 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусных кислот**

В качестве исходных соединений использованы 3-(тиетан-3-ил)-, 3-(1-оксотиетан-3-ил)- и 3-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-6-метилурацилы, которые синтезированы по известным методикам с константами, соответствующими литературным данным. 6-Метил-3-(тиетан-3-ил)урацил (**1**) получен *N*-тиетанилированием 6-метилурацила в результате тиран-тиетановой перегруппировки 2-хлорметилтираном. 6-Метил-3-(1-оксотиетан-3-ил)урацил (**2**) и 3-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-6-метилурацил (**3**) синтезированы окислением соединения **1** раствором пероксида водорода в уксусной кислоте.

Согласно литературным данным, алкилирование урацилов низкорреакционными алкилгалогенидами проводят в присутствии карбоната калия в ДМФА или ДМСО. В результате проведенных нами исследований установлено, что при алкилировании тиетансодержащих 6-метилурацилов **1-3** в присутствии карбоната калия в среде ДМФА в течение 5-7 ч при 40-50°C с 1,5-мольным количеством этилового эфира монохлоруксусной кислоты образуются соответствующие этиловые эфиры уксусных кислот **4-6** с выходами около 40% (рис. 1).

При изучении влияния растворителя обнаружено, что в случае 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацила (**1**) замена ДМФА на ацетон приводит к наилучшему выходу этилового эфира 2-[6-

метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты – 74%, тогда как при алкилировании 6-метилурацилов, содержащих окисленный тиетановый цикл, выход увеличивается (68-79%) при проведении алкилирования в кипящем ацетонитриле.

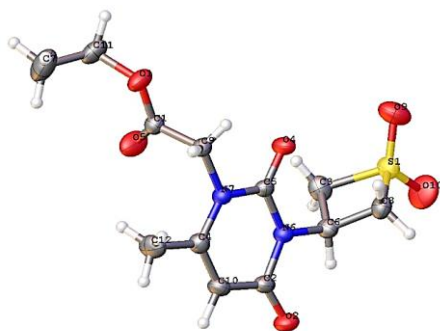


**Рис. 1.** Схема получения тиетансодержащих этиловых эфиров 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусных кислот

Исследование времени реакции на выход целевых продуктов показало, что оптимальное время процесса 7 ч. Так, выход при нагревании в течение 3-5 ч не превышал 30-40%, а при нагревании до 9 ч – снижался до 55-65%.

Образование этиловых эфиров **4-6** и сохранение тиетановых циклов подтверждено методом рентгеноструктурного анализа (РСА), данными ЯМР  $^1\text{H}$  и ИК-спектрами.

Данные РСА подтверждают образование этилового эфира уксусной кислоты, содержащего в ацетильной группе фрагмент 3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацила, (рис.2).



**Рис. 2.** Геометрия молекулы соединения **6** в кристалле и идентификаторы атомов

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  эфиров **4-6** в  $\text{DMSO-}d_6$  проявляются сигналы фрагмента этилацетата: синглет протонов группы  $\text{CH}_2\text{CO}$  в интервале 4,62-4,67 м.д. с интенсивностью в 2H, сигналы протонов этоксигруппы в виде триплета с центром при 1,22-1,27 м.д. и КССВ 7,1 Гц ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ) и квартета с центром при 4,17-4,25 м.д. и КССВ 7,1 Гц ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

В спектрах также регистрируются сигналы протонов тиетановых циклов в характерных областях. Так, протоны тиетанового цикла соединения **4** дают три сигнала: два псевдотриплета в области 3,10-3,14 м.д. и 4,12-4,16 м.д., принадлежащие протонам двух групп  $\text{S}(\text{CH})_2$  с интенсивностью в 2H каждый и мультиплет в области 6,02-6,08 м.д. группы  $\text{NCH}$  интенсивностью в 1H. В спектре соединения **5** наблюдаются характерные смещения сигналов протонов тиетаноксидного цикла по отношению к аналогичным сигналам неокисленного тиетанового цикла: мультиплет одной из групп  $\text{S}(\text{CH})_2$  и мультиплет группы  $\text{NCH}$  смещены в область слабого поля на 0,24 м.д. и 0,21 м.д. соответственно, а мультиплет второй метильной группы  $\text{S}(\text{CH})_2$  – в об-



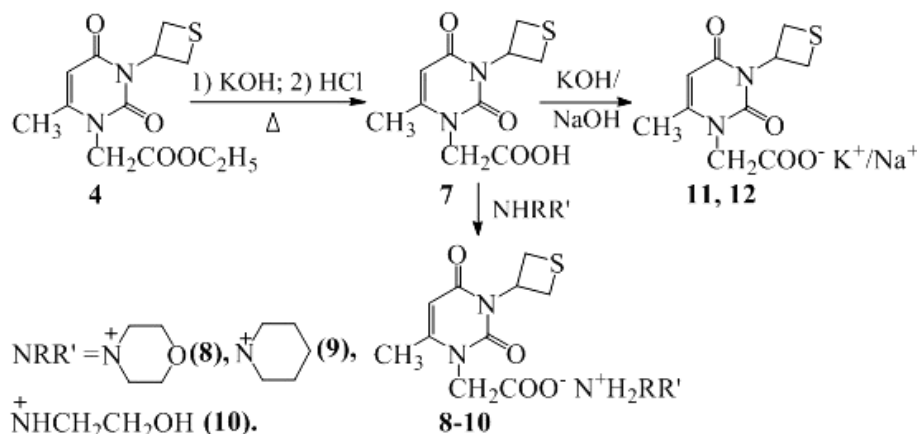
ласть сильного поля на 0,24 м.д. Следует отметить, что в спектре присутствует только один набор резонансных сигналов тиетаноксидного фрагмента, значение химических сдвигов которых соответствует *цис*-изомеру.

ИК-спектры также подтверждают образование продуктов *N*(1)-алкилирования **4-6**, так как в них отсутствует широкая полоса поглощения связи N-H свыше 3000 см<sup>-1</sup>, характерная для исходных соединений.

## 2. Синтез и свойства производных

### 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты

2-[6-Метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусная кислота (**7**) была синтезирована щелочным гидролизом с последующей нейтрализацией соляной кислотой (рис. 3). Щелочной гидролиз проводили при комнатной температуре в течение 8 ч. Следует отметить, что повышение температуры, а также кислотный гидролиз приводит к осмолению реакционной смеси и выход кислоты **7** составлял не более 40%.



