

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

НИКОЛАЕВА КСЕНИЯ ВЛАДИМИРОВНА

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

14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

**ДИССЕРТАЦИЯ**  
на соискание ученой степени  
кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:

Мещерякова Светлана Алексеевна

кандидат фармацевтических наук,

доцент

**Уфа-2015**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.....	12
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
Синтез и биологическая активность <i>N</i> -производных урацила.....	12
1.1 Синтез <i>N</i> -алкил- и <i>N</i> -алкенилпроизводных урацила.....	12
1.2 Синтез <i>N</i> -бензил- и <i>N</i> -арилпроизводных урацила.....	21
1.3 Синтез <i>N</i> -гетерилпроизводных урацила.....	27
1.4 Синтез <i>N</i> -алкокси- и <i>N</i> -арилоксипроизводных урацила.....	29
1.5 Синтез <i>N</i> -ацилпроизводных урацила.....	34
1.6 Биологическая активность <i>N</i> -производных урацила.....	39
Выводы по главе 1.....	42
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	43
2.1 Используемые реактивы.....	43
2.2 Методики синтеза исходных соединений.....	43
2.3 Методы подтверждения индивидуальности и установления строения синтезированных соединений.....	44
2.4 Методика определения острой токсичности.....	45
2.5 Методика определения гипотензивной активности.....	45
2.6 Методика определения антиоксидантной активности.....	46
2.7 Методика определения противомикробной и противогрибковой активности.....	47
2.8 Статистическая обработка результатов.....	48
ГЛАВА 3. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ТИЕТАНСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-(6-МЕТИЛУРАЦИЛ-1-ИЛ)УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ...	49
3.1. Синтез тиетансодержащих этиловых эфиров 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусных кислот.....	50
3.1.1. Синтез 3-(тиетан-3-ил)-, 3-(1-оксотиетан-3-ил)- и 3-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-6-метилурацилов.....	50

3.1.2. Синтез и строение этиловых эфиров 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусных кислот, содержащих тиетановый, тиетаноксидный и тиетандиоксидный циклы.....	52
3.2. Синтез и свойства производных 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты.....	60
3.2.1. Синтез 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты и её солей.....	61
3.2.2. Синтез гидразида и илиденгидразидов 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты.....	66
3.3. Синтез и свойства производных 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты.....	82
3.3.1 Синтез 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты и её солей.....	83
3.3.2 Синтез гидразида и илиденгидразидов 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)-урацил-1-ил]уксусной кислоты.....	90
3.4 Синтез и свойства производных 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты.....	101
3.4.1 Синтез 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты и её солей.....	102
3.4.2 Синтез гидразида и илиденгидразидов 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты.....	109
Выводы по главе 3.....	122
ГЛАВА 4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ХИМИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ.....	124
4.1. Методики синтеза 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты и её производных: этилового эфира, солей, гидразида и илиденгидразидов.....	124
4.2. Методики синтеза 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты и её производных: этилового эфира, солей, гидразида и илиденгидразидов.....	130
4.3. Методики синтеза 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-	

ил]уксусной кислоты и её производных: этилового эфира, солей, гидразида и илиденгидразидов.....	136
Выводы по главе 4.....	143
ГЛАВА 5. ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ТИЕТАНСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-(6-МЕТИЛУРАЦИЛ-1-ИЛ)-УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ.....	144
5.1 Прогноз биологической активности в системе PASS.....	144
5.2 Гипотензивная активность.....	146
5.3 Антиоксидантная активность.....	153
5.4 Противомикробная и противогрибковая активности.....	158
Выводы по главе 5.....	160
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	161
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	163
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	178
Приложение 1. Патент РФ на изобретение № 2485118.....	179
Приложение 2. Патент РФ на изобретение № 2487129.....	181
Приложение 3. Лабораторный регламент ЛР 01963597 – 09.03-15.....	183
Приложение 4. Лабораторный регламент ЛР 01963597 – 09.04-15 .....	185
Приложение 5. Акт о внедрении результатов диссертационной работы на кафедре общей химии БГМУ.....	187
Приложение 6. Акт о внедрении результатов диссертационной работы на кафедре послевузовского и дополнительного профессионального фармацевтического образования ИДПО БГМУ.....	188
Приложение 7. Акт о внедрении результатов диссертационной работы на кафедре фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии.....	189
Приложение 8. Акт о внедрении результатов диссертационной работы в Центральной научно-исследовательской лаборатории БГМУ.....	190

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность 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 ненуклеозидной природы, синтезу N-гетерилпроизводных пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов посвящено незначительное количество публикаций. Так, в литературе описан синтез N-(тиятан-2-ил)производных тимина [N. Nishzono et al. 2007, N. Nishzono et al. 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 тиетансодержащих 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 этиловым 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 гидразиолиза 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-оксотиетан-3-ил)-, 3-(1,1-диоксотиетан-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-оксотиетан-3-ил)урацил-1-ил]-, 2-[3-(1,1-диоксотиетан-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-оксотиетан-3-ил)-урацил-1-ил]-, 2-[3-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]-уксусных кислот с ариальдегидами 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-оксотиетан-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 диоксотиетансодержащие гидразиды и гидразоны кетонов также находятся в виде двух амидных конформеров, а гидразоны ариальдегидов - 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» (Приложение 1 - № 2485118) и «5-гидрокси-6-метил-1(тиетанил-3)-пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион, подавляющий генерацию активных форм кислорода» (Приложение 2 - № 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 (Приложение 3 - 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 (Приложение 4 - 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 урацилилукусной 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 (Приложения 5-8).

**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.** Достоверность 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.** 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 тиаганпроизводных 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусных кислот. В главе 3 обсуждаются результаты собственных исследований по синтезу и изучению свойств новых тиаганпроизводных 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.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### **Синтез и биологическая активность *N*-производных урацила**

В настоящее время во всем мире проводится широкий поиск и разработка новых, наименее токсичных лекарственных средств, эффективных как для профилактики и лечения, так и для вспомогательной терапии различных заболеваний.

Одним из направлений поиска потенциальных лекарственных веществ является направленное изменение структуры соединений, имеющих родство с биологически активными веществами живых организмов. Путем химической модификации исходных пиримидиновых оснований были получены всем известные производные урацила. В медицине широкое применение нашли лекарственные препараты на основе производных урацила с противоопухолевой, противовирусной, фагоцитарной, противогрибковой, иммуностимулирующей и другими активностями [9].

Перспективное направление модификации молекулы урацила и его производных обусловлено их способностью вступать в реакции алкилирования и ацилирования за счет наличия в структуре двух кислотных центров NH [31,61].

В литературном обзоре обобщены данные об основных методах синтеза *N*-замещенных производных пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона и о результатах изучения их биологических свойств за последние годы.

#### **1.1 Синтез *N*-алкил- и *N*-алкенилпроизводных урацила**

*N*-Алкилзамещенные производные урацила получают несколькими способами: прямым алкилированием урацилов, алкилированием силилированных производных урацила, реакцией сопряжённого присоединения по Михаэлю.

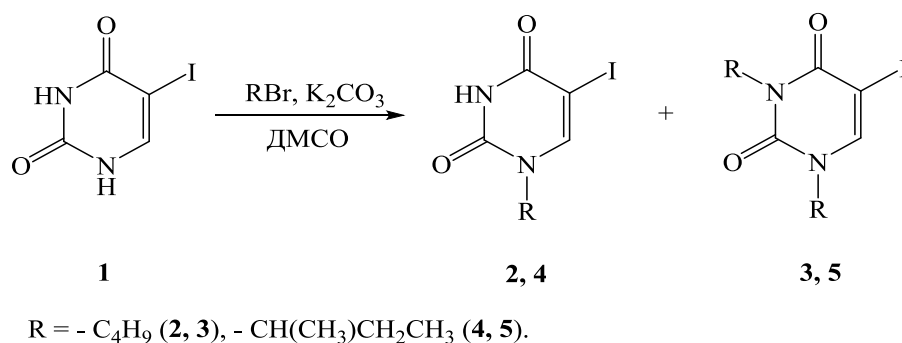
Строение и выход конечных продуктов алкилирования производных урацила определяются сольватационными эффектами, характером

алкилирующего агента, строением исходного урацила, а так же температурой, временем процесса и типом используемого основного компонента.

Для целенаправленного синтеза *N*(1)- или *N*(3)-монозамещенных урацила часто используют бензоильную защиту, заключающуюся в алкилировании *N*-монобензоилпроизводных с последующим снятием защитной группы.

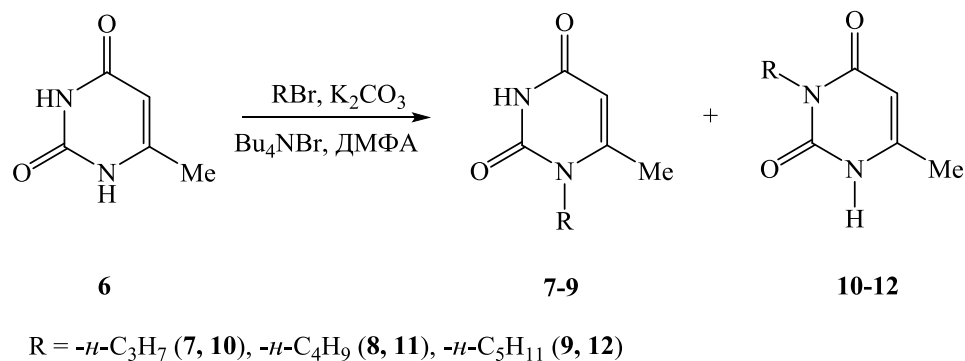
Прямое алкилирование урацилов с целью синтеза *N*-монозамещенных проводят в присутствии эквимольных количеств основного компонента в среде растворителей разной полярности, но чаще всего с использованием – ДМФА, ДМСО [84, 115]. Также следует отметить, что при прямом алкилировании эквимольным количеством алкилирующих агентов наряду с целевым монозамещенным образуется продукт бисалкилирования. Так, в работе [125] были получены *N*(1)-моно- и *N*(1),*N*(3)-дизамещенные продукты реакцией незамещенного 5-йодурацила с алкилгалогенидами в присутствии  $K_2CO_3$ , с выходами 6-28% (схема 1.1).

**Схема 1.1.**



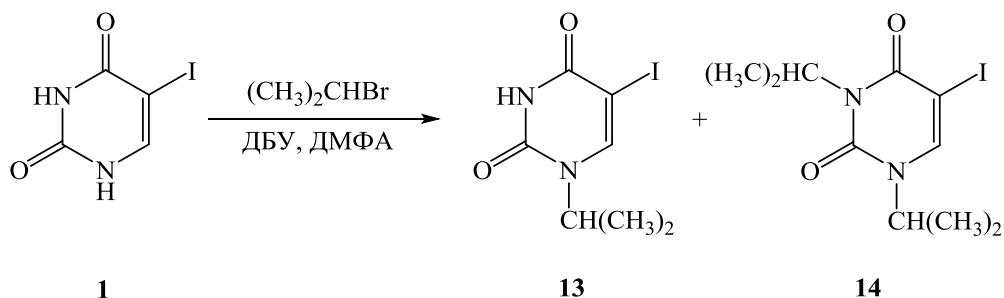
Образование смеси *N*(1)- и *N*(3)-монозамещенных продуктов 6-метилурацила наблюдается при 1,5-кратном избытке алкилбромида и  $K_2CO_3$  в ДМФА в присутствии межфазного катализатора бромида тетрабутиламмония ( $Bu_4NBr$ ), которые разделены ВЭЖХ [57] (схема 1.2). В этой же работе отмечено, что при увеличении избытка реагентов до 2,7-кратного относительно 6-метилурацила происходит образование *N*(1),*N*(3)-диалкилзамещенных производных.

## Схема 1.2



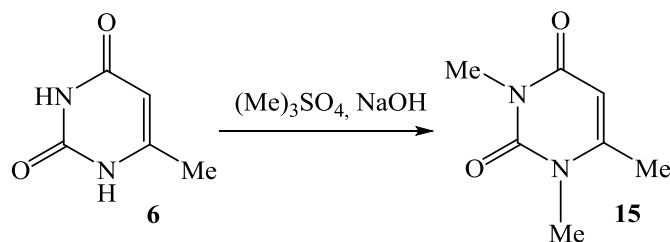
Методом прямого алкилирования изопропилбромидом в присутствии ДБУ в ДМФА получен 1-изопропил-5-йодурацил с выходом 47%, параллельно образуется продукт бисалкилирования с выходом не более 20% (схема 1.3). Закономерностей в образовании побочного  $N(1),N(3)$ -бисзамещенного продукта не выявлено [42].

## Схема 1.3



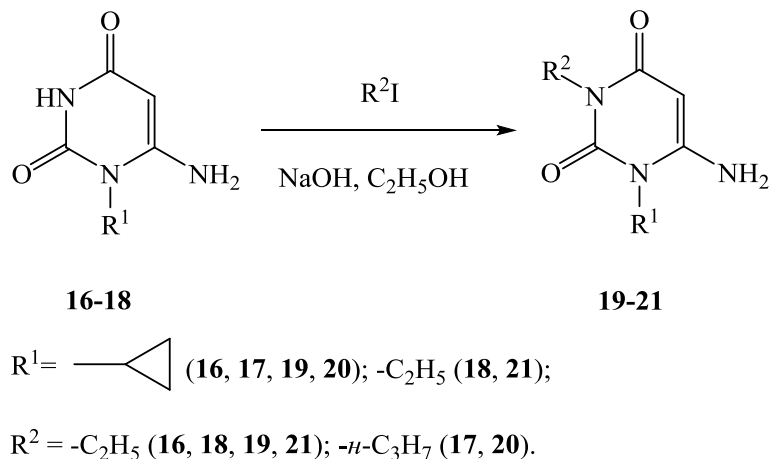
Взаимодействие 6-метилурацила и 3,5-кратного избытка диметилсульфата в 15%-ном растворе NaOH приводит к образованию  $N(1),N(3)$ -диметилзамещенного продукта **15** с выходом 70% (схема 1.4) [66]. Также описан способ синтеза  $N(1),N(3)$ -диметилзамещенного производного тимина с использованием диметилсульфата, диметилфосфата в ДМФА [84, 134].

## Схема 1.4



В работе авторов [108] реакцией *N*(1)-замещенного 6-аминоурацила с алкилиодидами в присутствии 10-15% раствора NaOH в этаноле получены *N*(1),*N*(3)-дизамещенные продукты, выходы достигают 40-53% (схема 1.5).

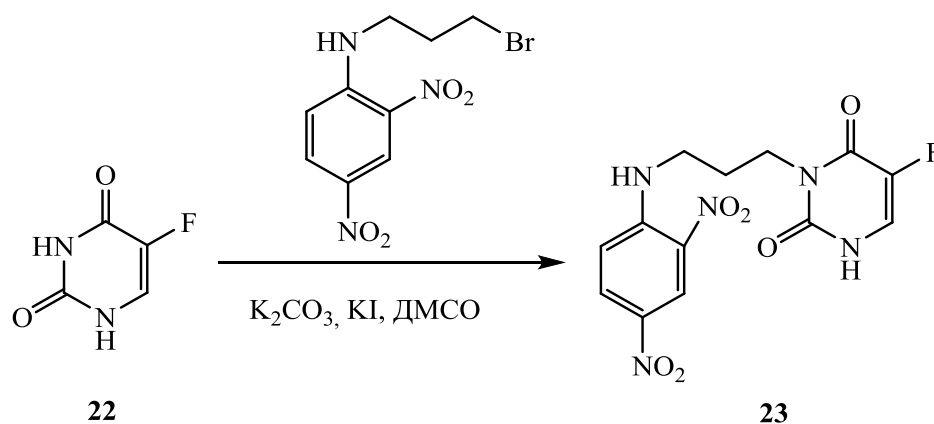
Схема 1.5.



При алкилировании *N*(1)-арилзамещенного 5-бромурацила алкилбромидом в присутствии карбоната калия в ДМФА образуются *N*(1),*N*(3)-дизамещенные продукты с выходами до 100% [110].

Так, авторами в работе [105] синтезирован *N*(3)-моноалкилзамещенный продукт взаимодействием 5-фторурацила с алкилбромидом, содержащим ароматический заместитель в концевом фрагменте, в присутствии эквимольных количеств карбоната и йодида калия (выход 24%) (схема 1.6).

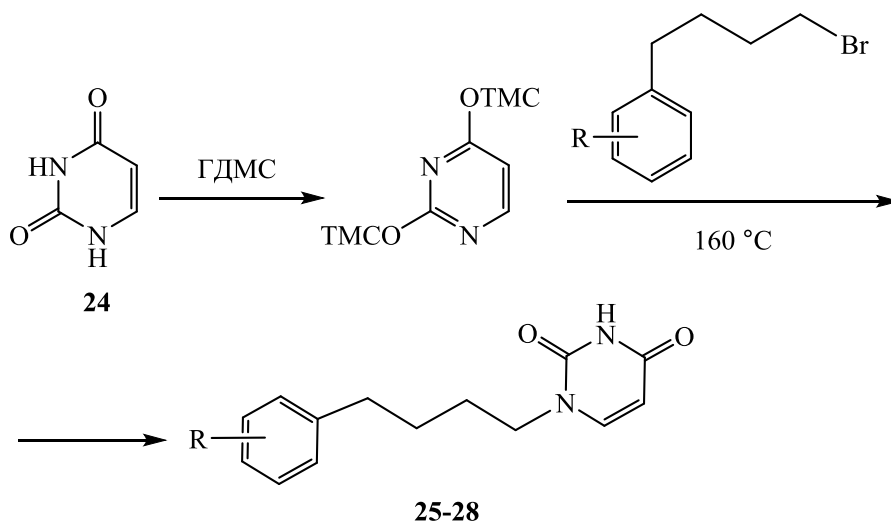
Схема 1.6.



*N*(1)-Монозамещенные продукты возможно получить алкилированием силилированного урацила с алкилбромидом. Авторами в работе [39] получены

(арил)бутилпроизводные урацила (при нагревании более 160°C) с выходом до 40% (схема 1.7).

Схема 1.7.

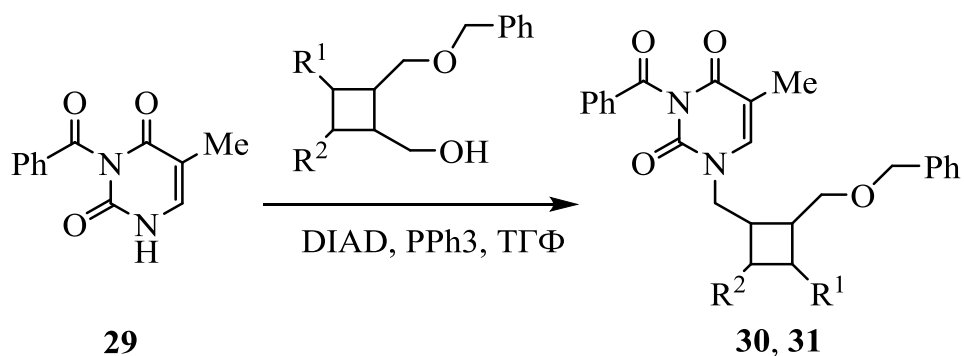


R = H (**25**); 2-Me (**26**); 3-Me (**27**); 4-Me (**28**).

Соответствующие *N*(1)-алкилзамещенные соединения с выходами до 76% были получены взаимодействием *N*(3)-бензоилзамещенного тимина с алкилбромидом в присутствии 2-кратного избытка 1,1,3,3-тетраметилгуанидина в ДМСО.

При конденсации *N*(3)-бензоилтимина с гидроксисодержащими производными циклобутана [62, 122] образуются соединения **30**, **31**. Синтез осуществляется в присутствии трифенилфосфина ( $\text{PPh}_3$ ) и диизопропилазодикарбоксилата (DIAD) в ТГФ (схема 1.8).

Схема 1.8.

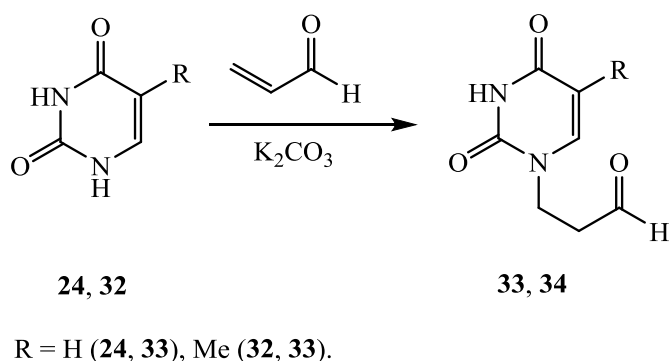


$\text{R}^1 = \text{H}$  (**30**),  $\text{OCOCH}_3$  (**31**);  $\text{R}^2 = \text{OCOCH}_3$  (**30**),  $\text{H}$  (**31**).



В синтезе *N*-алкилзамещенных пиримидин-2,4-дионов также используется реакция сопряженного присоединения по Михаэлю. Взаимодействием тимина и урацила с акролеином в присутствии  $K_2CO_3$  образуются *N*(1)-алкилзамещенные продукты **33** и **34** с выходами 50-70%, а также смесь *N*(3)- и *N*(1),*N*(3)-замещенных продуктов [73] (схема 1.9).

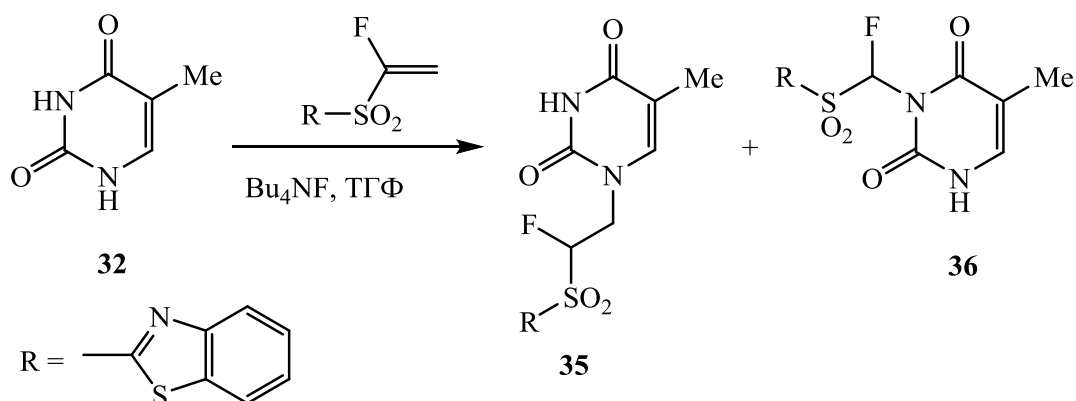
Схема 1.9.



Результаты исследования реакций тимина с  $\alpha,\beta$ -ненасыщенными карбонильными соединениями в присутствии основных компонентов (триэтиламина, гидроксида калия, 2,4-диаминотолуола) в ацетонитриле отражены в работах [97, 98].

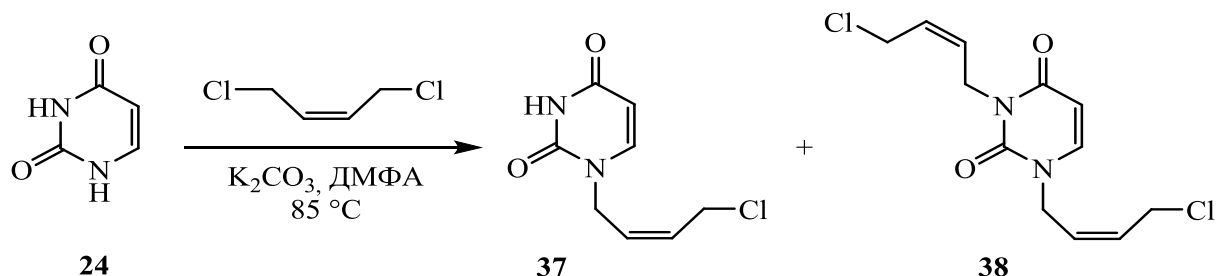
Смесь *N*(1)- и *N*(3)-алкилзамещенных производных тимина, которые содержат в своей структуре бензотиазольный цикл [67], получена реакцией по Михаэлю (схема 1.10). Преимущественно образуется *N*(1)-замещенный продукт **35** с выходом 80%. Синтез проводится в присутствии каталитических количеств в тетрагидрофуране ( $Bu_4NF$ ).

Схема 1.10



*N*-Алкенированием калиевой соли урацила *цис*-1,4-дихлорбутен-2-ом в ДМФА и присутствии  $K_2CO_3$  получена смесь *N*(1)-моно- и *N*(1),*N*(3)-дизамещенных продуктов [94] (схема 1.11).

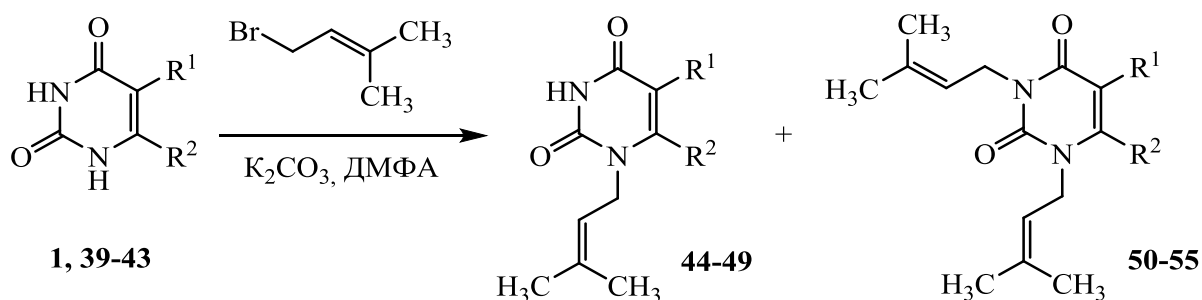
Схема 1.11.



Также, в работе [94] описано алкилирование *N*(3)-бензоилурацила *транс*-1,4-дихлорбутен-2-ом в идентичных условиях, а при использовании *цис*-1,4-дихлорбутена-2 в присутствии основного агента – NaH.

В работе [42] отмечено, что удобным способом синтеза алкенилзамещенных является использование в качестве основания - 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена. Алкилированием различных 5,6-замещенных пиримидин-2,4-дионов 1-бром-3-метилбутен-2-ом получены соответствующие *N*(1)-алкенил- и *N*(1),*N*(3)-диалкенилзамещенные продукты (схема 1.12). Выходы побочных *N*(1),*N*(3)-диалкенилзамещенных продуктов **50-55** не превышали 20%.

Схема 1.12.



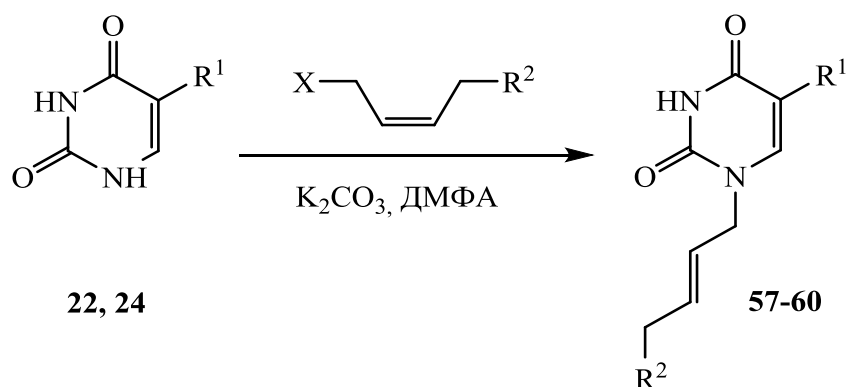
$R^1 = I$  (1, 44, 50); Br (39, 45, 51);  $C_2H_5$  (40, 42, 46, 52); *изо*- $C_3H_7$  (41, 43, 47, 53);

$R^2 = H$  (1, 39-41, 44-47, 50-53); Cl (42, 43, 48, 49, 54, 55).

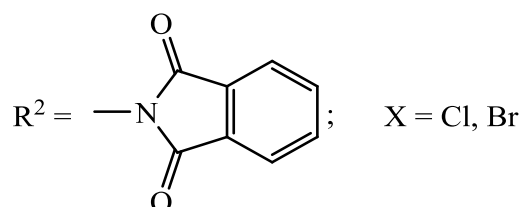
Авторами работы [129] *N*(1)-алкенированием получены соответствующие производные урацила и 5-фторурацила с выходами 45-71% (схема 1.13). Реакцию

проводили в присутствии карбоната калия в ДМФА с *Z*-4-хлорбутен-2-ил- и *E*-4-бромбутен-2-илпроизводными.

Схема 1.13.



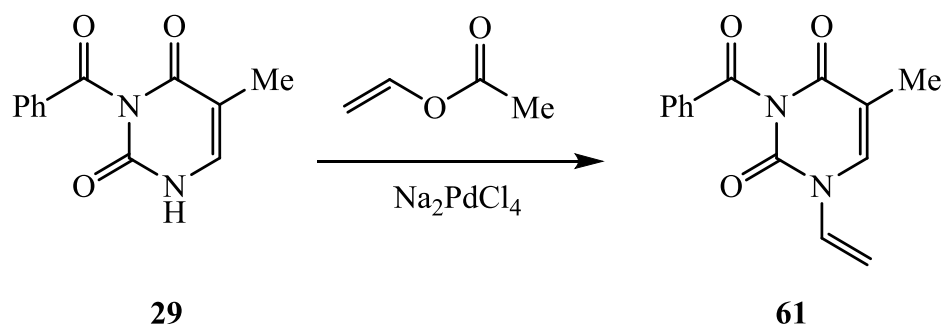
$\text{R}^1 = \text{F}$  (**22**, **57** (*Z*), **58** (*Z*));  $\text{H}$  (**24**, **59** (*E*), **60** (*E*);



Реакции *Z*-4-хлорбутен-2-ил- и *E*-4-бромбутен-2-ил-фталимидов с пиримидин-2,4-дионом позволили получить соответствующие (*E*)-1-[4'-(*N*-фталимидо)-2'-бутенил] производные [128].

Авторами работы [132] было совершено двухступенчатое *N*(1)-алкенирование: сначала был получен *N*(3)-бензоилтимин **29**, затем синтезирован *N*(3)-бензоил-*N*(1)-винилтимин **61** реакцией с винилацетатом в среде аргона в присутствии  $\text{Na}_2\text{PdCl}_4$  с выходом 74% (схема 1.14).

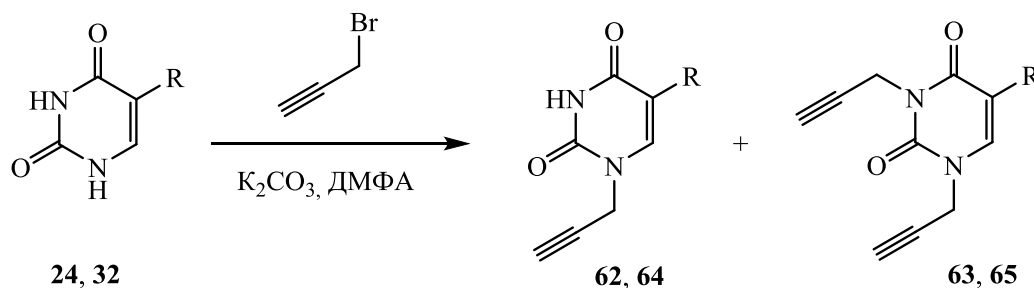
Схема 1.14.



Конденсацией О-ацетилпроизводных 2,3-ди-О-бензил-L-аскорбиновой кислоты и силилированного 5-йодурацила в ацетонитриле были получены соответствующие *N*(1)-алкенилзамещенные производные, содержащие остаток аскорбиновой кислоты [133].

Реакцией урацила и тимина с 2-кратным избытком 3-бромпроп-1-ина в присутствии эквимольного количества  $K_2CO_3$  при комнатной температуре получена соответствующая смесь *N*(3)-алкинил- и *N*(1),*N*(3)-диалкинилзамещенных продуктов в примерном соотношении 1:1 [124] (схема 1.15).

Схема 1.15.

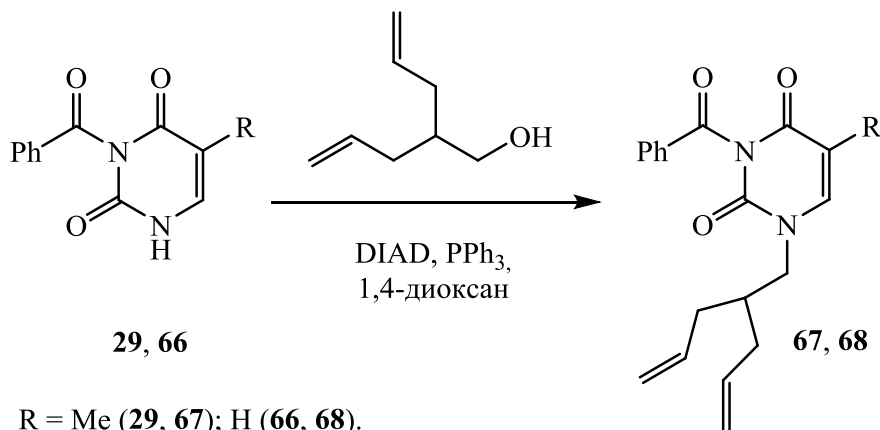


$R = \text{H}$  (24, 62, 63);  $\text{Me}$  (32, 64, 65).

Реакцией 3-бромпроп-1-ина с *C*(5), *C*(6)-дизамещенными производными пиримидин-2,4-диона в присутствии ДБУ в ДМФА синтезированы *N*(3)-алкинилзамещенные продукты [17, 42].

Реакцией бензоилзамещенных урацила и тимина с 2-аллилпент-4-ен-1-олом в диоксане в присутствии  $PPh_3$  и DIAD получены соответствующие *N*(1)-алкадиенилзамещенные продукты **67**, **68** с выходами до 77% [38] (схема 1.16).

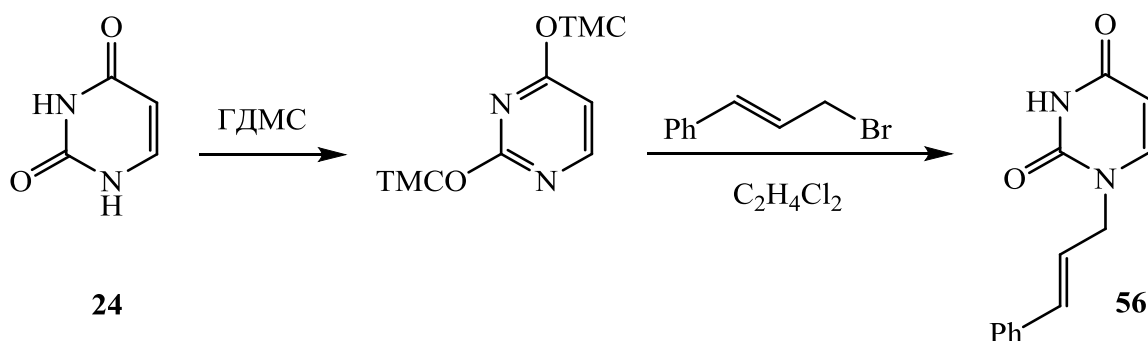
Схема 1.16.



Аналогичным способом осуществлена конденсация *N*(3)-бензоилзамещенного тимина с производным 2-фторпентен-2-диола по реакции Мицунобу с образованием *N*(1)-алкенилзамещенного бензоилтимина, с выходом продукта - 72% [82].

Реакцией силилированного урацила с циннамилбромидом в 1,2-дихлорэтаноле получен *N*(1)-моноалкенилпроизводное **56** с выходом 90% [40] (схема 1.17).

Схема 1.17.



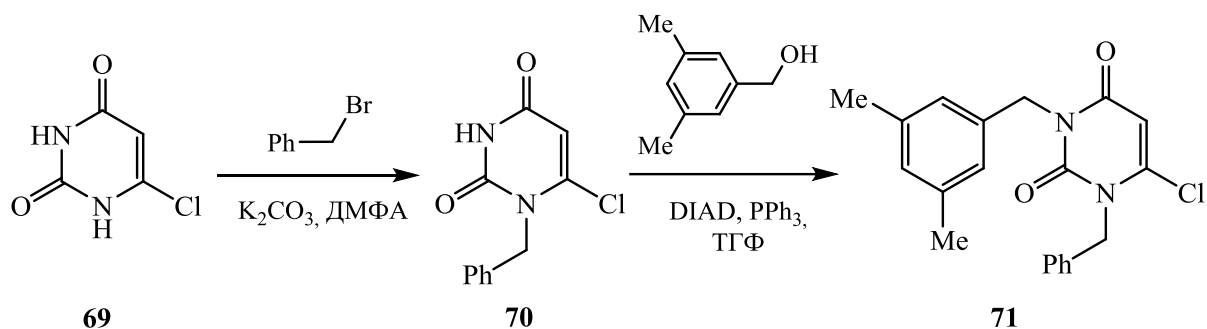
## 1.2 Синтез *N*-бензил- и *N*-арилпроизводных урацила

В синтезе *N*-бензил- и *N*-арилпроизводных пиримидин-2,4-диона используются аналогичные методы.

При обработке 6-хлорурацила эквимольным количеством бензилбромидом в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в кипящем безводном ДМФА синтезирован *N*(1)-бензил-6-хлорурацил с выходом 55% (схема 1.18) [119]. После обработки продукта **70** гидрокси-2,6-диметилбензилом в присутствии  $\text{PPh}_3$  и DIAD образуется *N*(1),*N*(3)-добензилзамещенный 6-хлорурацил **71** с выходом 86%.

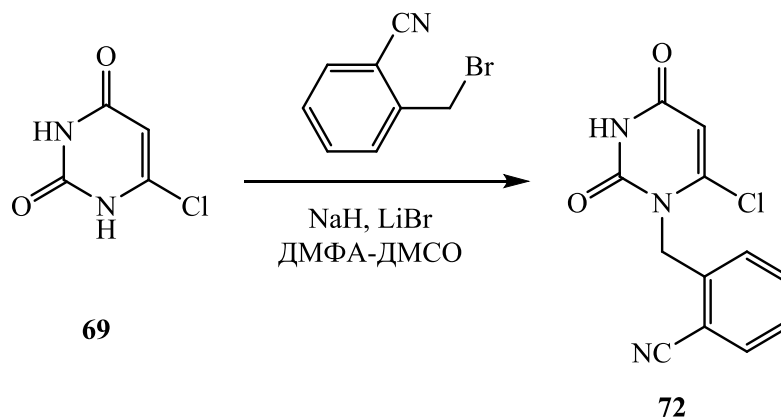
В работе [54] авторами, в условиях реакции Мицунобу получены *N*(1)-моно-, *N*(3)-моно- и *N*(1),*N*(3)-добензилзамещенные продукты галогенпроизводных урацила с использованием 2-хлор-, 4-хлор-, 2,4-диметил- и 2,5-диметилбензилхлоридов.

Схема 1.18.



Реакцией 6-хлорурацила с  $\alpha$ -бром-*o*-толуинитрилом синтезировано *N*-бензилзамещенное производное с выходом 54% (схема 1.19) в смеси ДМФА-ДМСО (6:1) в присутствии NaH и LiBr [77].

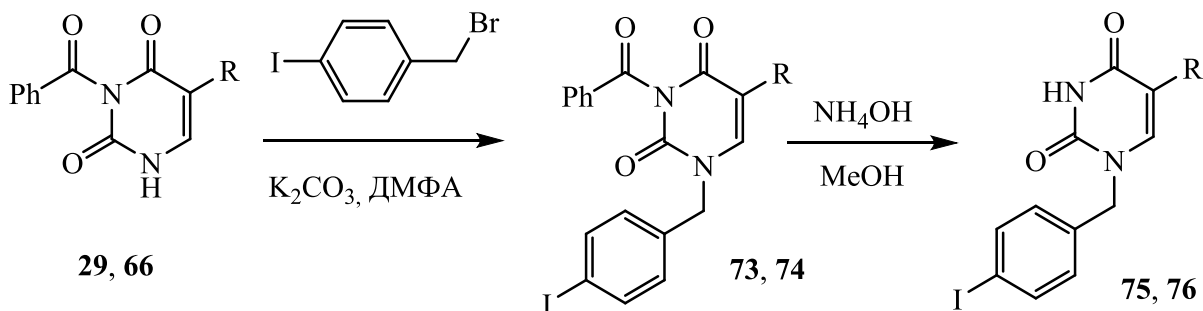
Схема 1.19.



При взаимодействии 5-фторурацила с 2,5-дихлорбензилхлоридом и 3,4-дихлорбензилхлоридом в бензоле в присутствии водного раствора NaOH и межфазного катализатора  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  получена смесь *N*(1)-бензил- и *N*(1),*N*(3)-дibenзилзамещенных 5-фторурацила [65].

*N*(1)-Бензилзамещенные производные тимина и урацила **73** и **74** синтезированы реакцией *N*(3)-бензоилзамещенных производных тимина и урацила с 4-йодбензилбромидом в ДМФА в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . После обработки 36%-ным раствором аммиака в метаноле образуются *N*(1)-монозамещенные производные тимина и урацила **75**, **76** (схема 1.20).

Схема 1.20.



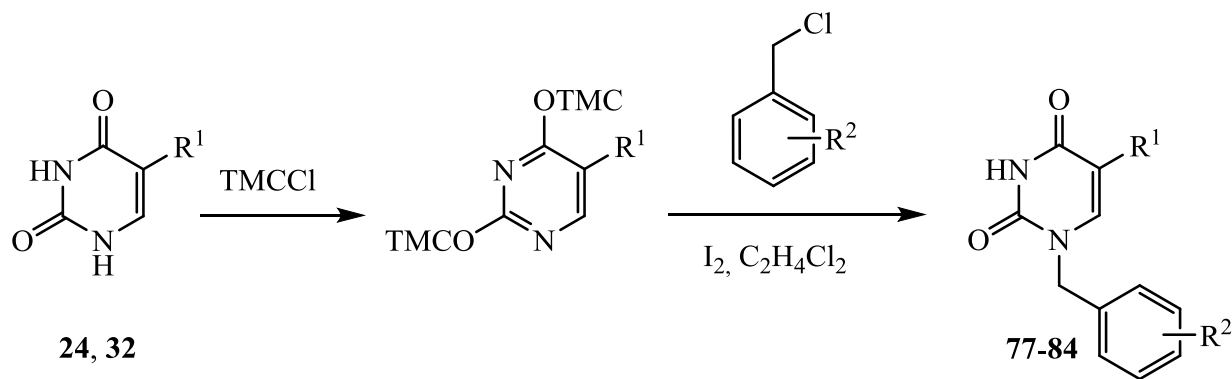
R = Me (29, 73, 75); H (66, 74, 76).

Реакция *N*(1)-замещенного урацила с бензилбромидом позволила получить дизамещенный урацил, содержащий в 3-положении бензиловый заместитель, с выходом до 90% [96]. *N*(1),*N*(3)-Дизамещенные урацилы получены при действии на *N*(1)-алкенилзамещенные производные бензилгалогенидами, содержащими хлор- или бромалкильные остатки, с выходами до 81% [10]. *N*(1),*N*(3)-Биспроизводное урацила было синтезировано реакцией *N*(1)-защищенного урацила с бензилбромидом, содержащем во 2-м положении диэтилфосфатный остаток, в ДМФА в присутствии NaH [104].

Реакцией *N*(3)-алкенилзамещенного 6-метилпиримидин-2,4-диона и 2,6-дифторбензилбромида в присутствии Bu<sub>4</sub>NF в смеси ТГФ-ДМФА (1:1) был синтезирован *N*(1),*N*(3)-дизамещенный продукт с выходом 59% [103]. Реакцией *N*(1)-замещенного 5-бромурацила с *n*-метоксибензилхлоридом, в присутствии ДБУ в ацетонитриле был синтезирован *N*(1),*N*(3)-дизамещенный 5-бромурацил, с выходом 67% [120].

Использование силилирования производных пиримидин-2,4-дионов в процессе синтеза *N*-бензилзамещенных позволяет получить целевые продукты с более высокими выходами. Например, образование *N*(1)-(фенокси)-бензилпроизводного с выходом до 74% происходит после действия 4-(фенокси)бензилбромида в дихлорэтаноле на силилированное С(5)-замещенное производное пиримидин-2,4-диона [90] (схема 1.21).

## Схема 1.21.



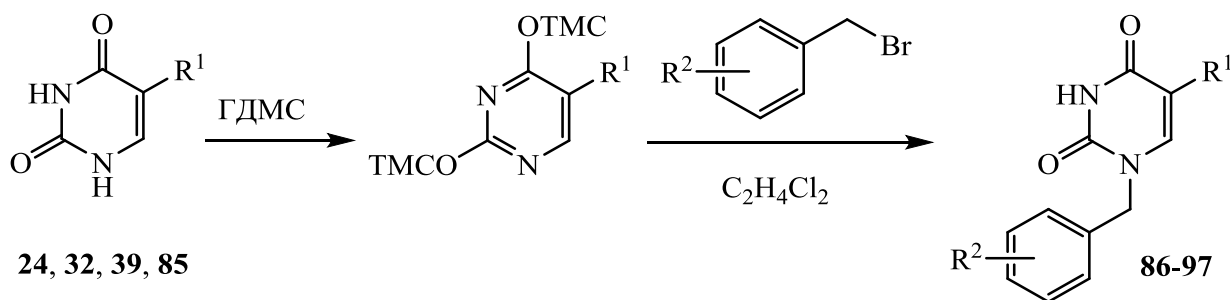
$\text{R}^1 = \text{H}$  (24, 77-80); Me (32, 81-84);  $\text{R}^2 = 3\text{-Cl}$  (77, 81); 4-Cl (78, 82); 2-NO<sub>2</sub> (79, 83); 2,4,6-Me<sub>3</sub> (80, 84).

Авторами работ [63, 85] был получен *N*(1)-бензил-5-бромурацил с выходом 99% после предварительной обработки 5-бромурацила *N,O*-бис(триметилсилил)ацетамидом с последующим действием на промежуточный продукт 2,6-дифторбензилбромидом.

В продолжение этих исследований авторы изучили реакции 5-аминофенилурацила с бензилгалогенидами. Для этого использовали силилированные производные пиримидин-2,4-дионон. Синтез проводили в 1,2-дихлорэтане, выходы целевых продуктов составили 61-82% [10, 11].

Аналогичная реакция силилированных *C*(5)-замещенных производных пиримидин-2,4-дионон и 4-(фенокси)бензилбромида (без добавления йода) в дихлорэтане приводит к образованию соответствующих *N*(1)-(фенокси)бензил-производных с выходами 60-74% [44, 45] (схема 1.22).

## Схема 1.22.

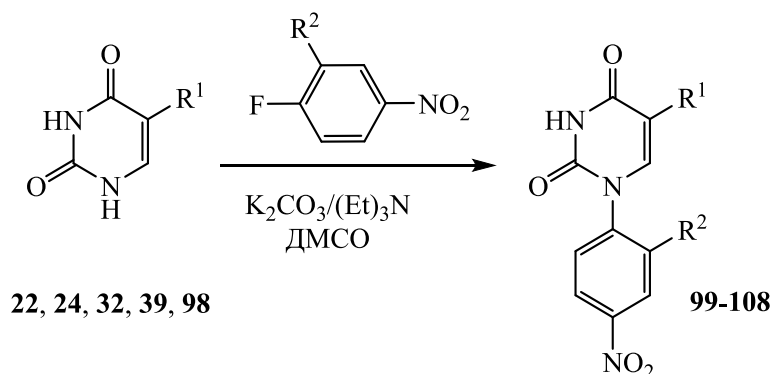


$\text{R}^1 = \text{H}$  (24, 86-88); Me (32, 89-91), Br (39, 92-94); CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (85, 95-97);  
 $\text{R}^2 = 2\text{-OC}_6\text{H}_5$  (86, 89, 92, 95); 3-OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (87, 90, 93, 96); 4-OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (88, 91, 94, 97);



Воздействием 1-фтор-4-нитробензола на *N*-арилпроизводные пиримидин-2,4-диона авторами работы [81] были получены *N*(1)-нитроарилзамещенные тимина, урацила и 5-галогенурацилов в присутствии  $K_2CO_3$  в ДМСО (выходы до 93%) (схема 1.23).

Схема 1.23.

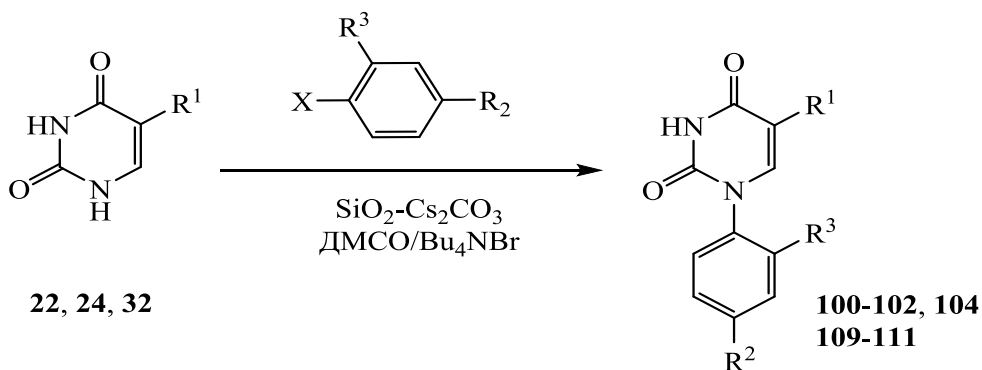


$R^1 = \text{F}$  (22, 99, 100);  $\text{H}$  (24, 101, 102);  $\text{Me}$  (32, 103, 104);  $\text{Br}$  (39, 105, 106);  $\text{Cl}$  (98, 107, 108);

$R^2 = \text{H}$  (99, 101, 103, 105, 107);  $\text{NO}_2$  (100, 102, 104, 106, 108).

В работе [87] авторами описан синтез 2-нитро-, 4-нитро-, 2-нитро-4-хлор- и 2,4-динитрозамещенных производных урацила. В качестве основного компонента использовали смесь  $\text{SiO}_2\text{-Cs}_2\text{CO}_3$ . Температура реакционной смеси составила  $150^\circ\text{C}$  (схема 1.24). Выходы целевых продуктов в ДМСО в присутствии  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  составляют 42-84%. В таких же условиях, но под действием микроволнового излучения получены соединения **100-102**, **104**, **109-111**, с более высокими выходами, и продолжительность синтеза сокращается до 3 минут [91].

Схема 1.24.



$R^1 = \text{F}$  (22, 100, 109);  $\text{H}$  (24, 101, 102, 110);  $\text{Me}$  (32, 104, 111);

$R^2 = \text{NO}_2$  (100-102, 104, 108),  $\text{Cl}$  (109);  $\text{H}$  (110, 111);

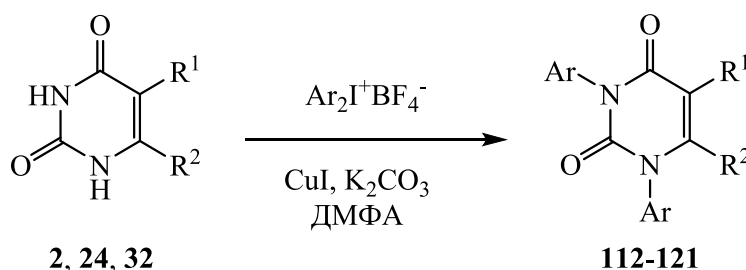
$R^3 = \text{H}$  (101);  $\text{NO}_2$  (100, 102, 104, 109-111);  $\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}$ .

В продолжение исследований изучено действие микроволнового излучения на синтез *N*-арилзамещенных пиримидин-2,4-дионов такими же нитроарилгалогенидами в присутствии другого основного компонента – смеси  $\text{KF-Al}_2\text{O}_3$  (1:1) [136]. Синтез проводился при 130°C в ДМФА, выходы целевых продуктов повышаются незначительно, а время синтеза составляет около 30 мин.

*N*(1),*N*(3)-Диарилзамещенные продукты получены в ДМФА при температуре 40°C реакцией тетрафторборатов диарилиодиниума и 5- и 6-производных пиримидин-2,4-диона в присутствии  $\text{CuI}$  и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  [137] (схема 1.25).

При использовании  $\text{CH}_3\text{COONa}$  вместо  $\text{K}_2\text{CO}_3$  происходит образование преимущественно *N*(3)-арилзамещенного продукта в случае 6-метилурацила, *N*(1)-арилзамещенного – в случае тимина и урацила.

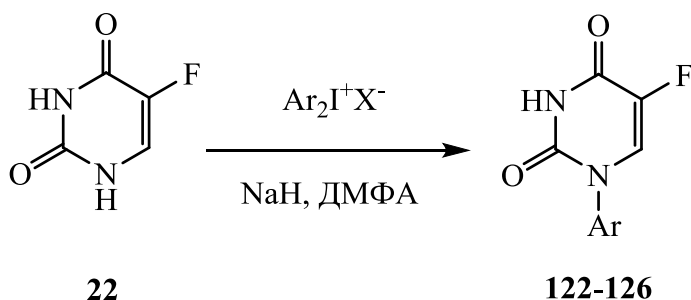
Схема 1.25.



$\text{R}^1 = \text{H}$  (2, 112-118); Me (119-121);  $\text{R}^2 = \text{Me}$  (2, 112-115); H (24, 32, 116-121);  
 $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$  (112, 116, 119); 4-Me- $\text{C}_6\text{H}_4$  (113, 117, 120); 4-Cl- $\text{C}_6\text{H}_4$  (114, 118);  
 4-Br- $\text{C}_6\text{H}_4$  (115, 121).

Аналогичным образом осуществлен синтез *N*(1)-арилзамещенных производных 5-фторпиримидин-2,4-диона в ДМФА и присутствии гидрида натрия [118] (схема 1.26).

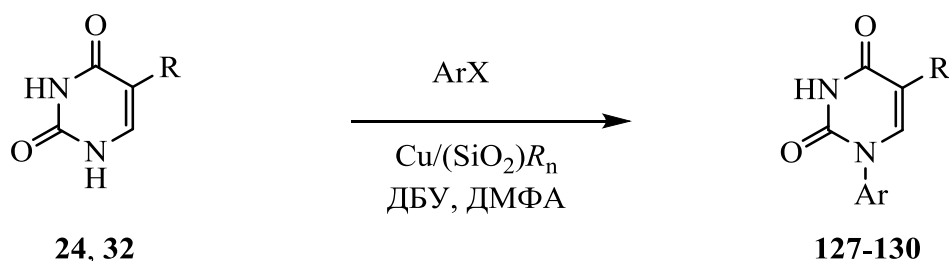
Схема 1.26.



$\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$  (122); 4-Me- $\text{C}_6\text{H}_4$  (123); 4-Cl- $\text{C}_6\text{H}_4$  (124); 4-MeO- $\text{C}_6\text{H}_4$  (125); 3- $\text{NO}_2$  (126).  
 $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ .

Авторами в работе [75] показано использование в качестве катализатора наночастиц. Так, синтез *N*(1)-арилзамещенных производных с выходами 52-61% осуществлен в присутствии каталитических количеств суспензии коллоидных наночастиц сульфата меди-оксида кремния и ДБУ при нагревании в ДМФА (схема 1.27).

Схема 1.27.



R = H (**24**, **127-129**); Me (**24**, **130**);

Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**127**); 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**128**); 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**129**); 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**130**).

X = Br, I.

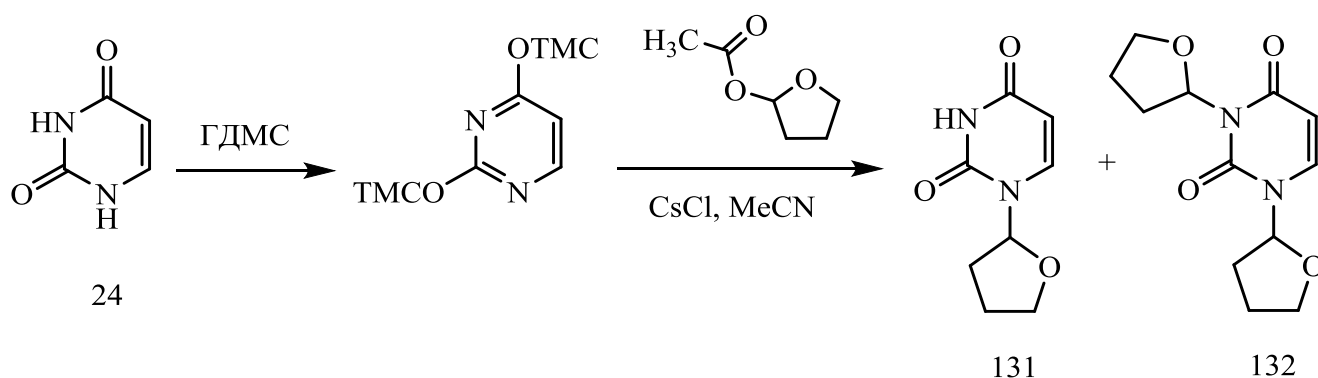
R<sub>n</sub> = Si(OCH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>.

### 1.3. Синтез *N*-гетерилпроизводных урацила

К настоящему времени описано множество синтетических производных урацила, содержащих различные заместители при атомах *N*(1)- и *N*(3)-пиримидинового цикла, однако количество работ по синтезу *N*-гетерилзамещенных производных урацила незначительно [72].

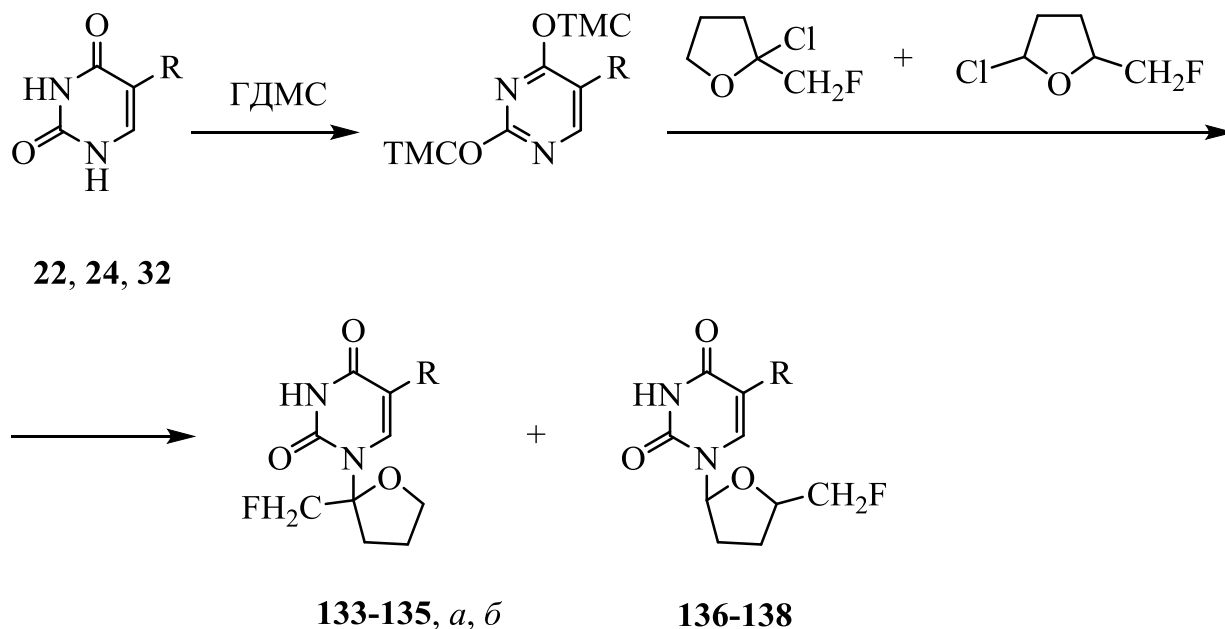
*N*-Гетерилпроизводные **131**, **132** синтезированы путем взаимодействия силилированного урацила с 2-ацетокситетрагидрофураном в ацетонитриле в присутствии катализатора хлорида цезия (схема 1.28) [80].

Схема 1.28.



В результате взаимодействия силилированных C(5)-замещенных урацилов **22**, **24**, **32** со смесью 2- и 5-хлортетрагидрофуранов была образована смесь *N*(1)-замещенных *цис*- и *транс*-изомеров **133-135**, **136-138** [46] (схема 1.29).

Схема 1.29.

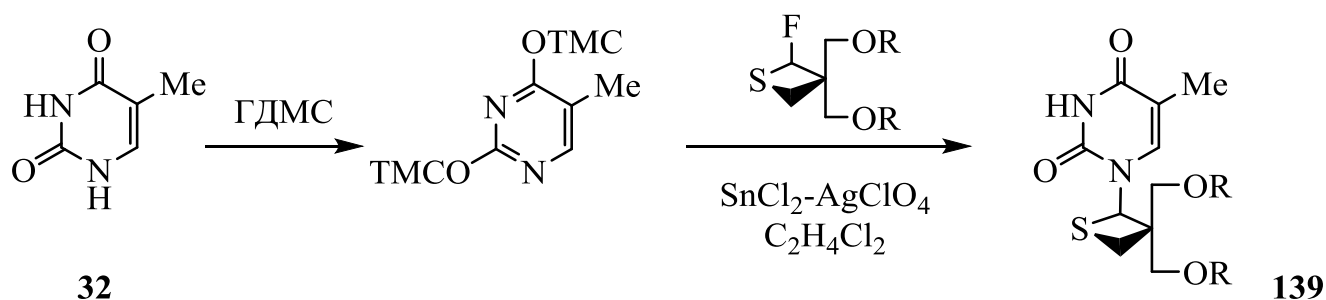


R = F (**22**, **133** (a, б), **136**); H (**24**, **134** (a, б), **137**); Me (**32**, **135** (a, б), **138**); a - *цис*-; б - *транс*-.

В работе [78] описано взаимодействие 1,3-дигидробензо[с]фурановых *N*(1)-производных урацила и силилированного тимина с соответствующим ацеталем в дихлорэтане, в присутствии  $\text{SnCl}_4$ .

В результате реакции силилированного производного тимина с 3,3-бис[[(бензоилокси)метил]]-2-фтортиетаном в дихлорэтане авторами работы [127] осуществлен синтез серосодержащих гетерилпроизводных тимина с выходом 56% (схема 1.30).

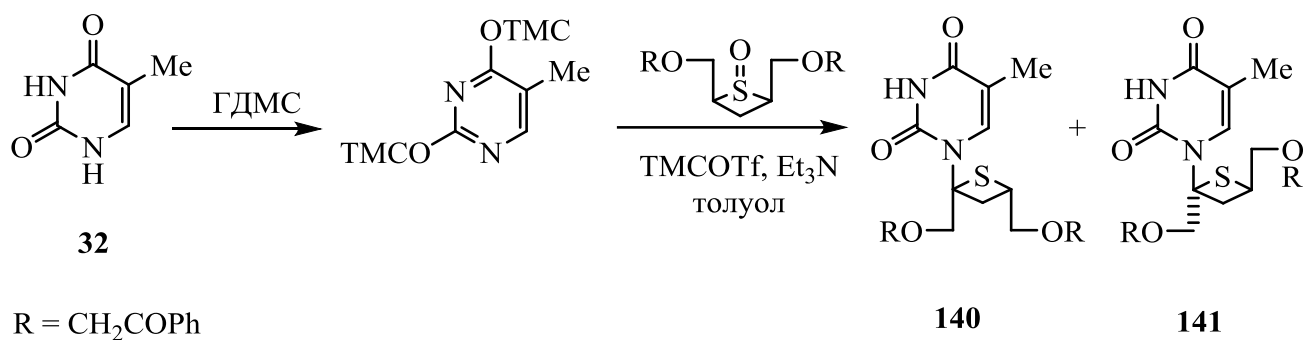
Схема 1.30.



R =  $\text{CH}_2\text{COPh}$

Теми же авторами, в работе [126] описаны аналогичные способы синтеза *N*(1)-тиетанзамещенных производных тимина. Смесь диастереомеров **140**, **141** образована в результате взаимодействия 1,4-бис[(бензоилокси)метил]-оксотетана на силилированный тимин в толуоле (схема 1.31). Выход полученных соединений составил 28%.

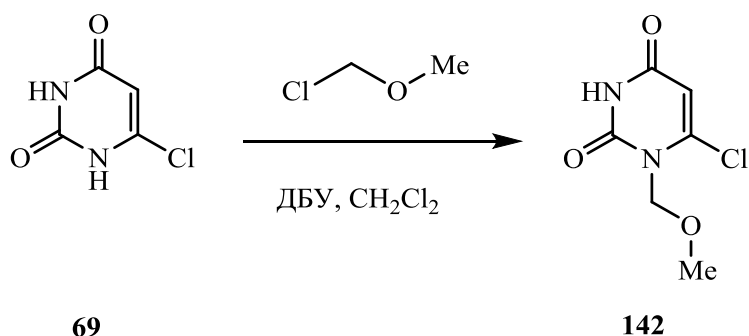
Схема 1.31.



#### 1.4 Синтез *N*-алкокси- и *N*-арилоксипроизводных урацила

Прямым алкилированием 6-хлорурацила метилхлорметиловым эфиром в дихлорэтане при 0°C в присутствии ДБУ получен - 1-метоксиметил-6-хлорурацил **142** с выходом 90% [113] (схема 1.32).

Схема 1.32.

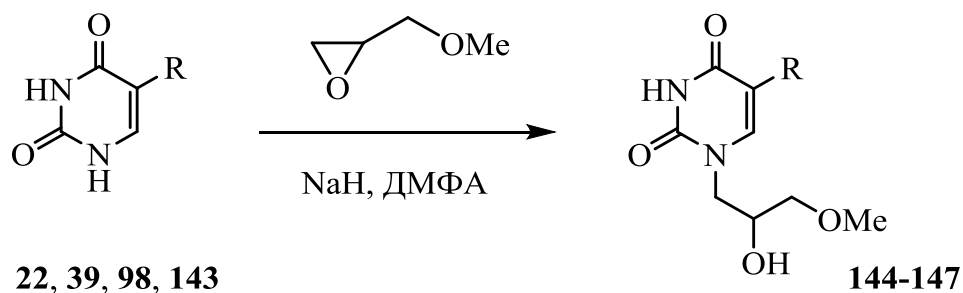


Авторами в работе [114] описано взаимодействие метилхлорметилового эфира с *C*(6)-замещенным тимином в ДМФА в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , приводящее к образованию смеси *N*(1)-моно- и *N*(1),*N*(3)-дизамещенных производных.

В синтезе *N*-алкоксипроизводных применение находят производные оксирана. Согласно литературным данным [117] в результате реакции *C*(5)-

замещенных урацила и 2-метоксиметилоксирана в среде ДМФА образуются *N*(1)-2-(гидрокси-3-метоксипропил)производные **144-147** (схема 1.33). Реакции проводили в присутствии NaH, выход целевых продуктов составил 37-89%

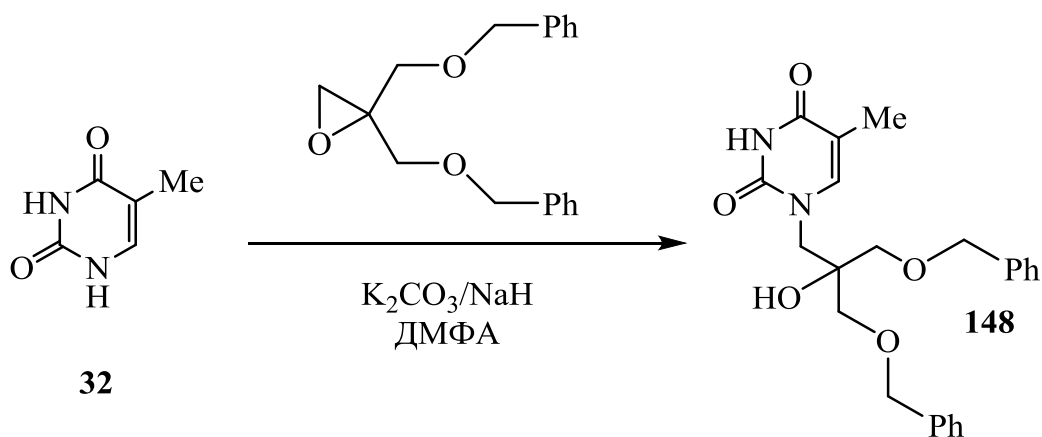
Схема 1.33.



R = F (**22**, **144**); Br (**39**, **145**); Cl (**98**, **146**); NO<sub>2</sub> (**143**, **147**).

В работе [100] получен *N*(1)-замещенный продукт **148** взаимодействием тимина с дибензилэпоксидом. Реакция протекает в ДМФА в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> или NaH (схема 1.34).

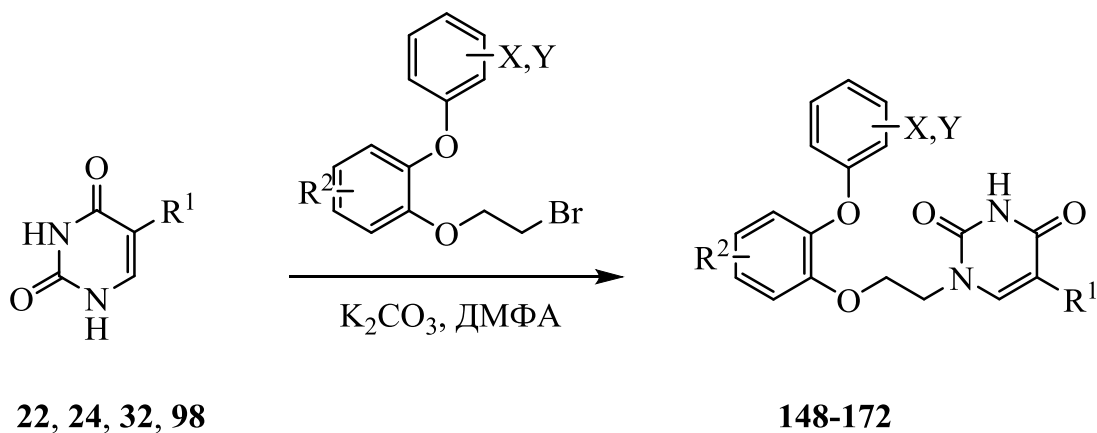
Схема 1.34.



*N*(1)-Арилоксизамещенные производные синтезированы в результате взаимодействия тимина и 5-галогенурацилов с производными 2-

(фенокси)феноксибромэтилового эфира (схема 1.35). Синтез осуществлён в среде ДМФА в присутствии  $K_2CO_3$  [74].

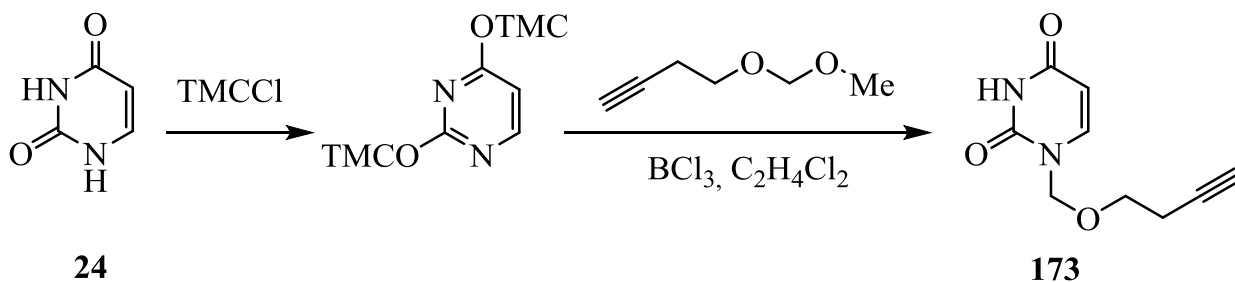
Схема 1.35.



$R^1 = \text{F}$  (22, 148, 149);  $\text{H}$  (24, 150-168);  $\text{Me}$  (32, 169),  $\text{Cl}$  (98, 170-172);  
 $R^2 = 4\text{-Cl}$  (148, 151-157, 159-161);  $5\text{-Cl}$  (149, 158, 162-164, 171);  $4\text{-Me}$  (150);  
 $5\text{-CN}$  (165-168, 172);  
 $\text{X} = \text{H}$  (148, 169-170);  $3\text{-Cl}$  (149, 153, 155, 161, 164-165, 168, 171-172);  
 $2\text{-Cl}$  (152, 154, 156-158, 160, 162, 166-167);  $3\text{-CN}$  (159, 163);  
 $\text{Y} = \text{H}$  (148, 150-153, 158, 166, 169-170);  $5\text{-CN}$  (149, 159, 161-165, 171-172);  
 $4\text{-Cl}$  (154),  $5\text{-Cl}$  (155-156, 167-168),  $6\text{-Cl}$  (157),  $6\text{-CN}$  (160).

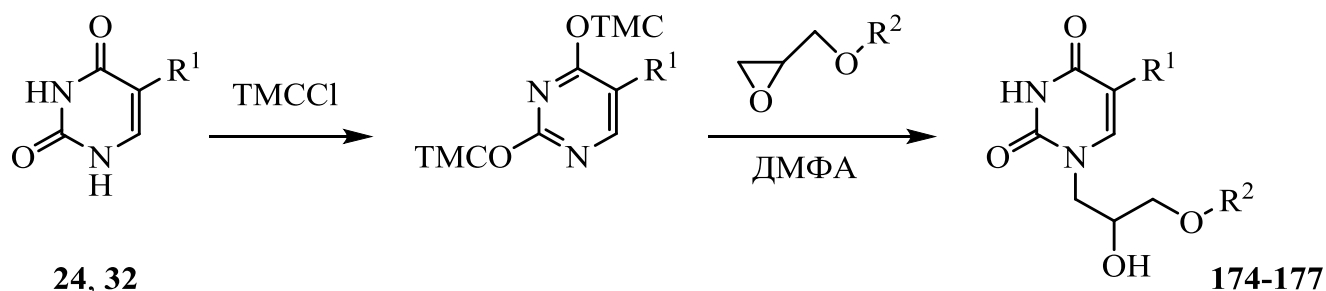
*N*-Алкокси- и *N*-арилоксиалкилпроизводные получают и модифицированным методом Гилберта-Джонсона. Так, взаимодействием предварительно силилированного урацила с 4-(диметокси)бутином в 1,2-дихлорэтане, в присутствии  $\text{BCl}_3$  при температуре реакционной смеси  $90^\circ\text{C}$  получен 1-[(3-бутин-1-илокси)метил]урацил **173** (схема 1.36) [135].

Схема 1.36.



Алкилированием силилированных C(5),C(6)-дизамещенных урацила хлорметилэтиловым эфиром в ацетонитриле в присутствии катализатора  $\text{SnCl}_4$  синтезированы *N*(1)-метоксиэтилпроизводные с выходом около 80% [89]. В условиях реакции Гилберта-Джонсона осуществлен синтез *N*(1)-замещенных урацила и тимина **174-177** с применением арилглицидиловых эфиров в ДМФА по схеме 1.37. Выход целевых продуктов составил 41-57% [30].

Схема 1.37.

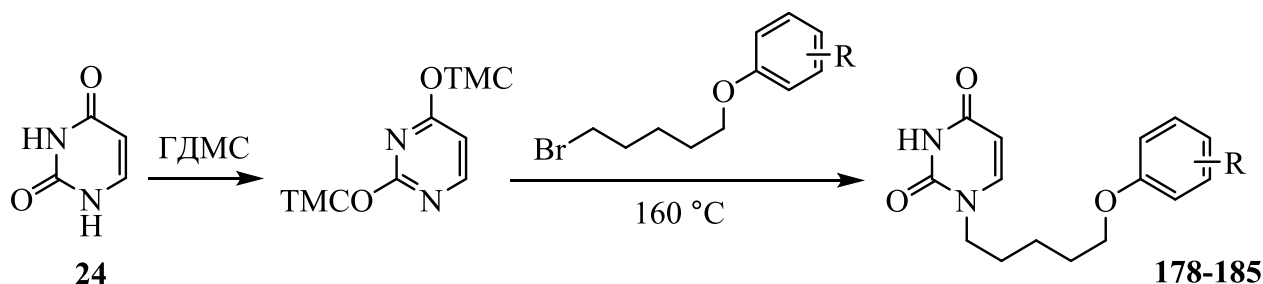


$\text{R}^1 = \text{H}$  (**24**, **174**, **175**);  $\text{Me}$  (**32**, **176**, **177**);

$\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$  (**174**, **176**); 4-Cl- $\text{C}_6\text{H}_4$  (**175**, **177**).

Взаимодействием силилированного урацила с бромалкилзамещенными реагентами, содержащими фенокси-фрагмент, получены соответствующие *N*(1)-замещенные продукты с выходами до 82% [37]. Реакция протекает в течении часа при 160°C (схема 1.38).

Схема 1.38.



$\text{R} = \text{H}$  (**178**); 2-Me (**179**); 3-Me (**180**); 4-Me (**181**); 3,5-(Me)<sub>2</sub> (**182**); *t*-Bu (**183**);

4-Br (**184**); 4-CN (**185**).

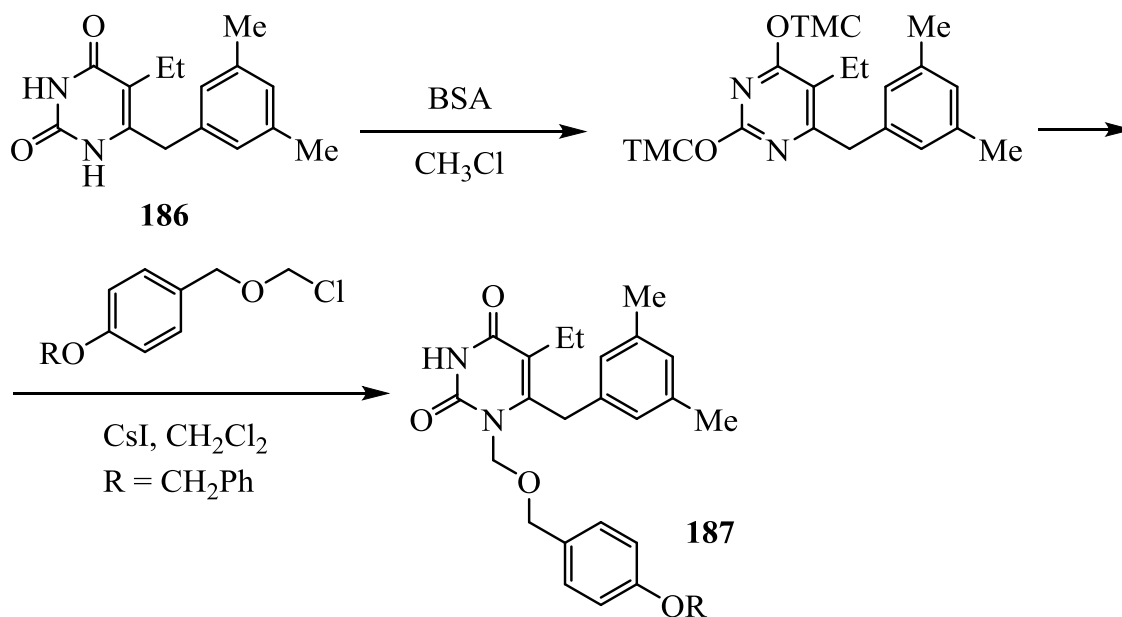
Авторами работ [7, 29, 36, 48, 68, 106] аналогично вышеописанному методу синтезированы *N*(1)-феноксиалкилзамещенные урацила, содержащие



различные заместители при ароматическом ядре и *N*(1)-бензилфеноксизамещенные производные.

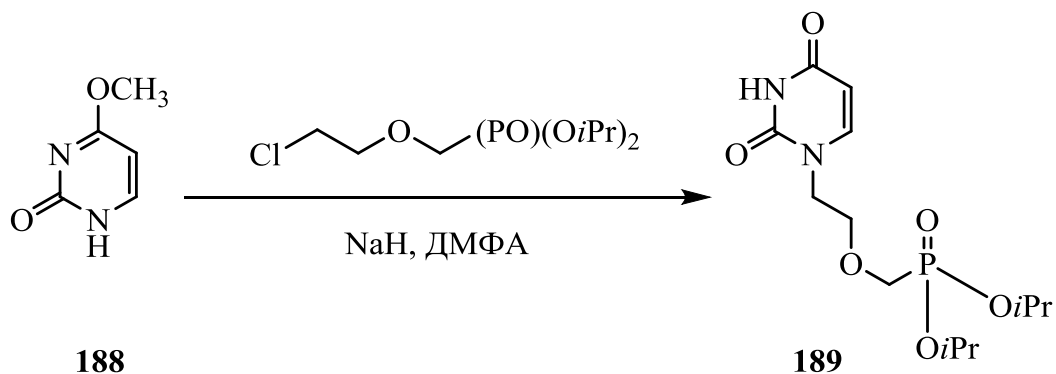
Реакция предварительно силилированного C(5),C(6)-замещенного урацила с 1-((бензилокси)метилхлоридом в присутствии CsI (схема 1.39) приводит к образованию *N*(1)-замещенного продукта **187**, являющегося аналогом МКС-442 (Emivirine, оптимизированный аналог НЕРТ) [111].

Схема 1.39.



В работе авторов [99] описан синтез *N*(1)-этоксизамещенного производного **189** реакцией O(4)-метилзамещенного урацила и хлорэтилметоксиэфира, содержащего фосфодиизопропилоксиловый фрагмент (схема 1.40).

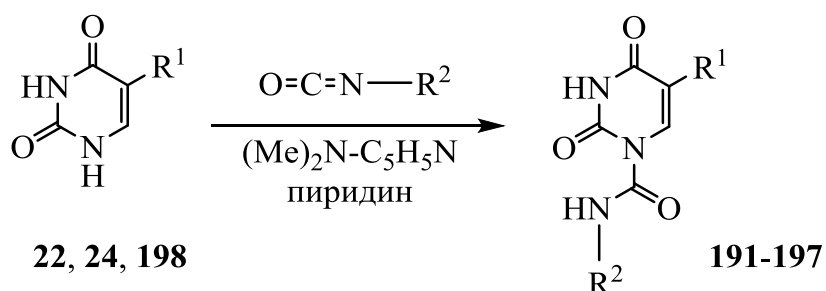
Схема 1.40.



### 1.5 Синтез *N*-ацилпроизводных урацила

*N*(1)-ацетамидпроизводные 5-замещенных урацила получены воздействием урацилов с алкилизоцианатами в пиридине в присутствии диметиламинопиридина (схема 1.41) с выходами 10-73% [79].

**Схема 1.41.**

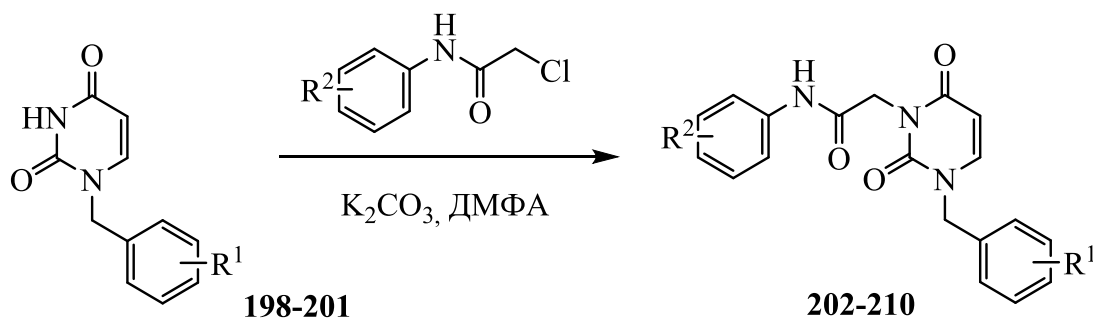


$R^1 = \text{F}$  (**22**, **194**);  $\text{H}$  (**24**, **191-193**, **195**, **197**);  $\text{CF}_3$  (**190**, **196**);

$R^2 = \text{C}_4\text{H}_9$  (**191**);  $\text{C}_5\text{H}_{11}$  (**192**);  $\text{C}_7\text{H}_{15}$  (**193**);  $\text{C}_8\text{H}_{17}$  (**194-196**);  $\text{C}_9\text{H}_{19}$  (**197**).

При обработке *N*-бензилзамещенных урацилов 2-хлорацетанилидами образуются *N*(1)-бензил-*N*(3)-ацетанилидные производные с выходами до 96% [32, 38] (схема 1.42).

**Схема 1.42.**

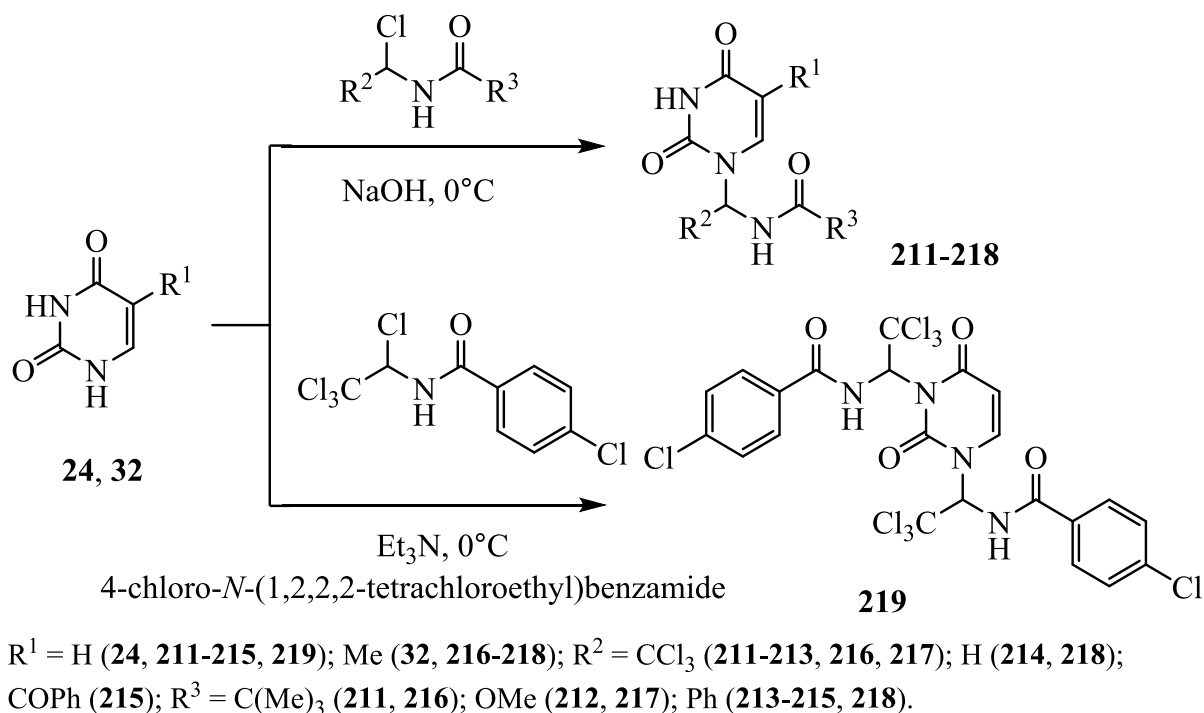


$R^1 = \text{H}$  (**198**, **202-207**); 2,5-( $\text{Me}$ )<sub>2</sub> (**199**, **208**); 3,5-( $\text{Me}$ )<sub>2</sub> (**200**, **209**); 4-*t*-Bu (**201**, **210**);

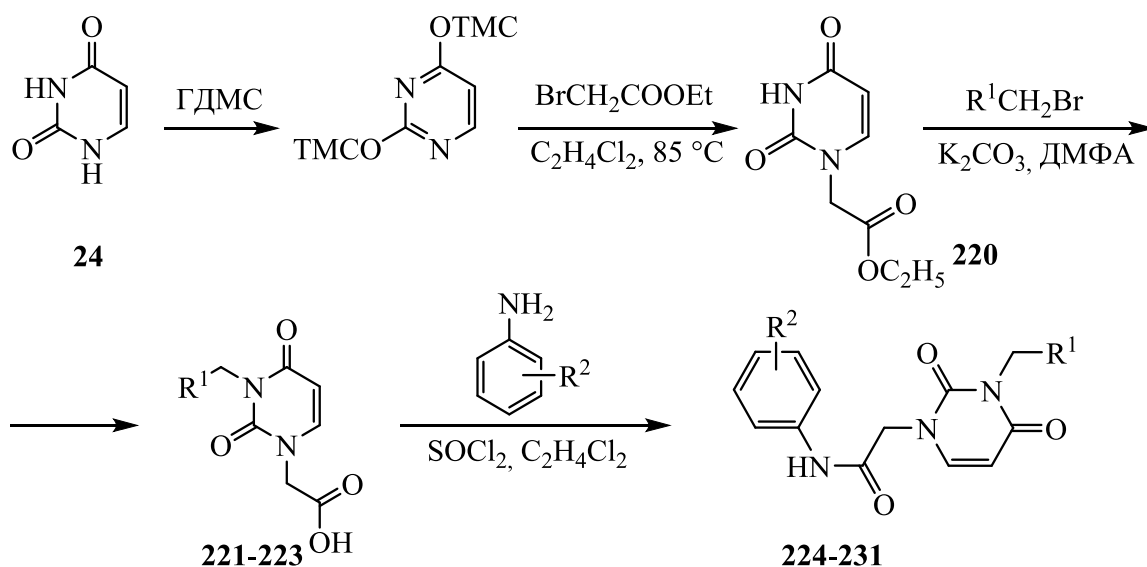
$R^2 = \text{H}$  (**202**, **208**); 2-Me (**203**, **209**); 4-Me (**204**, **210**); 3,4-( $\text{Me}$ )<sub>2</sub> (**205**); 3,5-( $\text{Me}$ )<sub>2</sub> (**206**); 4-PhO (**207**).