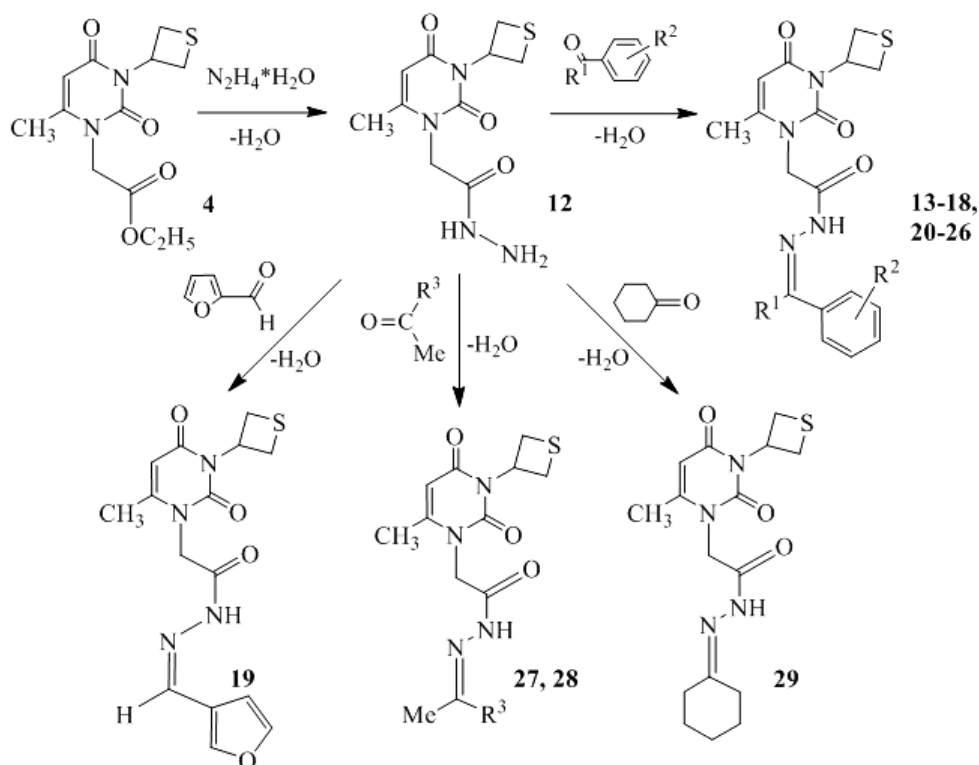
**Рис. 3.** Схема получения 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (**7**) и ее солей (**8-12**)

На основе 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (**7**) синтезирован ряд устойчивых солей (рис. 3). Аммониевые соли **8-10** получены добавлением в раствор кислоты **7** в этилацетате 1,2-кратного мольного избытка соответствующего амина. Выходы солей **8-10** составили 75-85%. Калиевую соль 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (**11**) с выходом 78% получали растворением в ацетоне при нагревании кислоты **7**, затем добавляли гидроксид калия, предварительно растворив в минимальном объеме воды.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H солей **8, 10** кроме сигналов протонов 6-метилурацилилуксусной кислоты содержатся сигналы протонов соответствующих аминов. Так, в спектре морфолиниевой соли **8**, записанном в CDCl<sub>3</sub>, протоны морфолинового цикла дают два сигнала: один в виде уширенного синглета при 3,87 м.д. интенсивностью 4H [O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], а сигнал протонов фрагмента N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> перекрывается с сигналом одной из групп S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> тиетанового цикла, образуя объединенный мультиплет интенсивностью 6H. В спектре соединения **10** в DMSO-*d*<sub>6</sub> сигналы протонов моноэтаноламина проявляются в виде мультиплета с центром при 2,82 м.д. (+NH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), тогда как сигналы протонов группы CH<sub>2</sub>OH маскируются сигналом протонов примеси H<sub>2</sub>O в рас-

творителе. ИК-спектры солей вторичных аминов **8-10** характеризуются появлением широкой аммонийной полосы поглощения в области  $3012-2455\text{ см}^{-1}$ , обусловленной валентными колебаниями протонированных аминогрупп, а также увеличением интенсивности полосы поглощения в области около  $1390\text{ см}^{-1}$ , связанным с симметричными валентными колебаниями связей группы  $\text{COO}^-$ .

Нами исследовано соотношение реагентов, времени и температуры реакции гидразинолиза. Установлено, что при слабом кипячении в течение 3 ч в этаноле этилового эфира 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (**4**) с пятикратным мольным избытком 47%-ного гидразингидрата образуется гидразид 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (**12**) (рис. 4) с наилучшим выходом 53%.



$\text{R}^1 = \text{H}$  (**13-18**);  $\text{R}^2 = \text{H}$  (**13**); 4- $\text{N}(\text{Me})_2$  (**14**); 5-Br, 2-OH (**15**); 2-OH (**16**);  $\text{OCH}_3$  (**17**); 3- $\text{NO}_2$  (**18**).

$\text{R}^1 = \text{Me}$  (**20-26**);  $\text{R}^2 = \text{H}$  (**20**); 4-Cl (**21**); 4-Br (**22**); 4- $\text{NH}_2$  (**23**); 4- $\text{NO}_2$  (**24**); 4-OH (**25**); 2,5- $(\text{OH})_2$  (**26**).

$\text{R}^3 = \text{Me}$  (**27**); Et (**28**).

**Рис. 4.** Схема получения гидразида 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]-уксусной кислоты (**12**) и его илиденгидразидов **13-29**

По данным ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии в  $\text{DMFSO}-d_6$  гидразид **12** существует в смеси двух пространственных форм относительно гидразидной C-N связи.

В спектре наблюдается удвоенный набор сигналов протонов 6-метилурацилового и ацетогидразидного фрагментов. Химические сдвиги протонов групп  $\text{CH}_2\text{CO}$  и  $\text{NH}_2\text{Z}$ -конформера фиксируются в более сильном поле при 4,42 м.д. и 4,29 м.д. соответственно, а сигнал гидразидного протона NH - при 9,36 м.д., синглет метильных протонов при 2,14 м.д. и протона в положении 5 при 5,66 м.д. урацилового фрагмента - в более слабом поле, по сравнению с аналогичными сигналами E-изомера. В спектре также содержатся мультиплеты тиетанового цикла двух

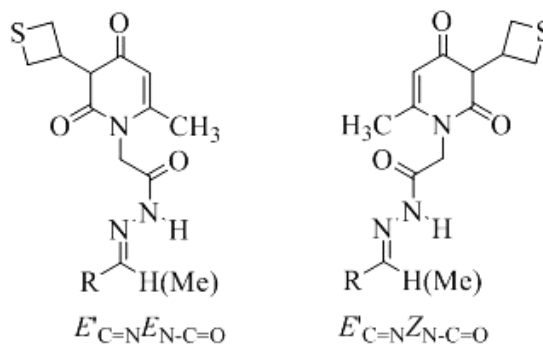
групп  $S(CH)_2$  в интервалах 3,07-3,11 и 4,15-4,19 м.д., группы  $NCH$  в интервале 6,03-6,07 м.д. Проведена количественная оценка конформеров гидразида **12** по интегральным интенсивностям синглетов группы  $CH_2CO$ , соотношение которых составляет 88%(*Z*): 12%(*E*).

С целью поиска новых биологически активных производных тиацетилурацилилукусусной кислоты конденсацией гидразида 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (**12**) с кетонами и ариальдегидами был получен ряд неописанных ранее илиденгидразидов **13-29** (рис. 4). Реакции проводили при кипячении в этаноле в течение 2-6 ч при мольном соотношении реагентов 1(гидразид):1,2 (арилальдегид или кетон), а в случае использования ацетона и метилэтилкетона – при мольном соотношении 1(гидразид): 10(кетон). Выходы целевых илиденгидразидов (**13-29**) составили 32-89%.

Строение полученных соединений доказано с помощью ЯМР  $^1H$ ,  $^{13}C$  и ИК-спектроскопии.

Полученные илиденгидразиды **13-29** могут существовать в виде различных стереоизомеров или смеси нескольких из них за счет  $E',Z'$ -геометрической изомерии относительно связи  $C=N$  остатка гидразона и  $E,Z$ -конформационной изомерии за счет заторможенного вращения вокруг гидразидной  $C-N$  связи.