Авторами работы [59] описан синтез *N*(1)-моно- и *N*(1),*N*(3)-дизамещенных производных пиримидин-2,4-диона. При использовании в качестве алкилирующих агентов хлоралкиламидов и проведении реакции в водно-ацетоновой среде в присутствии NaOH выделены *N*(1)-дизамещенные производные. Взаимодействие урацила с избытком 4-хлор-*N*-(1,2,2,2-тетрахлорэтил)бензамида в присутствии Et<sub>3</sub>N - образуется дизамещенный продукт **219** (схема 1.43).

Схема 1.43.



Ряд работ посвящен синтезу эфиров урацилилкарбоновых кислот и исследованию их реакции с аминами [101]. Так, взаимодействием силилированного урацила с этиловым эфиром монобромуксусной кислоты получен этиловый эфир урацилилуksусной кислоты, последующие реакции которого с производным анилина в присутствии тионилхлорида приводят к образованию ацетанилидов (схема 1.44).

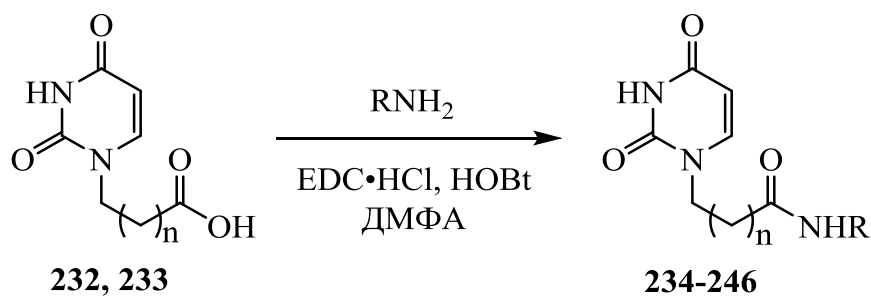


$\text{R}^1 = 3,5\text{-(Me)}_2\text{-Ph}$  (**221**, **224-229**);  $3,5\text{-Cl}_2\text{-Ph}$  (**222**, **230**);  $3\text{-Br-5-Me-Ph}$  (**223**, **231**);  
 $\text{R}^2 = \text{H}$  (**224**, **231**),  $2\text{-Me}$  (**225**);  $2\text{-Cl}$  (**226**, **230**);  $2\text{-MeO}$  (**227**);  $4\text{-Cl}$  (**228**);  $2,3\text{-(Me)}_2$  (**229**).

Этиловый и изопропиловый эфиры (6-метилурацил-1-ил)-; (5-гидрокси-6-метилурацил-1-ил) уксусных кислот получены прямым алкилированием производных урацила соответствующими эфирами монохлоруксусной кислоты в ДМФА в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и межфазного катализатора –  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  [1]. Следует отметить, что при 2-кратном мольном избытке реагента образуется  $N(1),N(3)$ -дизамещенные продукты с выходом 82-87% и незначительное количество  $N(1)$ -монозамещенного. Алкилирование 5-гидрокси-6-метилурацила в аналогичных условиях с 4-кратным мольным избытком изопропилового эфира монохлоруксусной кислоты идёт по положениям  $N(1),N(3)$  и 5-ОН.

Реакция урацила с монохлоруксусной кислотой и монохлорпропионовой кислотой в водном растворе  $\text{NaOH}$  и последующая нейтрализация реакционной смеси  $\text{HCl}$ , позволила синтезировать соответствующие (урацил-1-ил)карбоновые кислоты **232**, **233** [86]. Взаимодействием полученных соединений с аминами были синтезированы ацетанилиды **234-246** (схема 1.45) [109].

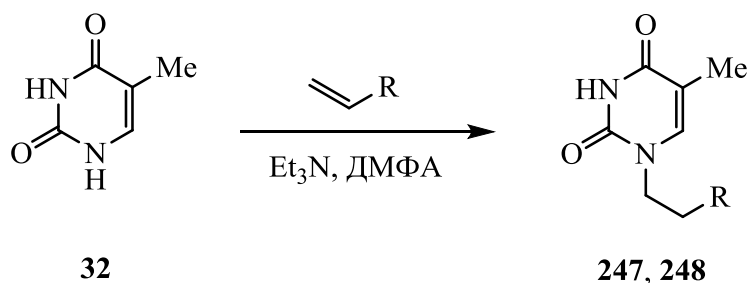
## Схема 1.45.



R = C(Me)<sub>3</sub> (**234**, **236**); C(Et)<sub>3</sub> (**235**); CHPh<sub>2</sub> (**237**, **245**); CH<sub>2</sub>CHPh<sub>2</sub> (**238**, **246**); CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHPh<sub>2</sub> (**239**); Ph (**240**); CH<sub>2</sub>Ph (**241**); C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph (**242**); C(Me)<sub>2</sub>Ph (**243**); C(Et)<sub>3</sub> (**244**); n = 1 (**234**, **235**, **237-239**); 2 (**236**, **240-246**).

По реакции Михаэля в ДМФА, в присутствии Et<sub>3</sub>N с использованием эфиров пропеновой кислоты получены N(1)-производные урацила [116]. В аналогичных условиях получены метиловый эфир **247** и нитрилпроизводное **248** 3-(5-метилурацил-1-ил)пропионовой кислоты [70] (схема 1.46).

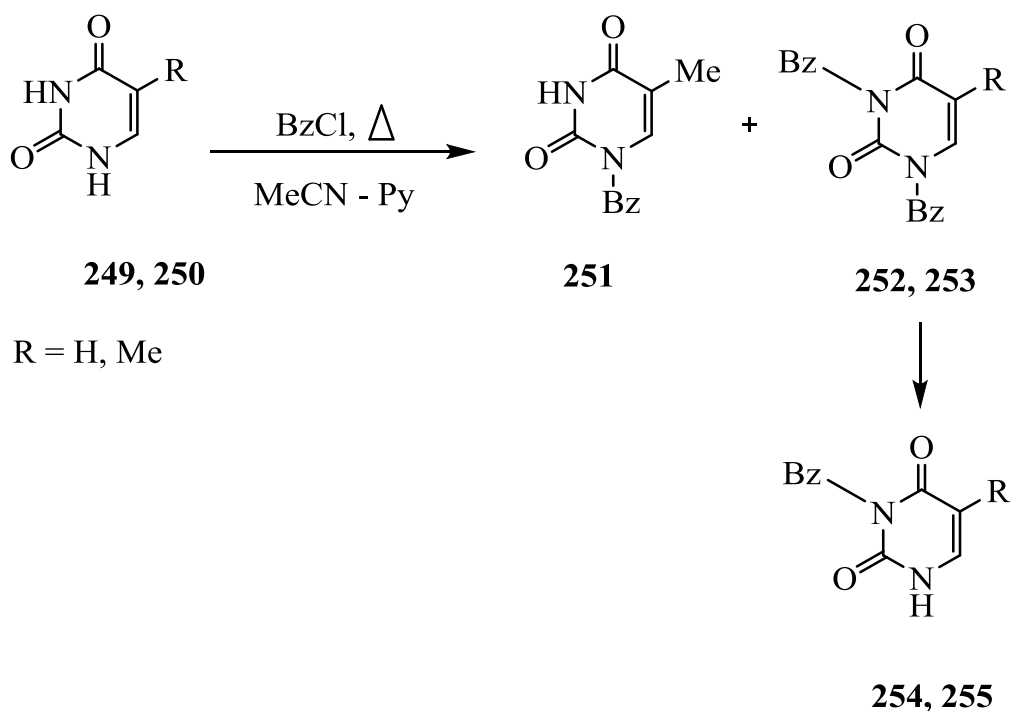
## Схема 1.46.



R = COOMe (**247**); CN (**248**).

Ацилирование урацила (**249**) и тимина (**250**) бензоилхлоридом в системе ацетонитрил-пиридин при комнатной температуре приводит к образованию N(1)-бензоил- **251**, а затем N(1),N(3)-дibenзоилпроизводных **252**, **253** (схема 1.47). Последние превращаются в соответствующие N(3)-бензоилзамещенные **254**, **255** в мягких условиях щелочного гидролиза [76].

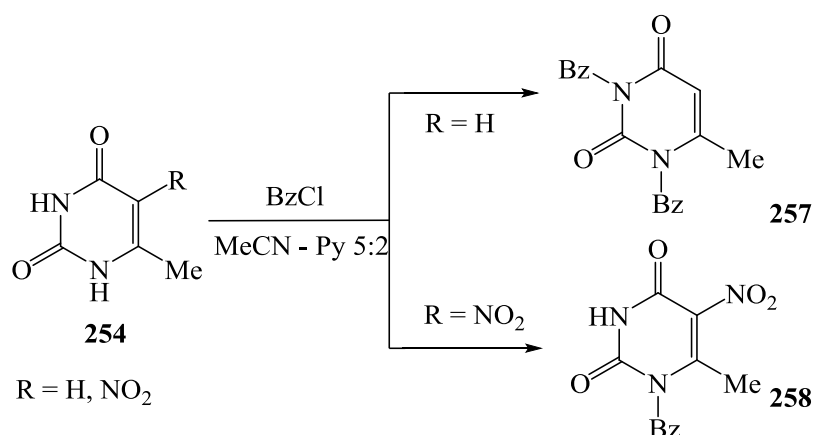
Схема 1.47



В работе авторов [59] *N*(1)-бензоилурацил получен при обработке урацила хлористым бензоилом в 50% растворе NaOH в присутствии тетрабутиламмония бромистого, тогда как бензоилирование урацила, тимина и 5-фторурацила хлористым бензоилом в среде пиридин-ТГФ приводит к соответствующим 3-бензоилурацилам [88] с выходами 78-85%.

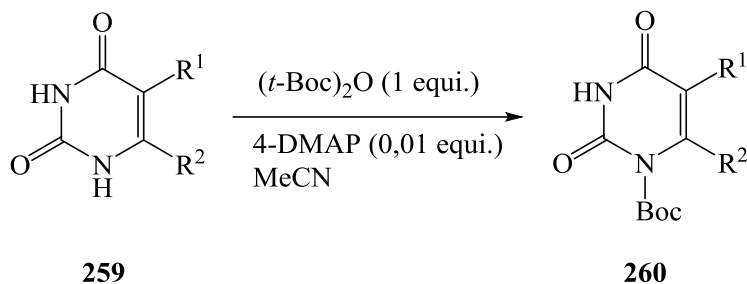
При бензоилировании 6-метилурацила и 5-нитро-6-метилурацила хлористым бензоилом в смеси ацетонитрил-пиридин (5:2) независимо от количества вводимого реагента были получены 1,3-дibenзоил-6-метилурацил и 1-бензоил-5-нитро-6-метилурацил (схема 1.48) [131].

Схема 1.48



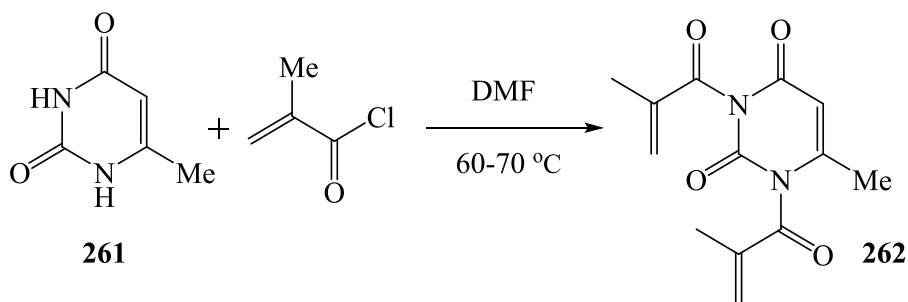
Удобной защитной группой является *трет*-бутил-карбонат (Вос). Реакцию производных урацила с ди-*трет*-бутилдикарбонатом (Вос)<sub>2</sub>О проводят в течение 4 ч в ацетонитриле с каталитическими количествами 4-диметиламинопиридина (схема 1.49). *N*(1)-Вос-урацилы получают с хорошими выходами, зависящими от природы заместителя при С-5 [92]. Затем защиту снимают метанольным раствором К<sub>2</sub>СО<sub>3</sub> при комнатной температуре.

Схема 1.49



В реакции 6-метилурацила с хлорангидридом метакриловой кислоты в ДМФА получен диметакрилат [12, 60]. Данная реакция позволяет получить производное урацила, применяемого для синтеза биополимеров (схема 1.50).

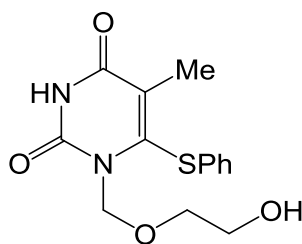
Схема 1.50



## 1.6 Биологическая активность *N*-производных урацила

*N*-Замещенные урацила испытаны на разные виды биологической активности, среди них найдены высокоэффективные соединения, которые проходят углубленные доклинические испытания.

Например, соединение 1-[(2-гидроксиэтокси)метил]-5-метил-6-(фенилтио)-урацил, проявляет высокую активность против ВИЧ-1 и меньшее ингибирующее действие, чем у известных аналогов [64].



Сильное ингибирующее свойство против ВИЧ-1 обратной транскриптазы проявляет производное пиримидина 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]урацил (1), блокируя репликацию ВИЧ в культуре клеток [29, 48].

Авторами работ [69,83] доказано, что соединения-аналоги НЕРТ 6-(3,5-диметилбензоил)-1-(этоксиметил)-5-этил-3-гидроксипиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион и 6-бензил-1-[4-(4-флюорофенил)-бутил]-3-гидрокси-5-изопропилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион также обладают анти-ВИЧ-1 активностью.

В работах [107, 111, 112, 123] синтезированы биологически активные 1-[(2-гидроксиэтокси)-метил]-6-(фенилтио)тимин, производное 6-бензил-1-(этоксиметил)-5-изопропилурацила и 4-бензил-3-этоксиметил-6-гидроксиметил-5,6-дигидро—3*H*-фуропиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион, обладающие анти-ВИЧ-1 активностью в сравнении с МКС-442 в отношении различных штаммов вирусов (аналоги Emivirine).

1-Аллилоксиметил-5-этил-6-[1-(фенил)винил]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион обладает высокой активностью в отношении ВИЧ-1 в сравнении с ингибирующим обратную транскриптазу ВИЧ Efavirenz [121]. 3-{ -2-[2-(3,5-Диметилбензоил)-4-хлорфенокси]этил}-1-[2-(фенокси)этил]производные урацила являются эффективными ингибиторами репродукции ВИЧ-1 в культуре МТ4 клеток и ключевого фермента репликации вируса – обратной транскриптазы как дикого типа, так и в отношении большинства его мутантных вариантов. Однако, они практически неактивны в отношении V106A мутанта [5].

Высокую противовирусную активность *in vitro* при низкой цитотоксичности показал 1-[2-(4-метилбензилокси)этоксиметил]-5-бром-6-метилурацил [49].



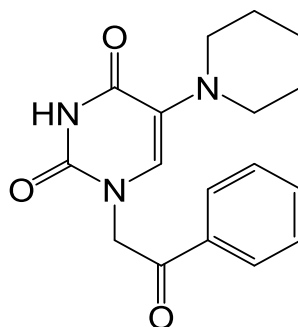
В ряду *N*-бензилзамещенных урацила изучена закономерность «структура-противовирусная активность». Отмечено, что противовирусная активность зависит от положения и природы заместителя в феноксильном фрагменте боковой цепи. Так, к потере активности ведет замещение феноксильного фрагмента на 2-нафтокси группу. Различное влияние оказывало положение метильной группы. Размещение  $\text{CH}_3$ -группы в 5 положении урацилового цикла привело к значительному снижению ингибиторных свойств. Положение у 6 атома углерода  $\text{CH}_3$ -группы дало полностью неактивное соединение [28]. Разветвленные аналоги, содержащие в составе бензильного заместителя  $\text{CH}_3$ -группу метиленового фрагмента проявляют выраженную противовирусную активность.

1-[4-(Фенокси)бензил]-5-(фениламино)-производные урацила предлагаются авторами как потенциальные противовирусные лекарственные средства в отношении вируса гепатита С [47, 52].

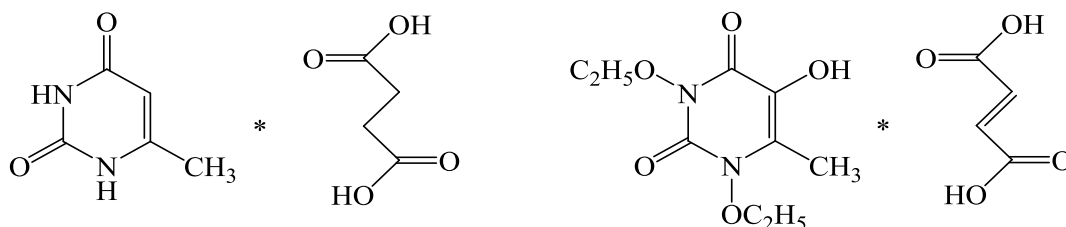
Высокая противоопухолевая активность была обнаружена *N*(1)-ацетамидзамещенных урацила [79]. В ходе фармакологических испытаний было установлено, что *N*(1),*N*(3)-дибензилзамещенные 5-фтор- и 5-йодурацилов проявляют более высокую противоопухолевую активность, чем 5-бромпроизводные [54].

В работе [125] показано, что *N*(1)-моно- и *N*(1),*N*(3)-дизамещенные 5-йодурацила являются аналогами антибактериальных лекарственных веществ, в частности, проявляющих противомикробную, противогрибковую активности в отношении *N. Mucosa*, *B. Catarrhalis*, *S. Pyogenes*.

Проведение фармакологического скрининга производных урацила выявило выраженное антидепрессивное действие 1-(2-оксо-2-фенилэтил)-5-пиперидинилурацила [22, 23].



Высокую антигипоксическую активность показали комплексные соединения 6-метилурацила с янтарной и 1,3-бис(2-гидроксиэтил)-5-гидрокси-6-метилурацила с фумаровой кислотами [20, 21].



### Выводы по главе 1

Анализ литературных данных показал, что одним из основных способов химической модификации урацилов является введение новых заместителей в положения *N*(1) и *N*(3) молекулы урацила реакциями алкилирования различными агентами, содержащими фрагменты: алкил, алкенил, алкокси, фенокси, арил, ацил и другие фрагменты. Однако, в литературе представлено недостаточно сведений о синтезе производных урацилов, содержащих гетероциклические фрагменты, в частности серосодержащих, у которых с помощью окисления атома серы можно варьировать мембранотропные свойства веществ.

Наличие ценных биологических свойств производных урацила при весьма низкой токсичности играет определяющую роль в развитии методов синтеза и изучении биологических свойств новых структур на их основе. На основе *N*-производных урацила синтезируются новые биологически активные вещества, обладающие высокой противовирусной, противоопухолевой, цитотоксической, противомикробной и множеством других активностей.

Таким образом, получение неописанных ранее производных 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)-урацил-1-ил]уксусных кислот, исследование их химических и биологических свойств, а также поиск среди них высокоэффективных и малотоксичных потенциальных лекарственных средств является актуальным и перспективным.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 2.1 Используемые реактивы

В работе использовались промышленный 6-метилурацил (6-МУ) (ООО «Химспектр» ТУ 6-09-10-157-74, Россия, т.пл. 319-320°C, М.м.=126.11 г/моль), этиловый эфир монохлоруксусной кислоты (Acros organics, США), промышленные амины, альдегиды и кетоны.

2-Хлорметилтииран был получен по методике, описанной в работе [71], из промышленных эпихлоргидрина и тиомочевины в этаноле. Константы полученного соединения соответствуют литературным данным.

### 2.2 Методики синтеза исходных соединений

#### 6-Метил-3-(тиетан-3-ил)урацил (1).

В 10 мл воды растворяли 0,67 г (12 ммоль) гидроксида калия и 1,26 г (10 ммоль) 6-метилурацила. Раствор нагревали до 45-50°C и добавляли в один прием 1,19 г (11 ммоль) 2-хлорметилтиирана. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч до  $\text{pH} \leq 9$ . Маточный раствор сливали, остаток обрабатывали этилацетатом, промывали горячей водой, затем сушили. Кристаллизовали из смеси этанол-вода (1:1).

Выход 29%.  $R_{\text{ф(БУВ)}}$  0,68. Т. пл. 231-232°C (лит. данные: Т. пл. 231-233°C [53]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMF-d}_7$ ,  $\delta$ , м.д.): 2,14 (3H, с, 6- $\text{CH}_3$ ), 3,11-3,14 (2H, м,  $\text{S}(\text{CH})_2$ ), 4,35-4,38 (2H, м,  $\text{S}(\text{CH})_2$ ), 5,49 (1H, с,  $\text{H}^5$ ), 6,14-6,18 (1H, м, 3-NCH), 11,11 (1H, уш. с, 1-NH).

#### 6-Метил-3-(1-оксотииетан-3-ил)урацил (2).

В 18 мл уксусной кислоты растворяли при нагревании 1 г (5 ммоль) соединения 1. Раствор охлаждали до комнатной температуры и приливали 0,9 г (10 ммоль) 37,7 %-ного раствора пероксида водорода. Реакционную смесь оставляли на 1 ч, после чего нейтрализовали раствором аммиака до  $\text{pH}=7$  при охлаждении льдом. Смесь оставляли на сутки при 0-5°C. Осадок фильтровали, сушили. Кристаллизовали из ДМФА.

Выход 70%.  $R_{f(БУВ)}$  0,33. Т. пл. 236-237°C. (лит. данные: Т. пл. 234-235°C [41]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 2,02 (*транс*), 2,03 (*цис*) (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,33-3,38 (*цис*), 3,87-3,91 (*транс*) [м, 2H,  $(\text{CH}_2)\text{SO}$ ]; 3,94-3,98 (*цис*), 4,19-4,23 (*транс*) [м, 2H,  $(\text{CH}_2)\text{SO}$ ]; 5,48 (*транс*), 5,51 (*цис*) (с, 1H,  $\text{H}^5$ ); 5,16-5,20 (*транс*), 6,20-6,24 (*цис*) (м, 1H, 3-NCH); 11,28 (уш. с, 1H, 1-NH). (Соотношение *цис/транс*-изомеров 10: 1).

### **3-(1,1-Диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил (3).**

В 18 мл уксусной кислоты растворяли при нагревании 1,0 г (5 ммоль) соединения **1**. Раствор охлаждали до комнатной температуры и приливали 4,5 г (50 ммоль) 37,7%-ный раствор пероксида водорода. Реакционную смесь оставляли на сутки при комнатной температуре. Осадок фильтровали, сушили. Кристаллизовали из воды.

Выход 91%.  $R_{f(БУВ)}$  0,00. Т. пл. 245-246°C. (лит. данные: Т. пл. 247-248°C [2]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 2,02 (3H, с, 6- $\text{CH}_3$ ), 4,23-4,28 (2H, м,  $\text{S}(\text{CH}_2)_2$ ), 4,89-4,94 (2H, м,  $\text{S}(\text{CH}_2)_2$ ), 5,51 (1H, с,  $\text{H}^5$ ), 5,55-5,62 (1H, м, 3-NCH), 11,31 (1H, уш. с, 1-NH).

## **2.3 Методы подтверждения индивидуальности и установления строения синтезированных соединений**

Индивидуальность полученных веществ определяли методом тонкослойной хроматографии на пластинках «Sorbfil» [ПТСХ-АФ-А-УФ (100x150 mm) Россия] в системах: этанол, этилацетат, смеси ацетон – ацетонитрил (1:1), смеси бутанол - уксусная кислота - вода (БУВ) (4:1:2). Хроматограммы проявляли в УФ свете на УФС-254 и парами йода во влажной камере.

Температуру плавления измеряли в капилляре на приборе ПТП-М.

Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы с полным или частичным подавлением по протонам и в режиме модуляции спин-спинового взаимодействия ядер углерода с протонами на приборах «Bruker AM-300» с рабочей частотой 75 МГц и «Bruker Avance III 500 MHz» с рабочей частотой 125,5 МГц.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  зарегистрированы на приборах: «Bruker AMX-300» с рабочей частотой 300 МГц и «BrukerAvanceIII 500 MHz» с рабочей частотой 500 МГц. В качестве растворителей использовали: дейтерированный хлороформ ( $\text{CDCl}_3$ ), дейтерированный диметилсульфоксид ( $\text{DMSO}-d_6$ ). Внутренним стандартом служили остаточные сигналы растворителей.

ИК спектры записаны на приборе «Инфралюм - ФТ-02» в дисках с бромидом калия.

Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе Hekatech Euro-EA (Германия).

Рентгеноструктурный анализ проводился на дифрактометре Xcalibur S-CCD. Модель кристаллической структуры и её последующее уточнение выполнено с помощью программного комплекса Olex2 [93], с использованием пакета обработки минимизации Гаусс-Ньютона [95, 130].

Данные спектров приведены в таблицах. Характеристики полученных соединений и выходы указаны в методиках синтеза соединений. Данные элементного анализа синтезированных соединений соответствуют вычисленным значениям.

## **2.4 Методика определения острой токсичности**

Острую токсичность синтезированных соединений определяли по методике Litchfield J. и Wilcoxon F. в модификации Прозоровского В.Б. на белых беспородных мышах обоего пола массой 18,0 – 22,0 г. Условия содержания, кормления согласно современным стандартам [35, 13].

Исследуемые вещества суспендировали в Твин-80 и разводили водой очищенной. Суспензию каждого вещества вводили внутрибрюшинно однократно. Срок наблюдения за состоянием, поведением мышей производили в течение 2 недель.

## **2.5 Методика определения гипотензивной активности**

Объектами исследования служили белые нелинейные половозрелые крысы (массой 280-320 г) 3,5-4-месячного возраста, содержащиеся в стандартных

условиях вивария с естественным световым режимом на полнорационной сбалансированной диете (ГОСТ Р 50258-92).

Измерение систолического артериального давления (САД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) осуществлялось с помощью прибора для неинвазивного измерения артериального давления - ИТС 29 (ИТС LifeScience Inc., США). Животное помещалось в пенал-держатель, на хвост одевалась манжета с интегрированным фотосенсором, в которую нагнетался воздух (на 10-15 мм.рт.ст. выше предполагаемого АД), а после медленно стравливался. Показатели САД и ЧСС автоматически фиксировались на персональном компьютере, подключенном к прибору. За исходный уровень принимали значения, зафиксированные до введения исследуемых соединений.

Селективный блокатор  $\beta 1$ -адренорецепторов – небиволол (Berlin-Chemie AG, Германия), ингибитор АПФ - лизиноприл («Гедеон-Рихтер», Венгрия) и ингибитор  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов амлодипин («Гедеон-Рихтер», Венгрия) использовали в качестве препаратов сравнения.

## 2.6 Методика определения антиоксидантной активности

Исследование антиоксидантной активности проводили в модельных системах, имитирующих реакции свободно-радикального окисления (СРО) *in vitro*.

В качестве первой модельной системы, где генерировались активные формы кислорода (АФК), использовали раствор, в котором к 10 мл фосфатного буфера (20 мМ  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 105 мМ  $\text{KCl}$ ) добавляли раствор люминола ( $10^{-5}$  М) и цитрата натрия (50 мМ). Исследуемые соединения в дозе 0,1 г разводили в 10 мл ДМСО. Затем к 10 мл приготовленной тест-модели прибавляли приготовленный раствор в различных объемах (1,0 мл; 0,1 мл; 0,01 мл). Титрованием насыщенным раствором гидроксида натрия доводили величину pH до 7,45 ед. Затем вводили 1 мл 50 мМ раствора солей  $\text{Fe}^{2+}$  для инициации реакций с образованием АФК.

Вторая тест-модель перекисного окисления липидов (модель ПОЛ). В качестве данной модели служили липиды куриного желтка, липиды которых

сходны по составу с липидами крови человека. Липиды получали путем гомогенизирования куриного желтка в фосфатном буфере в соотношении 1:5, с последующим разбавлением в 20 раз, затем отбирали 10 мл. Для инициирования окисления ненасыщенных жирных кислот в систему добавляли 1 мл 50 мМ раствора  $\text{FeSO}_4$ .

Антиокислительные свойства соединений исследовались с помощью экспресс-метода измерения хемилюминесценции (ХЛ) на приборе ХЛМ-003 (Россия) [57, 102]. ХЛ модельных систем характеризовалась спонтанным свечением, быстрой вспышкой, затем развивающейся медленной вспышкой. Регистрация хемилюминесценции осуществлялась в течение 5 мин.

В качестве контроля использовали ДМСО.

## **2.7 Методика определения противомикробной и противогрибковой активности**

Противомикробную и противогрибковую активности определяли с помощью методов «диффузии в агар» и двукратных серийных разведений в мясопептонном бульоне. Для исследования готовили раствор, содержащий 100 мг определяемого соединения в 1 мл ДМСО, разведенного мясопептонным бульоном до рабочей концентрации 10 мг/мл. Затем готовили ряды пробирок с последовательно двукратно убывающими концентрациями соединений. В каждую пробирку вносили тестовые культуры микроорганизмов. Микробная нагрузка составила  $2,0 \times 10^6$  КОЕ/мл.

В качестве тест-культур использовали депонированные штаммы микроорганизмов в ВНИИТИ с кафедры микробиологии и вирусологии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. В качестве исследуемых микроорганизмов были использованы: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Citrobacter diversus*, *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Candida albicans*. Посевы инкубировали в течение 72 ч при 37°C и 48 ч – при 25°C.

## **2.8 Статистическая обработка результатов**

Статистическую обработку данных по гипотензивной активности проводили в программе Microsoft Excel 2007 с использованием парного критерия Стьюдента.

Результаты антиоксидантной активности статистически обрабатывали в программе Statistica v.12.0 (StatSoft, США), достоверность различий устанавливали на основе  $t$  – критерия Стьюдента.



### **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

#### **Синтез и свойства тиетансодержащих производных**

##### **2-(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты**

Производные урацила, обладая широким спектром биологической активности, находят широкое применение в медицинской практике. Метилурацил нормализует нуклеиновый обмен, ускоряет рост, эпителизацию и грануляционное созревание ткани, стимулируя лейкопоз, его применяют при заболеваниях крови, лучевой болезни, ожогах. Фторурацил, фторафур - угнетают деление опухолевых клеток, блокируя синтез ДНК, применяют при раке различных органов. Пентоксил обладает лейкопозитическим, регенерирующим, противовоспалительным и иммуностимулирующим действиями. Урапидил в виде соли гидрохлорида блокирует периферические адренорецепторы, применяется при гипертонических кризах. Зидовудин, фосфазид являются нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы, применяются как противовирусные средства, в составе комбинированной антиретровирусной терапии. Калиевая соль урацил-6-карбоновой кислоты (калия оротат) проявляет анаболическое действие [9].

Производные урацила широко распространены в живой природе. Урацил как одно из пиримидиновых нуклеиновых оснований входит в состав РНК, является структурным компонентом многих конденсированных и полициклических гетероциклических систем, составляющих основу молекул низкомолекулярных биорегуляторов (алкалоидов, витаминов и др.), участвующих в различных биохимических процессах живых организмов. Поэтому использование производных урацила в качестве базовых объектов для синтеза новых перспективных биологически активных соединений остается одним из актуальных направлений фармацевтической химии.

В Башкирском государственном медицинском университете проводятся систематические исследования по разработке путей синтеза и изучению химических свойств 3-аминотиетанов, содержащих в аминосоставляющей азотсодержащие гетероциклические системы. Так, был впервые синтезирован ряд

тиетансодержащих пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов [41, 53], изучены их реакции аминометилирования [18, 19] и алкилирования алкилгалогенидами [27]. Среди тиетанилпиримидиндионов обнаружены вещества с антиоксидантным, гипотензивным, седативным, противомикробным и противогрибковым действиями [3, 6, 50]. Учитывая эти обстоятельства, несомненный интерес представляют дальнейшие исследования реакционной способности урацилов, содержащих тиетановый цикл с различной степенью окисления серы.

В данной работе исследованы реакции 6-метилурацила, содержащего тиетановый, оксо- и диоксотииетановый циклы, с этиловым эфиром монохлоруксусной кислоты и изучены некоторые химические свойства впервые полученных продуктов алкилирования.

### 3.1. Синтез тиетансодержащих этиловых эфиров

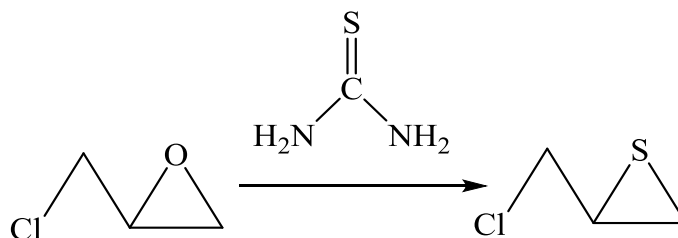
#### 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты

##### 3.1.1. Синтез 3-(тиетан-3-ил)-, 3-(1-оксотииетан-3-ил)- и 3-(1,1-диоксотииетан-3-ил)-6-метилурацилов

В качестве исходных соединений использованы 3-(тиетан-3-ил)-, 3-(1-оксотииетан-3-ил)- и 3-(1,1-диоксотииетан-3-ил)-6-метилурацил, которые синтезированы по известным методикам с константами, соответствующими литературным данным (см. глава 2) [41, 53].

2-Хлорметилтииран получали по методике, описанной в работе [71], из промышленных эпихлоргидрина и тиомочевины (схема 3.1).

**Схема 3.1.**



6-Метил-3-(тиетан-3-ил)урацил (**1**) получен *N*-тиетанилированием 6-метилурацила в результате тиран-тиетановой перегруппировки

Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound **1**. The starting material is 4-methyl-2,4-dihydro-1,2,4-triazin-3(1H)-one, which reacts with 2-chloro-1,3-dithiolane in the presence of KOH to form compound **1**, 4-methyl-2,4-dihydro-1,2,4-triazin-3(1H)-one 1,3-dithiolan-2-ylidene derivative.

3-(1,1-Диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил (**3**) синтезирован окислением соединения **1** 10-кратным избытком 37,7%-ного раствора пероксида водорода в среде уксусной кислоты в течение 24 ч (схема 3.3).

The reaction scheme illustrates the interconversion of compounds **2** and **1**, and the oxidation of **1** to **3** using  $\text{H}_2\text{O}_2$ .

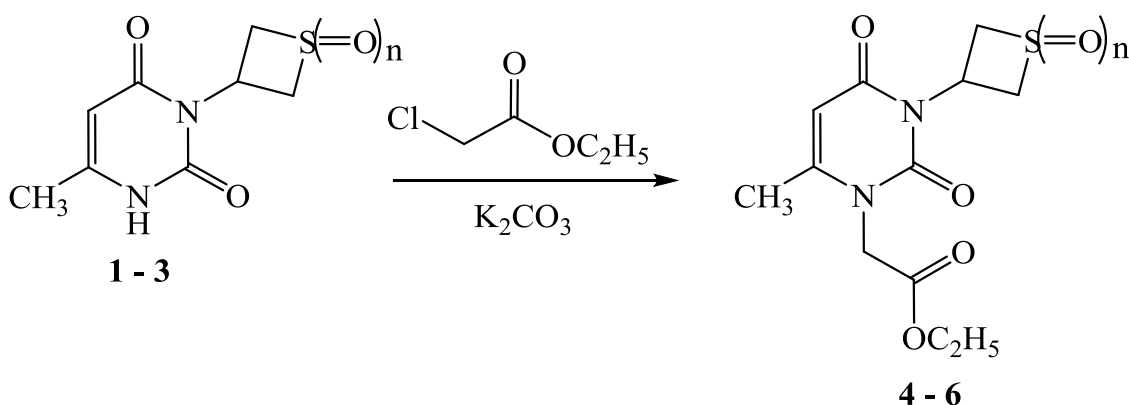
Compound **2** (left) is a 4-methyl-2,6-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5(1H)-one derivative with a 1,3-dithiolane-2-sulfinyl group. It is in equilibrium with compound **1** (middle), which is the same molecule but with a 1,3-dithiolane-2-thiyl group, via a reversible reaction with  $\text{H}_2\text{O}_2$  (indicated by a double-headed arrow).

Compound **1** is then oxidized to compound **3** (right), which is the 1,3-dithiolane-2-sulfinyl derivative, via a reaction with  $\text{H}_2\text{O}_2$  (indicated by a single-headed arrow).

### 3.1.2. Синтез и строение этиловых эфиров 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусных кислот, содержащих тиетановый, тиетаноксидный и тиетандиоксидный циклы

Согласно литературным данным, алкилирование урацилов низкорекреационными алкилгалогенидами проводят в присутствии карбоната калия в среде полярного растворителя ДМФА или ДМСО [40]. В результате проведенных нами исследований было 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% (схема 3.4).

Схема 3.4.



$n=0$  (1, 4),  $n=1$  (2, 5),  $n=2$  (3, 6)

Далее было изучено влияние полярных растворителей и времени нагревания на выход целевых продуктов алкилирования. 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.

Исследование времени реакции на выход целевых продуктов показало, что оптимальное время процесса 7 ч. Так, выход при нагревании в течение 3-5 ч не

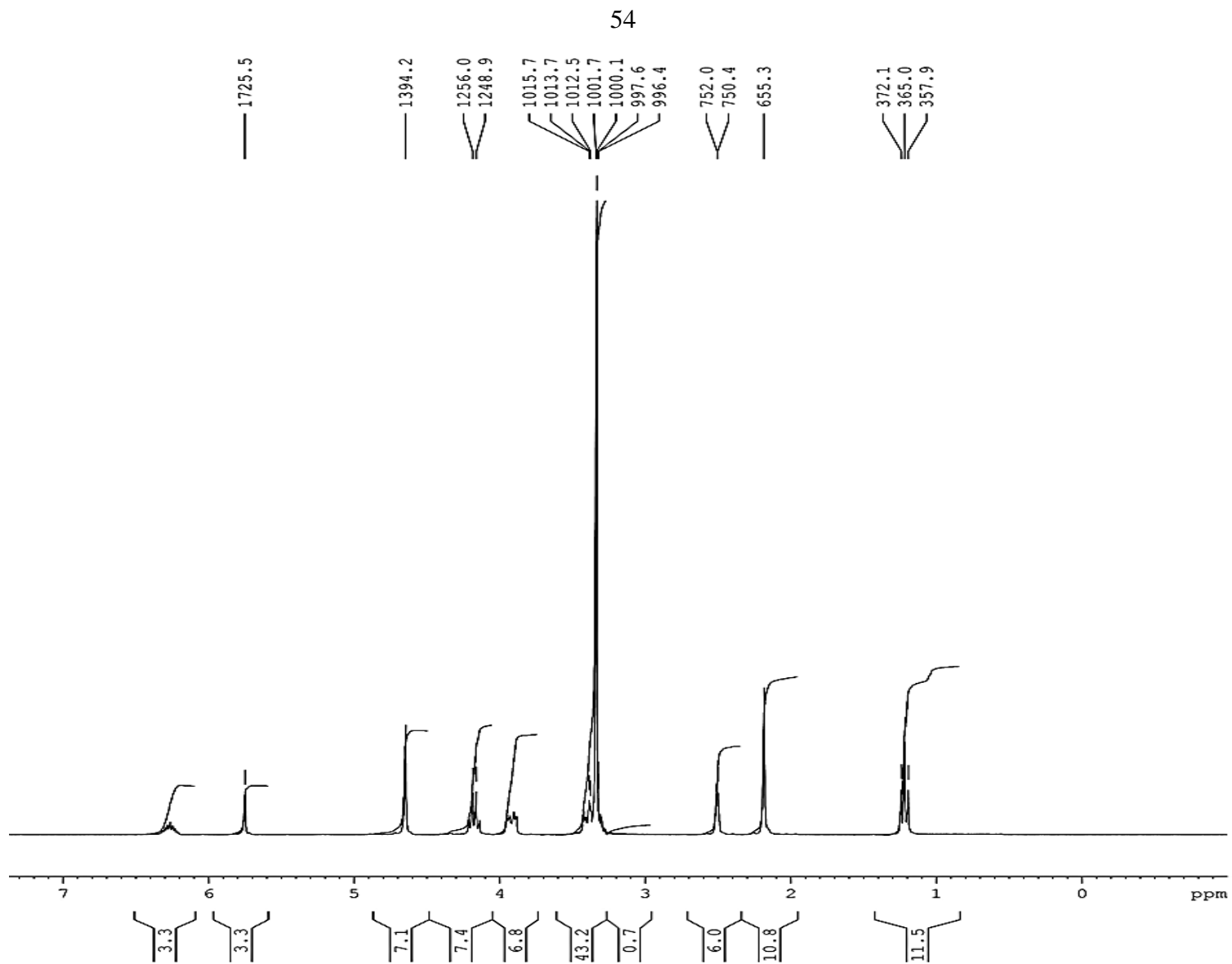
превышал 30-40%, а при более длительном нагревании (до 9 ч) – снижался до 55-65%.

Синтезированные соединения **4-6** являются кристаллическими веществами белого цвета, растворимые в ДМФА, ДМСО, при нагревании - в низших спиртах.

Образование этиловых эфиров уксусной кислоты, содержащих фрагменты 3-(тиетан-3-ил)-, 3-(1-оксотиетан-3-ил)- и 3-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-6-метилурацилила, подтверждено спектрами ЯМР  $^1\text{H}$  (табл. 3.1), ИК (табл. 3.6) и методом рентгеноструктурного анализа (РСА) (табл. 3.2-3.5).