В спектрах ЯМР  $^1H$  соединений **13, 17, 19, 21-24, 27** регистрируется два набора резонансных сигналов, что указывает о существовании илиденгидразидов в ДМСО- $d_6$  в виде смеси двух стереоизомеров. Для установления стереоизомерных форм полученных илиденгидразидов нами синтезирован гидразон симметрично замещенного кетона - ацетона (соединение **27**), в котором геометрическая изомерия вырождена и удвоение сигналов в спектре ЯМР  $^1H$ , записанном в ДМСО- $d_6$ , может быть вызвано только заторможенным вращением вокруг гидразидной  $C-N$  связи. Сигналы протонов групп  $CH_2CO$  и  $NHZ$ -конформера илиденгидразида **27** смещены в более сильное поле по сравнению с соответствующими сигналами  $E$ -конформера. Согласно анализу спектра соединения **27** и литературных данных, можно сделать вывод, что илиденгидразиды **13, 17, 19, 21-24** в ДМСО- $d_6$  существуют в виде смеси двух конформеров одного  $E'$ -изомера относительно кратной  $C=N$  связи (рис.5) с преобладанием  $E$ -конформера.



**Рис. 5.** Пространственные формы илиденгидразидов 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты **13-26, 29**

Спектры ЯМР  $^{13}C$  соединений **15, 17, 22** также подтверждают образование илиденгидра-

зидпроизводных тиетанурацилилукусной кислоты: наблюдаются сигналы атомов углерода б-метилурацилового фрагмента и тиетанового цикла в характерных областях, сигналы при 45,69 (соединение **15**), 45,54 м.д. (соединение **17**) и 46,16 м.д. (соединение **22**) относятся к атому углерода группы  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$ , а слабополюный сигнал при 168,24 м.д. (**15**), 167,95 м.д. (**17**) и 169,32 м.д. (**22**) - к атому углерода  $\text{CH}_2\text{CO}$  остатка уксусной кислоты. Сигналы в интервале 114,21–160,74 м.д. принадлежат атомам углерода арильных фрагментов альдегидов и кетонов **15**, **17**, **22**.

В ИК спектрах илиденгидразидов **13-27**, **29** наблюдаются интенсивные расщепленные полосы поглощений: в области  $1737 - 1572 \text{ см}^{-1}$ , характерной для валентных колебаний  $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}=\text{N}$ ,  $\text{C}=\text{C}$  связей и в области  $1456 - 1383 \text{ см}^{-1}$  - валентных колебаний  $\text{C}-\text{N}$  связей и деформационных колебаний  $\text{C}-\text{H}$  связей урацилового фрагмента и илиденацетогидразидного остатка. Согласно ИК спектрам полученные илиденгидразиды в кристаллах также существуют в виде смеси двух конформеров, об этом свидетельствует наличие двух полос поглощения в области  $3198-2946 \text{ см}^{-1}$  валентных колебаний  $\text{N}-\text{H}$  связи гидразонного фрагмента.

### 3. Синтез и свойства производных

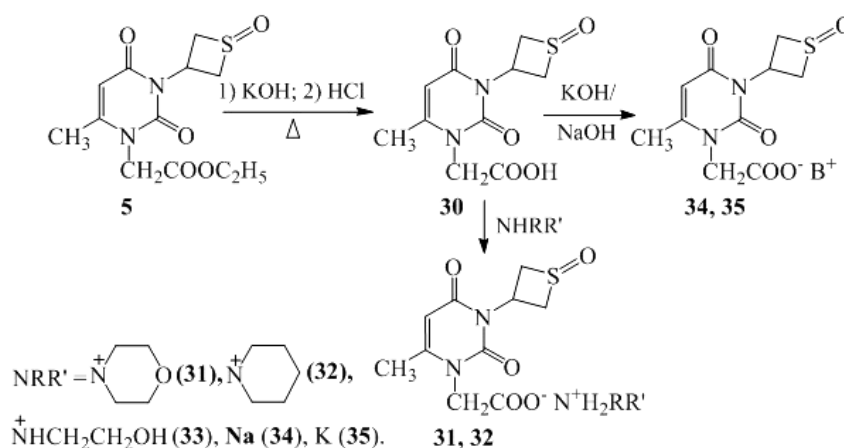
#### 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты

2-[6-Метил-3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусная кислота (**30**) получена с выходом 67% щелочным гидролизом этилового эфира 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (**5**) с последующей нейтрализацией соляной кислотой (рис. 6). Следует отметить, что этиловый эфир 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (**5**) легче поддается гидролизу (реакция заканчивается через 3 ч), чем аналогичный эфир, содержащий неокисленный тиетановый цикл.

Строение кислоты **30** подтверждено данными ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  - спектроскопией. Сохранение оксотетанового цикла и присутствие остатка уксусной кислоты подтверждается наличием в спектре  $^{13}\text{C}$  соединения **30** сигналов при 54,29 и 43,47 м.д., принадлежащих атомам углерода  $\text{S}(\text{CH}_2)_2$  и  $\text{NCH}$  оксотетанового цикла соответственно в *цис*-конфигурации, и сигналов атомов углерода остатка уксусной кислоты при 45,78 м.д. ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{COOH}$ ) и 169,40 м.д. ( $\text{CH}_2\text{COOH}$ ).

Взаимодействием полученной 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (**30**) с аминами и щелочами синтезированы потенциально биологически активные соли. Реакции кислоты **30** с 1,2-кратным мольным избытком аминов проводили в ацетоне, нагревая реакционную смесь до полного растворения кислоты. Соли **31-33** выпадают при охлаждении до  $0-5^\circ\text{C}$  с выходом 73-89% (рис. 6).

Реакцию с гидроксидом натрия и калия проводили растворением в водном растворе щелочи кислоты **30**. При последующем добавлении ацетона выпадают соответствующие соли. Натриевая и калиевая соли **34**, **35** получены с выходами 84% и 79% соответственно (рис. 6).



**Рис. 6.** Схема получения 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (**30**) и ее солей (**31-35**)

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  соли **32** характеризуется наличием сигналов метиленовых протонов пиперидинового цикла, проявляющихся в виде трех мультиплетов в интервалах 1,62-1,66 м.д. интенсивностью 2H, 1,74-1,78 и 3,01-3,04 м.д. интенсивностью 4H каждый. Синглетный сигнал протонов группы  $\text{CH}_2\text{COO}^-$  регистрируется при 4,38 м.д., а синглетные сигналы протонов группы 6- $\text{CH}_3$  и  $\text{C}^5\text{H}$  урацилового фрагмента при 2,20 и 5,62 м.д. соответственно. Протоны оксотетанового цикла дают три характерных сигнала, соответствующих *цис*-изомеру.

В ИК-спектрах солей **31-35** фиксируются интенсивные расщепленные полосы в интервале  $1707\text{-}1702\text{см}^{-1}$ , обусловленные валентными колебаниями связей  $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}=\text{C}$ , в которые вносят вклад ассиметричные валентные колебания связей  $\text{CO}_2^-$ -иона, и в интервале  $1302\text{-}1105\text{ см}^{-1}$ , отвечающие валентным колебаниям  $\text{C}-\text{N}$  связей. Полоса поглощения симметричных валентных колебаний связей иона  $\text{CO}_2^-$ -иона проявляется в области  $1389\text{-}1378\text{ см}^{-1}$ . Наличие оксотетанового цикла подтверждается максимумом поглощения (валентных колебаний связей  $\text{S}=\text{O}$ ) в области  $1057\text{-}1042\text{ см}^{-1}$ . Высокочастотная область данных спектров характеризуется широкими аммонийными полосами валентных колебаний связей групп  $\text{NH}_3^+$  (соединение **33**) в интервале  $2917\text{-}2804\text{ см}^{-1}$  или  $\text{NH}_2^+$  (соединения **31-32**) в интервале  $2989\text{-}2887\text{ см}^{-1}$ .