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  эфиров **4-6** 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 метильной группы в положении 6, тиетановых циклов в положении 3 и протона в положении 5 урацилового цикла в характерных областях (табл. 3.1). 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 ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **5** (рис. 3.1) 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 область сильного поля на 0,24 м.д.



**Рисунок 3.1.** ЯМР  $^1\text{H}$  спектр этилового эфира 2-[6-метил-3-(1-оксотетран-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (**5**),  $\text{DMSO}-d_6$ , (300 МГц).

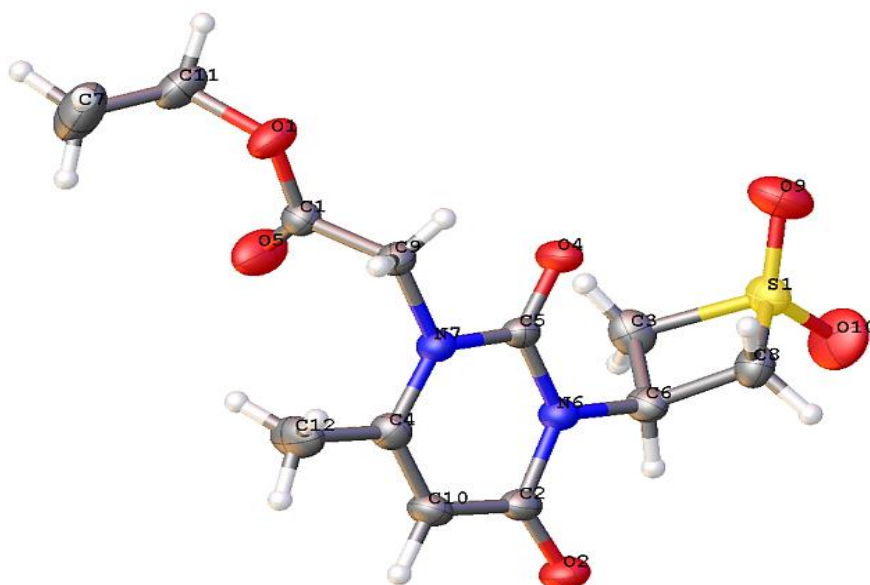
**Таблица 3.1.** Данные ЯМР  $^1\text{H}$ -спектров этиловых эфиров 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты, содержащих тиетановый, тиетаноксидный, тиетандиоксидный циклы (**4**, **5**, **6**),  $\text{DMSO}-d_6$ , (300 МГц).

Соеди- нение	Химические сдвиги, $\delta$ , м.д., J Гц						
	$N(1)\text{-CH}_2\text{CO}$ с, 2H	$N(3)\text{---}\text{S}(=\text{O})_n$			6-CH <sub>3</sub> с, 3H	C <sup>5</sup> H с, 1H	Сигналы протонов этоксигруппы
		S(CH) <sub>2</sub> м, 2H	S(CH) <sub>2</sub> м, 2H	3-CH м, 1H			
4	4,62	3,10- 3,14	4,12- 4,16	6,02- 6,08	2,17	5,69	1,27 т (3H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , 7,1) 4,25 к (2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , 7,1)
5	4,65	3,34- 3,39 (цис)	3,88- 3,95 (цис)	6,23- 6,30 (цис)	2,18	5,75	1,22 т (3H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , 7,1) 4,17 к (2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , 7,1)
6	4,67	4,30- 4,38	4,82- 4,90	5,59- 5,71	2,19	5,78	1,22 т (3H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , 7,1) 4,18 к (2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , 7,1)

Следует отметить, что сульфоксиды могут существовать в виде двух диастереомеров – *цис*- и *транс*-, однако, в спектре присутствует только один набор резонансных сигналов тиетаноксидного фрагмента, значение химических сдвигов которых соответствует *цис*-изомеру [41].

Отсутствие в спектрах соединений **4-6** в области 11,11-11,31 м.д. уширенного синглета протона NH, характерного для исходных 3-тиетансодержащих урацилов, также подтверждает образование  $N(1)$ -замещенных урацила.

Структура этилового эфира уксусной кислоты (**6**), содержащего в ацетильной группе фрагмент 3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацила, подтверждена рентгеноструктурным анализом (рис. 3.2, табл. 3.2-3.5).



**Рисунок 3.2.** Геометрия молекулы соединения **6** в кристалле и идентификаторы атомов.

**Таблица 3.2.** Кристаллографические параметры и детали уточнения кристаллической структуры соединения **6**.

Идентификационный код	SI-1
Эмпирическая формула	C <sub>7</sub> HN <sub>8</sub> O <sub>9</sub> S
Молекулярный вес	316,34
Температура/ К	293(2)
Система кристаллов	моноклинные
Пространственная группа	P2 <sub>1</sub> /c
a/Å	10.6110(5)
b/Å	17.6870(7)
c/Å	8.1477(4)
α/°	90
β/°	111.840(6)
γ/°	90
Объём Å <sup>3</sup>	1419.39(12)
Z	4
ρ <sub>calc</sub> mg/mm <sup>3</sup>	1.4802
m/mm <sup>-1</sup>	0.258
F(000)	664.9



Точки расположения сбора данных	4.6 to 62.3°
Индекс ранжирования	$-8 \leq h \leq 15$ , $-11 \leq k \leq 25$ , $-11 \leq l \leq 10$
Собранные параметры	5107
Независимые параметры	3319[R(int) = 0.0166]
Данные/ограничения/параметры	3319/0/253
Совершенство подбора на F2	1.026
Конечный R индекс	$R_1 = 0.0438$ , $wR_2 = N/A$
Конечный R индекс [все данные]	$R_1 = 0.0542$ , $wR_2 = 0.1430$
Самый большой пик/ e Å <sup>-3</sup>	0.25/-0.40

**Таблица 3.3.** Длины связей в молекуле соединения **6**.

Атом	Атом	Длина, Å	Атом	Атом	Длина, Å
S1	C3	1.7783(18)	N6	C5	1.3893(19)
S1	C8	1.7778(18)	N6	C6	1.459(2)
S1	O9	1.4239(19)	N7	C4	1.361(3)
S1	O10	1.4283(14)	N7	C5	1.391(2)
O1	C1	1.3225(18)	N7	C9	1.4671(19)
O1	C11	1.455(2)	C8	C6	1.548(2)
O2	C2	1.2246(19)	C1	C9	1.514(2)
C3	C6	1.549(2)	C2	C10	1.436(2)
O4	C5	1.205(2)	C4	C10	1.351(2)
O5	C1	1.1913(19)	C4	C12	1.497(2)
N6	C2	1.396(2)	C7	C11	1.481(4)

**Таблица 3.4.** Значения углов между атомами в молекуле соединения **6**.

Атом	Атом	Атом	Угол, °	Атом	Атом	Атом	Угол, °
C8	S1	C3	82.28(8)	C9	C1	O5	125.54(14)
O9	S1	C3	114.62(10)	N6	C2	O2	120.40(17)
O9	S1	C8	114.56(10)	C10	C2	O2	124.74(18)
O10	S1	C3	110.72(10)	C10	C2	N6	114.86(14)
O10	S1	C8	111.24(10)	C10	C4	N7	120.70(16)
O10	S1	O9	118.08(12)	C12	C4	N7	118.51(17)
C11	O1	C1	118.06(14)	C12	C4	C10	120.78(19)
C6	C3	S1	88.61(10)	N6	C5	O4	122.08(14)

C5	N6	C2	125.17(14)	N7	C5	O4	122.75(15)
C6	N6	C2	117.37(13)	N7	C5	N6	115.16(15)
C6	N6	C5	117.44(15)	N6	C6	C3	117.68(13)
C5	N7	C4	122.87(14)	C8	C6	C3	98.15(14)
C9	N7	C4	122.44(14)	C8	C6	N6	115.89(12)
C9	N7	C5	114.65(15)	C1	C9	N7	111.76(12)
C6	C8	S1	88.68(10)	C4	C10	C2	121.04(18)
O5	C1	O1	125.70(14)	C7	C11	O1	110.44(19)
C9	C1	O1	108.76(12)				

**Таблица 3.5.** Координаты атомов водорода и изотропные параметры молекулы соединения **6**.

Атом	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	U(eq)
H9a	5600(30)	6616(10)	3660(30)	34(6)
H3a	1990(20)	5705(12)	-1140(30)	48(6)
H8a	2130(20)	7494(12)	-980(30)	38(5)
H12a	8670(40)	6515(13)	1040(40)	66(8)
H6	2580(20)	6600(10)	-3630(30)	32(5)
H7a	8930(40)	5070(16)	8110(40)	77(9)
H9b	6960(30)	6739(11)	4010(30)	39(5)
H8b	1530(30)	7659(13)	-3070(30)	57(7)
H11a	6590(30)	4920(12)	7390(30)	57(7)
H10	7020(30)	6630(11)	-1740(30)	44(6)
H3b	1410(30)	5595(13)	-3180(30)	63(7)
H11b	6460(30)	4474(15)	5710(30)	71 (8)
H7b	8680(30)	4271(14)	8010(30)	60(7)
H12b	8490(40)	6050(20)	2500(40)	98(11)
H12c	8500(30)	6886(15)	2560(40)	66(8)
H7c	8840(40)	4720(20)	6360(50)	107(12)

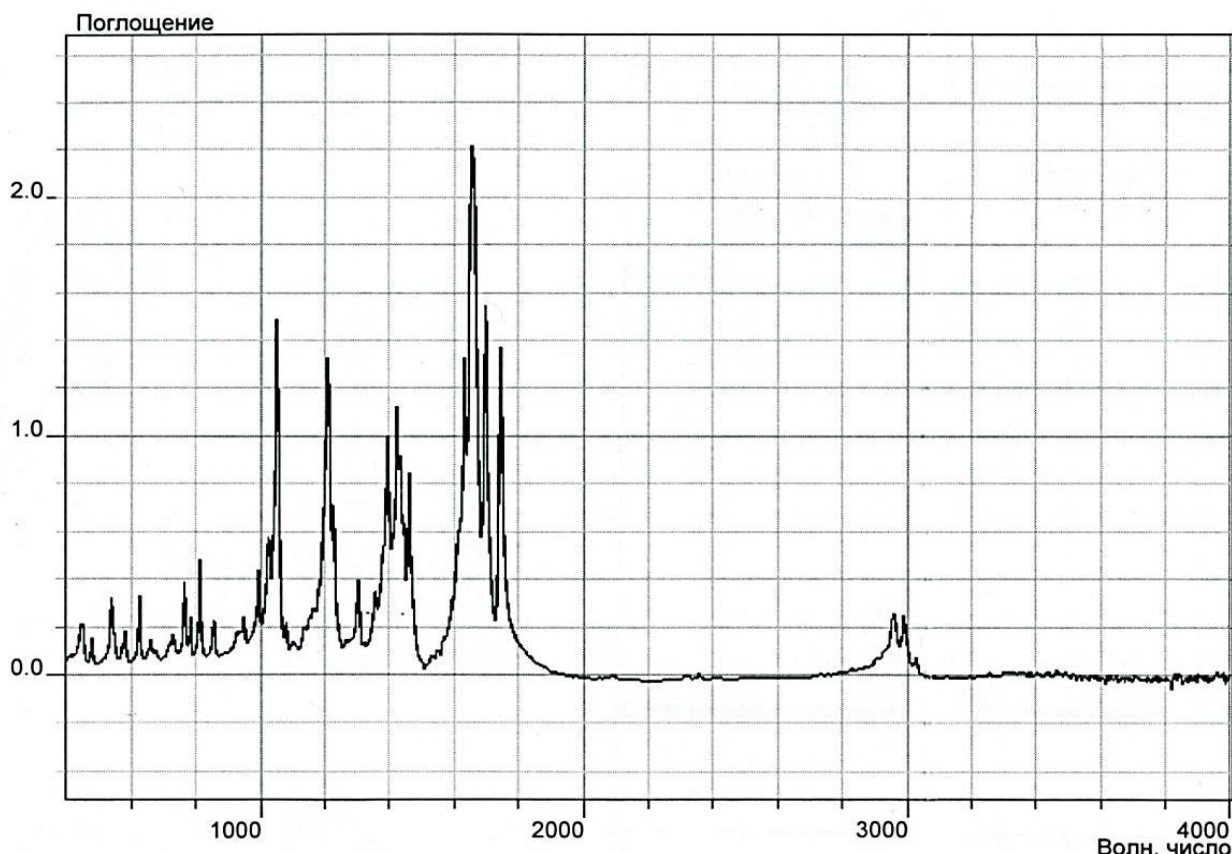
ИК-спектры также подтверждают образование продуктов *N*(1)-алкилирования **4-6**, так как в них отсутствует широкая полоса поглощения связи N-H свыше 3000 см<sup>-1</sup>, характерная для исходных соединений [16]. В ИК-спектрах соединений **4-6** в области 1750-1626 см<sup>-1</sup> проявляются несколько полос поглощения высокой интенсивности валентных колебаний связей C=O, C=C:

более высокочастотная полоса при  $1750\text{--}1742\text{ см}^{-1}$  отнесена нами к колебаниям связи  $\text{C}=\text{O}$  сложноэфирной группы, а полосы при  $1711\text{--}1703\text{ см}^{-1}$  и в области  $1656\text{--}1626\text{ см}^{-1}$  к колебаниям связей  $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}=\text{C}$  урацилового цикла (табл. 3.6). В области  $1422\text{--}1388\text{ см}^{-1}$  имеется расщепленная полоса, обусловленная валентными колебаниями связей  $\text{C}-\text{N}$ , а в области  $1217\text{--}1208\text{ см}^{-1}$  регистрируется интенсивная полоса, связанная с валентными колебаниями связей  $\text{C}-\text{O}-\text{C}$  сложноэфирной группы. В ИК-спектре соединения **5** (рис. 3.3) содержится полоса с частотой  $1050\text{ см}^{-1}$  связи  $\text{S}=\text{O}$  тиетаноксидного цикла, в спектре соединения **6** – две полосы с частотами при  $1314$  и  $1134\text{ см}^{-1}$  антисимметричных и симметричных валентных колебаний связи  $[\text{S}(=\text{O})_2]$  тиетандиоксидного цикла соответственно.

Таким образом, в результате проведенных исследований определены оптимальные условия алкилирования тиетансодержащих 6-метилурацилов этиловым эфиром монохлоруксусной кислоты, изучены физико-химические свойства и установлено строение продуктов алкилирования.

**Таблица 3.6.** Данные ИК-спектров этиловых эфиров 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты, содержащих тиетановый, тиетаноксидный, тиетандиоксидный циклы (**4**, **5**, **6**).

Соединение	Валентные колебания, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$					
	$\text{C}=\text{O}$	$\text{C}^2=\text{O}$	$\text{C}^4=\text{O}$ , $\text{C}=\text{C}$	$\text{C}-\text{N}$ , $\text{C}-\text{C}$ , $\delta\text{C}-\text{H}$	$\text{C}-\text{O}-\text{C}$	$\text{S}=(\text{O})_n$
<b>4</b>	1750	1703	1656, 1627	1418, 1398	1208	-
<b>5</b>	1745	1707	1652, 1633	1422, 1397	1210	1050 ( $\text{S}=\text{O}$ )
<b>6</b>	1742	1711	1653, 1626	1421, 1388	1217	1314 ( $\nu_{\text{as}}$ ), 1134 ( $\nu_{\text{s}}$ ), [ $\text{S}(=\text{O})_2$ ]



**Рисунок 3.3.** ИК-спектр этилового эфира 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (**5**).

### 3.2. Синтез и свойства производных

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

Эфиры гетерилкарбоновых кислот являются удобными синтонами для синтеза различных классов органических соединений, обладающих разнообразной фармакологической активностью. Эфиры уксусных кислот, содержащие 6-метил-3-(тиетан-3-ил)урациловый фрагмент, в литературе не описаны, что вызывает интерес в плане изучения влияния данной бициклической системы на их реакционную способность.

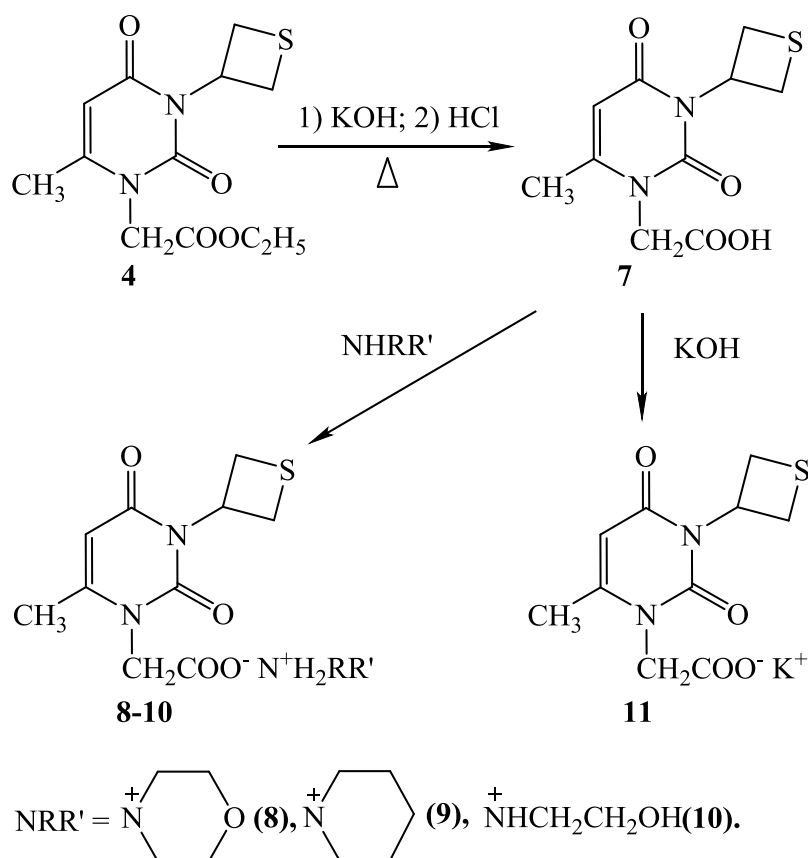
В данном разделе изучены реакции гидролиза и гидразинолиза этилового эфира 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты, разработаны методики синтеза солей и гидразонов 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты, установлено строение синтезированных соединений.

### 3.2.1. Синтез 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты и её солей

2-[6-Метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусная кислота (**7**) была синтезирована щелочным гидролизом с последующей нейтрализацией соляной кислотой. 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%.

На основе 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (**7**) синтезирован ряд устойчивых солей (схема 3.5).

Схема 3.5.



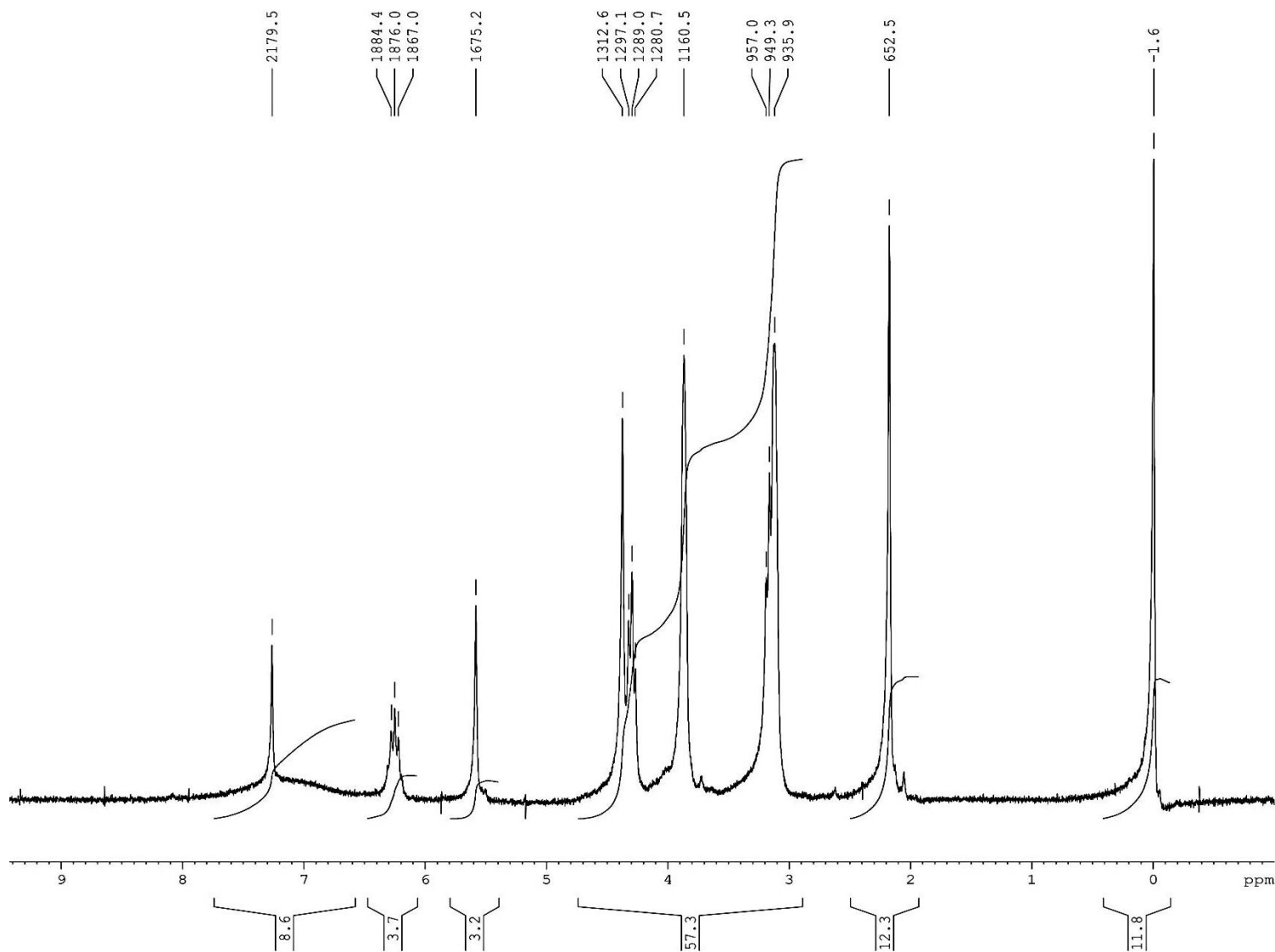
Аммониевые соли **8-10** получены добавлением в раствор кислоты **7** в этилацетате 1,2-кратного мольного избытка соответствующего амина. Выходы солей **8-10** составили 75-85%. Калиевую соль 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (**11**) с выходом 78% получали растворением в ацетоне при

нагревании кислоты **7**, затем добавляли гидроксид калия, предварительно растворив в минимальном объеме воды (схема 3.5).

Полученные соединения **7-11** представляют собой белые кристаллические вещества, растворимые в воде, при нагревании в низших спиртах и ДМСО. Соединение **8** – растворимо в хлороформе.

Индивидуальность солей 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты доказана хроматографически и по т.пл. (температура плавления), а их строение подтверждено ЯМР и ИК-спектроскопией (табл. 3.7, 3.8).

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  солей **8**, **10** содержатся сигналы протонов 6-метилурацилилукусной кислоты и соответствующих аминов (табл. 3.7). Так, в спектре морфолиниевой соли **8**, записанном в  $\text{CDCl}_3$ , регистрируются синглет метильных протонов при 2,18 м.д. и протона в положении 5 при 5,58 м.д. 6-метилурацилового фрагмента, сигнал метиленовых протонов остатка уксусной кислоты при 4,38 м.д. (рис. 3.4). Сигналы протонов тиетанового цикла проявляются в виде трех мультиплетов в характерных областях. Протоны морфолинового цикла дают два сигнала: один в виде уширенного синглета при 3,87 м.д. интенсивностью  $4\text{H } [\text{O}(\text{CH}_2)_2]$ , а сигнал протонов фрагмента  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$  перекрывается с сигналом одной из групп  $\text{S}(\text{CH}_2)_2$  тиетанового цикла, образуя объединенный мультиплет интенсивностью  $6\text{H}$ . В спектре соединения **10**, зарегистрированном в  $\text{DMSO}-d_6$ , также имеются все сигналы протонов 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты. Однако, сигнал протонов  $\text{CH}_2\text{CO}$ -группы уксусной кислоты перекрывается мультиплетом в интервале 4,17-4,23 м.д. протонов  $\text{S}(\text{CH}_2)_2$  тиетанового цикла. Сигналы протонов моноэтаноламина проявляются в виде мультиплета с центром при 2,82 м.д. ( $^+\text{NH}_3\text{CH}_2$ ), а сигналы протонов группы  $\text{CH}_2\text{OH}$  маскируются сигналом протонов примеси  $\text{H}_2\text{O}$  в растворителе.



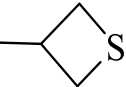
**Рисунок 3.4.** ЯМР  $^1\text{H}$  спектр морфолиниевой соли 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (**8**),  $\text{CDCl}_3$ , (300 МГц).

ИК-спектры солей вторичных аминов **8-9** характеризуются появлением широкой аммонийной полосы поглощения в области  $2755\text{--}2455\text{ см}^{-1}$ , обусловленной валентными колебаниями протонированных аминогрупп, а также увеличением интенсивности полосы поглощения в области  $1390\text{ см}^{-1}$ , связанным с симметричными валентными колебаниями связей группы  $\text{COO}^-$ . Аналогичное увеличение интенсивности полосы поглощения в данной области характерно и для ИК-спектров солей **10, 11** (табл. 3.8).

В ИК-спектре моноэтаноламмониевой соли **10** валентным колебаниям связи ОН отвечает максимум с центром при  $3445\text{ см}^{-1}$ , а валентным колебаниям связей группы  $\text{NH}_3^+$  – широкая полоса поглощения в области  $3012\text{--}2901\text{ см}^{-1}$ . Спектр также содержит интенсивную полосу поглощения валентных колебаний связи С-О первичной спиртовой группы при  $1031\text{ см}^{-1}$ . ИК-спектры солей **8-11** содержат интенсивные максимумы поглощения в интервалах  $1707\text{--}1694\text{ см}^{-1}$ ,  $1658\text{--}1602\text{ см}^{-1}$  и  $1465\text{--}1412\text{ см}^{-1}$ , обусловленные валентными колебаниями связей  $\text{C=O}$ ,  $\text{C=C}$ ,  $\text{C-N}$  урацилового фрагмента и ассиметричными валентными колебаниями карбоксилат-иона.



**Таблица 3.7.** Данные ЯМР  $^1\text{H}$  спектров солей 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (**8**, **10**), (300 МГц).

Соеди- нение	Химические сдвиги, $\delta$ , м.д.							Раство- ритель
	$N(1)\text{-CH}_2\text{CO}$ с, 2H	$N(3)\text{---}$ 			$6\text{-CH}_3$ с, 3H	$C^5H$ с, 1H	Другие сигналы	
		$S(\text{CH})_2$ м, 2H	$S(\text{CH})_2$ м, 2H	$3\text{-CH}$ м, 1H				
8	4,38	3,12-3,19 [+4 H, $N(\text{CH}_2)_2$ ]	4,27-4,32	6,22-6,28	2,18	5,58	3,87 уш. с. [4H, $O(\text{CH}_2)_2$ ]	$\text{CDCl}_3$
10	-	3,05-3,11	4,17-4,23 (+2H, $\text{CH}_2\text{CO}$ )	6,05-6,11	2,10	5,55	2,82 м (2H, $\text{NH}_3\text{CH}_2$ ), $\text{CH}_2\text{OH}$ маскируются сигналами протонов примеси $\text{H}_2\text{O}$ в $\text{DMSO-}d_6$	$\text{DMSO-}d_6$

**Таблица 3.8.** Данные ИК-спектров солей 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (**8-11**).

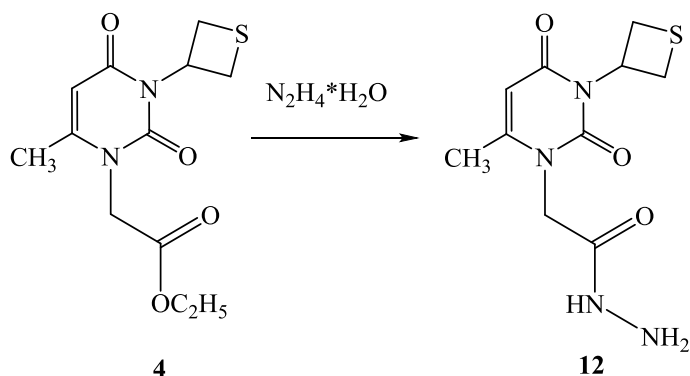
Соединение	Валентные колебания, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$				
	$\text{C}^2=\text{O}$	$\text{C}^4=\text{O}$ , $\text{C}=\text{C}$ $\nu_{\text{as}}\text{COO}^-$	$\text{C-N}$ , $\text{C-C}$ , $\delta\text{C-H}$	$\nu_{\text{s}}\text{COO}^-$	Другие валентные колебания
<b>8</b>	1707	1647, 1624	1465, 1417	1392	2714-2455 ( $\text{NH}_2^+$ ), 1109 (C-O-C)
<b>9</b>	1699	1658, 1622	1459, 1420	1387	2755-2456 ( $\text{NH}_2^+$ )
<b>10</b>	1704	1651, 1602	1457, 1419	1384	3445 (OH), 3012-2901 ( $\text{NH}_3^+$ , C-H)
<b>11</b>	1694	1655, 1600, 1586	1461, 1412	1384	-

### 3.2.2. Синтез гидразида и илиденгидразидов

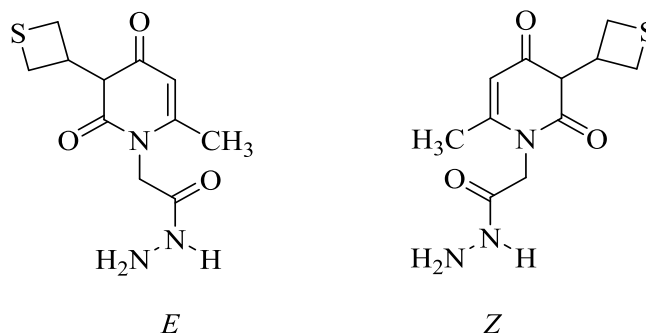
#### 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты

Наличие в ацилгидразидах полифункциональной гидразидной группы делает их перспективными синтонами в синтезе потенциальных биологически активных веществ. Одним из методов получения ацилгидразидов является гидразинолиз сложных эфиров карбоновых кислот. 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**) (схема 3.6) с наилучшим выходом 53%.

Синтезированный гидразид тиетанилурацилилуксусной кислоты **12** - белый кристаллический порошок с характерной температурой плавления, хорошо растворим в органических растворителях при нагревании, не растворим в воде.

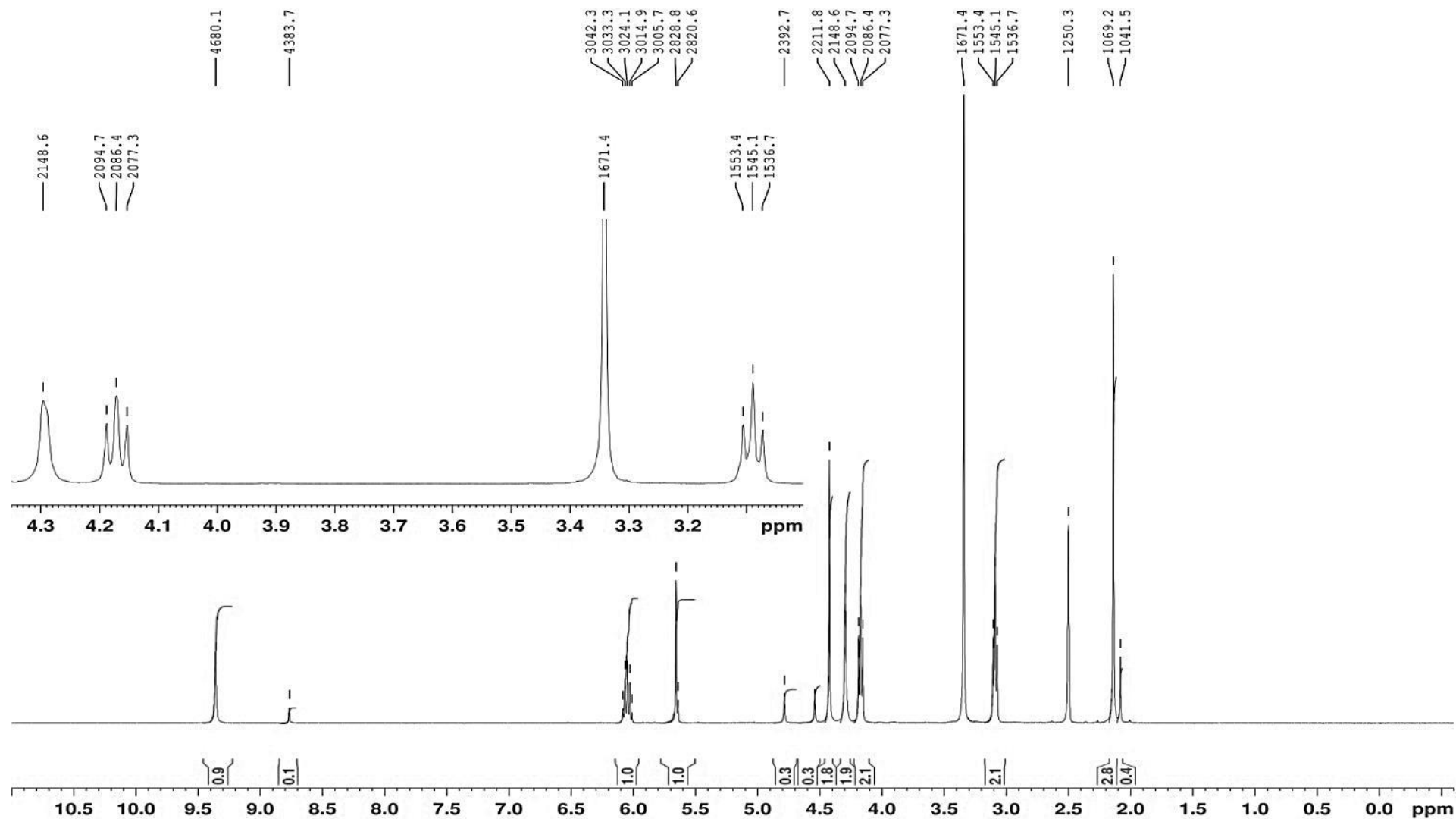


По данным ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии, в  $\text{DMSO}-d_6$  гидразид **12** существует в смеси двух пространственных форм (рис. 3.5) относительно гидразидной C-N связи.



**Рисунок 3.5.** *Z*, *E*- изомерия гидразида 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (**12**).

Так, в спектре (рис. 3.6) наблюдается удвоенный набор сигналов протонов 6-метилурацилового и ацетогидразидного фрагментов. Химические сдвиги протонов групп  $\text{CH}_2\text{CO}$  и  $\text{NH}_2$  *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  $\text{S}(\text{CH})_2$  в интервалах 3,07-3,11 и 4,15-4,19 м.д., группы NCH в интервале 6,03-6,07 м.д.

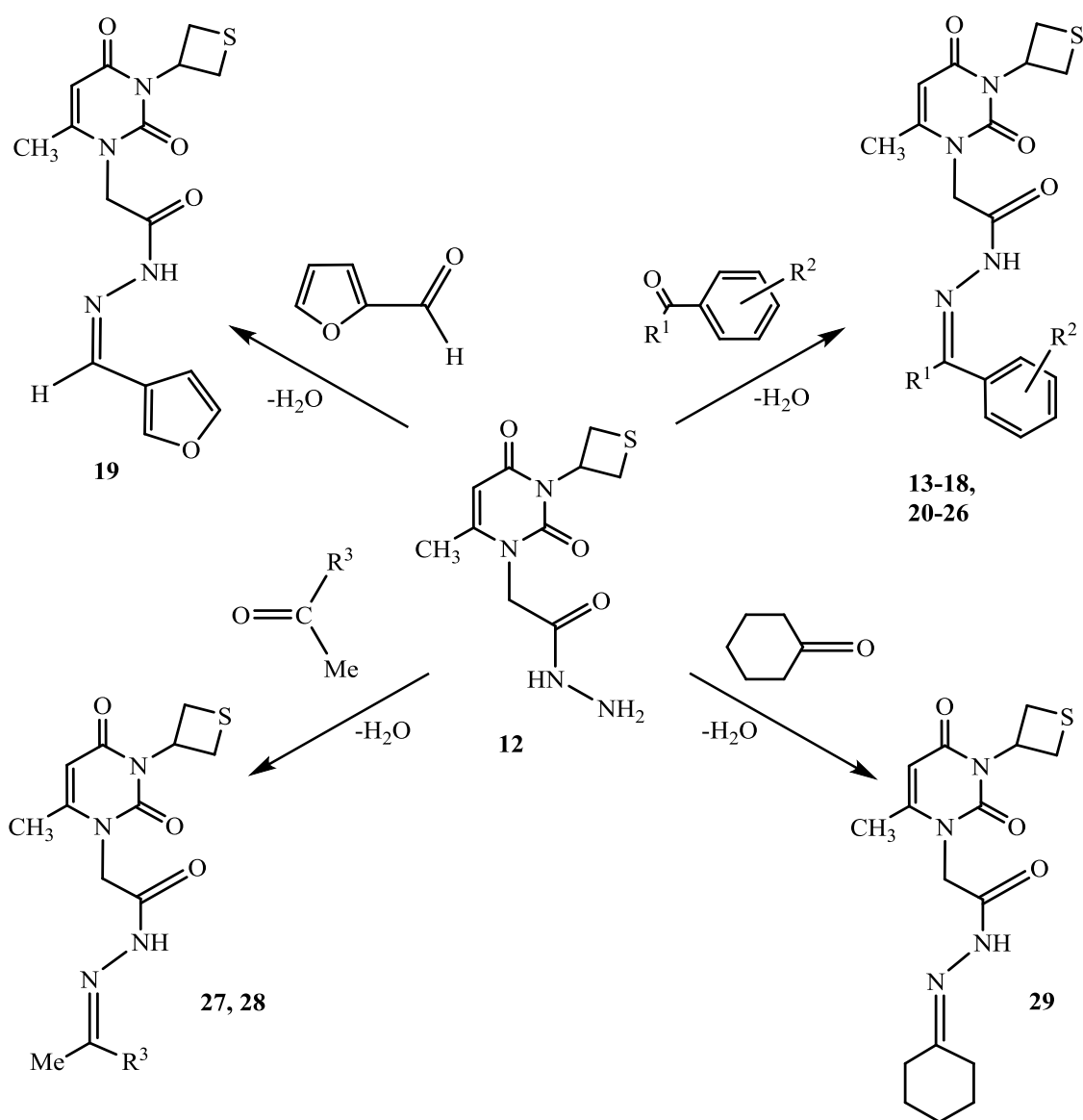


**Рисунок 3.6.** ЯМР  $^1\text{H}$  спектр гидразида 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (**12**),  $\text{DMSO-}d_6$ , (500 МГц).

Проведена количественная оценка конформеров гидразида **12** по интегральным интенсивностям синглетов группы  $\text{CH}_2\text{CO}$ , соотношение которых составляет 88%(Z): 12%(E).

С целью поиска новых биологически активных производных тиептанилурацилилукусной кислоты конденсацией гидразида 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]укусной кислоты (**12**) с кетонами и ариальдегидами был получен ряд неописанных ранее илиденгидразидов **13-29** (схема 3.7).

**Схема 3.7.**



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

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

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

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%.

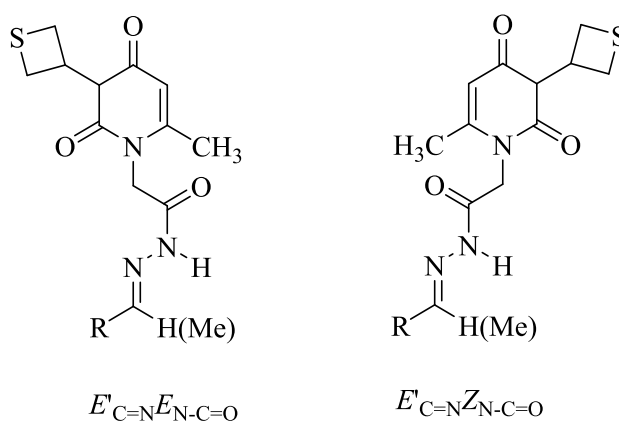
Илиденгидразиды 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты **13-29** – белые кристаллические порошки, с характерной температурой плавления, хорошо растворяются в органических растворителях, не растворяются в воде.

Индивидуальность полученных соединений доказана хроматографически и по т.пл., а строение - с помощью ЯМР  $^1\text{H}$  (табл.3.9),  $^{13}\text{C}$  (табл. 3.10) и ИК-спектроскопии (табл. 3.11).

Полученные илиденгидразиды **13-29** могут существовать в виде различных стереоизомеров или смеси нескольких из них за счет  $E',Z'$ -геометрической изомерии относительно связи  $\text{C}=\text{N}$  остатка гидразона и  $E,Z$ -конформационной изомерии за счет заторможенного вращения вокруг гидразидной  $\text{C}-\text{N}$  связи. Необходимо отметить, что конформационная  $E'',Z''$ -изомерия гидразонов арилальдегидов и кетонов, к которым относятся и тиетансодержащие илиденгидразиды урацилилукусусной кислоты, обусловленная заторможенным вращением вокруг связи  $\text{N}-\text{N}$ , не реализуется из-за стерических затруднений и поэтому они существуют только в форме  $E$ -конформера относительно связи  $\text{N}-\text{N}$  [2].

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **13, 17, 19, 21-24, 27** (табл. 3.9) регистрируется два набора резонансных сигналов, что указывает о существовании илиденгидразидов в  $\text{DMSO}-d_6$  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  $^1\text{H}$ , записанном в  $\text{DMSO}-d_6$ , может быть вызвано только заторможенным вращением вокруг гидразидной  $\text{C}-\text{N}$  связи [14, 51]. Сигналы

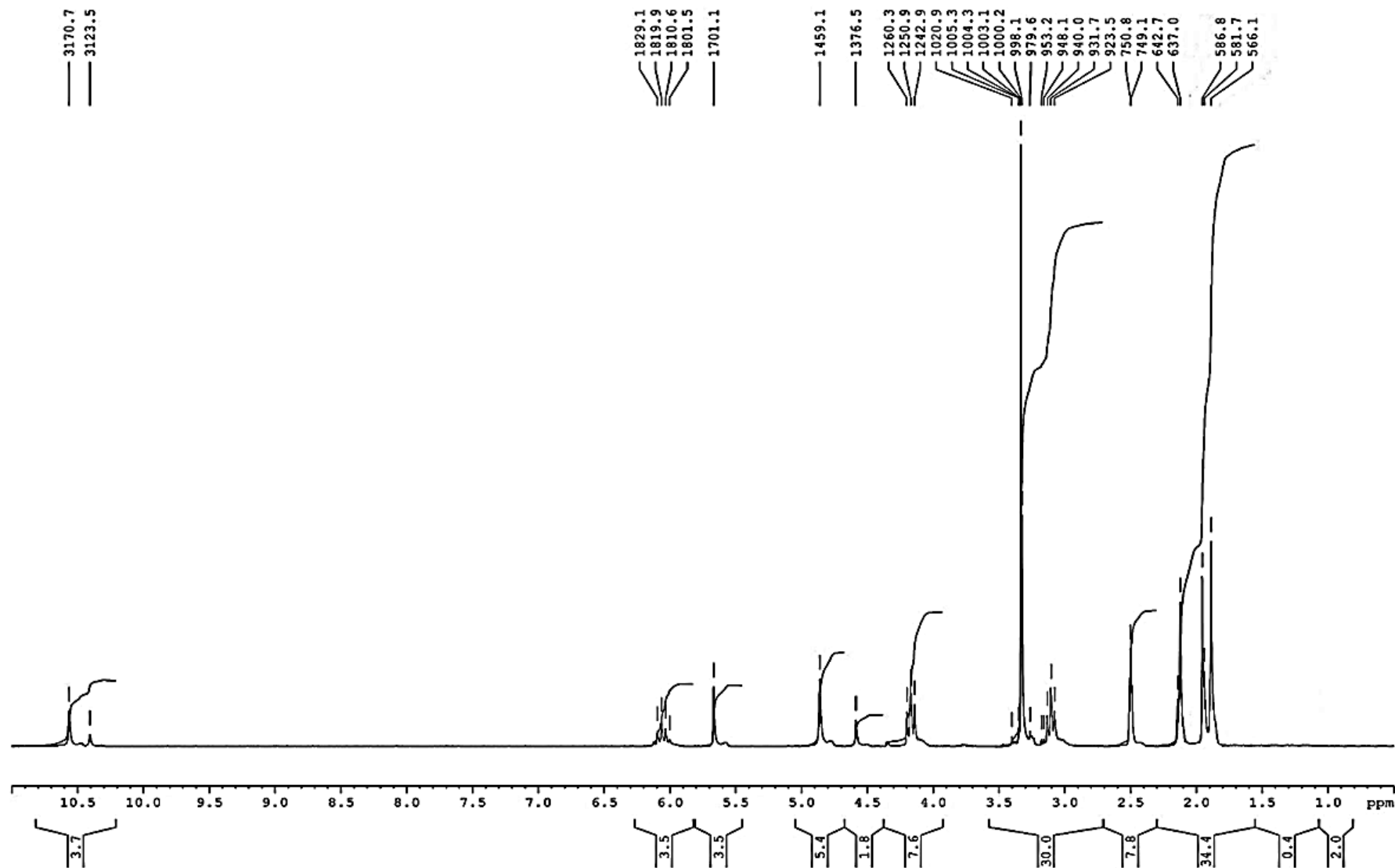
протонов групп  $\text{CH}_2\text{CO}$  и  $\text{NH}$   $Z$ -конформера илиденгидразида **27** смещены в более сильное поле по сравнению с соответствующими сигналами  $E$ -конформера (рис. 3.8). Согласно анализу спектра соединения **27** и литературных данных [2, 14, 51], можно сделать вывод, что илиденгидразиды **13**, **17**, **19**, **21-24** в  $\text{DMSO}-d_6$  существуют в виде смеси двух конформеров одного  $E'$ -изомера относительно кратной  $\text{C}=\text{N}$  связи (рис. 3.7) с преобладанием  $E$ -конформера.



**Рисунок 3.7.** Пространственные формы илиденгидразидов 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты **13-26**, **29**.

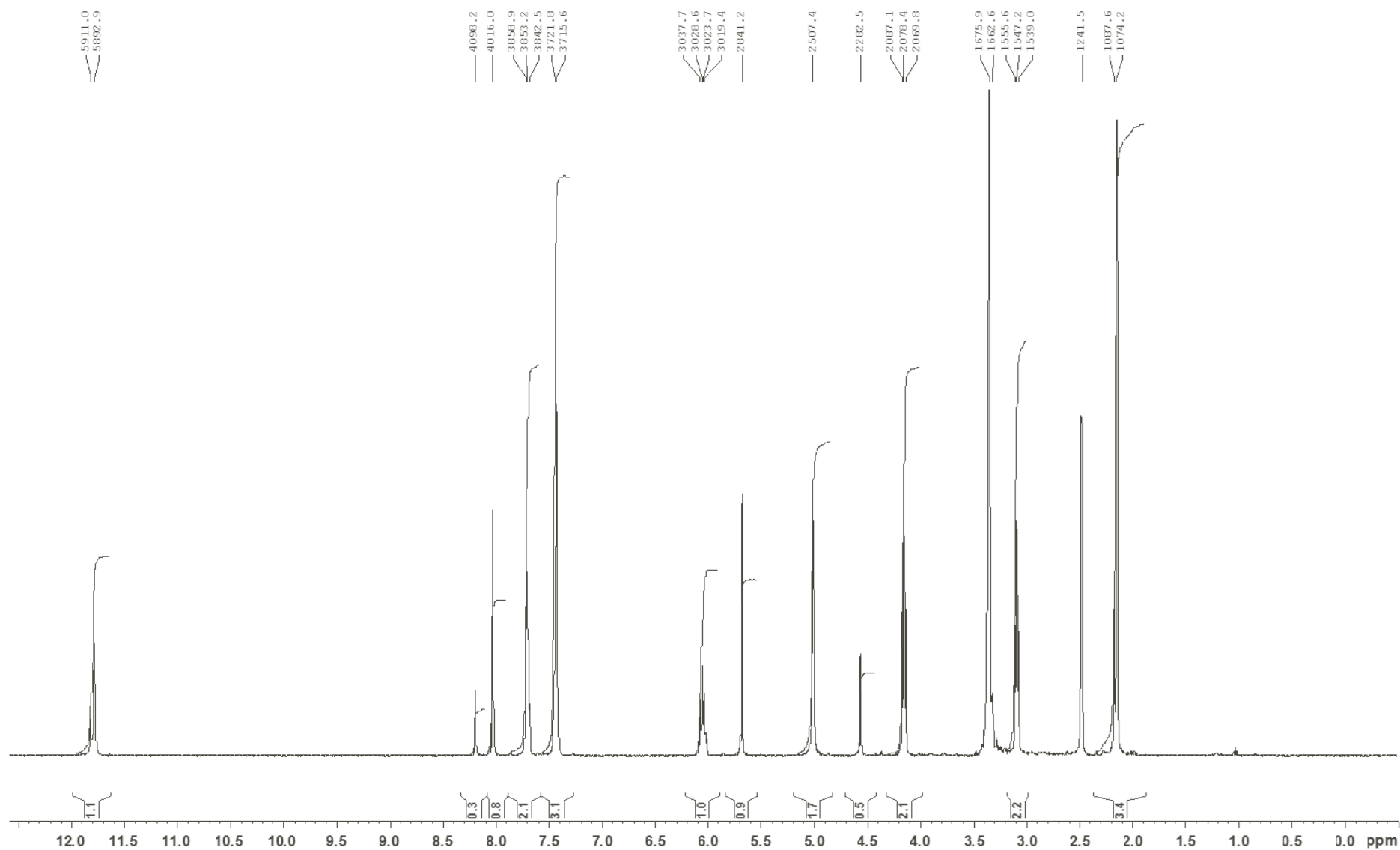
Так, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  фенилметиленгидразида 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]-уксусной кислоты (**13**) (рис. 3.9) протоны группы  $\text{CH}_2\text{CO}$   $E$ -конформера находятся в более слабом поле и регистрируются при 5,01 м.д., а синглеты протонов групп  $\text{NH}$  и  $\text{HC}=\text{N}$  проявляются в более сильном поле и проявляются при 11,79 и 8,03 м.д. соответственно по сравнению с сигналами  $Z$ -конформера. Данные ЯМР спектров илиденгидразидов также подтверждают сохранение тиетанового цикла в реакциях конденсации. Мультиплеты протонов групп тиетанового цикла в спектре соединения **13** обнаруживаются в характерных областях: в интервалах 3,08-3,11 м.д.  $[\text{S}(\text{CH}_2)_2]$ , 4,14-4,17 м.д.  $[\text{S}(\text{CH})_2]$ , 6,04-6,08 м.д.  $[\text{N}(3)-\text{CH}]$  (рис.3.9).

Соотношение изомеров вычисленное по значениям интегральных интенсивностей представлено в табл. 3.9.



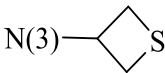
**Рисунок 3.8.** ЯМР  $^1\text{H}$  спектр 1-метилэтилиденгидразида 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (**27**),  $\text{DMSO-}d_6$ , (300 МГц).





**Рисунок 3.9.** ЯМР <sup>1</sup>H спектр фенилметиленгидразида 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]-уксусной кислоты (**13**), DMSO-*d*<sub>6</sub>, (300 МГц)

**Таблица 3.9.** Данные ЯМР  $^1\text{H}$ -спектров гидразида 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]-уксусной кислоты (**12**) и илиденгидразидов (**13**, **17**, **19**, **21-24**, **27**),  $\text{DMSO}-d_6$ , (300 МГц).

Соеди- нение	Химические сдвиги, $\delta$ , м.д., J Гц									Другие сигналы	Изомер, %
	$N(1)$ - $\text{CH}_2\text{CO}$ с, 2H	$N(3)$ - 			6- $\text{CH}_3$ с, 3H	$\text{C}^5\text{H}$ с, 1H	NH уш с, 1H	$\text{CH}_3\text{CN}$ , с, 3H	$\text{HC}=\text{N}$ , с, 1H		
		$\text{S}(\text{CH})_2$ м, 2H	$\text{S}(\text{CH})_2$ м, 2H	$N(3)$ - CH м, 1H							
1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
<b>12*</b>	4,42 (Z) 4,79 (E)	3,07- 3,11	4,15- 4,19	6,03- 6,07	2,08(E) 2,14(Z)	5,64(E) 5,66(Z)	8,77 (E) 9,36 (Z)	-	-	4,29 (Z), 4,54 (E) уш. с (2H, $\text{NH}_2$ )	Z, 88
<b>13</b>	4,57 (Z) 5,01 (E)	3,08- 3,11	4,14- 4,17	6,04- 6,08	2,15 (E), 2,18 (Z)	5,68	11,79 (E) 11,82 (Z)	-	8,03 (E) 8,20 (Z)	7,43-7,45 м (3H <sub>аром</sub> ); 7,69- 7,72 м (2H <sub>аром</sub> )	E'E, 78
<b>17</b>	4,57 (Z) 5,01 (E)	3,09- 3,14	4,15- 4,21	6,04- 6,11	2,16 (E), 2,19 (Z)	5,69	11,63 (E) 11,66 (Z)	-	7,99 (E) 8,16 (Z)	3,81 с (3H, 4 <sub>аром</sub> - OCH <sub>3</sub> ); 7,01 д (2H <sub>аром</sub> , 8,6); 7,67 д (2H <sub>аром</sub> , 8,6)	E'E, 79

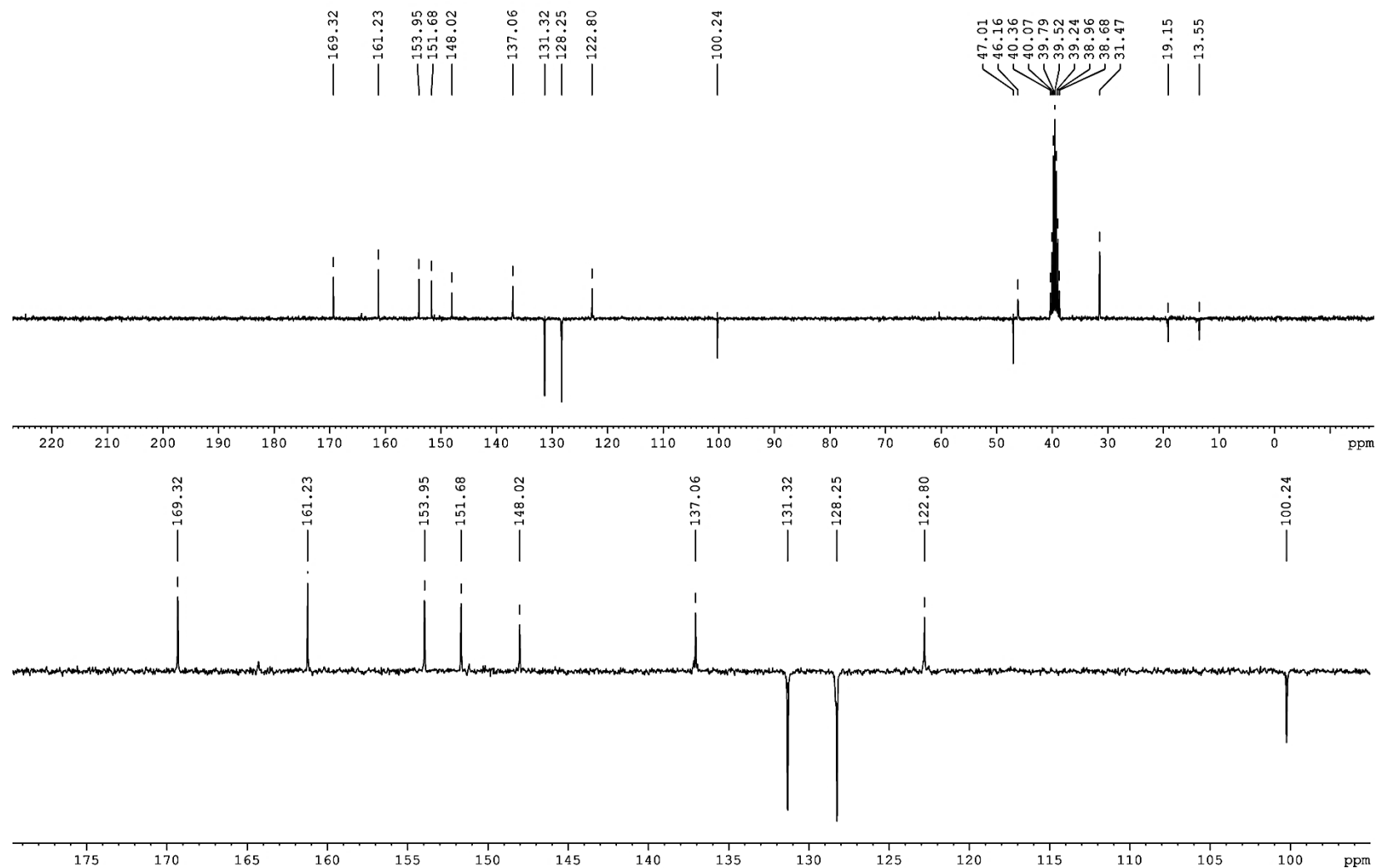
1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
<b>19</b>	4,57 (Z) 4, 94 (E)	3,08- 3,14	4,15- 4,21	6,00- 6,12	2,15 (E), 2,18 (Z)	5,68	11,34 (Z) 11,70 (E)	-	7,93 (E) 8,09 (Z)	6,63–6,65 м (1H <sub>фурф</sub> ); 6,93 д (1H <sub>фурф</sub> , 3,3); 7,83-7,86 м (1H <sub>фурф</sub> )	<i>E'E</i> , 85
<b>21</b>	4,68 (Z) 5,04 (E)	3,08- 3,11	4,14- 4,17	6,02- 6,10	2,17	5,67	10,73 (Z) 10,98 (E)	2,24 (E) 2,29 (Z)	-	7,42 д (2H <sub>аром</sub> , 8,5); 7,63 д (2H <sub>аром</sub> , 8,5)	<i>E'E</i> , 76
<b>22</b>	4,69 (Z) 5,04 (E)	3,08- 3,11	4,14- 4,17	6,02- 6,10	2,14 (E) 2,16(Z)	5,68	10,84 (Z) 11,09 (E)	2,25 (E) 2,29 (Z)	-	7,61 д (2H <sub>аром</sub> , 8,6); 7,72 (Z), 7,77 (E) д (2H <sub>аром</sub> , 8,6)	<i>E'E</i> , 78
<b>23</b>	4,69 (Z) 5,04 (E)	3,09- 3,14	4,16- 4,21	6,04- 6,12	2,17	5,68	10,54 (Z) 10,73 (E)	2,16 (E) 2,20 (Z)	-	5,46 с (2H, NH <sub>2</sub> ) 6,57 д (2H <sub>аром</sub> , 8,6); 7,54 д (2H <sub>аром</sub> , 8,6)	<i>E'E</i> , 85
<b>24</b>	4,84 (Z) 4,96 (E)	3,09- 3,14	4,16- 4,21	6,04- 6,12	2,18 (E) 2,20 (Z)	5,69	10,54 (Z) 10,73 (E)	2,21 (E) 2,25 (Z)	-	7,95-8,11 м (2H <sub>аром</sub> ); 8,15-8,28 м (2H <sub>аром</sub> )	<i>E'E</i> , 79

1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
<b>27</b>	4,76 ( <i>Z</i> ) 4,86 ( <i>E</i> )	3,08- 3,13	4,14- 4,20	6,01- 6,10	1,94 ( <i>Z</i> ) 1,96 ( <i>E</i> )	2,12 ( <i>E</i> ) 2,14 ( <i>Z</i> )	10,41 ( <i>Z</i> ) 10,57 ( <i>E</i> )	1,89 ( <i>E</i> ) 1,91 ( <i>Z</i> )	-	1,96 ( <i>E</i> ), 1,94 ( <i>Z</i> ) с (3H, CH <sub>3</sub> )	<i>E'E</i> , 75

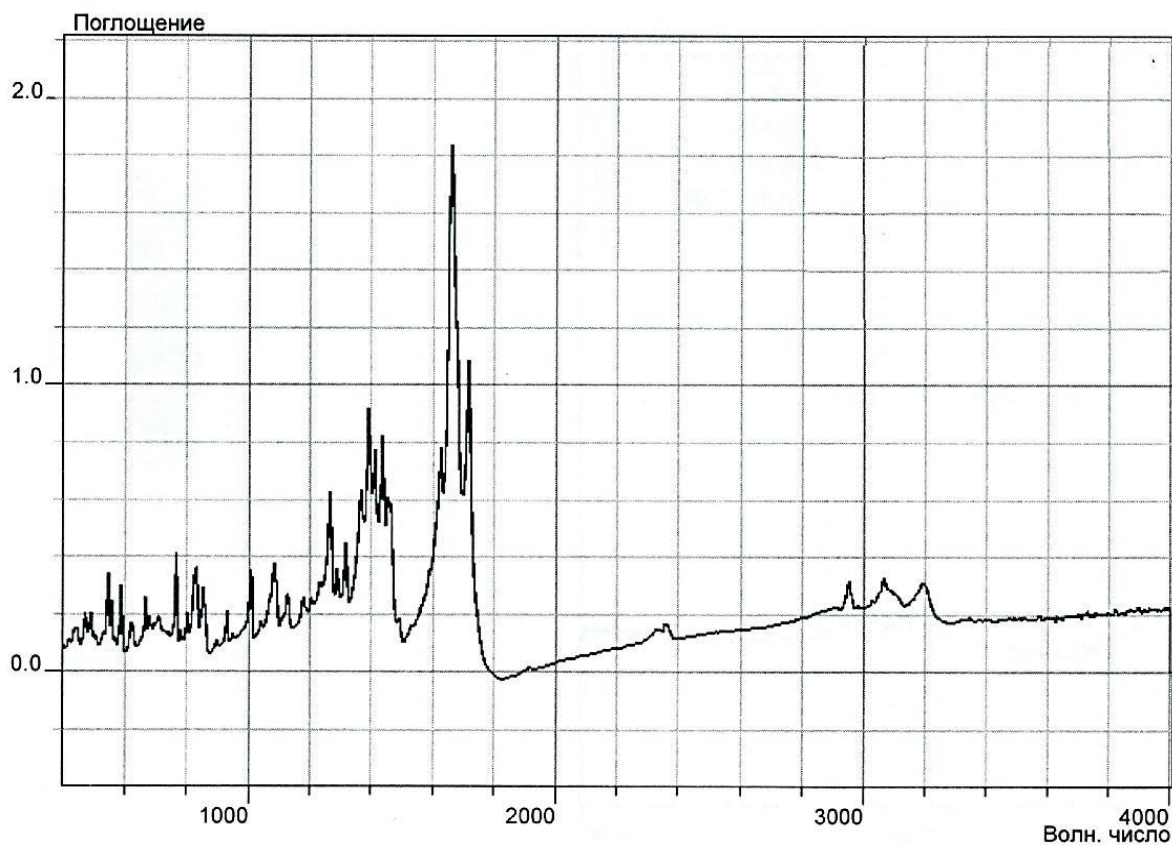
\*Примечание: рабочая частота – 500 МГц

Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений **15**, **17**, **22** (рис. 3.10) также подтверждают образование илиденгидразидпроизводных титанурацилилукусусной кислоты (табл. 3.10): наблюдаются сигналы атомов углерода 6-метилурацилового фрагмента и титанового 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  $\text{C}_\text{H}_2\text{CO}$ , а слабопольный сигнал при 168,24 м.д. (**15**), 167,95 м.д. (**17**) и 169,32 м.д. (**22**) - к атому углерода  $\text{CH}_2\text{C}_\text{O}$  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 (табл. 3.11). По данным ИК спектров синтезированные илиденгидразиды **13-17**, **19**, **20**, **22-24**, **29** 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 [51] (рис. 3.11).



**Рисунок 3.10.** ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр 1-(4-бромфенил)этилиденгидразида 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (**22**),  $\text{DMSO-}d_6$ , (75,5 МГц).



**Рисунок 3.11.** ИК-спектр 1-(4-бромфенил)этилиденгидразида 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (**22**).

**Таблица 3.10.** Данные спектра ЯМР  $^{13}\text{C}$  производных гидразида 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты (**15**, **17**, **22**), DMSO- $d_6$ , (75,5 МГц).

Соединение	6-CH <sub>3</sub>	C <sup>3'</sup> <sub>тиетан</sub>	C <sup>2'</sup> <sub>тиетан</sub> C <sup>4'</sup> <sub>тиетан</sub>	C <sup>5</sup>	C <sup>2</sup>	C <sup>6</sup>	C <sup>4</sup>	Химические сдвиги других атомов углерода
<b>15</b>	19,10	46,95	31,40	100,11	151,58	153,95	161,17	45,69 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C=O}$ ), 110,78 (C <sub>аром</sub> ); 118,39 (CH <sub>аром</sub> ), 122,38 (C <sub>аром</sub> ), 127,59 (CH <sub>аром</sub> ), 133,52 (CH <sub>аром</sub> ), 139,54 (N= $\underline{\text{C}}\text{H}$ ), 155,60 (C <sub>аром</sub> ), 168,24 (CH <sub>2</sub> - $\underline{\text{C}}\text{=O}$ )
<b>17</b>	19,03	46, 96	31,36	100,09	151,54	153,84	161,13	45,54 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C=O}$ ), 114,21 (2CH <sub>аром</sub> ), 126,34 (C <sub>аром</sub> ), 128,44 (2CH <sub>аром</sub> ), 144,22 (N= $\underline{\text{C}}\text{H}$ ), 160,74 (C <sub>аром</sub> ), 167,95 (CH <sub>2</sub> - $\underline{\text{C}}\text{=O}$ )
<b>22</b>	19,15	47,01	31,47	100,24	151,68	153,95	161,23	13,55 (N=C- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 46,16 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C=O}$ ), 122,80 (C <sub>аром</sub> ); 128,25 (2CH <sub>аром</sub> ), 131,32 (2CH <sub>аром</sub> ), 137,06 (C <sub>аром</sub> ), 148,02 (N= $\underline{\text{C}}\text{-CH}_3$ ), 169,32 (CH <sub>2</sub> - $\underline{\text{C}}\text{=O}$ )



**Таблица 3.11.** Данные ИК-спектров гидразонов 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (**13-27, 29**).

Соединение	Валентные колебания, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$			
	$\text{C}^2=\text{O}$ , $\text{C}^4=\text{O}$ , $\text{C}=\text{O}$ , $\text{C}=\text{N}$ , $\nu\text{C}=\text{C}$	$\delta\text{N-H}$ , $\text{C-N}$ , $\delta\text{C-H}$	NH	Другие валентные колебания
1.	2.	3.	4.	5.
<b>13</b>	1712, 1664, 1657, 1615	1438, 1409, 1299	3198, 3067*	-
<b>14</b>	1734, 1678, 1646, 1611	1527, 1411	3172, 3053*	-
<b>15</b>	1706, 1670, 1653, 1623	1477, 1418, 1383, 1273	3224 (+OH), 3068*	-
<b>16</b>	1712, 1664, 1657, 1615	1438, 1409, 1299	3221 (+OH), 3057*	-
<b>17</b>	1716, 1663, 1654, 1607	1419, 1411, 1388	3181, 3084*	1274, 1261 (C-O)
<b>18</b>	1703, 1681, 1661, 1650	1433, 1409	3098*	1527 ( $\nu_{\text{as}}$ ), 1341 ( $\nu_{\text{s}}$ ) (NO <sub>2</sub> )
<b>19</b>	1716, 1661, 1626	1463, 1448 (C=C <sub>фураф</sub> ), 1420, 1398	3196, 3121	-
<b>20</b>	1701, 1662, 1621	1426, 1399, 1364	3307*	-
<b>21</b>	1718, 1662, 1647, 1607	1480, 1413, 1369	3083*	-
<b>22</b>	1715, 1661, 1627	1435, 1417, 1364	3191, 3075*	-
<b>23</b>	1699, 1662, 1643, 1621	1518, 1438, 1394	3314, 3202	-

1.	2.	3.	4.	5.
<b>24</b>	1718, 1662, 1627	1444, 1411, 1391	3192, 3081*	1518 ( $\nu_{as}$ ), 1346 ( $\nu_s$ ) (NO <sub>2</sub> )
<b>25</b>	1713, 1654, 1624	1513, 1433	3233 (+OH)	1248 (C-O)
<b>26</b>	1713, 1671, 1654, 1624	1487, 1455, 1425	3447, 3235	1273 (C-O)
<b>27</b>	1718, 1663, 1624	1442, 1409, 1399	3197, 3091	-
<b>29</b>	1718, 1677, 1664, 1656	1436, 1392	3191, 3069	-

Примечание: - \* в области 3098-3053 см<sup>-1</sup> полоса поглощения валентных колебаний связи N-H перекрывается полосой поглощения валентных колебаний ароматических связей C-H.

### 3.3. Синтез и свойства производных

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

Многообразие по структуре и биологической активности природных сульфоксидов привело к развитию исследований по серосодержащим модификациям для разработки новых лекарственных средств. Синтезированные или выделенные из растительного сырья соединения с сульфоксидной функцией обладают различными ценными биологическими свойствами: антиоксидантной, противовоспалительной, противовирусной, противоязвенной и антидепрессивной активностью, являются ингибиторами индуцированного тромбином биосинтеза. Высокую биологическую активность сульфоксидов связывают с увеличением мембранотропных свойств молекулы, также отмечается чрезвычайно большая гидрофильность сульфоксидов при сохранении высокой липофильности [43].

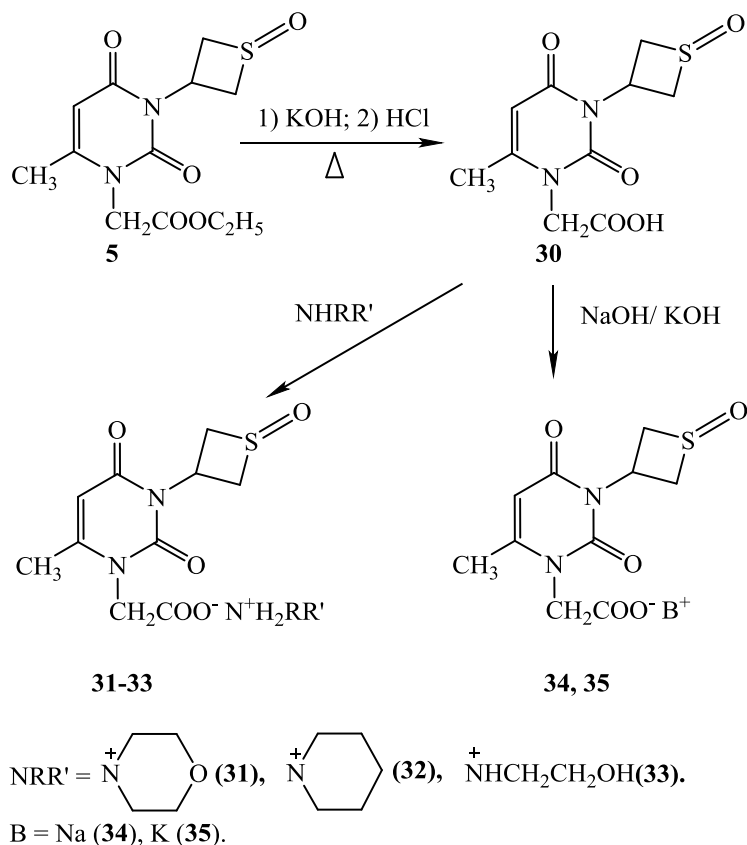
Таким образом, сочетание в структуре соединения урацилового и оксотетанового циклов может привести к появлению интересных видов, изменений в лучшую сторону или расширению спектра биологической

активности. С целью поиска потенциальных биологически активных веществ среди оксотетанилурацилов нами впервые синтезированы соли, гидразид и илиденгидразиды 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты.

### 3.3.1. Синтез 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты и её солей

2-[6-Метил-3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусная кислота (**30**) получена щелочным гидролизом этилового эфира 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (**5**) с последующей нейтрализацией соляной кислотой (схема 3.8). Кислота **30** выделена с выходом 67% в виде белого кристаллического вещества, растворимого в низших спиртах и диоксане при нагревании, нерастворимого в ацетоне. 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.

Схема 3.8.



Строение кислоты **30** подтверждено данными ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  – спектроскопией (табл. 3.12, 3.13).

Сохранение оксотиетанового 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  $\text{NCH}$  оксотиетанового цикла соответственно в *цис*-конфигурации, и сигналов атомов углерода остатка уксусной кислоты при 45,78 м.д. ( $\text{CH}_2\text{COOH}$ ) и 169,40 м.д. ( $\text{CH}_2\text{COOH}$ ) (рис. 3.12). В спектре также регистрируются сигналы атомов углерода 6-метилурацилового фрагмента (табл. 3.12).

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  кислоты **30**, записанном в  $\text{DMSO}-d_6$ , наблюдаются мультиплеты двух групп  $\text{S}(\text{CH}_2)$  и группы  $\text{NCH}$  оксотиетанового цикла в интервалах 3,34-3,42; 3,88-3,95 и 6,23-6,30 м.д. соответственно, значения которых по значению химических сдвигов протонов соответствуют *цис*-изомеру. Синглет протонов метиленовой группы  $\text{CH}_2\text{COOH}$  регистрируется при 4,55 м.д., синглет метильных протонов – при 2,17 м.д., а сигнал протона в положении 5 урацила – при 5,73 м.д. (табл. 3.13).

Взаимодействием полученной 2-[6-метил-3-(1-оксотиетан-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°C с выходом 73-89% (схема 3.8).

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 (схема 3.8).

Полученные соединения **31-35** представляют собой белые кристаллические порошки. Все они растворимые в воде, при нагревании растворимые в низших спиртах, соединение **31** растворимо в хлороформе и ДМСО, соединение **32** – растворимо в диоксане, ацетонитриле при нагревании.

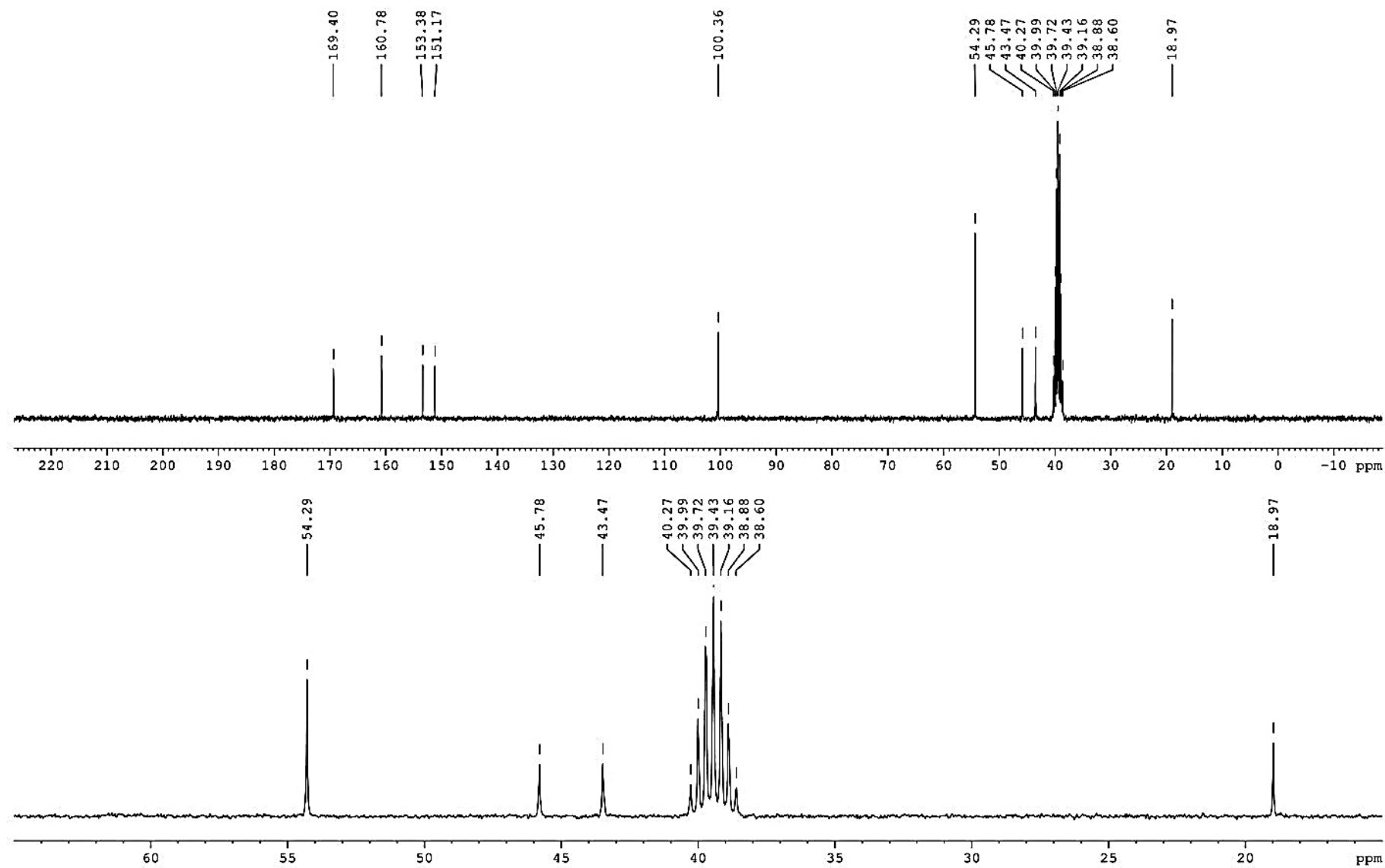
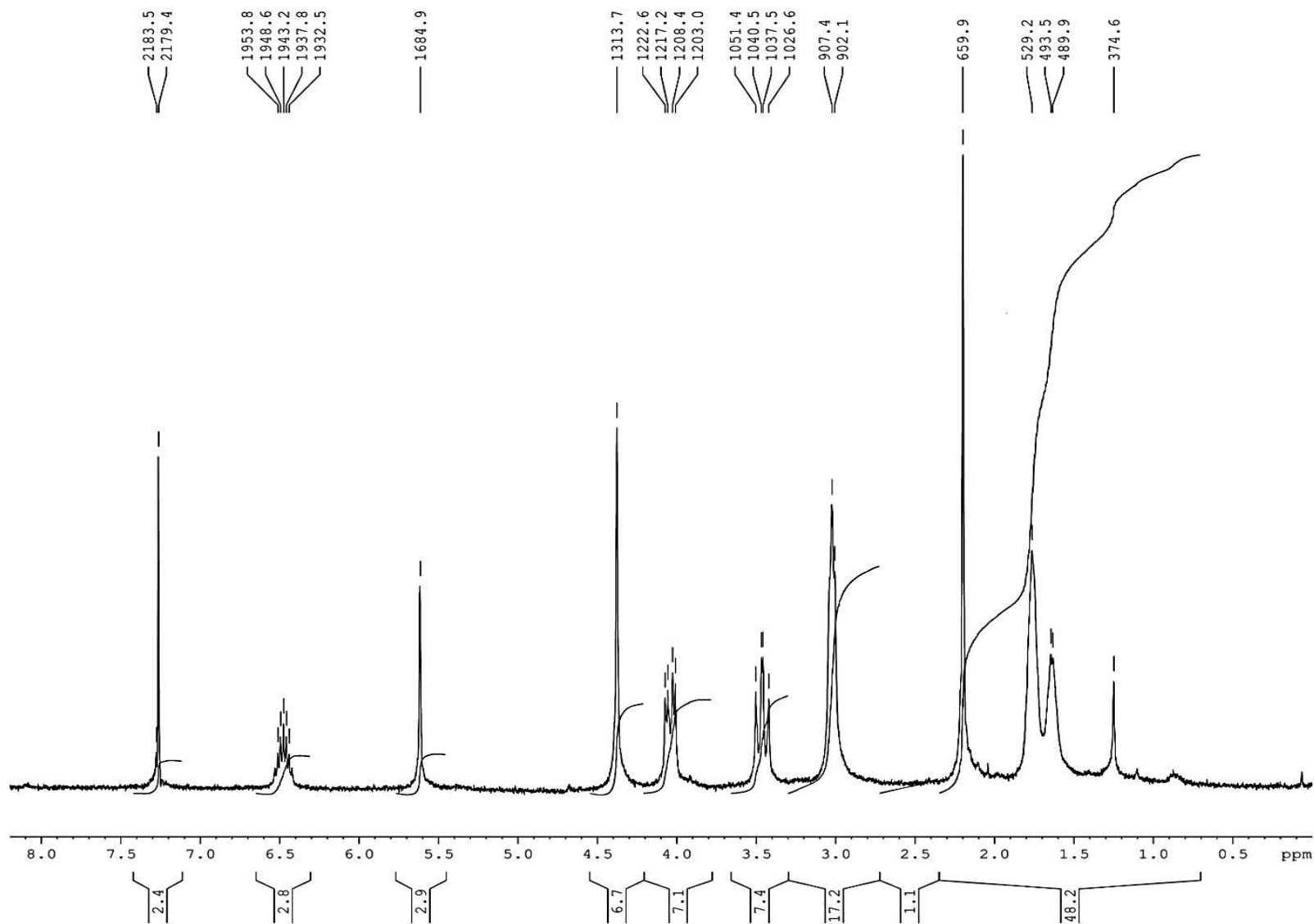


Рисунок 3.12. ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр 2-[6-метил-3-(1-оксотиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (**30**),  $\text{DMSO-}d_6$ , (75,5 МГц).

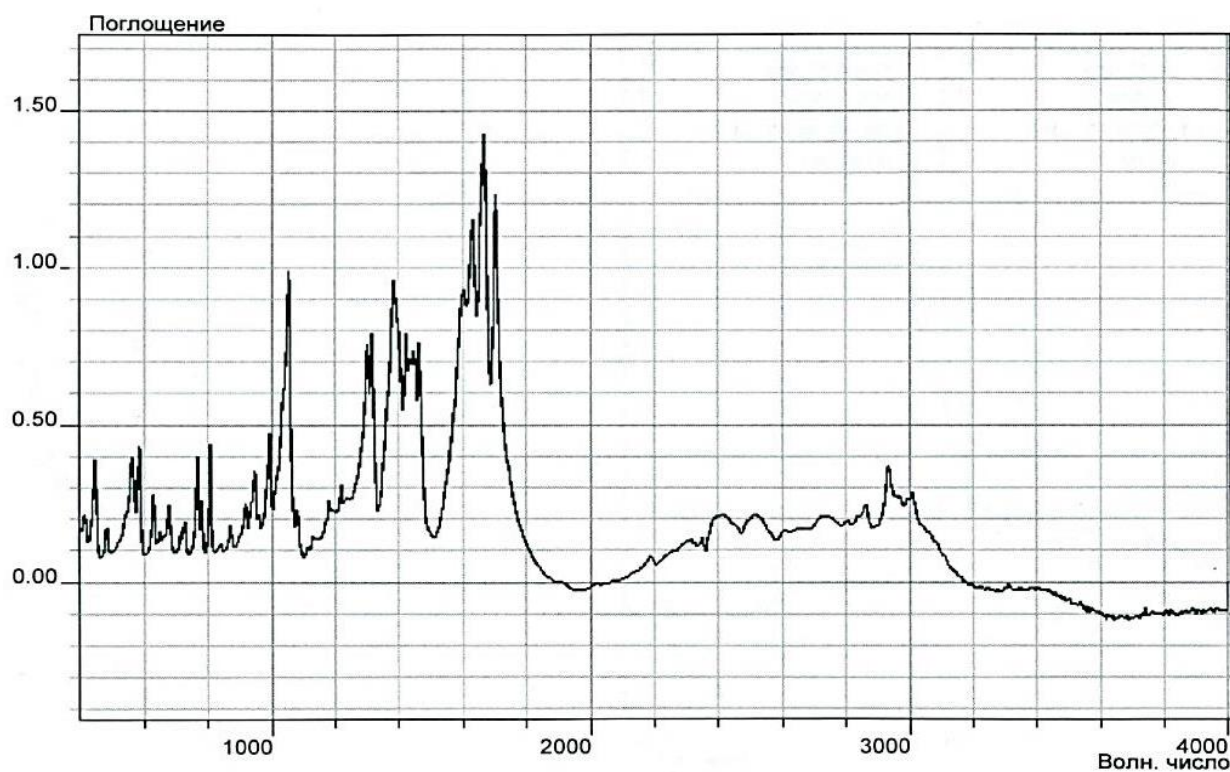
Индивидуальность соединений **31-35** подтверждена ТСХ и по т.пл. Строение солей 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты установлено спектрами ЯМР  $^1\text{H}$  (табл. 3.13) и ИК (табл. 3.14).

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 2Н, 1,74-1,78 и 3,01-3,04 м.д. интенсивностью 4Н каждый (рис. 3.13). 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.



**Рисунок 3.13.** ЯМР  $^1\text{H}$  спектр пиперидиниевой соли 2-[6-метил-3-(1-оксотетран-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (**32**),  $\text{CDCl}_3$ , (300 МГц).

В ИК-спектрах солей **31-35** фиксируются интенсивные расщепленные полосы в интервале  $1707-1702\text{ см}^{-1}$ , 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  $1302-1105\text{ см}^{-1}$ , отвечающие валентным колебаниям  $\text{C}-\text{N}$  связей (табл. 3.14). Полоса поглощения симметричных валентных колебаний связей иона  $\text{CO}_2^-$  иона проявляется в области  $1389-1378\text{ см}^{-1}$ . Наличие оксотиетанового цикла подтверждается максимумом поглощения (валентных колебаний связей  $\text{S}=\text{O}$ ) в области  $1057-1042\text{ см}^{-1}$ . Высокочастотная область данных спектров характеризуется широкими аммонийными полосами валентных колебаний связей групп  $\text{NH}_3^+$  (соединение **33**) в интервале  $2917-2804\text{ см}^{-1}$  или  $\text{NH}_2^+$  (соединения **31-32**) в интервале  $2989-2887\text{ см}^{-1}$ . ИК-спектр пиперидиниевой соли **32** представлен на рис. 3.14.



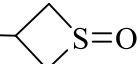
**Рисунок 2.14.** ИК-спектр пиперидиниевой соли 2-[6-метил-3- (1-оксотиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (**32**).



**Таблица 3.12.** Данные спектра ЯМР  $^{13}\text{C}$  2-[3-(1-оксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (**30**),  $\text{DMSO-}d_6$ , (75,5 МГц).

Соединение	6-CH <sub>3</sub>	C <sup>3'</sup> <sub>тетан</sub>	C <sup>2'</sup> <sub>тетан</sub> C <sup>4'</sup> <sub>тетан</sub>	C <sup>5</sup>	C <sup>2</sup>	C <sup>6</sup>	C <sup>4</sup>	Химические сдвиги других атомов углерода
<b>30</b>	18,97	43,47	54,29	100,36	151,17	153,38	160,78	45,78 (1-CH <sub>2</sub> COOH), 169,40 (1-CH <sub>2</sub> COOH)

**Таблица 3.13.** Данные ЯМР  $^1\text{H}$  спектров 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (**30**) и её пиперидиниевой соли (**32**), (300 МГц).