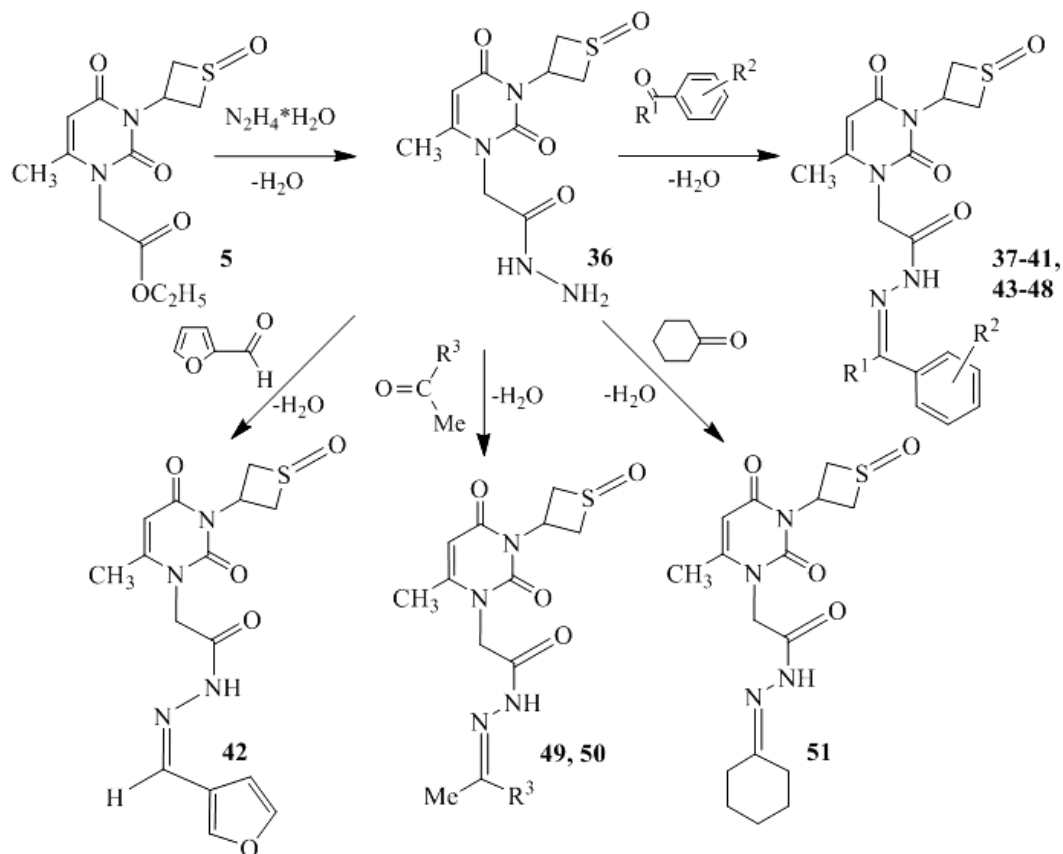
Нами исследован гидрозинолиз этилового эфира 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (**5**) и разработана методика синтеза гидрозида 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (**36**). Установлено, что оптимальное соотношение этилового эфира **5** и гидразин-гидрата 1:5, а температура реакции -  $35^\circ\text{C}$  (рис. 7). Целевой продукт гидрозинолиза, выпадающий в ходе реакции, выделен с выходом 62%.

Строение гидрозида **36**, содержащего оксотетанилурациловый фрагмент, доказано ЯМР  $^1\text{H}$  и ИК-спектроскопией.

ЯМР  $^1\text{H}$  спектр соединения **36** в  $\text{DMSO-}d_6$  характеризуется наличием двойного набора резонансных сигналов протонов ацетогидразидного остатка, 6-метилурацилового фрагмента и одного набора сигналов оксотетанового цикла. Данный факт свидетельствует о проявлении характерной для гидрозидов конформационной *E,Z*-изомерии относительно гидрозидной связи

и существование данного тиетаноксида в форме одного из диастереоизомеров. Анализ спектра показал, что наиболее интенсивные сигналы принадлежат стерически более устойчивому *Z*-конформеру, доля которого в смеси составляет 93%, а значения химических сдвигов сигналов протонов оксоетиетанового цикла соответствуют *цис*-изомеру.

С целью поиска потенциальных лекарственных средств изучены реакции полученного гидразида 2-[6-метил-3-(1-оксоетиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (**36**) с ариальдегидами и кетонами различного строения.



$R^1 = H$  (**37-41**);  $R^2 = H$  (**37**); 4-N(Me)<sub>2</sub> (**38**); 5-Br, 2-OH (**39**); 2-OH (**40**); OCH<sub>3</sub> (**41**).  
 $R^1 = Me$  (**43-48**);  $R^2 = H$  (**43**); 4-Cl (**44**); 4-Br (**45**); 4-NH<sub>2</sub> (**46**); 4-NO<sub>2</sub> (**47**); 4-OH (**48**).  
 $R^3 = Me$  (**49**); Et (**50**).

**Рис. 7.** Схема получения гидразида 2-[6-метил-3-(1-оксоетиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (**36**) и его илиденгидразидов (**37-51**)

Производные 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты, содержащие тиетаноксидный цикл были синтезированы взаимодействием гидразида **36** с ариальдегидами (соединения **37-42**) и кетонами (соединения **43-51**) в среде кипящего этанола с выходами 47-88% и 44-89% соответственно в течение 2-5 ч (рис. 7).

Как уже было отмечено ранее (см. стр. 11), илиденгидразиды могут существовать в виде нескольких стереоизомеров. В спектрах оксоетиетансодержащих илиденгидразидов **38, 41, 43, 49, 51** также как и в тиетансодержащих регистрируется два набора резонансных сигналов. Анализ спектров илиденгидразидов симметрично замещенных кетонов – ацетона (соединение **49**) и циклогексанона (соединение **51**), у которых геометрическая изомерия вырождена и удвоения

сигналов илиденгидразидного фрагмента может быть вызвано только *E*-,*Z*-изомерией за счет заторможенного вращения вокруг гидразидной связи, показал, что в ДМСО-*d*<sub>6</sub> преобладающим является *E*-конформер.

В спектре ЯМР <sup>1</sup>H циклогексилиденгидразида 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (**51**) сигналы метиленовых протонов остатка уксусной кислоты и амидного протона остатка гидразина *Z*-конформера регистрируются в более сильном поле по сравнению с аналогичными сигналами *E*-изомера. Химические сдвиги протонов оксотетанового цикла по значениям соответствуют *цис*-изомеру и регистрируются в виде мультиплетов в интервалах: 3,38-3,42 м.д. [S(CH)<sub>2</sub>] и 3,88-3,92 [S(CH)<sub>2</sub>], 6,25-6,31 м.д. [N(3)-CH].

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H илиденгидразидов **38**, **41**, **43**, **49** в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, наблюдаются аналогичные смещения сигналов протонов илиденгидразидных фрагментов и один набор сигналов оксотетанового цикла, находящегося в *цис*-конфигурации.