Соеди- нение	Химические сдвиги, $\delta$ , м.д., J Гц							Растворитель
	$N(1)$ - $\text{CH}_2\text{COO}$ с, 2H	$N(3)$ - 			6- $\text{CH}_3$ с, 3H	$\text{C}^5\text{H}$ с, 1H	Другие сигналы	
		$\text{S}(\text{CH})_2$ м, 2H	$\text{S}(\text{CH})_2$ м, 2H	$N(3)$ -CH м, 1H				
<b>30</b>	4,55	3,34-3,42 <i>(цис)</i>	3,88-3,95 <i>(цис)</i>	6,23-6,30 <i>(цис)</i>	2,17	5,73	$\text{COOH}$ в обмене	DMSO- $d_6$
<b>32</b>	4,38	3,42-3,50 <i>(цис)</i>	4,01-4,08 <i>(цис)</i>	6,44-6,51 <i>(цис)</i>	2,20	5,62	1,62-1,66 м (2H, $\text{CH}_2$ ) 1,74-1,78 м (4H, $\text{CH}_2$ ) 3,01-3,04 м [4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ]	$\text{CDCl}_3$

**Таблица 3.14.** Данные ИК-спектров солей 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (**31-35**).

Соединение	Валентные колебания, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$				
	$\nu_s \text{C(=O)}_2^-$	$\text{C}^2=\text{O},$ $\text{C}^4=\text{O},$ $\text{C}=\text{C}$ $\nu_{\text{as}} \text{C(=O)}_2^-$	C-N	S=O	Другие валентные колебания
<b>31</b>	1378	1707	1105	1042	2989-2892 ( $\text{NH}_2^+$ )
<b>32</b>	1383	1703, 1665, 1630	1314	1054	2984-2887 ( $\text{NH}_2^+$ )
<b>33</b>	1379	1702, 1602	1152	1071	3349 (OH) 2917-2804 ( $\text{NH}_3^+$ )
<b>34</b>	1389	1703, 1692	1305	1056	-
<b>35</b>	1388	1702, 1690	1302	1057	-

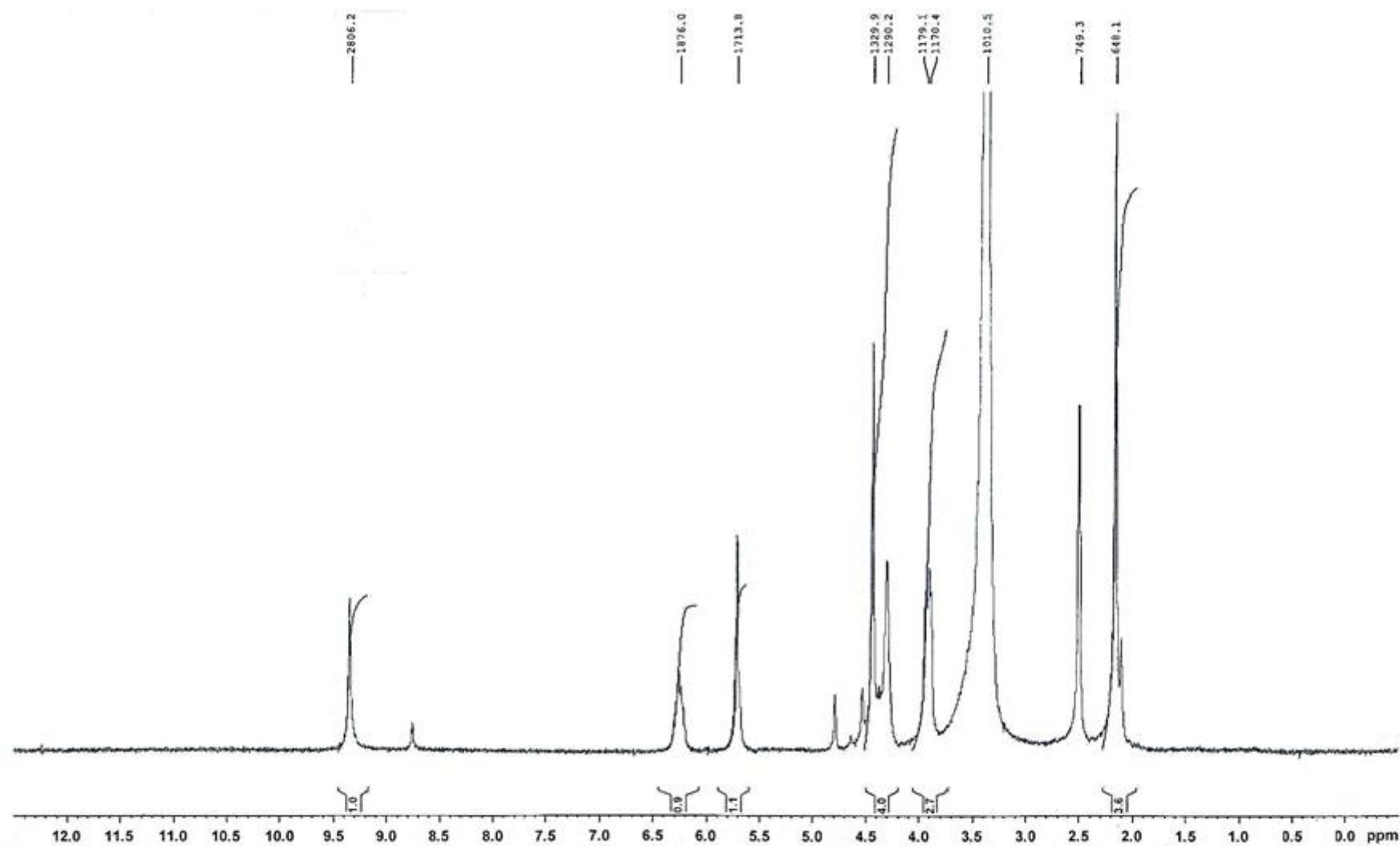
### 3.3.2. Синтез гидразида и илиденгидразидов

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

Нами исследован гидразинолиз этилового эфира 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (**5**) и разработана методика синтеза гидразида 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°C (схема 3.9). Целевой продукт гидразинолиза, выпадающий в ходе реакции, выделен с выходом 62%.

Синтезированный гидразид **36** – белый кристаллический порошок, с характерной т.пл., хорошо растворимый в органических растворителях при нагревании, не растворимый в воде.

ЯМР  $^1\text{H}$  спектр соединения **36** характеризуется наличием двойного набора резонансных сигналов групп  $\text{CH}_2\text{CO}$ ,  $\text{NH}$  и  $\text{NH}_2$  ацетогидразидного остатка, 6-метилурацилового фрагмента и одного набора сигналов оксотетранового цикла (рис. 3.15). Данный факт свидетельствует о проявлении характерной для гидразидов конформационной *E,Z*-изомерии относительно гидразидной связи и существование данного тетраноксида в форме одного из диастереоизомеров. Анализ спектра показал, что наиболее интенсивные сигналы принадлежат стерически более устойчивому *Z*-конформеру, доля которого в смеси составляет 93%. Надежными критериями установления конформационных изомеров гидразидов служат отнесения сигналов протонов остатка уксусной кислоты и гидразина. Так, химические сдвиги протонов групп  $\text{CH}_2\text{CO}$  и  $\text{NH}_2$  регистрируются в более сильном поле при 4,43 м.д. и 4,30 м.д. соответственно, а сигнал протона группы  $\text{NH}$  в слабopольной области при 9,36 м.д. по сравнению с аналогичными сигналами *E*-изомера. Сигналы протонов оксотетранового цикла регистрируются в виде мультиплетов: в интервалах 3,34-3,38 м.д. и 3,89-3,95 м.д. двух групп  $\text{S}(\text{CH})_2$  и в интервале 6,20-6,28 м.д., группы  $\text{NCH}$ , значения химических сдвигов данных сигналов соответствуют *цис*-изомеру.



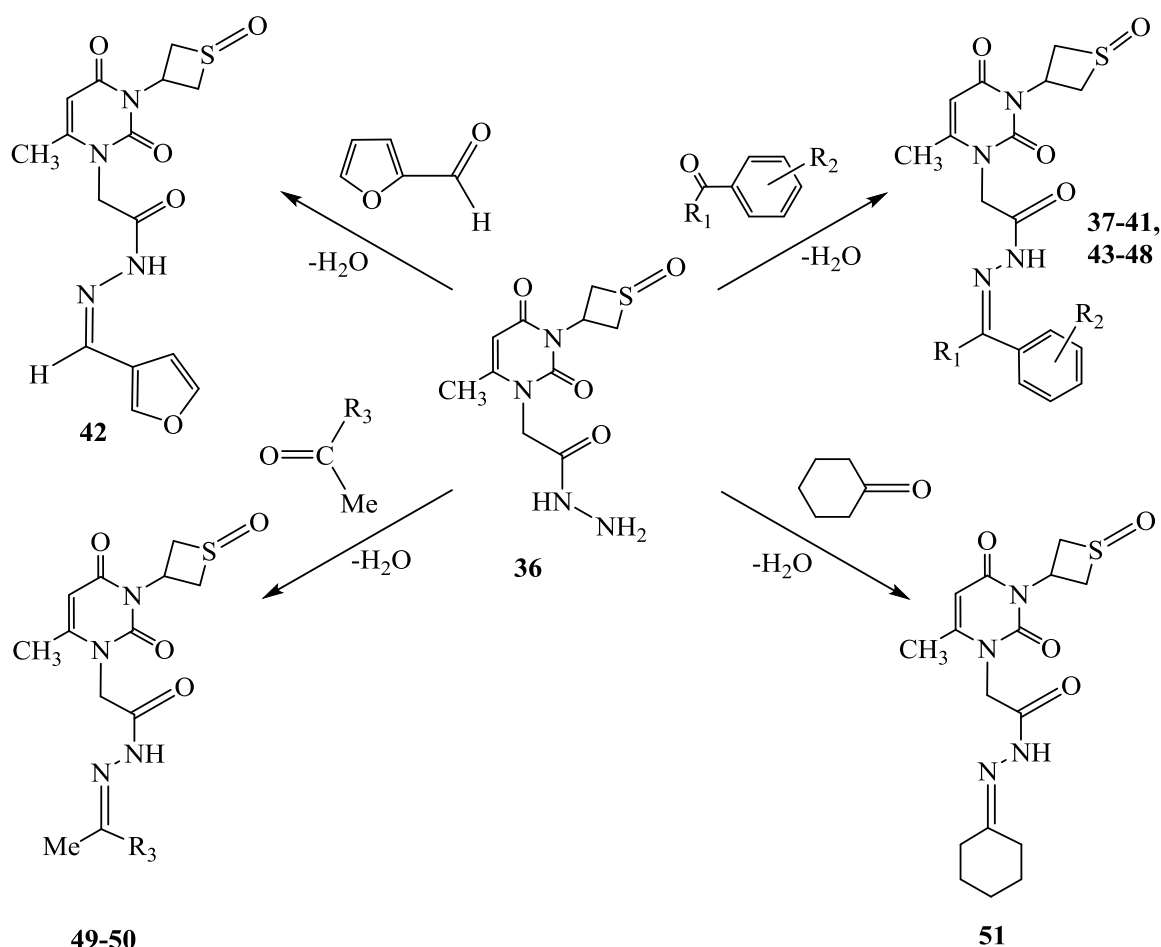
**Рисунок 3.15.** ЯМР  $^1\text{H}$  спектр гидразида 2-[6-метил-3-(1-оксотетран-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (**36**),  $\text{DMSO-}d_6$ , (300 МГц).

ИК-спектр гидразида **36** содержит полосы поглощения, характерные для сульфоксидной группы тиетанового цикла S=O при  $1052\text{ см}^{-1}$ , полосы поглощения при  $1706$ ,  $1663$ ,  $1616\text{ см}^{-1}$ , обусловленными валентными колебаниями связей урацилового цикла, а также максимумы поглощения при  $3322$  и  $3224\text{ см}^{-1}$ , принадлежащие валентным колебаниям связей N-H группы NH-NH<sub>2</sub> (табл.2.17).

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

Производные 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты, содержащие тиетаноксидный цикл синтезированы взаимодействием гидразида **36** с арил-альдегидами (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 (схема 3.10).

Схема 3.10



R<sup>1</sup> = H (**37-41**); R<sup>2</sup> = H (**37**); 4-N(Me)<sub>2</sub> (**38**); 5-Br, 2-OH (**39**); 2-OH (**40**); OCH<sub>3</sub> (**41**).

R<sup>1</sup> = Me (**43-48**); R<sup>2</sup> = H (**43**); 4-Cl (**44**); 4-Br (**45**); 4-NH<sub>2</sub> (**46**); 4-NO<sub>2</sub> (**47**); 4-OH (**48**).

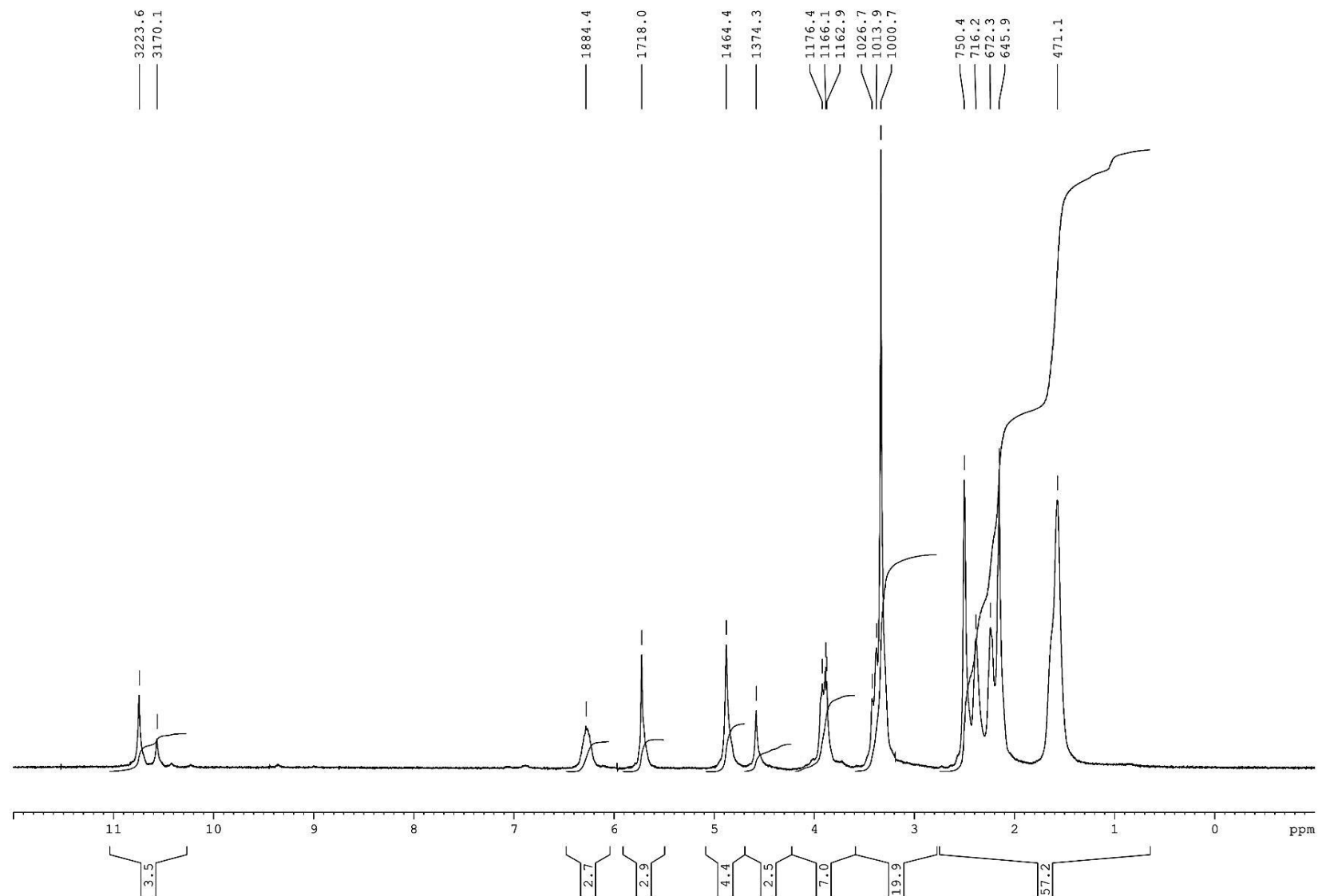
R<sup>3</sup> = Me (**49**); Et (**50**).

Полученные илиденгидразиды представляют собой белые или белые с кремовым оттенком кристаллические вещества растворимые в ДМФА, ДМСО, при нагревании – в низших спиртах.

Индивидуальность соединений доказана хроматографически и по т.пл., строение - данными ЯМР  $^1\text{H}$  (табл. 3.15),  $^{13}\text{C}$  (табл. 3.16.), ИК-спектроскопии (табл. 3.17).

Как уже было отмечено ранее (см. стр. 71) илиденгидразиды могут существовать в виде нескольких стереоизомеров. В спектрах оксотиетансодержащих 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 (рис.3.7), показал, что в DMSO- $d_6$  преобладающим является *E*-конформер.

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  циклогексилиденгидразида 2-[6-метил-3-(1-оксотиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (**51**) (рис. 3.16). 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. В спектре также проявляются сигналы метиленовых протонов фрагмента циклогексанона в виде мультиплета с центром при 1,57 м.д. интенсивностью 6Н и двух уширенных синглетов при 2,24 м.д. и 2,39 интенсивностью 2Н каждый. Сигналы протонов метильной группы в положении 6 и протона в положении 5 урацилового фрагмента обнаруживаются в виде двух синглетов при 2,15 м.д. и 5,71 м.д. соответственно. Химические сдвиги протонов оксотиетанового цикла по значениям соответствуют *цис*-изомеру и регистрируются в виде мультиплетов в интервалах: 3,38-3,42 м.д.  $[\text{S}(\text{CH})_2]$  и 3,88-3,92  $[\text{S}(\text{CH})_2]$ , 6,25-6,31 м.д.  $[\text{N}(3)\text{-CH}]$ .



**Рисунок 3.16.** ЯМР  $^1\text{H}$  спектр циклогексилиденгидрида 2-[6-метил-3-(1-оксотиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (**51**),  $\text{DMSO}-d_6$ , (300 МГц).

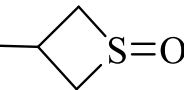
В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  илиденгидразидов **38**, **41**, **43**, **49**, записанных в  $\text{DMSO}-d_6$ , наблюдаются аналогичные смещения сигналов протонов илиденгидразидных фрагментов и один набор сигналов оксотиетанового цикла, находящегося в *цис*-конфигурации (табл.3.15). Однако, в спектре соединения **38**, содержащем *n*-диметилбензальдегидный остаток сигнал *Z*-изомера NH группы регистрируется в более слабом поле по сравнению с сигналом *E*-изомера. Соотношение изомеров вычислено по интегральным интенсивностям протонов  $\text{CH}_2\text{CO}$  и NH ацетогидразидного остатка (табл. 3.15).

Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений **38**, **49** в  $\text{DMSO}-d_6$  подтверждают образование илиденгидразидов 2-[3-(1-оксотиетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (табл. 3.16). В спектре соединения **38** наблюдаются сигналы атомов углерода остатка диметиламинобензальдегида при 111,82 м.д. ( $2\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 121,16 м.д. ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 128,36 м.д. ( $2\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 154,32 м.д. ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ) и при 40,36 м.д. [ $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ] и 145,43 м.д. ( $\text{N}=\text{CH}$ ). 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. ( $\text{N}=\text{C}$ ). Спектры соединений **38**, **49** также подтверждают сохранение оксотиетанового цикла. Сигналы атомов углерода  $\text{C}^{2'}$ ,  $\text{C}^{4'}$  фиксируются при 54,47 м.д. (соединение **38**) и 54,29 м.д. (соединение **49**), а сигналы атома углерода  $\text{C}^{3'}$  - 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  $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}=\text{N}$ , в интервале  $1717\text{--}1604\text{ см}^{-1}$  (табл. 3.17). В высокочастотной области  $3325\text{--}3020\text{ см}^{-1}$  в спектрах данных соединений имеются по две полосы поглощения разной интенсивности, обусловленные валентными колебаниями связей  $\text{N-H}$ , что позволяет сделать вывод о существовании илиденгидразидов в твердой фазе в виде двух амидных конформеров [51]. Полоса поглощений валентных колебаний связей  $\text{S}=\text{O}$  при  $1034\text{--}1061\text{ см}^{-1}$  подтверждает сохранение оксотиетанового цикла.



**Таблица 3.15.** Данные ЯМР  $^1\text{H}$  спектров гидразида 2-[3-(1-оксотиетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (**36**) и илиденгидразидов (**38**, **41**, **43**, **49**, **51**),  $\text{DMSO-}d_6$ , (300 МГц).

Соеди- нение	Химические сдвиги, $\delta$ , м.д., J Гц								Другие сигналы	Изомер, %	
	N(1)- CH <sub>2</sub> CO с, 2H	N(3)  S=O			6-CH <sub>3</sub> с, 3H	C <sup>5</sup> H с, 1H	NH уш с, 1H	CH <sub>3</sub> CN, с, 3H			CHC=N, с, 1H
		S(CH) <sub>2</sub> м, 2H	S(CH) <sub>2</sub> м, 2H	N(3)- CH м, 1H							
1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
36	4,43 (Z) 4,79 (E)	3,34- 3,38 (цис)	3,89- 3,95 (цис)	6,20- 6,28 (цис)	2,10 (E) 2,16 (Z)	5,69 (E) 5,71 (Z)	8,77 (E) 9,35 (Z)	-	-	4,30 (Z), 4,53 (E) уш. с (2H, NH <sub>2</sub> )	Z, 93
38	4,56(Z) 4,99(E)	3,38- 3,43 (цис)	3,89- 3,94 (цис)	6,26- 6,32 (цис)	2,18	5,74	11,47 (E) 11,54 (Z)	-	7,90 (E) 8,05 (Z)	2,96 с [6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] 6,74 д (2H аром, 8,3) 7,51 д (2H аром, 8,6)	E'E, 83

1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
<b>41</b>	4,57 (Z) 5,01 (E)	3,37- 3,43 ( <i>υ</i> ис)	3,89- 3,95 ( <i>υ</i> ис)	6,27- 6,32 ( <i>υ</i> ис)	2,18 (E) 2,21 (Z)	5,74	11,64 (Z) 11,66 (E)	-	7,98 (E) 8,15 (Z)	3,80 с (3H, 4 <sub>аром</sub> - OCH <sub>3</sub> ), 7,01 д (2H <sub>аром</sub> , 8,6) 7,66 д (2H <sub>аром</sub> , 8,6)	<i>E'E</i> , 74
<b>43</b>	4,73 (Z) 5,08 (E)	3,38- 3,43 ( <i>υ</i> ис)	3,90- 3,95 ( <i>υ</i> ис)	6,26- 6,34 ( <i>υ</i> ис)	2,19	5,75	10,80 (Z) 11,03 (E)	2,28 (E) 2,31 (Z)	-	7,42 м (3H <sub>аром</sub> ) 7,83 м (2H <sub>аром</sub> )	<i>E'E</i> , 89
<b>49</b>	4,79 (Z) 4,86 (E)	3,38- 3,45 ( <i>υ</i> ис)	3,88- 3,95 ( <i>υ</i> ис)	6,22- 6,30 ( <i>υ</i> ис)	2,10	5,69	10,40 (Z) 10,57 (E)	1,88 (E) 1,90 (Z)	-	1,92 (Z), 1,94 (E) (3H, CH <sub>3</sub> )	<i>E'E</i> , 77
<b>51</b>	4,58 (Z) 4,88 (E)	3,38- 3,42 ( <i>υ</i> ис)	3,88- 3,92 ( <i>υ</i> ис)	6,25- 6,31 ( <i>υ</i> ис)	2,15	5,73	10,57 (Z) 10,75 (E)	-	-	1,57 м (6H, 3CH <sub>2</sub> ) 2,24 уш. с. (2H, CH <sub>2</sub> ) 2,39 уш. с. (2H, CH <sub>2</sub> )	<i>E'E</i> , 71

**Таблица 3.16.** Данные спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$  производных 2-[3-оксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (**38**, **49**), DMSO- $d_6$ , (75,5 МГц).

Соединение	6-CH <sub>3</sub>	C <sup>2'</sup> <sub>тетан</sub> C <sup>4'</sup> <sub>тетан</sub>	C <sup>3'</sup> <sub>тетан</sub>	C <sup>5</sup>	C <sup>2</sup>	C <sup>4</sup>	C <sup>6</sup>	Химические сдвиги других атомов углерода
<b>38</b>	19,25	54,47 (цис)	43,44 (цис)	100,24	151,36	151,58	161,01	40,36 [N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ], 45,89 ( <u>C</u> H <sub>2</sub> -C=O), 111,82 (2CH <sub>аром</sub> ), 121,16 (C <sub>аром</sub> ), 128,36 (2CH <sub>аром</sub> ), 145,43 (N= <u>C</u> H), 154,32 (C <sub>аром</sub> ), 167,65 (CH <sub>2</sub> - <u>C</u> =O)
<b>49</b>	19,15	54,29 (цис)	43,35 (цис)	100,03	151,18	154,06	160,80	17,04 (N=C- <u>C</u> H <sub>3</sub> ), 25,03 (N=C- <u>C</u> H <sub>3</sub> ), 45,96 ( <u>C</u> H <sub>2</sub> -C=O), 152,12 (N= <u>C</u> -CH <sub>3</sub> ), 168,14 (CH <sub>2</sub> - <u>C</u> =O)

**Таблица 3.17.** Данные ИК-спектров гидразида 2-[3-(1-оксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (**36**) и его производных (**37, 38, 41-46, 50, 51**).

Соединение	Валентные колебания, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$				
	$\text{C}^2=\text{O}$ , $\text{C}^4=\text{O}$ , $\text{C}=\text{O}$ , $\text{C}=\text{N}$ , $\nu\text{C}=\text{C}$	$\delta\text{N-H}$ , $\text{C-N}$ , $\delta\text{C-H}$ ,	NH	S=O	Другие валентные колебания
<b>36</b>	1706, 1663, 1616	1575, 1448, 1394, 1373	3322, 3224	1052	-
<b>37</b>	1717, 1655, 1622	1479, 1442, 1374	3200*	1034	-
<b>38</b>	1713, 1655, 1604	1477, 1417, 1394	3199, 3087*	1058	-
<b>41</b>	1713, 1655, 1608	1481, 1423, 1387	3182, 3069*	1055	1251 (C=O)
<b>42</b>	1710, 1655, 1624	1468, 1420, 1375	3196, 3102*	1058	-
<b>43</b>	1716, 1657, 1627	1460, 1427, 1395	3197, 3081*	1061	-
<b>44</b>	1701, 1649, 1621	1475, 1437, 1392	3320, 3214	1052	-
<b>45</b>	1702, 1656, 1615	1464, 1438, 1392	3325, 3211	1053	-
<b>46</b>	1709, 1655, 1614	1466, 1447, 1397	3324, 3215	1052	-
<b>50</b>	1716, 1656	1473, 1449, 1396	3195, 3067	1061	-
<b>51</b>	1715, 1655, 1626	1456, 1436	3198, 3074	1044	-

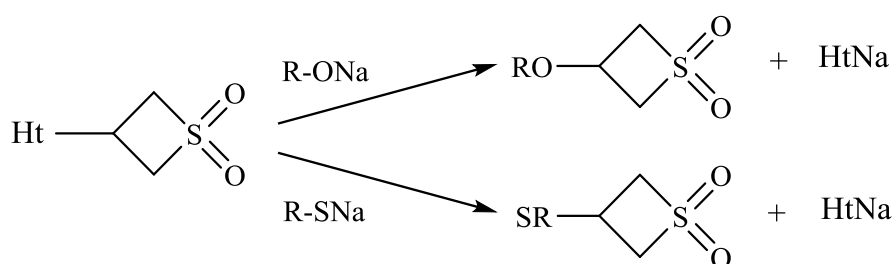
Примечание: - \* в области 3098-3020  $\text{см}^{-1}$  полоса поглощения валентных колебаний связи N-H перекрывается полосой поглощения валентных колебаний ароматических связей C-H.

### 3.4. Синтез и свойства производных

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

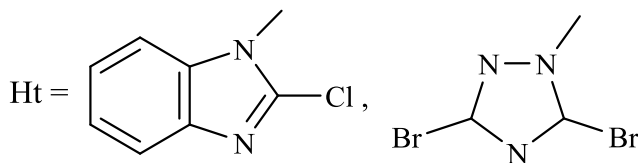
Известно, что увеличение степени окисления атома серы до +6 сопровождается повышением электрофильных свойств тиетанового цикла и может привести к уменьшению его устойчивости к действию различных реагентов. В работах авторов [19, 58] показано, что под действием алкоголятов и тиолятов щелочных металлов протекает элиминирование диоксотетанового цикла (схема 3.11).

**Схема 3.11.**



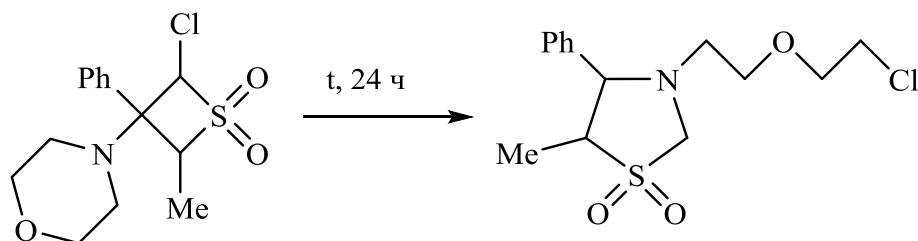
R-ONa = Me, Et, Pr, *i*-Pr, Bu, *i*-Bu, *t*-Bu, Bn, Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

R-SNa = Et, Ph



Длительное нагревание в спиртовой среде может привести к переродуцированию диоксотетанового цикла (схема 3.12.) [24].

**Схема 3.12.**



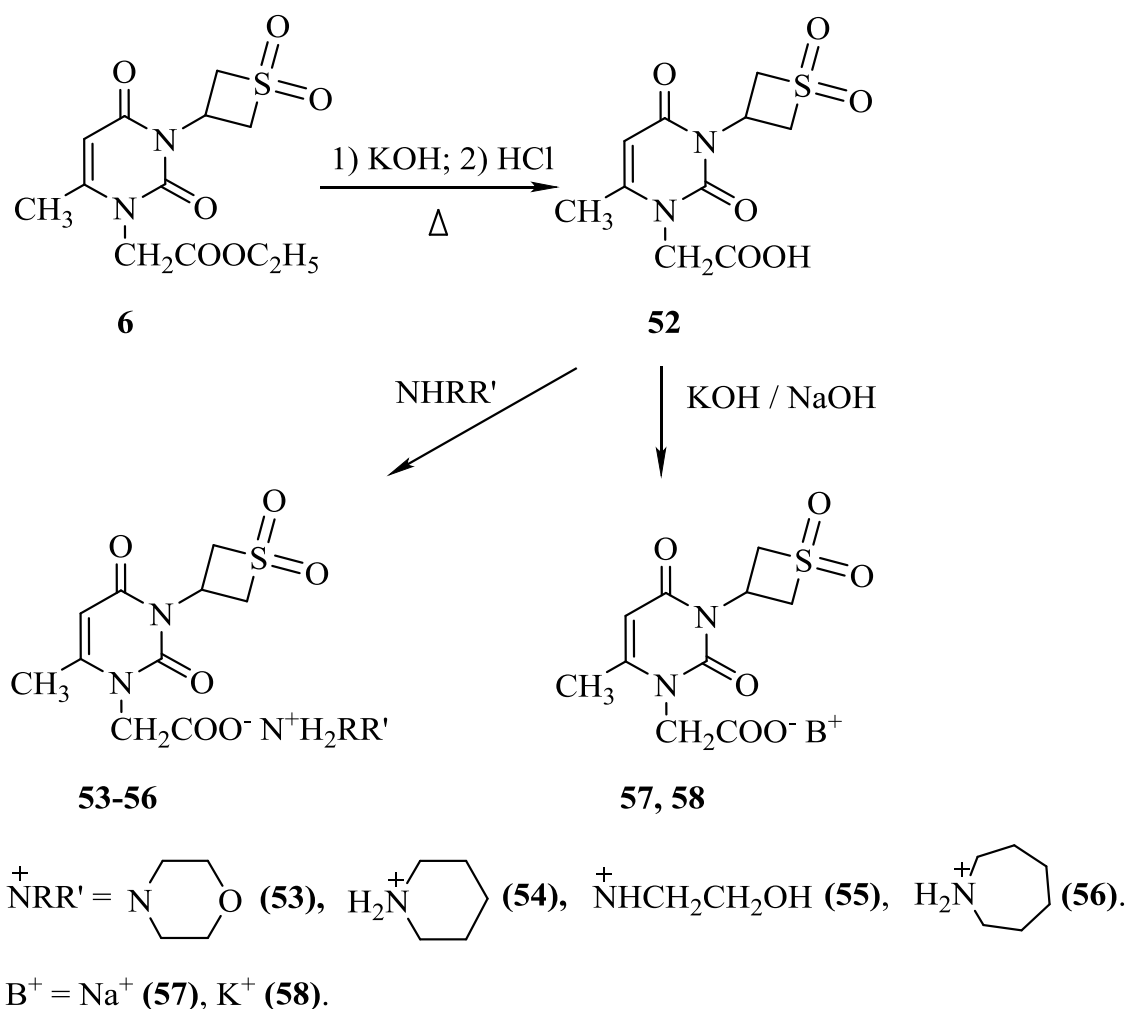
Таким образом, исследования химических свойств этилового эфира 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной интересны как в плане

получения ранее неизвестных потенциально биологически активных соединений, так и в плане определения устойчивости диоксотетанового цикла.

### 3.4.1. Синтез 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты и её солей

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 (схема 3.13). При подкислении реакционной смеси соляной кислотой была выделена кислота **52** с выходом 74%.

Схема 3.13.



Синтезированная кислота **52** - представляет собой белый кристаллический порошок, хорошо растворимый в органических растворителях и нерастворимый в воде. Индивидуальность соединения подтверждена ТСХ и по т.пл., строение – данными ЯМР-спектроскопии (табл. 3.18, 3.19).

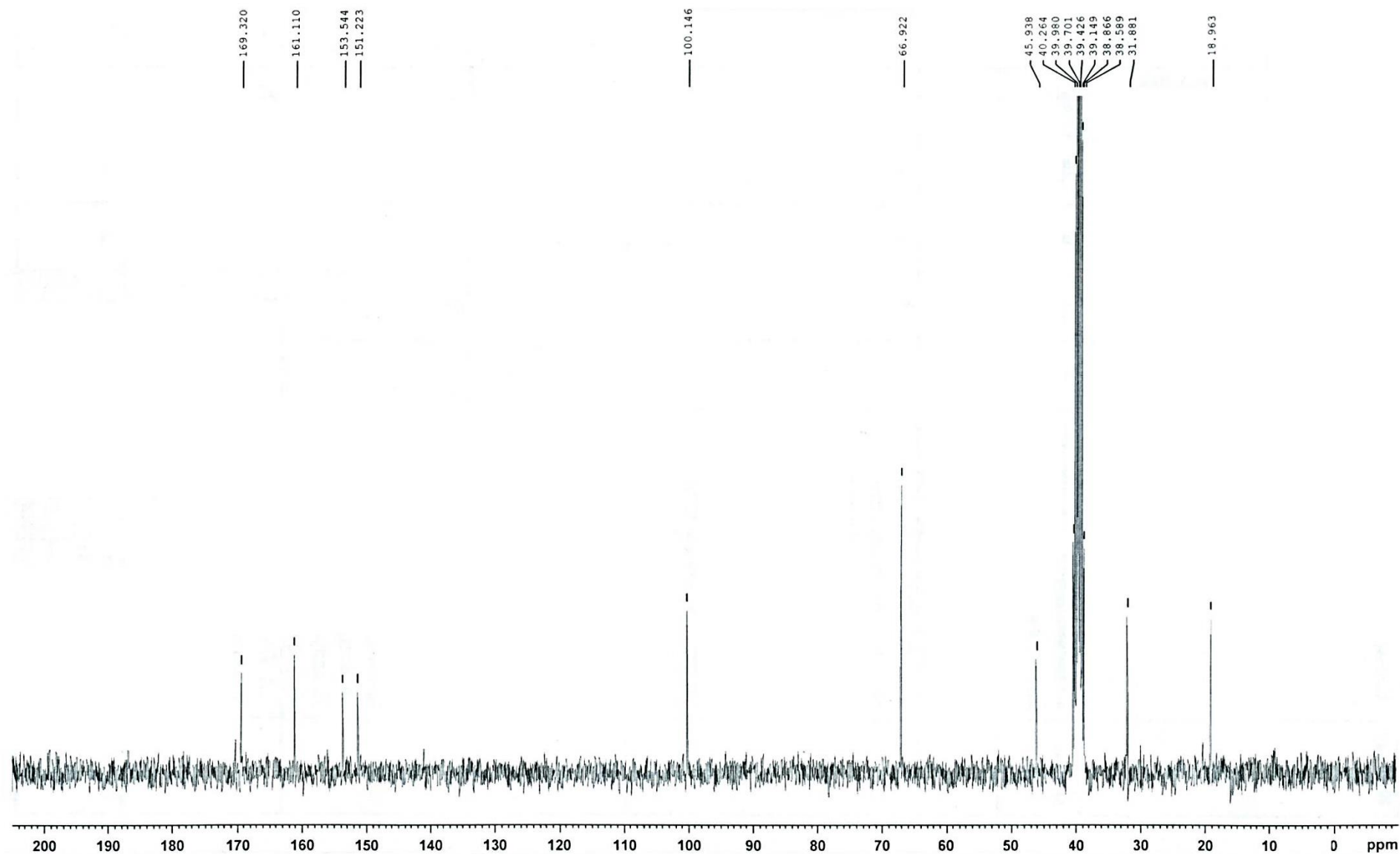
Гидролиз этилового эфира **6** до соответствующей кислоты **52** подтверждается спектром ЯМР  $^1\text{H}$ , записанном в  $\text{DMSO}-d_6$ , в котором отсутствуют сигналы протонов этокси группы и проявляется сигнал метиленовых протонов группы  $\text{CH}_2\text{CO}$  при 4,57 м.д.

Сохранение диоксотиетанового цикла подтверждается мультиплетами в интервалах 4,30-4,37 м.д. и 4,83-4,90 м.д. двух групп  $\text{S}(\text{CH})_2$  и в интервале 5,62-5,69 м.д. группы  $\text{NCH}$ . В спектре также регистрируются сигналы протонов группы  $6\text{-CH}_3$  и протона в положении 5 урацилового цикла в характерных областях (табл. 3.18).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  кислоты **52** содержит характерные сигналы атомов углерода 6-метилурацилового и диоксотиетанового циклов (рис.3.17). 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-диоксотиетан-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-диоксотиетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты **53-56** составил 77-91% (схема 3.13). В аналогичных условиях синтезированы натриевая **57** и калиевая **58** соли с использованием растворов соответствующих щелочей с выходом 74-78%.



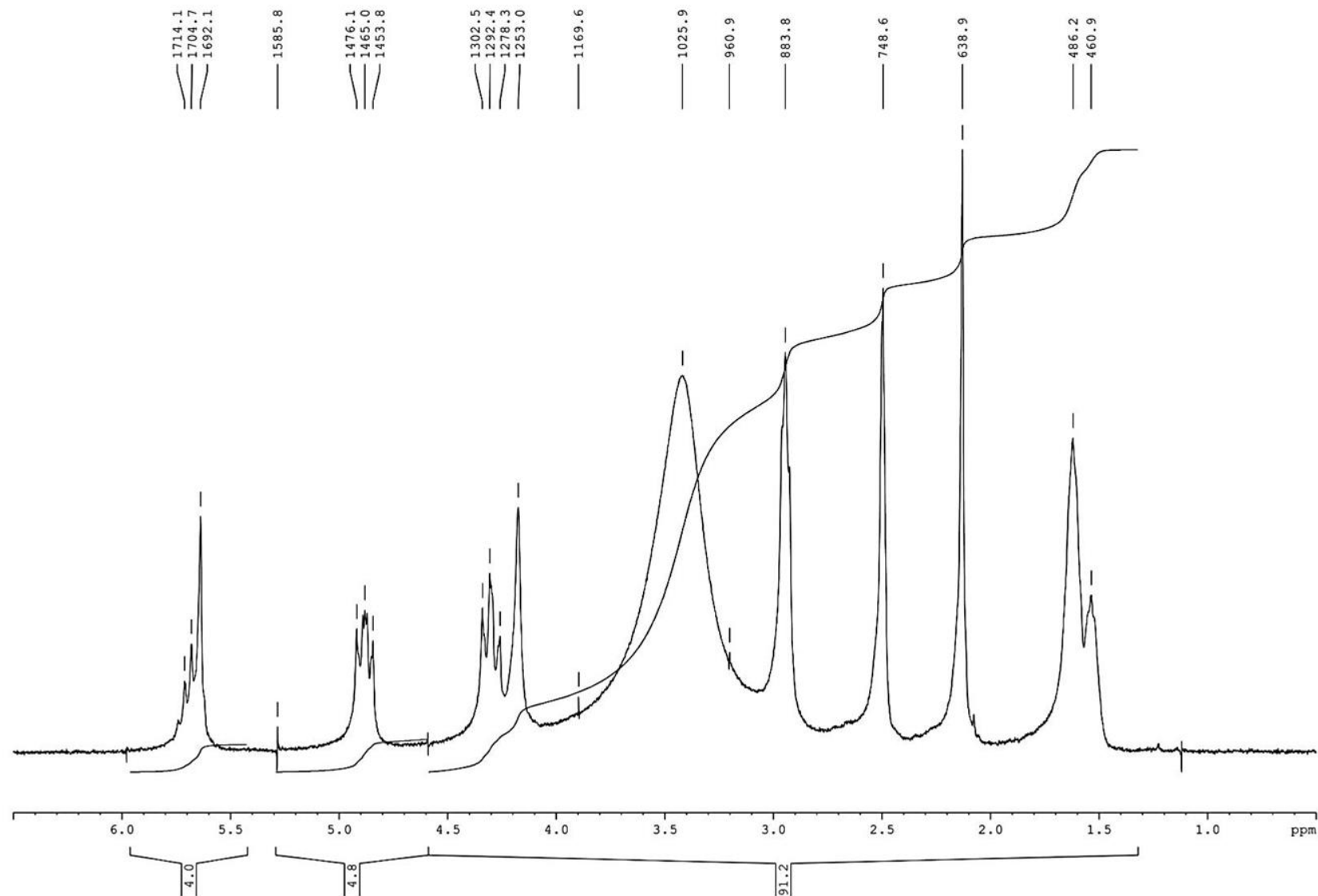
**Рисунок 3.17** Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (**52**),  $\text{DMSO}-d_6$ , (300 МГц).



Синтезированные соединения **53-58** являются кристаллическими веществами белого цвета, растворимыми в воде. Соединения **53-56** растворяются в пропанолe, при нагревании растворяются в этаноле, изопропанолe. Натриевая, калиевая соли 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (**57, 58**) не растворимы в низших спиртах.

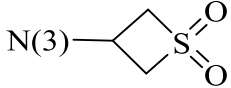
В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **53** и **54**, кроме сигналов протонов урацилового и 1,1-диоксотетанового циклов, наблюдаются сигналы протонов остатков соответствующих аминов, что подтверждает образование солей. Так, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  морфолиниевой соли 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (**53**) регистрируются сигналы протонов групп морфолина в виде двух триплетов с центрами при 2,97 м.д.  $[4\text{H}, \text{N}(\text{CH}_2)_2]$  и 3,70 м.д.  $[4\text{H}, \text{O}(\text{CH}_2)_2]$  и вицинальной КССВ 4,3 Гц. Остаток пиперидина в ЯМР  $^1\text{H}$  спектре пиперидиниевой соли 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (**54**) характеризуется наличием уширенных синглетов протонов при 1,54 м.д. интенсивностью  $2\text{H}$  ( $\text{CH}_2$ ), при 1,62 м.д. ( $2\text{CH}_2$ ) интенсивностью в  $4\text{H}$ , а также мультиплетом протонов группы  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$  в интервале 2,92-2,98 м.д., интенсивностью в  $4\text{H}$  (рис. 3.18).

ИК-спектры соединений **53-58** подтверждают образование солей 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (табл. 3.20). В ИК-спектрах солей 2-[3-(1,1-диоксотетан-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. В ИК-спектрах соединений **53-58** в области  $1708\text{-}1587\text{ см}^{-1}$  проявляются полосы поглощения высокой интенсивности с несколькими максимумами валентных колебаний связей  $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}=\text{C}$ , а в области  $1421\text{-}1470\text{ см}^{-1}$  - расщепленная полоса, обусловленная валентными колебаниями связей  $\text{C}-\text{N}$ . Сохранение диоксотетанового 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  $1314\text{-}1304\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_{as}$ ).



**Рисунок 3.18.** ЯМР  $^1\text{H}$  спектр пиперидиниевой соли 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (**54**),  $\text{DMSO-}d_6$ , (300 МГц).

**Таблица 3.18.** Данные ЯМР  $^1\text{H}$  спектров 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (**52**) и ее морфолиниевой и пиперидиниевой солей (**53-54**),  $\text{DMSO}-d_6$ , (300 МГц).

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м.д., J Гц						
	$N(1)$ - $\text{CH}_2\text{CO}$ с, 2H				6- $\text{CH}_3$ с, 3H	$\text{C}^5\text{H}$ с, 1H	Другие сигналы
		$\text{S}(\text{CH})_2$ м, 2H	$\text{S}(\text{CH})_2$ м, 2H	$N(3)$ -CH м, 1H			
<b>52</b>	4,57	4,30-4,37	4,83-4,90	5,62-5,69	2,18	5,75	$\text{COOH}$ в обмене
<b>53</b>	-	4,27-4,35 (+2H, $\text{CH}_2\text{CO}$ )	4,84-4,92	5,64-5,72 (+1H, $\text{H}^5$ )	2,14	-	2,97 д [4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ , 4,4], 3,70 д [4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ , 4,2]
<b>54</b>	4,18	4,26-4,34	4,85-4,92	5,64-5,71 (+1H, $\text{H}^5$ )	2,13	-	1,54 уш. с (2H, $\text{CH}_2$ ), 1,62 уш. с [4H, $(\text{CH}_2)_2$ ], 2,92-2,98 м [4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ]

**Таблица 3.19.** Данные спектра ЯМР  $^{13}\text{C}$  2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (**52**),  $\text{DMSO}-d_6$ , (75,5 МГц).

Соединение	6- $\text{CH}_3$	$\text{C}^{3'}$ тетан	$\text{C}^{2'}$ тетан $\text{C}^{4'}$ тетан	$\text{C}^5$	$\text{C}^2$	$\text{C}^6$	$\text{C}^4$	Химические сдвиги других атомов углерода
<b>52</b>	18,96	31,88	66,92	100,15	151,22	153,54	161,11	45,94 (1- $\underline{\text{CH}_2}\text{COOH}$ ), 169,32 (1- $\text{CH}_2$ - $\underline{\text{COOH}}$ )

**Таблица 3.20.** Данные ИК-спектров солей 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (**53-58**).

Соединение	Валентные колебания, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$					
	$\nu_s \text{COO}^-$	$\text{C}^2=\text{O}$	$\text{C}^4=\text{O}$ , $\text{C}=\text{C}$ $\nu_{\text{as}} \text{COO}^-$	$\text{C-N}$ , $\text{C-C}$ , $\delta \text{C-H}$	$\text{S}=\text{(O)}_2$	Другие валентные колебания
<b>53</b>	1378	1701	1651, 1625	1473, 1459	1312( $\nu_{\text{as}}$ ), 1130 ( $\nu_s$ )	2771-2449 ( $\text{NH}_2^+$ ), 1107 (C-O-C)
<b>54</b>	1380	1707	1661, 1625	1458, 1428	1314 ( $\nu_{\text{as}}$ ), 1132 ( $\nu_s$ )	2769-2445 ( $\text{NH}_2^+$ )
<b>55</b>	1383	1708	1661, 1650, 1618	1464, 1431	1304 ( $\nu_{\text{as}}$ ), 1137 ( $\nu_s$ )	2809-2941 ( $\text{NH}_3^+$ , C-H), 3366 (OH)
<b>56</b>	1381	1706	1661, 1624, 1587	1456, 1439	1313 ( $\nu_{\text{as}}$ ), 1141 ( $\nu_s$ )	2888-2679 ( $\text{NH}_2^+$ )
<b>57</b>	1387	1705	1647, 1606	1470, 1421	1308 ( $\nu_{\text{as}}$ ), 1140 ( $\nu_s$ )	-
<b>58</b>	1383	1707	1657, 1625	1466, 1428	1311 ( $\nu_{\text{as}}$ ), 1133 ( $\nu_s$ )	-

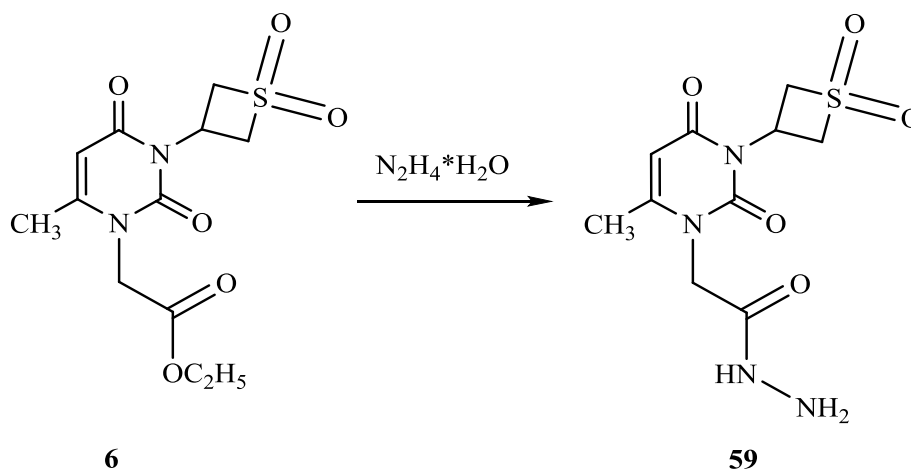
### 3.4.2. Синтез гидразида и илиденгидразидов

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

Взаимодействием этилового эфира 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (**6**) и 5-кратного избытка гидразингидрата в среде кипящего этанола получен гидразид 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (**59**) с выходом 51% (схема 3.14).

Гидразид 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты представляет собой белый кристаллический порошок, хорошо растворимый в органических растворителях и нерастворимый в воде.

Схема 3.14



Индивидуальность соединения **59** подтверждена методом ТСХ и по т.пл. Строение соединения **59** доказано методами ЯМР  $^1\text{H}$  (табл. 3.21) и ИК спектроскопии (табл. 3.23).

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 С- $\text{N}$ , что следует из удвоения резонансных сигналов остатка уксусной кислоты и гидразинного фрагмента (рис. 3.5). 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  $\text{S}(\text{CH}_2)_2$  тиетанового цикла в интервале 4,82-4,90 м.д. Сигнал протонов  $\text{NH}_2$  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.

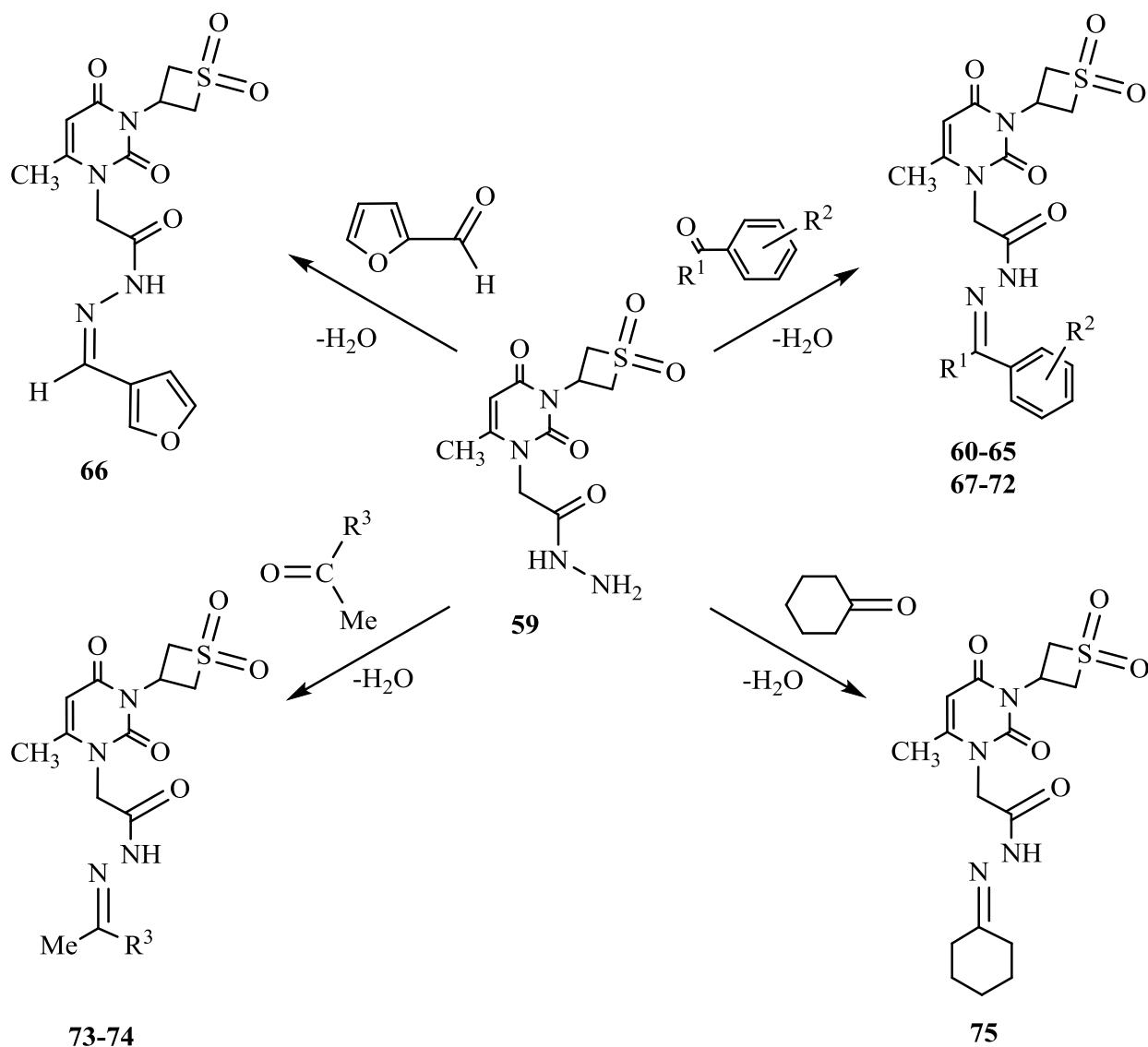
В ИК-спектре гидразида **59** наблюдаются полосы поглощения валентных колебаний в интервалах 1705-1648 и 1467-1394  $см^{-1}$ , характерные для урацилового цикла и ацетогидразидной группы [26] (табл. 3.23). Наличие тиетан-1,1-диоксидного цикла подтверждается проявлением полос поглощения при 1304 и 1144  $см^{-1}$ , характерные для ассиметричных и симметричных валентных колебаний связей фрагмента  $O=S=O$  [34]. В интервале 3326–3274  $см^{-1}$  имеются широкие полосы поглощения валентных связей NH, обусловленные наличием остатка гидразина.

В продолжение исследований реакционной способности тиетансодержащих гидразидов 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусных кислот нами получены диоксотиетансодержащие илиденгидразиды, представляющие интерес в плане поиска высокоэффективных и малотоксичных биологически активных веществ. Синтез илиденгидразидов **60-72, 75** осуществлен кипячением гидразида **59** с 1,2-кратным мольным избытком карбонильных соединений в этаноле в течение 2-5 ч (схема 3.15). Выходы целевых продуктов составили 54-94%. Соединения **73, 74** получены кипячением в этаноле с 10-кратным количеством ацетона или метилэтилкетона соответственно (выходы 58-61%) (схема 3.15).

Синтезированные соединения **67-75** представляют собой белые кристаллические вещества, нерастворимые в низших спиртах, растворимые при нагревании в диметилсульфоксиде, диоксане.

Индивидуальность полученных соединений **60-75** подтверждена методами ТСХ и по т.пл., а строение методами ЯМР- и ИК- спектроскопии (табл. 3.21-3.23).

Схема 3.15



$\text{R}^1 = \text{H}$  (**60-65**);  $\text{R}^2 = \text{H}$  (**60**); 4- $\text{N}(\text{Me})_2$  (**61**); 5-Br, 2-OH (**62**); 2-OH (**63**);  $\text{OCH}_3$  (**64**); 3- $\text{NO}_2$  (**65**).

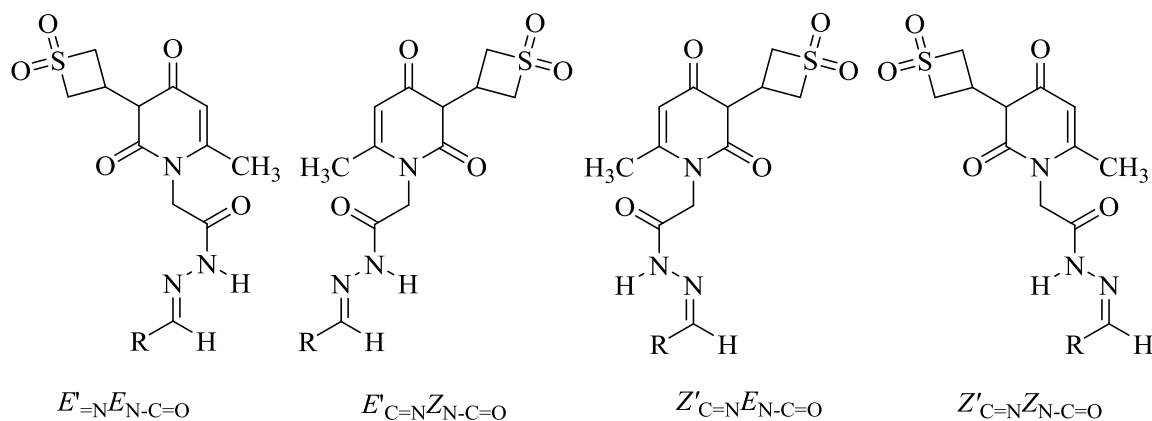
$\text{R}^1 = \text{Me}$  (**67-72**);  $\text{R}^2 = \text{H}$  (**67**); 4-Cl (**68**); 4-Br (**69**); 4- $\text{NH}_2$  (**70**); 4- $\text{NO}_2$  (**71**); 4-OH (**72**).

$\text{R}^3 = \text{Me}$  (**73**); Et (**74**).

Илиденгидразиды 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]-уксусной кислоты в отличие от титан- и оксотетансодержащих 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  $\text{DMSO}-d_6$  обнаруживается два набора резонансных сигналов, тогда как в спектрах гидразонов арилальдегидов **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** (рис. 3.21) и **68** характеризуются теми же особенностями, преобладающим является также *E*-изомер.

Далее проведён анализ спектров ЯМР  $^1\text{H}$  гидразонов арилальдегидов **60**, **61**, **64**, зарегистрированных в  $\text{DMSO}-d_6$ , 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. 3.19).



**Рисунок 3.19.** Пространственные формы илиденгидразидов 2-[6-метил-3-(1,1-диоксотетан-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



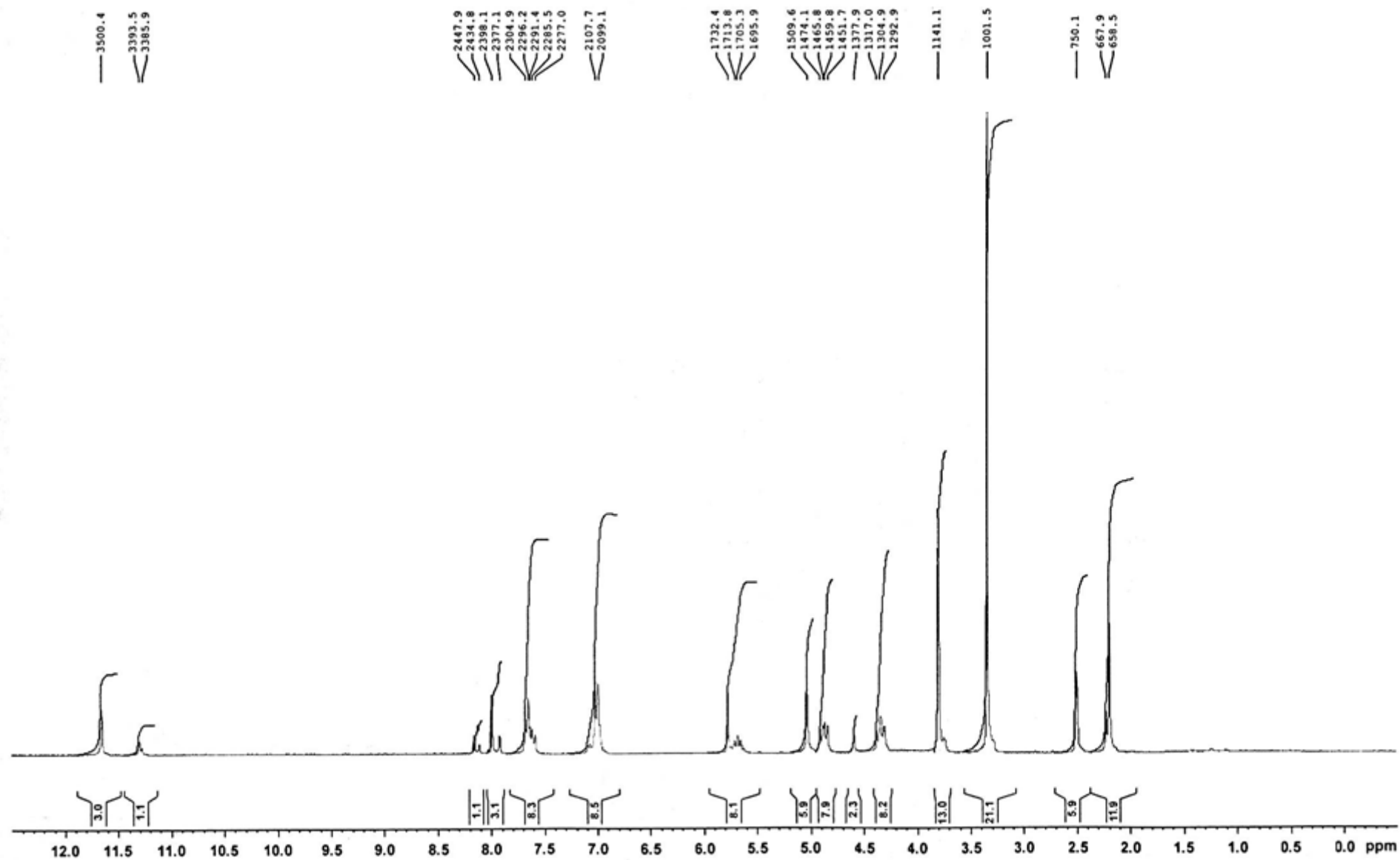
Е-конформера в связи с близкими значениями химических сдвигов образуют объединённый уширенный синглет, регистрирующиеся в интервале 11,49-11,79 м.д. (табл. 3.21). Сигналы же Z-конформеров протонов групп  $\text{CH}_2\text{CO}$  и  $\text{NH}$  проявляются в сильнополюной области, а протоны группы  $\text{HC}=\text{N}$  – в слабополюной относительно аналогичных сигналов Е-конформеров (рис. 3.20, соединение 64). Стабилизацию Z'-изомера относительно кратной связи можно объяснить образованием внутримолекулярной водородной связи между акцептором протона – диоксотетановым циклом и протоном азометиновой группы.

В спектрах илиденгидразидов **60**, **61**, **64**, **67**, **68**, **73**, **75** также регистрируются все сигналы протонов 6-метилурацилового фрагмента и диоксотетанового цикла в характерных областях (табл. 3.21).

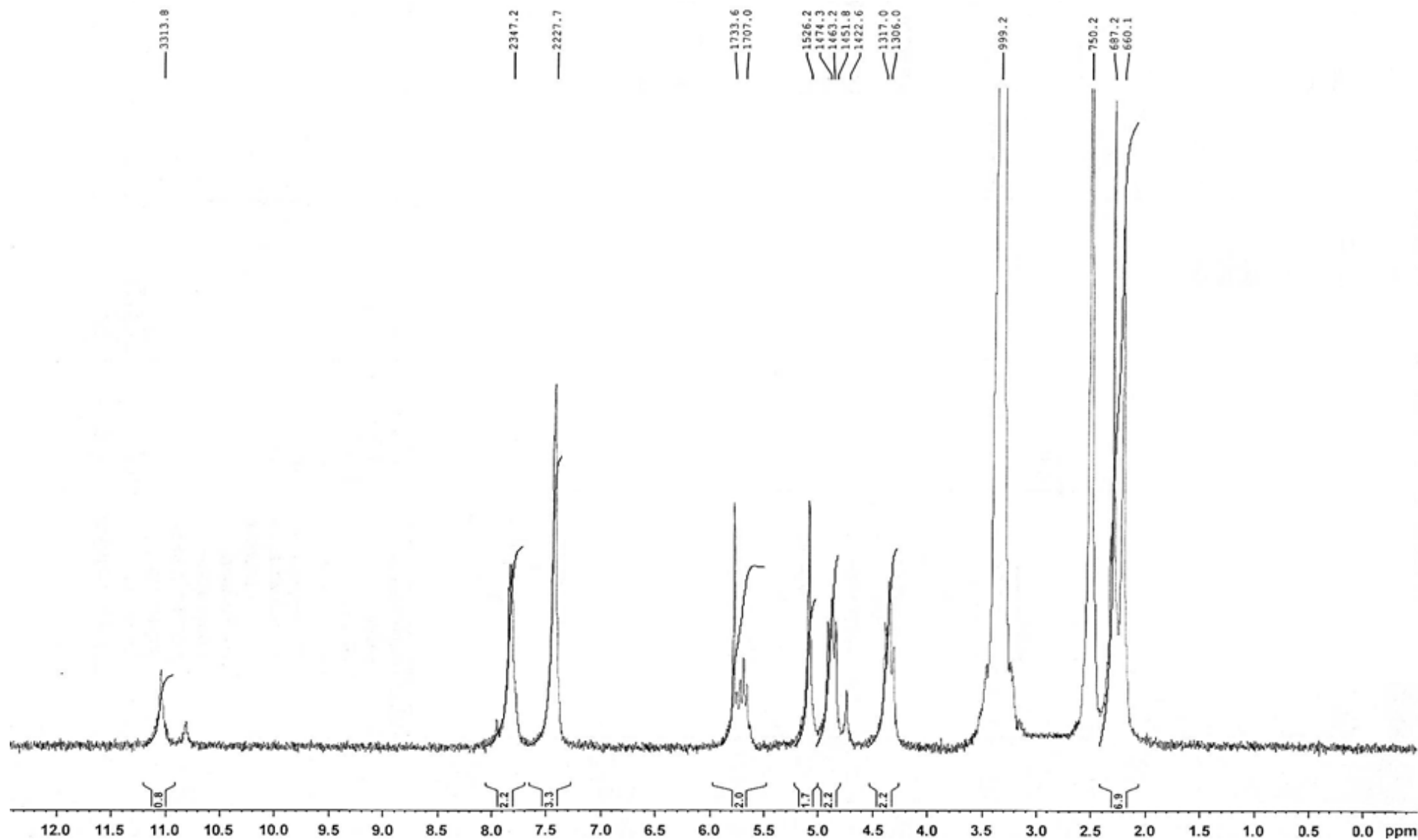
Соотношение изомеров вычислено по интегральным интенсивностям сигналов протонов  $\text{CH}_2\text{CO}$  и  $\text{HC}=\text{N}$  представлено в таблице 3.21.

Анализ спектра ЯМР  $^{13}\text{C}$  1-(4-бромфенил)этилиденгидразида 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (**69**) подтверждает образование илиденидразида и сохранение диоксотетанового цикла (рис.3.22). В спектре кроме сигналов атома углерода исходного гидразида регистрируются сигналы атомов углерода бромфенильного остатка, атома углерода азометиновой связи и метильной группы  $\text{N}=\text{C}-\underline{\text{CH}}_3$ : при 122,83 м.д. ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 128,28 м.д. ( $2\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 131,34 ( $2\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 137,08 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 148,14 ( $\text{N}=\text{C}-\text{CH}_3$ ), 13,61 ( $\text{N}=\text{C}-\underline{\text{CH}}_3$ ) (табл. 3.22).

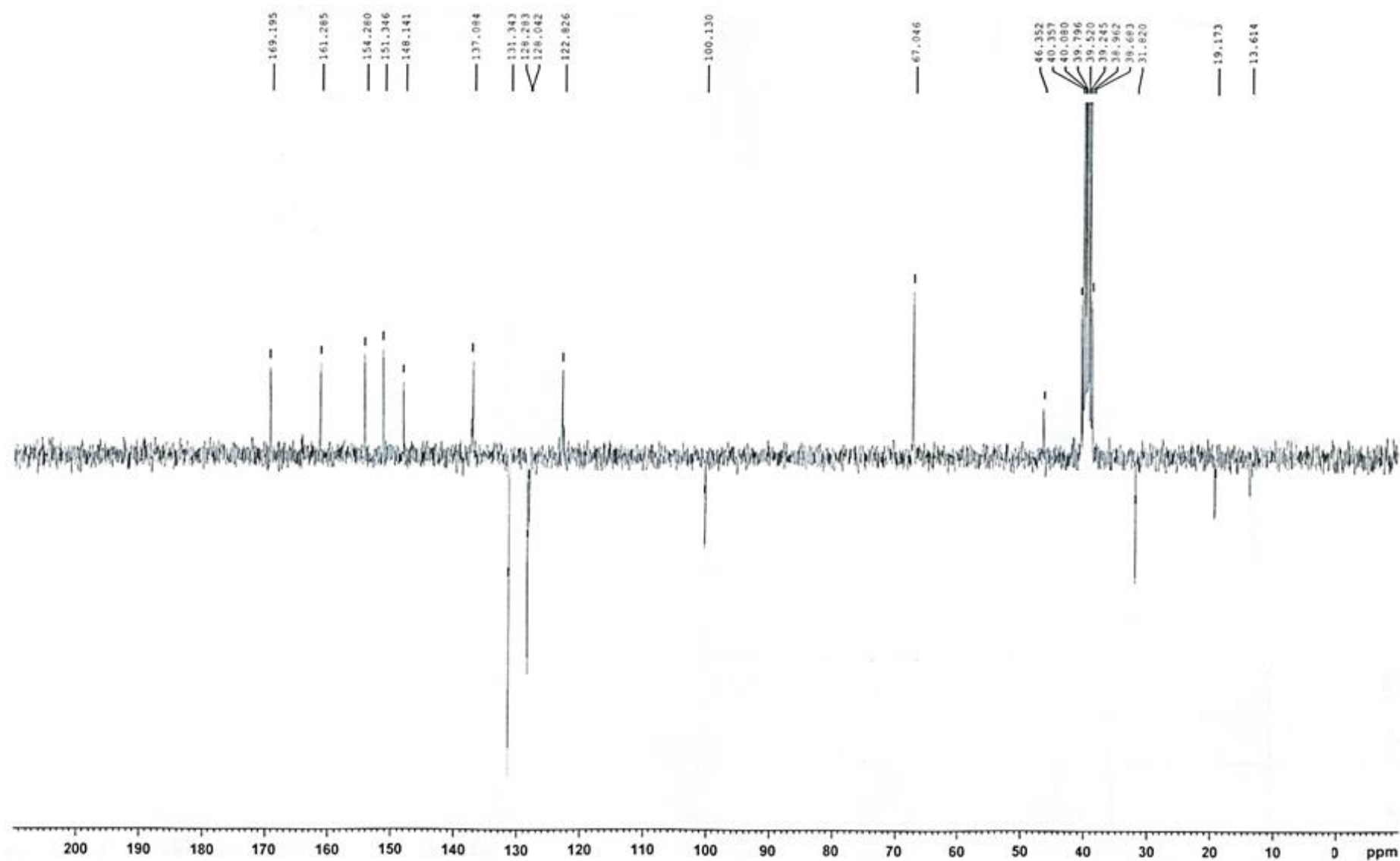
ИК-спектры илиденгидразидов 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты **60**, **63-73**, **75** содержат полосы поглощения валентных колебаний фрагмента  $\text{O}=\text{S}=\text{O}$  диоксотетанового цикла в интервалах 1151-1130  $\text{см}^{-1}$  ( $\nu_{\text{s}}$ ) и 1341-1308  $\text{см}^{-1}$  ( $\nu_{\text{as}}$ ) (табл. 3.23). В ИК-спектрах также наблюдаются несколько широких полос поглощения связей  $\text{NH}$  в интервале 3475-3033  $\text{см}^{-1}$ . Наличие фрагмента урацила и ацетогидразона подтверждается максимумами поглощения в интервалах 1719-1642  $\text{см}^{-1}$  и 1649-1416  $\text{см}^{-1}$ , обусловленных валентными колебаниями связей  $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}=\text{N}$ ,  $\text{C}-\text{N}$  (табл. 3.23).



**Рисунок 3.20.** ЯМР  $^1\text{H}$  спектр (4-метоксифенил)метиленгидразида 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (**64**),  $\text{DMSO}-d_6$ , (300 МГц).

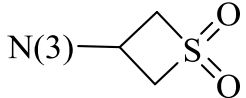


**Рисунок 3.21.** ЯМР  $^1\text{H}$  спектр 1-фенилэтилиденгидразида 2-[3-(1,1-диоксетиетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (**67**),  $\text{DMSO}-d_6$ , (300 МГц).



**Рисунок 3.22.** ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр 1-(4-бромфенил)этилиденгидразида 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (**69**),  $\text{DMSO-}d_6$ , (300 МГц).

**Таблица 3.21.** Данные ЯМР  $^1\text{H}$  спектров гидразида 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (**59**) и илиденгидразидов 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (**60-61**, **63-64**, **67-68**, **73**, **75**),  $\text{DMSO-}d_6$ , (300 МГц).

Соеди- нение	Химические сдвиги, $\delta$ , м.д., J Гц										Изомер, %
	$N(1)$ - $\text{CH}_2\text{CO}$ с, 2H				6- $\text{CH}_3$ с, 3H	$\text{C}^5\text{H}$ с, 1H	NH уш с, 1H	$\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$ , с, 3H	HC=N, с, 1H	Другие сигналы	
		S(CH) $_2$ м, 2H	S(CH) $_2$ м, 2H	$N(3)$ -CH м, 1H							
1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
<b>59</b>	4,45 (Z)	4,28- 4,36 [4H, (Z) NH $_2$ ]	4,82-4,90 [(E) CH $_2\text{CO}$ ]	5,62- 5,74	2,17	5,74	8,77 (E) 9,36 (Z)	-	-	4,52 (E) уш. с (NH $_2$ )	Z, 84
<b>60</b>	4,61 (Z) 5,06 (E)	4,35- 4,41	4,84- 4,90	5,64- 5,71	2,20	5,78	11,43 (Z) 11,79 (E)	-	8,03 (E), 22,1 8,21 (Z), 11,7	7,45 м (3H $_{\text{аром}}$ ) 7,72 м (2H $_{\text{аром}}$ )	$E'E$ , 42 $Z'E$ , 25 $E'Z$ , 21 $Z'Z$ , 12

1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
<b>61</b>	4,57 (Z) 5,01 (E)	4,31- 4,38	4,84- 4,91	5,65- 5,71	2,19	5,77	11,15 (Z) 11,49 (E)	-	7,87 (E) д, 19,7 8,04(Z) д, 14,5	2,95 с (3H, N-CH3) 2,98 с (3H, N-CH3) 6,74 д (2H <sub>аром</sub> , 7,0) 7,49 д (2H <sub>аром</sub> , 7,0)	<i>E'E</i> , 45 <i>Z'E</i> , 30 <i>E'Z</i> , 17 <i>Z'Z</i> , 8
<b>64</b>	4,59 (Z) 5,06 (E)	4,35- 4,41	4,84- 4,90	5,64- 5,71	2,20 (E) 2,23 (Z)	5,78	11,31 (Z) 11,67 (E)	-	7,96 (E) д, 21,0 8,14 (Z) д, 13,1	3,80 с (3H, 4 <sub>аром</sub> -OCH <sub>3</sub> ) 7,01 д (2H <sub>аром</sub> , 8,7) 7,67 д (2H <sub>аром</sub> , 8,7)	<i>E'E</i> , 53 <i>Z'E</i> , 22 <i>E'Z</i> , 15 <i>Z'Z</i> , 10
<b>67</b>	4,74(Z) 5,09 (E)	4,31- 4,39	4,84- 4,91	5,65- 5,73	2,20	5,78	10,82 (Z) 11,05 (E)	2,29(E) 2,32(Z)	-	7,40-7,43 м (3H <sub>аром</sub> ) 7,81-7,84 (2H <sub>аром</sub> )	<i>E'E</i> , 80

1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
<b>68</b>	4,74 (Z) 5,09 (E)	4,32- 4,39	4,84- 4,91	5,66- 5,72	2,20	5,78	10,88 (Z) 11,11 (E)	2,28 (E) 2,31 (Z)	-	7,49 д. (2H, CH <sub>2</sub> , 8,2) 7,85 д (2H, CH <sub>2</sub> , 8,2)	<i>E'E</i> , 80
<b>73</b>	4,61 (Z) 4,88 (E)	4,30- 4,38	4,82- 4,88	5,64- 5,70	2,18 (Z) 2,16 (E)	5,75	10,41 (Z) 10,58 (E)	1,89 (E, Z)	-	1,94 (Z), 1,96 (E) с (3H, CH <sub>3</sub> )	<i>E'E</i> , 82
<b>75</b>	4,59 (Z) 4,90 (E)	4,31- 4,37	4,83- 4,89	5,65- 5,71	2,16	5,75	10,58 (Z) 10,76 (E)	-	-	1,57 м (6H, 3CH <sub>2</sub> ) 2,24 уш. с. (2H, CH <sub>2</sub> ) 2,39 уш. с. (2H, CH <sub>2</sub> )	<i>E'E</i> , 75

**Таблица 3.22** Химические сдвиги протонов в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  1-(4-бромфенил)этилиденгидразида 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (**69**),  $\text{CDCl}_3$ , (300 МГц).

Шифр соединения	6- $\text{CH}_3$	$\text{C}^{2'}$ <sub>тиетан</sub> $\text{C}^{4'}$ <sub>тиетан</sub>	$\text{C}^{3'}$ <sub>тиетан</sub>	$\text{C}^5$	$\text{C}^2$	$\text{C}^4$	$\text{C}^6$	Химические сдвиги других атомов углерода
<b>69</b>	19,17	67,05	31,82	100,13	151,35	154,28	161,29	13,61 ( $\text{N}=\text{C}-\underline{\text{CH}}_3$ ), 46,35 ( $\underline{\text{CH}}_2-\text{C}=\text{O}$ ), 122,83 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ); 128,28 ( $2\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 131,34 ( $2\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 137,08 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 148,14 ( $\text{N}=\underline{\text{C}}-\text{CH}_3$ ), 169,19 ( $\text{CH}_2-\underline{\text{C}}=\text{O}$ )



**Таблица 3.23.** Данные ИК-спектров гидразида 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (**59**) и его производных (**60**, **63-73**, **75**).

Соединение	Валентные колебания, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$					
	$\text{C}^2=\text{O}$ , $\text{C}^4=\text{O}$ $\text{C}=\text{O}$ , $\text{C}=\text{N}$ $\nu\text{C}=\text{C}$	$\delta\text{N-H}$ , $\text{C-N}$ , $\delta\text{C-H}$	$\text{C}=\text{C}$	NH	$\text{S(=O)}_2$	Другие валентные колебания
1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
<b>59</b>	1705, 1659, 1648 (+)	1576, 1467, 1445, 1394		3326, 3274 (+NH <sub>2</sub> )-	1304 ( $\nu_{\text{as}}$ ), 1144 ( $\nu_{\text{s}}$ )	
<b>60</b>	1709, 1691, 1660 (+ $\nu\text{C}=\text{C}$ )	1456, 1393		3392, 3257, 3194	1331 ( $\nu_{\text{as}}$ ), 1130 ( $\nu_{\text{s}}$ )	-
<b>63</b>	1700, 1642	1488, 1414	1558	3389, 3200, (+OH)	1308 ( $\nu_{\text{as}}$ ), 1141 ( $\nu_{\text{s}}$ )	
<b>64</b>	1716, 1672, 1655	1454, 1416	1608	3243, 3033*	1322 ( $\nu_{\text{as}}$ ), 1142 ( $\nu_{\text{s}}$ )	-
<b>65</b>	1716, 1665 (+ $\nu\text{C}=\text{C}$ )	1423		3386, 3261,	1341 ( $\nu_{\text{as}}$ ), 1143 ( $\nu_{\text{s}}$ )	1536 ( $\nu_{\text{as}}$ ) 1349 ( $\nu_{\text{s}}$ ) (NO <sub>2</sub> )
<b>66</b>	1715, 1685, 1666, 1641	1420, 1400	1558	3371, 3306, 3200, 3088*	1313 ( $\nu_{\text{as}}$ ), 1147 ( $\nu_{\text{s}}$ )	-
<b>67</b>	1719, 1673, 1641 (+ $\nu\text{C}=\text{C}$ )	1462, 1421		3190 3086*	1320 ( $\nu_{\text{as}}$ ), 1146 ( $\nu_{\text{s}}$ )	-
<b>68</b>	1717, 1664, 1629 (+ $\nu\text{C}=\text{C}$ )	1488, 1389		3325 3189	1320 ( $\nu_{\text{as}}$ ), 1134 ( $\nu_{\text{s}}$ )	-
<b>69</b>	1718, 1665, 1629 (+ $\nu\text{C}=\text{C}$ )	1465, 1389		3182, 3091*	1320 ( $\nu_{\text{as}}$ ), 1132 ( $\nu_{\text{s}}$ )	-

1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
<b>70</b>	1717, 1675, 1649 (+vC=C)	1462, 1390		3475, 3377	1308 ( $v_{as}$ ), 1151 ( $v_s$ )	-
<b>71</b>	1702, 1647, 1611 (+vC=C)	1513, 1387		3352, 3293	1319 ( $v_{as}$ ), 1145 ( $v_s$ )	1558 ( $v_{as}$ ), 1351 ( $v_s$ )
<b>72</b>	1709, 1662, 1624 (+vC=C)	1443, 1392		3375, 3268 (+OH)	1318 ( $v_{as}$ ), 1144 ( $v_s$ )	-
<b>73</b>	1717, 1660, 1630 (+vC=C)	1451, 1416, 1391		3191, 3079	1317 ( $v_{as}$ ), 1141 ( $v_s$ )	-
<b>75</b>	1717, 1661 1398	1472, 1436, 1398	1664	3192 3082	1318 ( $v_{as}$ ), 1147 ( $v_s$ )	-

Примечание: - \* в области 3091-3033  $\text{cm}^{-1}$  полоса поглощения валентных колебаний связи N-H перекрывается полосой поглощения валентных колебаний ароматических связей C-H.

### Выводы по главе 3

1. В результате исследования реакций алкилирования 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусных кислот, содержащих тиетановый, тиетаноксидный и тиетандиоксидный циклы разработаны оптимальные условия и осуществлен синтез этиловых эфиров тиетанилурацилилуксусной кислоты. Установлено, что оптимальное соотношение реагентов субстрат: карбонат калия: этиловый эфир монохлоруксусной кислоты 1:1,5:1,5 и оптимальное время реакции 7 часов, в качестве растворителя предпочтительно использовать ацетонитрил, а в случае тиетанилпроизводного – ацетон.
2. Установлено, что щелочной гидролиз этилацетата протекает в мягких условиях: в водном растворе щелочи при комнатной температуре.

3. В результате взаимодействия 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусных кислот, содержащих тиетановый, тиетаноксидный и тиетандиоксидный циклы с растворами щелочей и аминами получены соответствующие устойчивые соли 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусных кислот.
4. Установлено, что гидразиды тиетансодержащих 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусных кислот с максимальными выходами образуются при использовании пятикратного избытка 47% гидразингидрата, реакции протекают при кипячении соответствующих эфиров в этаноле, а в случае гидразида оксотиетанил-урацилилуksусной кислоты - при 35°C.
5. Осуществлен синтез илиденгидразидов 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты, содержащих тиетановый, тиетаноксидный и тиетандиоксидный циклы взаимодействием гидразида соответствующей кислоты с арилальдегидами и кетонами в среде кипящего этанола.
6. С использованием современных спектральных методов анализа (ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , ИК- спектроскопии и РСА) установлено, что гидразиды и илиденгидразиды 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]-, 2-[6-метил-3-(1-оксотиетан-3-ил)урацил-1-ил]- и 2-[3-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусных кислот существуют в смеси двух амидных конформеров за счет заторможенного вращения вокруг гидразидной C-N связи. Ацетогидразоны арилальдегидов, содержащих фрагмент 3-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ила существуют в виде смеси четырех стереоизомеров относительно как кратной C=N, так и гидразидной C-N связей. *Цис*-изомер является преобладающим для оксотиетансодержащих производных 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты.

## ГЛАВА 4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ХИМИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

### 4.1. Методики синтеза 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты и её производных: этилового эфира, солей, гидразида и илиденгидразидов

#### Этиловый эфир 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (4).

В 30 мл ацетона добавляли 1 г (5 ммоль) соединения **1** и 1,03 г (7,5 ммоль) прокаленного и измельченного карбоната калия. Полученную суспензию кипятили на колбонагревателе в течение 1 ч, затем приливали 0,6 г (5 ммоль) этилового эфира монохлоруксусной кислоты, а через 2 ч еще 0,3 г (2,5 ммоль) и продолжали кипячение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, осадок на фильтре промывали ацетоном. Маточный раствор упаривали, остаток сушили. Кристаллизовали из *i*-PrOH.

Выход 74%.  $R_{f(\text{этилацетат})}$  0,54. Т. пл. 65-67°C. Найдено, %: С 50.81, Н 5.59, N 9.97.  $C_{12}H_{16}N_2O_4S$ . Вычислено, %: С 50.69, Н 5.67, N 9.85.

#### 2-[6-Метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусная кислота (7).

В 13 мл 3%-ного раствора гидроксида калия добавляли 1,66 г (5,8 ммоль) соединения **4**, перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре 8 ч. Затем нейтрализовали на льду соляной кислотой до pH=6. Образовавшийся осадок отфильтровали, промывали холодной водой, сушили.

Выход 79%.  $R_{f(\text{ацетон-ацетонитрил})}$  0,93.  $R_{f(\text{БУВ})}$  0,48. Т. пл. 75-77°C. Найдено, %: С 46.67, Н 4.91, N 10.73.  $C_{10}H_{12}N_2O_4S$ . Вычислено, %: С 46.87, Н 4.72, N 10.93.

#### Морфолиниевая соль 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]-уксусной кислоты (8).

В 3 мл этилацетата растворяли 0,3 г (1 ммоль) соединения **4** при слабом нагревании. К охлажденному раствору добавляли 0,12 г (1,2 ммоль) морфолина. Оставляли на сутки при 0-5°C. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из *i*-PrOH.