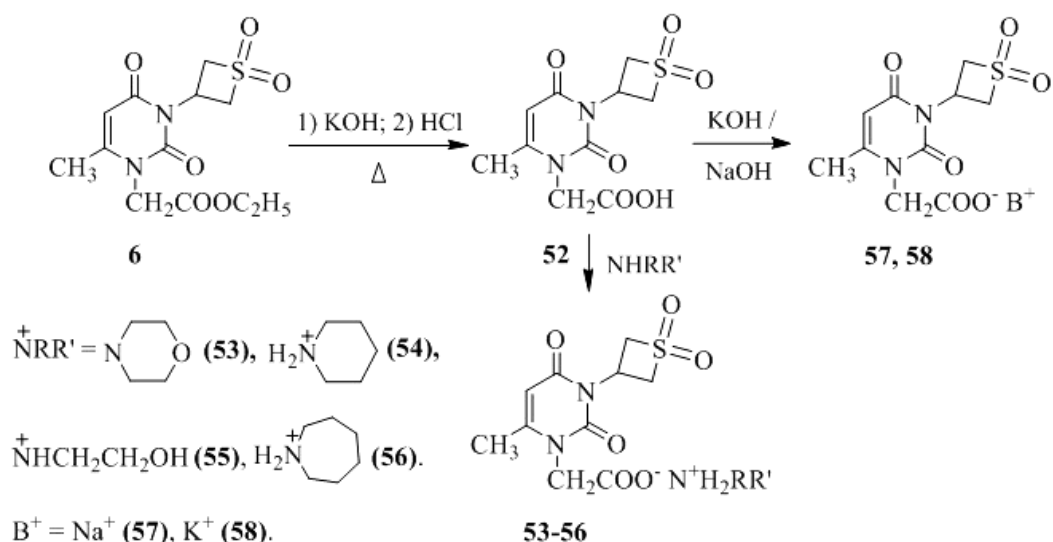
Спектры ЯМР <sup>13</sup>C соединений **38**, **49**, записанных в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, подтверждают образование илиденгидразидов 2-[3-(1-оксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты. В спектре соединения **38** наблюдаются сигналы атомов углерода остатка диметиламинобензальдегида при 111,82 м.д. (2CH<sub>аром</sub>), 121,16 м.д. (C<sub>аром</sub>), 128,36 м.д. (2CH<sub>аром</sub>), 154,32 м.д. (C<sub>аром</sub>) и при 40,36 м.д. [N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] и 145,43 м.д. (N=CH). В спектре соединения **49** регистрируются сигналы атомов углерода метильных групп остатка ацетона при 17,04 м.д. и 25,03 м.д., а также сигнал атома углерода азометиновой связи при 152,12 м.д. (N=C). Спектры соединений **38**, **49** также подтверждают сохранение оксотетанового цикла. Сигналы атомов углерода C<sup>2'</sup>, C<sup>4'</sup> фиксируются при 54,47 м.д. (соединение **38**) и 54,29 м.д. (соединение **49**), а сигналы атома углерода C<sup>3'</sup> - при 43,44 м.д. (соединение **38**) и 43,35 м.д. (соединение **49**), значения химических сдвигов которых отнесены к *цис*-изомеру.

В ИК-спектрах илиденгидразидов **37-46**, **50**, **51** наблюдаются расщеплённые полосы поглощения, характерные для валентных колебаний связей C=O, C=C, C=N, в интервале 1717-1604 см<sup>-1</sup>. В высокочастотной области 3325-3020 см<sup>-1</sup> в спектрах данных соединений имеются по две полосы поглощения разной интенсивности, обусловленные валентными колебаниями связей N-H, что позволяет сделать вывод о существовании илиденгидразидов в твердой фазе в виде двух амидных конформеров. Полоса поглощений валентных колебаний связей S=O при 1034-1061 см<sup>-1</sup> подтверждает сохранение оксотетанового цикла.

#### 4. Синтез и свойства производных

##### 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты

Для синтеза 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (**52**) использовали щелочной гидролиз. Этиловый эфир 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (**6**) кипятили с эквимольным количеством гидроксида калия в течение 3 ч (рис. 8). При подкислении реакционной смеси соляной кислотой была выделена кислота **52** с выходом 74%.



**Рис. 8.** Схема получения 2-[3-(1,1-диоксетиетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (**52**) и ее солей (**53-58**)

Гидролиз этилового эфира **6** до соответствующей кислоты **52** подтверждается спектром ЯМР  $^1\text{H}$ , записанном в ДМСО- $d_6$ , в котором отсутствуют сигналы протонов этокси группы и проявляется сигнал метиленовых протонов группы  $\text{CH}_2\text{CO}$  при 4,57 м.д.

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  кислоты **52** содержит характерные сигналы атомов углерода 6-метилурацилового и диоксетиетанового циклов. Сигналы атомов углерода остатка уксусной кислоты регистрируются при 45,94 м.д. ( $\text{CH}_2\text{COOH}$ ) и 169,32 м.д. ( $\text{CH}_2\text{COOH}$ ).

С целью дальнейшего поиска биологически активных производных 2-[3-(1,1-диоксетиетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты синтезирован ряд неописанных ранее солей. Аммониевые соли **53-56** получены в среде ацетона. В ацетоне при нагревании растворяли кислоту **52**, после охлаждения добавляли соответствующий амин. Выход солей 2-[3-(1,1-диоксетиетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты **53-56** составил 77-91% (рис. 8). В аналогичных условиях синтезированы натриевая **57** и калиевая **58** соли с использованием растворов соответствующих щелочей с выходом 74-78%.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **53** и **54**, кроме сигналов протонов урацилового и 1,1-диоксетиетанового циклов, наблюдаются сигналы протонов остатков соответствующих аминов, что подтверждает образование солей.

В ИК-спектрах солей 2-[3-(1,1-диоксетиетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (**53-56**) имеются широкие аммонийные полосы поглощения в области  $2449\text{-}2888 \text{ см}^{-1}$ , обусловленной валентными колебаниями протонированных аминогрупп. Сохранение диоксетиетанового цикла подтверждается наличием двух полос поглощения асимметричных и симметричных валентных колебаний связей группы  $\text{SO}_2$  в интервалах  $1141\text{-}1130 \text{ см}^{-1}$  ( $\nu_s$ ) и  $1314\text{-}1304 \text{ см}^{-1}$  ( $\nu_{as}$ ).

Взаимодействием этилового эфира 2-[3-(1,1-диоксетиетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (**6**) и 5-кратного избытка гидразингидрата в среде кипящего этанола по-



лучен гидразид 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (**59**) с выходом 51% (рис. 9).



**Рис. 9.** Схема получения гидразида 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (**59**) и его илиденгидразидов (**60-74**)

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **59** в ДМСО- $d_6$  проявляется характерная для гидразидов *E,Z*-изомерия за счет заторможенного вращения вокруг связи C-N, что следует из удвоения резонансных сигналов остатка уксусной кислоты и гидразинного фрагмента. Сигнал метиленовых протонов остатка уксусной кислоты *Z*-изомера регистрируется в более сильном поле при 4,42 м.д., а сигнал *E*-изомера перекрывается мультиплетом протонов одной из групп S(CH) $_2$  тиетанового цикла в интервале 4,82-4,90 м.д. Сигнал протонов NH $_2$  группы остатка гидразина *Z*-изомера также проявляется в сильном поле, образуя объединённый мультиплет с сигналами протонов второй группы S(CH) $_2$  тиетанового цикла в интервале 4,38-4,36 м.д., тогда как сигнал *E*-изомера регистрируется в виде уширенного синглета в более слабом поле при 4,52 м.д. Гидразидный протон NH также удвоен, сигнал *E*-изомера расположен в более сильном по сравнению с сигналом *Z*-изомера. Преобладает стерически более устойчивый *Z*-изомер.

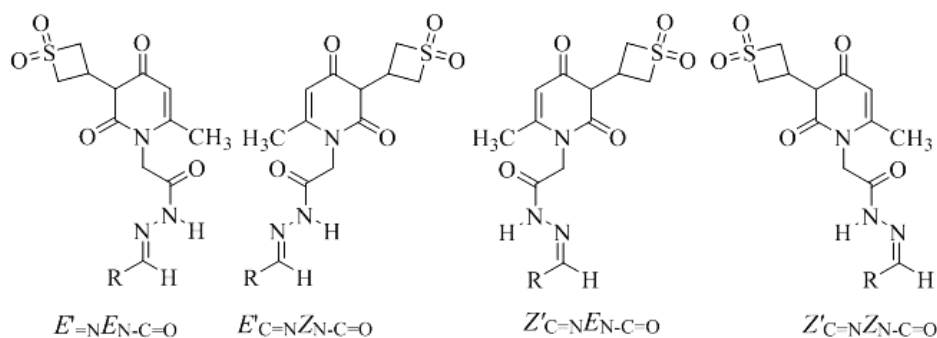
В продолжение исследований реакционной способности тиетансодержащих гидразидов 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусных кислот нами получены диоксотетансодержащие илиденгидразиды, представляющие интерес в плане поиска высокоэффективных и малотоксичных биологически активных веществ. Синтез илиденгидразидов **60-72**, **75** осуществлен кипячением гидра-

зида **59** с 1,2-кратным мольным избытком карбонильных соединений в этаноле в течение 2-5 ч (рис. 9). Выходы целевых продуктов составили 54-94%. Соединения **73**, **74** получены кипячением в этаноле с 10-кратным количеством ацетона или метилэтилкетона соответственно (выходы 58-61%) (рис. 9).

Илиденгидразиды 2-[3-(1,1-диоксоэтан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты в отличие от тиетан- и оксоэтансодержащих илиденгидразидов в зависимости от строения илиденсоставляющей существуют в виде смеси двух или четырёх стереоизомеров. Так, в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  гидразонов кетонов **67**, **68**, **73**, **75**, записанных в ДМСО- $d_6$  обнаруживается два набора резонансных сигналов, тогда как в спектрах гидразонов ариальдегидов **60**, **61**, **64** проявляется четыре набора резонансных сигналов ацетогидразидного фрагмента и протона при азометиновой связи.

На первом этапе были установлены стереоизомерные формы илиденгидразидов **67**, **68**, **73**, **75**. Так, в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **73**, **75**, содержащих остатки симметрично замещенных кетонов - ацетона и циклогексанона соответственно, наблюдается два набора сигналов илиденгидразидного фрагмента, что может быть обусловлено только конформационной *E,Z*-изомерией относительно C-N связи. Сигналы протонов групп  $\text{CH}_2\text{CO}$  и NH, принадлежащих *Z*-изомеру регистрируются в более сильном поле, а аналогичные сигналы *E*-конформера в более слабом. Преобладает *E*-изомер. Спектры илиденгидразидов **67** и **68** характеризуются теми же особенностями, преобладающим является также *E*-изомер.

Далее проведён анализ спектров ЯМР  $^1\text{H}$  гидразонов ариальдегидов **60**, **61**, **64**, зарегистрированных в ДМСО- $d_6$ , содержащих четыре набора резонансных сигналов ацетогидразонного фрагмента. Расщепление сигналов протонов NH и  $\text{HC}=\text{N}$  свидетельствует о существовании данных гидразонов в смеси геометрических *E',Z'*-изомеров относительно кратной связи  $\text{C}=\text{N}$  и *E,Z*-конформеров за счет заторможенного вращения относительно гидразидной C-N связи (рис.10).



**Рис. 10.** Пространственные формы илиденгидразидов 2-[6-метил-3-(1,1-диоксоэтан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты **60-66**

Сигналы азометинового и гидразидного протонов *Z'*-изомеров относительно кратной связи лежат в более сильном поле по сравнению с сигналами *E'*-изомеров. Однако, сигналы гидразидного протона *E'*- и *Z'*-изомеров *E*-конформера в связи с близкими значениями химиче-

ских сдвигов образуют объединённый уширенный синглет, регистрирующиеся в интервале 11,49-11,79 м.д. Сигналы же *Z*-конформеров протонов групп  $\text{CH}_2\text{CO}$  и  $\text{NH}$  проявляются в сильнополюсной области, а протоны группы  $\text{HC}=\text{N}$  – в слабополюсной относительно аналогичных сигналов *E*-конформеров.

Стабилизацию *Z'*-изомера относительно кратной связи можно объяснить образованием внутримолекулярной водородной связи между акцептором протона – диоксотетановым циклом и протоном азометиновой группы.

ИК-спектры илиденгидразидов 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты **60**, **63-73**, **75** содержат полосы поглощения валентных колебаний фрагмента  $\text{O}=\text{S}=\text{O}$  диоксотетанового цикла в интервалах  $1151\text{-}1130\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_s$ ) и  $1341\text{-}1308\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_{as}$ ). В ИК-спектрах также наблюдаются несколько широких полос поглощения связей  $\text{NH}$  в интервале  $3475\text{-}3033\text{ см}^{-1}$ . Наличие фрагмента урацила и ацетогидразона подтверждается максимумами поглощения в интервалах  $1719\text{-}1642\text{ см}^{-1}$  и  $1649\text{-}1416\text{ см}^{-1}$ , обусловленных валентными колебаниями связей  $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}=\text{N}$ ,  $\text{C}-\text{N}$ .

### 5. Оценка биологической активности тиетансодержащих производных 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты

Исследование гипотензивной активности проведено на кафедре фармакологии и биофармации ФУВ ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России под руководством член-корреспондента РАМН, д.мед.н., профессора Тюренкова И.Н. Измерение систолического артериального давления (САД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) осуществлялось с помощью прибора для неинвазивного измерения артериального давления у белых нелинейных половозрелых крыс. В качестве препаратов сравнения служили селективный блокатор  $\beta_1$ -адренорецепторов – небиволол, ингибитор АПФ - лизиноприл и ингибитор  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов амлодипин. В результате исследования выявлено, что соединения **14**, **15**, **16**, **17**, **20**, **21**, **23** не влияют на САД, либо обладают слабо выраженным гипотензивным эффектом. Далее было изучено гипотензивное действие наиболее активных соединений **12**, **13**, **22** при пероральном введении в дозе в 2 раза превышающую при в/в введении. В результате испытаний выявлена наиболее выраженная и продолжительная гипотензивная активность соединения **22** в дозе 30,0 мг/кг, по выраженности эффекта не уступающая амлодипину, сопоставимая с лизиноприлом и небивололом, но превосходящая их по продолжительности действия. Результаты изучения острой токсичности соединений **12**, **13**, **22** позволили отнести соединения к классу малотоксичных по классификации Сидорова К.К. соединение **12**, **13**, а соединение **22** – к классу практически нетоксичных соединений.

Исследование антиоксидантной активности тиетансодержащих производных 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты проведено в ЦНИЛ ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России под руководством д.мед.н., профессора Фархутдинова Р.Р. в ЦНИЛ ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Испытания соединений **6**, **17**, **18**, **28**, **65**, **66**, **67**, **71** проводили в модельных сис-

темах, имитирующих реакции свободно-радикального окисления (СРО) *in vitro*: модельная система активных форм кислорода (АФК) и перекисного окисления липидов (ПОЛ). Использовали экспресс-метод регистрации хемилюминесценции. В качестве контроля использовали ДМСО. Первичный скрининг показал наличие антиоксидантного действия у соединений **17, 71**. Соединение **6** проявило проокислительное действие относительно контроля. Далее, в системе ПОЛ установлено, что соединения **17, 71** вызывали угнетение ХЛ по сравнению с контролем, что подтвердило наличие антиоксидантных свойств.

Противомикробная, противогрибковая активности ряда полученных соединений **12, 15, 21, 22, 24, 25, 26, 27** определялись на кафедре микробиологии и вирусологии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России под руководством д.мед.н., профессора Булгакова А.К. с помощью методов «диффузии в агар» и двукратных серийных разведений в мясопептонном бульоне. В качестве тест культур использовали депонированные штаммы грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. В результате проведенного скрининга установлено, что гидразид **12** и его илиденгидразиды **21, 22, 24, 25, 27** в концентрации до 10 мг/мл не подавляли роста исследованных тест-культур. Илиденгидразид **15** проявлял слабое противомикробное действие только в отношении грамотрицательных тест-штаммов микроорганизмов в МПК 2,5 мг/мл, а илиденгидразид **26** оказывал как противомикробную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных тест-штаммов бактерий, так и противогрибковую активность в отношении низших грибов *Candida albicans* (МПК 0,625 мг/мл).

### ВЫВОДЫ

1. Разработан эффективный способ синтеза этиловых эфиров 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты, содержащих тиетановый цикл с различной степенью окисления атома серы, заключающийся в алкилировании 3-(тиетан-3-ил)-, 3-(1-оксотиетан-3-ил)-, 3-(1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-6-метилурацилов этиловым эфиром монохлоруксусной кислоты в системе  $K_2CO_3$  – ацетон или ацетонитрил.
2. Разработаны способы синтеза 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]-, 2-[6-метил-3-(1-оксотиетан-3-ил)урацил-1-ил]-, 2-[3-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусных кислот щелочным гидролизом этиловых эфиров 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусных кислот, содержащих тиетановый цикл с различной степенью окисления атома серы. Осуществлен синтез натриевых, калиевых и аммониевых солей 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]-, 2-[6-метил-3-(1-оксотиетан-3-ил)-урацил-1-ил]-, 2-[3-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]-уксусных кислот.
3. Определены оптимальные условия гидразинолиза этиловых эфиров 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты, содержащих тиетановый цикл с различной степенью окисления атома серы, приводящие к соответствующим гидразидам: 5-кратный избыток гидразингидрата, растворитель - этанол, температура процесса - 80°C, а в случае оксотиетанпроизводного - 35°C.
4. Установлено, что реакции гидразидов 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]-, 2-[6-метил-

3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]-, 2-[3-(1,1-диоксо-тетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]-уксусных кислот с ариальдегидами и кетонами протекают без применения кислотных катализаторов при кипячении реагентов в этаноле с образованием илиденгидразидов с выходами 32-94%.

5. Методами ЯМР  $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$ , ИК- спектроскопией установлено строение, рентгеноструктурным анализом – структура впервые синтезированных тетансодержащих производных 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты и их возможных изомеров. Установлено, что гидразиды и илиденгидразиды 2-[6-метил-3-(тетан-3-ил)урацил-1-ил]-, 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]- и 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусных кислот существуют в смеси двух амидных конформеров за счет заторможенного вращения вокруг гидразидной C-N связи, тогда как ацетогидразоны ариальдегидов, содержащих фрагмент 3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ила, - в виде смеси четырех стереоизомеров относительно кратной C=N и относительно гидразидной C-N связей. Оксотетансодержащие производные 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты существуют в виде одного *цис*-изомера.

6. По результатам биологических испытаний выявлены соединения, обладающие гипотензивной, антиоксидантной, противомикробной активностями. Рекомендован для дальнейших углубленных исследований 1-(4-бромфенил)-этилиденгидразид 2-[6-метил-3-(тетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты, отнесенный к классу практически нетоксичных веществ, с целью разработки на его основе антигипертензивного препарата.

**Практические рекомендации.** Разработаны лабораторные регламенты на производство этилового эфира 2-[6-метил-3-(тетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты и этилового эфира 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты, которые представляют интерес в качестве синтонов для синтеза новых рядов биологически активных производных урацила.

**Перспективы дальнейшей разработки темы.** Разработанные способы синтеза тетансодержащих производных 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты, установленные закономерности «структура-активность» служат основой для дальнейшего направленного синтеза биологически активных соединений с аналогичной химической структурой.

#### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Петрова, И.В. Биологические свойства новых производных урацила / И.В.Петрова, В.А. Катаев, С.А.Мещерякова, К.В.Николаева // **Медицинский вестник Башкортостана**. – 2013. - Т.8, № 6. - С. 163-165.
2. Петрова, И.В. Влияние вновь синтезированных производных урацила на образование активных форм кислорода / И.В.Петрова, В.А.Катаев, С.А.Мещерякова, К.В.Николаева // **Медицинский Альманах**. – 2013. - № 3 (27). - С. 82-83.
3. Петрова, И.В. Антиоксидантные свойства производных пиримидина / И.В.Петрова, В.А. Катаев, С.А.Мещерякова, К.В.Николаева // **Медицинский вестник Башкортостана**. — 2013.

— Т. 8, № 4. — С. 64–67.

4. Мещерякова, С.А. Синтез, изомерия и гипотензивная активность тиетансодержащих гидразонов урацилилукусной кислоты / С.А.Мещерякова, В.А.Катаев, К.В.Николаева // **Биоорганическая химия**. - 2014. - Т. 40, № 3. - С. 327-334.
5. Мещерякова, С.А. Синтез, изомерия гидразидов пиримидинилукусной кислоты, содержащих 1-оксоетиетановый и 1,1-диоксоетиетановый циклы / С.А.Мещерякова, В.А.Катаев, К.В.Николаева // **Башкирский химический журнал**. - 2014. - Т. 21, № 3. - С. 21-24.
6. Мещерякова, С.А. Синтез и противомикробная активность ацетанилидов и ацетилгидразонов тиетанилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)дионового ряда / С.А.Мещерякова, В.А. Катаев, К.В.Николаева // **Химико-фармацевтический журнал**. - 2015. - Т. 49, № 9. - С. 28-31.
7. Катаев, В.А. Тиетанбензимидазолы, тиетанимидазолы, Тиетанурацилы – перспективные классы биологически активных веществ / В.А.Катаев, Д.А.Мунасипова, Р.А.Халиков, К.В. Николаева // **Современные проблемы медицинской химии. Направленный поиск новых лекарственных средств**. - 2012. - С. 34-35.
8. Катаев, В.А. Разработка методов синтеза тиетан-, оксоетиетан-, диоксоетиетанпроизводных пиримидина, бензимидазола, имидазола / В.А.Катаев, С.А.Мещерякова, Д.А.Мунасипова, К.В. Николаева // **Вестник Башкирского государственного медицинского университета**. - 2012. - № 2. - С. 202-211.
9. Мещерякова, С.А. Исследование влияния новых производных тиетанурацила на процессе фагоцитоза / С.А.Мещерякова, Д.А.Мунасипова, К.В.Николаева // **Фармакологическая коррекция процессов жизнедеятельности. Доклинические и клинические исследования новых лекарственных препаратов: материалы всероссийской молодежной конференции**. - Уфа, 2012. - С. 96-98.
10. Мещерякова, С.А. Исследование кардиотонической активности новых тиетанпроизводных пиримидина / С.А.Мещерякова, В.А.Пегова, К.В.Николаева // **Фармакологическая коррекция процессов жизнедеятельности. Доклинические и клинические исследования новых лекарственных препаратов: материалы всероссийской молодежной конференции**. - Уфа, 2012. - С. 98-99.
11. Мещерякова, С.А. Поиск веществ на основе реакции тирана с производными пиримидина, подавляющих генерацию активных форм кислорода / С.А.Мещерякова, К.В.Николаева, Д.А. Мунасипова // **Фармакологическая коррекция процессов жизнедеятельности. Доклинические и клинические исследования новых лекарственных препаратов: материалы всероссийской молодежной конференции**. - Уфа, 2012. - С. 95-96.
12. Петрова, И.В. Изучение антиоксидантной активности новых производных урацила / И.В. Петрова, Р.Р. Фархутдинов, В.А. Катаев, С.А. Мещерякова, К.В. Николаева // **Фармакологическая коррекция процессов жизнедеятельности. Доклинические и клинические исследования новых лекарственных препаратов: материалы всероссийской молодежной конференции**. - Уфа, 2012. - С. 121-122.

13. Мещерякова, С.А. Синтез новых титаносодержащих производных 6-метилурацилилукусной кислоты / С.А. Мещерякова, К.В. Николаева, В.А. Катаев // Актуальные проблемы технических, естественных и гуманитарных наук: материалы международной научно-технической конференции. - Уфа, 2012. - С. 102-103.
14. Николаева, К.В. Сравнительное изучение влияния урацилов и производных урацила, содержащих титановый цикл на перекисное окисление липидов / К.В. Николаева, С.А. Мещерякова, Д.А. Мунасипова // Фармакологическая коррекция процессов жизнедеятельности. Доклинические и клинические исследования новых лекарственных препаратов: материалы всероссийской молодежной конференции. - Уфа, 2012. - С. 113-115.
15. Мунасипова, Д.А. Исследование реакции титанилурацила с циклическими аминами / Д.А.Мунасипова, С.А. Мещерякова, К.В. Николаева, В.А. Катаев // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов. - Пятигорск, 2012. - Вып. 67. - С. 255-256.
16. Мунасипова, Д.А. Реакционная способность титанилпроизводных 6-метилурацила / Д.А. Мунасипова, С.А. Мещерякова, В.А. Катаев, К.В. Николаева // Теоретическая химия. От теории к практике: сборник статей III Международной конференции. – Пермь, 2012. - С. 222-224.
17. Мещерякова, С.А. Синтез, изомерия гидразидпроизводных урацил-3-уксусной кислоты, содержащих титановый цикл / С.А. Мещерякова, В.А. Катаев, К.В. Николаева // Сборник научных трудов по материалам Международной заочной научно-практической конференции. - Липецк, 2012. - С. 33-34.
18. Мещерякова, С.А. Гетерилтитаны – новые синтоны органического синтеза / С.А. Мещерякова, В.А. Катаев, Д.А. Мунасипова, К.В. Николаева // Проблемы современной науки и их решения: сборник научных трудов по материалам Международной заочной научно-практической конференции. - Липецк, 2012. – С. 34-36.
19. Мунасипова, Д.А. Получение и свойства алкилзамещенных титанилурацила / Д.А. Мунасипова, С.А. Мещерякова, К.В. Николаева, В.А. Катаев // Фармация и общественное здоровье: материалы V международной научно-практической конференции. - Екатеринбург, 2012. - С. 98-100.
20. Николаева, К.В. Синтез и свойства продуктов взаимодействия титанурацила с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты / К.В. Николаева, С.А. Мещерякова, Д.А. Мунасипова, В.А. Катаев // Техническая химия. От теории к практике: материалы III Международной конференции. – Пермь, 2012. – С. 234-236.
21. Петрова, И.В. Изучение антиоксидантной активности новых производных пиримидина *IN VITRO* / И.В. Петрова, С.А. Мещерякова, К.В. Николаева, Д.А. Мунасипова // Современные проблемы медицинской химии. Направленный поиск новых лекарственных средств: материалы IV Всероссийского научно-практического семинара молодых ученых с международным участием. - Волгоград, 2012. - С. 129-130.

22. Мунасипова, Д.А. Синтез и свойства N<sup>3</sup> – производных тиетанилпиримидин-2,4-диона / Д.А. Мунасипова, С.А. Мещерякова, В.А. Катаев, К.В. Николаева // Кластерные подходы фармацевтического союза: Образование, наука и бизнес: сборник материалов II международной научно-практической конференции. - Белгород, 2012. - С. 165-167.
23. Тюренков, И.Н. Поиск веществ с гипотензивной активностью среди илиденпроизводных (тиетанил-3)урацила / И.Н. Тюренков, В.Н. Перфилова, Д.Д. Бородин, В.А. Катаев, С.А. Мещерякова, К.В. Николаева // Человек и лекарство: сборник материалов XX Юбилейного российского национального конгресса. – М., 2013. - С. 447.
24. Фаттахова, И.Я. Синтез новых перспективных биологически активных N-замещенных урацила, содержащих тиетановый цикл / И.Я. Фаттахова, К.В. Николаева, С.А. Мещерякова, В.А. Катаев // Проблемы разработки новых лекарственных средств: материалы первой Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых. – М., 2013. - С. 125.
25. Николаева, К.В. Реакционная способность новых производных тиетанилпиримидина / К.В. Николаева, С.А. Мещерякова, В.А. Катаев // Оргхим-2013: тезисы докладов кластера III Всероссийской конференции по органической химии. – СПб., 2013. - С. 207.
26. Николаева, К.В. Исследования реакции взаимодействия гидразидов урацилилуксусной кислоты с ароматическими альдегидами / К.В. Николаева, И.А. Нунова, И.А. Казаккулова // Вопросы теоретической и практической медицины: материалы 78-ой Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием. - Уфа, 2013. - С. 59-62.
27. Бородин, Д.Д. Изучение антигипертензивного действия нового илиденпроизводного (тиетанил-3)урацила / Д.Д. Бородин, Д.А. Мунасипова, К.В. Николаева, И.Я. Фаттахова // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2014. - № 1. - С. 14-15.
28. Петрова, И.В. Спорт, оксидативный стресс, коррекция производными урацила / И.В. Петрова, Р.Р. Фархутдинов, В.А. Катаев, С.А. Мещерякова, К.В. Николаева // Материалы IV всероссийского конгресса с международным участием «Медицина для спорта-2014». – Казань, 2014.- № 1. - С. 175-176.

#### Патенты

1. 6-Метил-1-(тиетанил-3)урацил, стимулирующий защитную активность фагоцитов: пат. 2485118 РФ / Катаев В.А., Мещерякова С.А., Мунасипова Д.А., Николаева К.В., Нургалева Е.А., Фархутдинов Р.Р., Петрова И.В., Кильдияров Ф.Х. // ГБОУ ВПО «БГМУ» МЗ и СР РФ. - 2012118408/04, 03.05.2012. Оpubл. 20.06.2013.-Бюл. №17.- 1 ил.
2. 5-Гидрокси-6-метил-1(тиетанил-3)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион, подавляющий генерацию активных форм кислорода: пат. 2487129 РФ / Катаев В.А., Мещерякова С.А., Мунасипова Д.А., Николаева К.В., Нургалева Е.А., Фархутдинов Р.Р., Петрова И.В., Катаев А.В., Хасанова Л.Ф. // ГБОУ ВПО «БГМУ» МЗ и СР РФ. – 2012118327/04, 03.05.2012. Оpubл. 10.07.2013.-Бюл. № 19.- 1 ил.