Выход 85%.  $R_f$ (ацетон - ацетонитрил) 0,76. Т. пл. 182-184°C. Найдено, %: С 48.76, Н 6.27, N 12.14.  $C_{14}H_{21}N_3O_5S$ . Вычислено, %: С 48.97, Н 6.16, N 12.24.

**Пиперидиниевая соль 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (9).**

Получали аналогично соединению **8** с добавлением пиперидина. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из *i*-PrOH.

Выход 82%.  $R_f$ (ацетон - ацетонитрил) 0,76. Т. пл. 165-167°C. Найдено, %: С 53.25, Н 7.53, N 13.07.  $C_{14}H_{22}N_3O_4S$ . Вычислено, %: С 53.45, Н 7.32, N 13.28.

**Моноэтаноламмониевая соль 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (10).**

Получали аналогично соединению **8** с добавлением моноэтаноламина. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из ацетонитрила.

Выход 75%.  $R_f$ (ацетон-ацетонитрил) 0,76. Т. пл. 136-138°C. Найдено, %: С 45.76, Н 5.53, N 13.48.  $C_{11}H_{18}N_3O_5S$ . Вычислено, %: С 45.56, Н 5.74, N 13.28.

**Калиевая соль 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (11).**

В 2 мл ацетона растворяли 0,3 г (1 ммоль) соединения **4** при слабом нагревании. К охлажденному раствору добавляли 0,07 г (1,2 ммоль) гидроксида калия в 1 мл ацетона. Оставляли на сутки при 0-5°C. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из ацетонитрила.

Выход 78%.  $R_f$ (ацетон - ацетонитрил) 0,76. Т. пл. 246-249°C. Найдено, %: С 40.94, Н 3.44, N 9.55.  $C_{10}H_{11}KN_2O_4S$ . Вычислено, %: С 40.75, Н 3.65, N 9.32.

**Гидразид 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (12).**

В 15 мл этанола добавляли 0,80 г (2,8 ммоль) соединения **4** и 0,95 г (14 ммоль) 47%-ного раствора гидразина. Реакционную смесь кипятили в течение 3 ч, охладили до комнатной температуры и оставляли на сутки при 0-5°C. Образовавшийся осадок отфильтровали, сушили, промывали холодным этанолом. Кристаллизовали из EtOH.

Выход 53%.  $R_f$  (этанол) 0,35. Т. пл. 199-201°C. Найдено, %: С 44.44, Н 5.19, N 20.74.  $C_{10}H_{14}N_4O_3S$ . Вычислено, %: С 44.71, Н 5.11, N 20.89.

**Фенилметиленгидразид 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]-уксусной кислоты (13).**

В 12 мл этанола растворяли 0,44 г (1,6 ммоль) соединения **12**, добавляли 0,20 г (1,9 ммоль) бензальдегида. Реакционную смесь кипятили в течение 3 ч, затем охладили до комнатной температуры и оставляли на сутки при 0-5°C. Осадок отфильтровали, промывали этанолом, сушили. Кристаллизовали из *PrOH*.

Выход 89%.  $R_f$  (этанол) 0,67. Т. пл. 233-235°C. Найдено, %: С 57.11, Н 4.99, N 15.81.  $C_{17}H_{18}N_4O_3S$ . Вычислено, %: С 56.97, Н 5.06, N 15.63.

**(4-Диметиламинофенил)метиленгидразид 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (14).**

Получали аналогично соединению **13** с добавлением *n*-диметиламинобензальдегида. Реакционную смесь кипятили в течение 2 ч. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из *i-PrOH*.

Выход 53%.  $R_f$  (этанол) 0,46. Т. пл. 241-243°C. Найдено, %: С 57.02, Н 5.64, N 17.29.  $C_{19}H_{23}N_5O_3S$ . Вычислено, %: С 56.84, Н 5.77, N 17.44.

**(5-Бром-2-гидроксифенил)метиленгидразид 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (15).**

Получали аналогично соединению **13** с добавлением 5-бром-2-гидроксibenзальдегида. Реакционную смесь кипятили в течение 2 ч. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из *i-PrOH*.

Выход 59%.  $R_f$  (этилацетат) 0,30.  $R_f$  (этанол) 0,65. Т. пл. 176-177°C. Найдено, %: С 45.16, Н 3.86, N 12.47.  $C_{17}H_{17}BrN_4O_4S$ . Вычислено, %: С 45.04, Н 3.78, N 12.36.

**(2-Гидроксифенил)метиленгидразид 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (16).**

Получали аналогично соединению **13** с добавлением салицилового альдегида. Реакционную смесь кипятили в течение 2 ч. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из *i-PrOH*.

Выход 53%.  $R_{f(\text{этанол})}$  0,66. Т. пл. 262-264°C. Найдено, %: С 54.58, Н 5.01, N 14.73.  $C_{17}H_{18}N_4O_4S$ . Вычислено, %: С 54.39, Н 5.10, N 14.92.

**(4-Метоксифенил)метиленгидразид 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)-урацил-1-ил]уксусной кислоты (17).**

Получали аналогично соединению **13** с добавлением анисового альдегида. Реакционную смесь кипятили в течение 3 ч. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из PrOH.

Выход 88%.  $R_{f(\text{этанол})}$  0,82. Т. пл. 214-215°C. Найдено, %: С 55.74, Н 5.03, N 14.27.  $C_{18}H_{20}N_4O_4S$ . Вычислено, %: С 55.66, Н 5.19, N 14.42.

**(3-Нитрофенил)метиленгидразид 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (18).**

Получали аналогично соединению **13** с добавлением *m*-нитробензальдегида. Реакционную смесь кипятили в течение 3 ч. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из смеси EtOH–вода (1:1).

Выход 67%.  $R_{f(\text{этанол})}$  0,60. Т. пл. 194-196°C. Найдено, %: С 50.51, Н 4.44, N 17.16.  $C_{17}H_{17}N_5O_5S$ . Вычислено, %: С 50.61, Н 4.25, N 17.36.

**(Фуран-2-ил)метиленгидразид 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (19).**

Получали аналогично соединению **13** с добавлением фурфурола. Реакционную смесь кипятили в течение 2,5 ч. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из EtOH.

Выход 68%.  $R_{f(\text{этанол})}$  0,63. Т. пл. 226-227°C. Найдено, %: С 51.90, Н 4.42, N 16.17.  $C_{15}H_{16}N_4O_4S$ . Вычислено, %: С 51.71, Н 4.63, N 16.08.

**1-Фенилэтилиденгидразид 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (20).**

В 7 мл этанола добавляли 0,2 г (0,7 ммоль) соединения **12** и 0,1 г (0,84 ммоль) ацетофенона. Реакционную смесь кипятили в течение 6 ч, затем охладили до комнатной температуры и оставляли на сутки при 0-5 °С. Образовавшийся осадок отфильтровали, промыли этанолом, сушили. Кристаллизовали из *i*-PrOH.

Выход 72%.  $R_{f(\text{этанол})}$  0,79. Т. пл. 192-194°C. Найдено, %: С 58.10, Н 5.36, N 15.10.  $C_{18}H_{20}N_4O_3S$ . Вычислено, %: С 58.05, Н 5.41, N 15.04.

**1-(4-Хлорфенил)этилиденгидразид 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (21).**

Получали аналогично соединению **20** с добавлением *n*-хлорацетофенона. Реакционную смесь кипятили в течение 5 ч. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из *i*-PrOH.

Выход 57%.  $R_{f(\text{этанол})}$  0,68. Т. пл. 201-203°C. Найдено, %: С 53.07, Н 4.68, N 13.91.  $C_{18}H_{19}ClN_4O_3S$ . Вычислено, %: С 53.13, Н 4.71, N 13.77.

**1-(4-Бромфенил)этилиденгидразид 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (22).**

Получали аналогично соединению **20** с добавлением *n*-бромацетофенона. Реакционную смесь кипятили в течение 4 ч. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из BuOH.

Выход 82%.  $R_{f(\text{этанол})}$  0,73. Т. пл. 251-253°C. Найдено, %: С 47.99, Н 4.18, N 12.29.  $C_{18}H_{19}BrN_4O_3S$ . Вычислено, %: С 47.90, Н 4.24, N 12.41.

**1-(4-Аминофенил)этилиденгидразид 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (23).**

Получали аналогично соединению **20** с добавлением *n*-аминоацетофенона. Реакционную смесь кипятили в течение 3 ч. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из смеси EtOH–вода (1:1).

Выход 48%.  $R_{f(\text{этанол})}$  0,59. Т. пл. 198-200°C. Найдено, %: С 55.87, Н 5.49, N 17.99.  $C_{18}H_{21}N_5O_3S$ . Вычислено, %: С 55.80, Н 5.46, N 18.07.

**1-(4-Нитрофенил)этилиденгидразид 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (24).**

Получали аналогично соединению **20** с добавлением *n*-нитроацетофенона. Реакционную смесь кипятили в течение 3 ч. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из EtOH.



Выход 32%.  $R_{f(\text{этанол})}$  0,71. Т. пл. 238-240°C. Найдено, %: С 51.88, Н 4.45, N 16.83.  $C_{18}H_{19}N_5O_5S$ . Вычислено, %: С 51.79, Н 4.59, N 16.78.

**1-(4-Гидроксифенил)этилиденгидразид 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (25).**

Получали аналогично соединению **20** с добавлением *n*-оксиацетофенона. Реакционную смесь кипятили в течение 3 ч. Затем растворитель отгоняли в вакууме, остаток обрабатывали диэтиловым эфиром. Осадок сушили. Кристаллизовали из *i*-PrOH.

Выход 64%.  $R_{f(\text{этилацетат})}$  0,30.  $R_{f(\text{этанол})}$  0,60. Т. пл. 229-231°C. Найдено, %: С 55.84, Н 5.10, N 14.58.  $C_{18}H_{20}N_4O_4S$ . Вычислено, %: С 55.66, Н 5.19, N 14.42.

**1-(2,5-Дигидроксифенил)этилиденгидразид 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (26).**

Получали аналогично соединению **20** с добавлением 2,5-диоксиацетофенона. Реакционную смесь кипятили в течение 4,5 ч. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из смеси EtOH–вода (1:2).

Выход 57%.  $R_{f(\text{этанол})}$  0,78. Т. пл. 187-189°C. Найдено, %: С 53.45, Н 4.98, N 13.85.  $C_{18}H_{20}N_4O_5S$ . Вычислено, %: С 53.45, Н 4.98, N 13.85.

**1-Метилэтилиденгидразид 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (27).**

К 15 мл этанола добавляли 0,54 г (2 ммоль) соединения **12** и приливали 1,16 г (20 ммоль) ацетона. Реакционную смесь кипятили в течение 2 ч. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из *i*-PrOH.

Выход 58%.  $R_{f(\text{этанол})}$  0,43. Т. пл. 224-225°C. Найдено, %: С 50.50, Н 5.60, N 18.15.  $C_{13}H_{18}N_4O_3S$ . Вычислено, %: С 50.31, Н 5.85, N 18.05.

**1-Метилпропилиденгидразид 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (28).**

Получали аналогично соединению **27** с добавлением метилэтилкетона. Реакционную смесь кипятили в течение 2 ч. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из 1,4-диоксана.

Выход 78%.  $R_{f(\text{этанол})}$  0,55. Т. пл. 178-179°C. Найдено, %: С 51.63, Н 6.41, N 17.37.  $C_{14}H_{20}N_4O_3S$ . Вычислено, %: С 51.83, Н 6.21, N 17.27.

**Циклогексилиденгидразид 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]-уксусной кислоты (29).**

Получали аналогично соединению **20** с добавлением циклогексанона. Реакционную смесь кипятили в течение 3 ч. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из *i*-PrOH.

Выход 69%.  $R_{f(\text{этанол})}$  0,85. Т. пл. 259-260°C. Найдено, %: С 54.64, Н 6.53, N 15.87.  $C_{16}H_{22}N_4O_3S$ . Вычислено, %: С 54.84, Н 6.33, N 15.99.

#### **4.2. Методики синтеза 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты и её производных: этилового эфира, солей, гидразида и илиденгидразидов**

**Этиловый эфир 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (5).**

В 70 мл ацетонитрила добавляли 2,14 г (10 ммоль) соединения **2** и 2,07 г (15 ммоль) прокаленного и измельченного карбоната калия. Полученную суспензию кипятили на колбонагревателе в течение 45 мин, затем приливали 1,2 г (10 ммоль) этилового эфира монохлоруксусной кислоты, а через 2 ч еще 0,6 г (5 ммоль) и кипятили 5 ч. Реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, осадок на фильтре промывали ацетонитрилом. Маточный раствор упаривали, остаток сушили. Кристаллизовали из *i*-PrOH.

Выход 68%.  $R_{f(\text{этилацетат})}$  0,54. Т. пл. 131-133°C. Найдено, %: С 47.82, Н 5.49, N 9.54.  $C_{12}H_{16}N_2O_5S$ . Вычислено, %: С 47.99, Н 5.37, N 9.33.

**2-[6-Метил-3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусная кислота (30).**

В 7 мл 3%-ного раствора гидроксида калия добавляли 1,08 г (3,5 ммоль) соединения **5**, перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре 3 ч. Затем нейтрализовали на льду соляной кислотой до pH=6. Образовавшийся осадок отфильтровали, промыли холодной водой, сушили.

Выход 67%.  $R_{f(\text{ацетон} - \text{ацетонитрил})}$  0,00. Т. пл. 121-123°C. Найдено, %: С 38.81, Н 3.29, N 9.17.  $C_{10}H_{12}N_2O_5S$ . Вычислено, %: С 38.70, Н 3.57, N 9.03.

**Морфолиниевая соль 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (31).**

Суспензию 0,13 г (0,4 ммоль) соединения **30** и 0,03 г (0,5 ммоль) морфолина в 3 мл ацетона нагревали до полного растворения соединения **30**. Оставляли на сутки при 0-5°C. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из этилацетат–ацетон (5:1).

Выход 87%.  $R_{f(\text{ацетон} - \text{ацетонитрил})}$  0,74. Т. пл. 201-202°C. Найдено, %: С 46.59, Н 6.02, N 11.50.  $C_{14}H_{21}N_3O_6S$ . Вычислено, %: С 46.79, Н 5.89, N 11.69.

**Пиперидиниевая соль 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (32).**

Получали аналогично соединению **31** с добавлением пиперидина. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из смеси этилацетат–ацетон (5:1).

Выход 89%.  $R_{f(\text{ацетон} - \text{ацетонитрил})}$  0,70. Т. пл. 154-156°C. Найдено, %: С 50.33, Н 6.40, N 11.58.  $C_{15}H_{22}N_3O_5S$ . Вычислено, %: С 50.55, Н 6.22, N 11.79.

**Моноэтаноламмониевая соль 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (33).**

Получали аналогично соединению **31** с добавлением моноэтаноламина. Кристаллизовали из  $PrOH$ .

Выход 73%.  $R_{f(\text{ацетон} - \text{ацетонитрил})}$  0,76. Т. пл. 117-119°C. Найдено, %: С 43.56, Н 5.25, N 12.80.  $C_{12}H_{18}N_3O_6S$ . Вычислено, %: С 43.37, Н 5.46, N 12.64.

**Натриевая соль 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (34).**

В 1 мл воды растворили 0,02 г (0,5 ммоль)  $NaOH$ , добавили 0,14 г (0,5 ммоль) соединения **30**, затем приливали 3 мл ацетона. Оставляли на сутки при 0-5°C. Осадок отфильтровали, сушили. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из *i*- $PrOH$ .

Выход 84%.  $R_{f(\text{ацетон} - \text{ацетонитрил})}$  0,76. Т. пл. 270-273°C (с разложением).  
Найдено, %: С 40.63, Н 3.90, N 9.35.  $C_{10}H_{11}N_2NaO_5S$ . Вычислено, %: С 40.82, Н 3.77, N 9.52.

**Калиевая соль 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (35).**

Получали аналогично соединению **34** с добавлением КОН. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из *i*-PrOH.

Выход 79%.  $R_{f(\text{ацетон} - \text{ацетонитрил})}$  0,76. Т. пл. 264-266°C. Найдено, %: С 38.50, Н 3.73, N 9.23.  $C_{10}H_{11}KN_2O_5S$ . Вычислено, %: С 38.70, Н 3.57, N 9.03.

**Гидразид 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (36).**

В 3 мл этанола добавляли 0,5 г (1,6 ммоль) соединения **5** и 0,85 г (8 ммоль) 47%-ного раствора гидразина. Реакционную смесь перемешивали на водяной бане при 30-35°C в течение 3 ч и оставляли на сутки при 0-5°C. Образовавшийся осадок отфильтровали, промыли холодным этанолом, сушили. Кристаллизовали из EtOH.

Выход 62%.  $R_{f(\text{этанол})}$  0,32. Т. пл. 176-177°C. Найдено, %: С 42.11, Н 4.77, N 19.75.  $C_{10}H_{14}N_4O_4S$ . Вычислено, %: С 41.95, Н 4.93, N 19.57.

**Фенилметиленгидразид 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (37).**

В 8 мл этанола растворяли 0,25 г (0,8 ммоль) соединения **36**, добавляли 0,11 г (1,04 ммоль) бензальдегида. Реакционную смесь кипятили в течение 3 ч, затем охладили до комнатной температуры и оставляли на сутки при 0-5°C. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из PrOH.

Выход 77%.  $R_{f(\text{этанол})}$  0,63. Т. пл. 202-204°C. Найдено, %: С 56.78, Н 5.06, N 15.45.  $C_{17}H_{18}N_4O_4S$ . Вычислено, %: С 56.97, Н 5.06, N 15.63.

**(4-Диметиламинофенил)метиленгидразид 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (38).**

Получали аналогично соединению **37** с добавлением *n*-диметиламинобензальдегида. Реакционную смесь кипятили в течение 2 ч. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из PrOH.

Выход 47%.  $R_{f(\text{этанол})}$  0,76. Т. пл. 163-165°C. Найдено, %: С 54.85, Н 5.33, N 16.93.  $C_{19}H_{23}N_5O_4S$ . Вычислено, %: С 54.66, Н 5.55, N 16.78.

**(5-Бром-2-гидроксифенил)метиленгидразид 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (39).**

Получали аналогично соединению **37** с добавлением 5-бром-2-гидроксibenзальдегида. Реакционную смесь кипятили в течение 2,5 ч. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из *i*-PrOH.

Выход 88%.  $R_{f(\text{этанол})}$  0,55. Т. пл. 183-184°C. Найдено, %: С 43.30, Н 3.83, N 11.73.  $C_{17}H_{17}BrN_4O_5S$ . Вычислено, %: С 43.51, Н 3.65, N 11.94.

**(2-Гидроксифенил)метиленгидразид 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (40).**

Получали аналогично соединению **37** с добавлением салицилового альдегида. Реакционную смесь кипятили в течение 2 ч. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из BuOH.

Выход 77%.  $R_{f(\text{этанол})}$  0,73. Т. пл. 192-193°C. Найдено, %: С 52.50, Н 4.43, N 14.52.  $C_{17}H_{18}N_4O_5S$ . Вычислено, %: С 52.30, Н 4.65, N 14.35.

**(4-Метоксифенил)метиленгидразид 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (41).**

Получали аналогично соединению **37** с добавлением анисового альдегида. Реакционную смесь кипятили в течение 2 ч. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из BuOH.

Выход 74%.  $R_{f(\text{этанол})}$  0,84. Т. пл. 213-215°C. Найдено, %: С 53.24, Н 5.15, N 13.63.  $C_{18}H_{20}N_4O_5S$ . Вычислено, %: С 53.45, Н 4.98, N 13.85.

**(Фуран-2-ил)метиленгидразид 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)-урацил-1-ил]уксусной кислоты (42).**

Получали аналогично соединению **37** с добавлением фурфурола. Реакционную смесь кипятили в течение 2,5 ч. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из PrOH.

Выход 76%.  $R_f(\text{этанол})$  0,92. Т. пл. 225-227°C (с разложением). Найдено, %: С 49.65, Н 4.21, N 15.56.  $C_{15}H_{16}N_4O_5S$ . Вычислено, %: С 49.44, Н 4.43, N 15.38.

**1-Фенилэтилиденгидразид 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (43).**

В 8 мл этанола добавляли 0,25 г (0,8 ммоль) соединения **36** и 0,12 г (1,04 ммоль) ацетофенона. Реакционную смесь кипятили в течение 4 ч. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из BuOH.

Выход 58%.  $R_f(\text{этанол})$  0,66. Т. пл. 242-243°C. Найдено, %: С 55.45, Н 5.29, N 14.21.  $C_{18}H_{20}N_4O_4S$ . Вычислено, %: С 55.66, Н 5.19, N 14.42.

**1-(4-Хлорфенил)этилиденгидразид 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)-урацил-1-ил]уксусной кислоты (44).**

Получали аналогично соединению **43** с добавлением *n*-хлорацетофенона. Реакционную смесь кипятили в течение 5 ч. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из *i*-BuOH.

Выход 56%.  $R_f(\text{этанол})$  0,68. Т. пл. 223-224°C. Найдено, %: С 51.24, Н 4.35, N 13.15.  $C_{18}H_{19}ClN_4O_4S$ . Вычислено, %: С 51.12, Н 4.53, N 13.25.

**1-(4-Бромфенил)этилиденгидразид 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)-урацил-1-ил]уксусной кислоты (45).**

Получали аналогично соединению **43** с добавлением *n*-бромацетофенона. Реакционную смесь кипятили в течение 4 ч. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из EtOH.

Выход 77%.  $R_f(\text{этанол})$  0,67. Т. пл. 222-224°C. Найдено, %: С 46.15, Н 4.24, N 12.03.  $C_{18}H_{19}BrN_4O_4S$ . Вычислено, %: С 46.26, Н 4.10, N 11.99.

**1-(4-Аминофенил)этилиденгидразид 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (46).**

Получали аналогично соединению **43** с добавлением *n*-аминоацетофенона. Реакционную смесь кипятили в течение 3 ч. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из EtOH.

Выход 50%.  $R_{f(\text{этанол})}$  0,43. Т. пл. 220-222°C. Найдено, %: С 53.71, Н 5.13, N 17.48.  $C_{18}H_{21}N_5O_4S$ . Вычислено, %: С 53.59, Н 5.25, N 17.36.

**1-(4-Нитрофенил)этилиденгидразид 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (47).**

Получали аналогично соединению **43** с добавлением *n*-нитроацетофенона. Реакционную смесь кипятили в течение 3 ч. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из смеси ДМФА – вода (1:0.5).

Выход 89%.  $R_{f(\text{этанол})}$  0,61. Т. пл. 227°C с разл. Найдено, %: С 49.63, Н 4.69, N 16.02.  $C_{18}H_{19}N_5O_6S$ . Вычислено, %: С 49.88, Н 4.42, N 16.16.

**1-(4-Гидроксифенил)этилиденгидразид 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (48).**

Получали аналогично соединению **43** с добавлением *n*-оксиацетофенона. Реакционную смесь кипятили в течение 3 ч. Затем растворитель отгоняли в вакууме, остаток обрабатывали диэтиловым эфиром, сушили. Кристаллизовали из *i*-PrOH.

Выход 59%.  $R_{f(\text{этанол})}$  0,72. Т. пл. 133-135°C. Найдено, %: С 53.23, Н 5.12, N 13.63.  $C_{18}H_{20}N_4O_5S$ . Вычислено, %: С 53.45, Н 4.98, N 13.85.

**1-Метилэтилиденгидразид 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (49).**

К 15 мл этанола добавляли 0,5 г (1,7 ммоль) соединения **36** и приливали 1,01 г (17 ммоль) ацетона. Реакционную смесь кипятили в течение 2 ч. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из PrOH.

Выход 62%.  $R_{f(\text{этанол})}$  0,69. Т. пл. 211-212°C. Найдено, %: С 47.65, Н 5.75, N 17.02.  $C_{13}H_{18}N_4O_4S$ . Вычислено, %: С 47.84, Н 5.56, N 17.17.

**1-Метилпропилиденгидразид 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (50).**

Получали аналогично соединению **49** с добавлением метилэтилкетона. Реакционную смесь кипятили в течение 2 ч. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из *i*-PrOH.

Выход 59%.  $R_f$ (этанол) 0,72. Т. пл. 202–204°C. Найдено, %: С 49.19, Н 6.09, N 16.25.  $C_{14}H_{20}N_4O_4S$ . Вычислено, %: С 49.40, Н 5.92, N 16.46.

**Циклогексилиденгидразид 2-[6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (51).**

Получали аналогично соединению **43** с добавлением циклогексанона. Реакционную смесь кипятили в течение 2 ч. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из *i*-PrOH.

Выход 69%.  $R_f$ (этанол) 0,51. Т. пл. 183–184°C. Найдено, %: С 52.23, Н 6.20, N 15.17.  $C_{16}H_{22}N_4O_4S$ . Вычислено, %: С 52.44, Н 6.05, N 15.29.

### 4.3. Методики синтеза

**2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]-уксусной кислоты и её производных: этилового эфира, солей, гидразида и илиденгидразидов**

**Этиловый эфир 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]-уксусной кислоты (6).**

В 30 мл ацетонитрила добавляли 1,07 г (4,6 ммоль) соединения **3** и 0,96 г (6,9 ммоль) прокаленного и измельченного карбоната калия. Полученную суспензию кипятили на колбонагревателе в течение 45 мин, затем приливали 0,56 г (4,6 ммоль) этилового эфира монохлоруксусной кислоты, а через 2 ч еще 0,28 г (2,3 ммоль) и кипятили 5 ч. Реакционную массу охладили, осадок отфильтровали и промыли ацетонитрилом. Растворитель отогнали в вакууме, остаток кристаллизовали из EtOH.

Выход: 79%.  $R_f$ (этилацетат) 0,41. Т. пл. 152–154°C. Найдено, %: С 45.64, Н 4.97, N 9.03.  $C_{10}H_{16}N_2O_6S$ . Вычислено, %: С 45.56, Н 5.10, N 8.86.

**2-[3-(1,1-Диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусная кислота (52).**



В 10 мл 3%-ного раствора гидроксида калия добавляли 1,5 г (4,7 ммоль) соединения **6**, перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре 3 ч. Затем нейтрализовали на льду соляной кислотой до pH= 6. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промыли холодной водой, сушили. Кристаллизовали из EtOH.

Выход 74%.  $R_{f(\text{этилацетат})}$  0,00. Т. пл. 117-120°C. Найдено, %: С 36.62, Н 3.62, К 11.78, N 8.71.  $C_{10}H_{11}KN_2O_6S$ . Вычислено, %: С 36.80, Н 3.40, К 11.98, N 8.58.

**Морфолиниевая соль 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (53).**

В 3 мл ацетона растворяли 0,2 г (0,6 ммоль) соединения **52** при слабом нагревании. К охлажденному раствору добавляли 0,07 г (0,7 ммоль) морфолина. Оставляли на сутки при 0-5 °С. Осадок отфильтровывали, сушили. Кристаллизовали из *i*-PrOH.

Выход 91%.  $R_{f(\text{ацетон - ацетонитрил})}$  0,74. Т. пл. 201-202°C. Найдено, %: С 46.72, Н 5.83, N 11.51.  $C_{14}H_{20}N_3O_6S$ . Вычислено, %: С 46.92, Н 5.62, N 11.72.

**Пиперидиниевая соль 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (54).**

Получали аналогично соединению **53** с добавлением пиперидина. Осадок отфильтровывали, сушили. Кристаллизовали из ацетона.

Выход 82%.  $R_{f(\text{ацетон - ацетонитрил})}$  0,73. Т. пл. 162-163°C. Найдено, %: С 48.55, Н 5.74, N 11.35.  $C_{15}H_{22}N_3O_6S$ . Вычислено, %: С 48.38, Н 5.95, N 11.28.

**Моноэтаноламмониевая соль 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (55).**

Получали аналогично соединению **53** с добавлением моноэтаноламина. Осадок отфильтровывали, сушили. Кристаллизовали из *i*-PrOH.

Выход 77%.  $R_{f(\text{ацетон - ацетонитрил})}$  0,73. Т. пл. 175-176°C. Найдено, %: С 41.54, Н 5.02, N 12.25.  $C_{12}H_{18}N_3O_7S$ . Вычислено, %: С 41.37, Н 5.21, N 12.06.

**Гексаметилениминовая соль 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (56).**

В 3 мл ацетона растворяли 0,2 г (0,6 ммоль) соединения **52** при слабом нагревании. К охлажденному раствору добавляли 0,08 г (0,72 ммоль) гексаметиленимины. Оставляли на сутки 0-5°C. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из ацетона.

Выход 85%.  $R_{f(\text{ацетон} - \text{ацетонитрил})}$  0,72. Т. пл. 163-165 °C. Найдено, %: С 54.43, Н 7.12, N 11.65.  $C_{15}H_{22}N_3O_6S$ . Вычислено, %: С 54.22, Н 6.82, N 11.86.

**Натриевая соль 2-[-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (57).**

В 2,5 мл ацетона растворяли 0,3 г (0,9 ммоль) соединения **52** при слабом нагревании. К охлажденному раствору добавляли 0,05 г (1 ммоль) гидроксида натрия в 0,5 мл ацетона и несколько капель воды. Оставляли на сутки при 0-5°C. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из ацетона.

Выход 78%.  $R_{f(\text{ацетон} - \text{ацетонитрил})}$  0,71. Т. пл. 238-240°C. Найдено, %: С 38.50, Н 3.75, N 8.85, Na 7.60.  $C_{10}H_{11}N_2NaO_6S$ . Вычислено, %: С 38.71, Н 3.57, N 9.03, Na 7.41.

**Калиевая соль 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (58).**

Получали аналогично соединению **57** с добавлением КОН. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из ацетона. Выход 74%.  $R_{f(\text{ацетон} - \text{ацетонитрил})}$  0,71. Т. пл. 220-221°C. Найдено, %: С 36.60, Н 3.62, К 11.77, N 8.75.  $C_{10}H_{11}KN_2O_6S$ . Вычислено, %: С 36.80, Н 3.40, К 11.98, N 8.58.

**Гидразид 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (59).**

В 15 мл этанола добавляли 0,5 г (1,6 ммоль) соединения **6** и 0,85 г (8 ммоль) 47%-ного раствора гидразина. Реакционную смесь кипятили в течение 3 ч, затем охладили до комнатной температуры и оставляли на сутки при 0-5 °C.

Образовавшийся осадок отфильтровали, промыли холодным этанолом, сушили. Кристаллизовали из BuOH.

Выход 51%.  $R_f$  (этанол) 0,20. Т. пл. 199-201°C. Найдено, %: С 39.58, Н 4.74, N 18.76.  $C_{10}H_{14}N_4O_5S$ . Вычислено, %: С 39.73, Н 4.67, N 18.53.

**Фенилметиленгидразид 2-[3-(1,1-диоксогетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (60).**

В 5 мл этанола растворяли 0,2 г (0,6 ммоль) соединения **59**, добавляли 0,08 г (1,9 ммоль) бензальдегида. Реакционную смесь кипятили в течение 3 ч., затем охладили до комнатной температуры и оставляли на сутки при 0-5 °С. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из BuOH.

Выход 66%.  $R_f$  (этанол) 0,83. Т. пл. 201-202°C. Найдено, %: С 52.51, Н 4.43, N 14.56.  $C_{17}H_{18}N_4O_5S$ . Вычислено, %: С 52.30, Н 4.65, N 14.35.

**(4-Диметиламинофенил)метиленгидразид 2-[3-(1,1-диоксогетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (61).**

Получали аналогично соединению **60** с добавлением *n*-диметиламинобензальдегида. Реакционную смесь кипятили в течение 3 ч. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из *i*-PrOH.

Выход 55%.  $R_f$  (этанол) 0,53. Т. пл. 202-203°C. Найдено, %: С 52.45, Н 5.54, N 15.98.  $C_{19}H_{23}N_5O_5S$ . Вычислено, %: С 52.64, Н 5.35, N 16.16.

**(5-Бром-2-гидроксифенил)метиленгидразид 2-[3-(1,1-диоксогетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (62).**

Получали аналогично соединению **60** с добавлением 5-бром-2-гидроксibenзальдегида. Реакционную смесь кипятили в течение 3 ч. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из EtOH–вода (1:1).

Выход 57%.  $R_f$  (этанол) 0,78. Т. пл. 198-199°C. Найдено, %: С 42.30, Н 3.35, Br 16.65, N 11.23.  $C_{17}H_{17}BrN_4O_6S$ . Вычислено, %: С 42.07, Н 3.53, Br 16.46, N 11.54.

**(2-Гидроксифенил)метиленгидразид 2-[3-(1,1-диоксогетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (63).**

Получали аналогично соединению **60** с добавлением салицилового альдегида. Реакционную смесь кипятили в течение 2 ч. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из *i*-EtOH – вода (1:1).

Выход 64%.  $R_{f(\text{этанол})}$  0,52. Т. пл. 200-202°C. Найдено, %: С 50.03, Н 4.56, N 13.57.  $C_{17}H_{18}N_4O_6S$ . Вычислено, %: С 50.24, Н 4.46, N 13.79.

**(4-Метоксифенил)метиленгидразид 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (64).**

Получали аналогично соединению **60** с добавлением анисового альдегида. Реакционную смесь кипятили в течение 3 ч. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из EtOH.

Выход 79%.  $R_{f(\text{этанол})}$  0,52. Т. пл. 252-254°C. Найдено, %: С 51.20, Н 4.98, N 13.13.  $C_{18}H_{20}N_4O_6S$ . Вычислено, %: С 51.42, Н 4.79, N 13.33.

**(3-Нитрофенил)метиленгидразид 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (65).**

Получали аналогично соединению **60** с добавлением *m*-нитробензальдегида. Реакционную смесь кипятили в течение 3 ч. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из смеси ДМФА–вода (1:1,5).

Выход 94%.  $R_{f(\text{этанол})}$  0,80. Т. пл. 211-213°C. Найдено, %: С 46.67, Н 4.15, N 15.92.  $C_{17}H_{17}N_5O_7S$ . Вычислено, %: С 46.89, Н 3.94, N 16.08.

**(Фуран-2-ил)метиленгидразид 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (66).**

Получали аналогично соединению **60** с добавлением фурфурола. Реакционную смесь кипятили в течение 3 ч. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из PrOH.

Выход 80%.  $R_{f(\text{этанол})}$  0,66. Т. пл. 198-200°C. Найдено, %: С 47.55, Н 4.02; N 14.94.  $C_{15}H_{16}N_4O_6S$ . Вычислено, %: С 47.36, Н 4.24; N 14.73.

**1-Фенилэтиленгидразид 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (67).**

В 7 мл этанола добавляли 0,20 г (0,6 ммоль) соединения **59** и 0,09 г (0,72 ммоль) ацетофенона. Реакционную смесь кипятили в течение 3 ч. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из EtOH.

Выход 67%.  $R_{f(\text{этанол})}$  0,70. Т. пл. 207-208°C. Найдено, %: С 53.23, Н 5.12, N 13.63.  $C_{18}H_{20}N_4O_5S$ . Вычислено, %: С 53.45, Н 4.98, N 13.85.

**1-(4-Хлорфенил)этилиденгидразид 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (68).**

Получали аналогично соединению **67** с добавлением *n*-хлорацетофенона. Реакционную смесь кипятили в течение 6 ч. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из *i*-BuOH.

Выход 64%.  $R_{f(\text{этанол})}$  0,66. Т. пл. 212-213°C. Найдено, %: С 49.45, Н 4.25, Cl 8.16, N 12.56.  $C_{18}H_{19}ClN_4O_5S$ . Вычислено, %: С 49.26, Н 4.36, Cl 8.08, N 12.77.

**1-(4-Бромфенил)этилиденгидразид 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (69).**

Получали аналогично соединению **67** с добавлением *n*-бромацетофенона. Реакционную смесь кипятили в течение 5 ч. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из PrOH.

Выход 79%.  $R_{f(\text{этанол})}$  0,62. Т. пл. 215-216°C. Найдено, %: С 44.65, Н 4.09, Br 16.35, N 12.08.  $C_{18}H_{19}BrN_4O_5S$ . Вычислено, %: С 44.73, Н 3.96, Br 16.53, N 11.59.

**1-(4-Аминофенил)этилиденгидразид 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (70).**

Получали аналогично соединению **67** с добавлением *n*-аминоацетофенона. Реакционную смесь кипятили в течение 3 ч. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из смеси PrOH.

Выход 54%.  $R_{f(\text{этанол})}$  0,62. Т. пл. 215-216°C. Найдено, %: С 51.38, Н 5.18, N 16.52.  $C_{18}H_{21}N_5O_5S$ . Вычислено, %: С 51.54, Н 5.05, N 16.70.

**1-(4-Нитрофенил)этилиденгидразид 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (71).**

Получали аналогично соединению **67** с добавлением *n*-нитроацетофенона. Реакционную смесь кипятили в течение 3 ч. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из BuOH.

Выход 80%.  $R_{f(\text{этанол})}$  0,74. Т. пл. 198-200°C. Найдено, %: С 48.22, Н 4.15, N 15.69.  $C_{18}H_{19}N_5O_7S$ . Вычислено, %: С 48.10, Н 4.26, N 15.58.

**1-(4-Гидроксифенил)этилиденгидразид 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (72).**

Получали аналогично соединению **67** с добавлением *n*-оксиацетофенона. Реакционную смесь кипятили в течение 3 ч. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из *i*-PrOH.

Выход 58%.  $R_{f(\text{этанол})}$  0,42. Т. пл. 209-211°C. Найдено, %: С 51.59, Н 4.63, N 13.53.  $C_{18}H_{20}N_4O_6S$ . Вычислено, %: С 51.42, Н 4.79, N 13.33.

**1-Метилэтилиденгидразид 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (73).**

К 15 мл этанола добавляли 0,57 г (1,8 ммоль) соединения **59** и приливали 1,09 г (18 ммоль) ацетона. Реакционную смесь кипятили в течение 2 ч. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из PrOH.

Выход 61%.  $R_{f(\text{этанол})}$  0,53. Т. пл. 247-248°C. Найдено, %: С 45.83, Н 5.19, N 16.49.  $C_{13}H_{18}N_4O_5S$ . Вычислено, %: С 45.61, Н 5.30, N 16.36.

**1-Метилпропилиденгидразид 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (74).**

Получали аналогично соединению **73** с добавлением метилэтилкетона. Реакционную смесь кипятили в течение 2 ч. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из смеси ДМФА–вода (1:1). Выход 58%.  $R_{f(\text{этанол})}$  0,58. Т. пл. 222-223°C. Найдено, %: С 47.23, Н 5.45, N 15.93.  $C_{14}H_{20}N_4O_5S$ . Вычислено, %: С 47.18, Н 5.66, N 15.72.

**Циклогексилиденгидразид 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (75).**

Получали аналогично соединению **67** с добавлением циклогексанона. Реакционную смесь кипятили в течение 3 ч. Осадок отфильтровали, сушили. Кристаллизовали из EtOH.

Выход 65%.  $R_{f(\text{этанол})}$  0,70. Т. пл. 227-228°C. Найдено, %: С 50.43, Н 5.60, N 14.83.  $C_{16}H_{22}N_4O_5S$ . Вычислено, %: С 50.25, Н 5.80, N 14.65.

#### Выводы по главе 4

1. Получено и охарактеризовано 72 новых тиетансодержащих производных урацила. Разработаны препаративные методики синтеза: этиловых эфиров 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты, содержащих тиетановый, тиетаноксидный и тиетандиоксидный циклы; 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусных кислот, содержащих тиетановый цикл с различной степенью окисления серы, и их солей; гидразидов и илиденгидразидов 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты, содержащих тиетановый цикл с различной степенью окисления серы.
2. Описаны следующие константы: Т. пл. (температура плавления),  $R_f$  и подобраны системы хроматографирования, найдено содержание (%) элементов С, Н, N, которое соответствует вычисленному содержанию (%) элементов.

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

### 5.1 Прогноз биологической активности в системе PASS

Прогноз биологической активности тиепансодержащих 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусных кислот осуществляли по структурной формуле исследуемого соединения в интернет - версии компьютерной системы PASS [18, 33, 55]. Результат предсказания выдаётся в виде списка наименований активностей с расчетом значения вероятности наличия ( $P_a$ ) или отсутствия ( $P_i$ ) каждого из видов активности. Значение вероятности  $P \leq 1$ .

В результате проведенного прогноза было установлено, что большинство синтезированных тиепансодержащих производных 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты с вероятностью  $P_a$  от 0,8 до 0,4 могут проявлять антимикробную активность; служить ингибитором протеасомы АТФазы (ингибиторы протеасом используются для терапии рака, в первую очередь множественной миеломы) и антагонизировать белок Mcl-1, индуцированный регулятором апоптоза; стимулировать лейкопоз; усиливать экспрессию гена HMGCS2 (контролирующего кетогенез); с вероятностью  $P_a$  от 0,3 до 0,6 – могут обладать антиоксидантным действием (табл. 5.1). Ряд соединений с вероятностью  $P_a$  0,1 до 0,2 могут блокировать  $Ca^{2+}$  каналы N-типа, что говорит о возможном проявлении гипотензивной активности (табл. 5.1).

**Таблица 5.1.** Прогноз проявления биологической активности тиепансодержащих производных 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты.

Вид активности	Соединение	$P_a$	$P_i$
1.	2.	3.	4.
Антимикробная	<b>15</b>	0,730	0,005
	<b>21</b>	0,416	0,035



1.	2.	3.	4.
Антимикробная	<b>22</b>	0,510	0,018
	<b>24</b>	0,547	0,014
	<b>25</b>	0,444	0,029
	<b>26</b>	0,581	0,011
	<b>27</b>	0,430	0,032
Ингибитор протеасомы АТФ-азы	<b>7</b>	0,712	0,013
Антагонист белка Mcl-1, индуцированного геном MCL1	<b>66</b>	0,799	0,004
Стимулятор лейкопоэза	<b>4</b>	0,740	0,054
	<b>7</b>	0,700	0,006
Агент, усиливающий экспрессию гена HMGCS2	<b>15</b>	0,828	0,004
	<b>16</b>	0,756	0,007
	<b>18</b>	0,729	0,008
	<b>19</b>	0,908	0,002
	<b>66</b>	0,898	0,003
Антиоксидантная	<b>17</b>	0,294	0,024
	<b>18</b>	0,258	0,034
	<b>28</b>	0,304	0,022
	<b>40</b>	0,364	0,015
	<b>50</b>	0,332	0,019
	<b>65</b>	0,288	0,025
	<b>66</b>	0,307	0,022
	<b>67</b>	0,322	0,020
	<b>71</b>	0,288	0,025
Блокатор $\text{Ca}^{2+}$ каналов N-типа	<b>6</b>	0,185	0,046
	<b>14</b>	0,118	0,102
	<b>17</b>	0,116	0,105
	<b>19</b>	0,212	0,029
	<b>42</b>	0,156	0,059

1.	2.	3.	4.
Блокатор $\text{Ca}^{2+}$ каналов N-типа	<b>60</b>	0,244	0,022
	<b>61</b>	0,240	0,023
	<b>62</b>	0,174	0,046
	<b>63</b>	0,199	0,034
	<b>64</b>	0,232	0,025
	<b>65</b>	0,212	0,029
	<b>66</b>	0,359	0,010
	<b>67</b>	0,138	0,074
	<b>71</b>	0,133	0,079
	<b>73</b>	0,248	0,021
	<b>74</b>	0,202	0,033

## 5.2 Гипотензивная активность

По данным ВОЗ, одним из ключевых факторов риска болезней сердечно-сосудистой системы является артериальная гипертензия (АГ). Артериальная гипертензия обуславливает бремя болезней сердца, инсультов и почечной недостаточности, а также способствует преждевременной смертности и инвалидизации [8]. В связи с вышесказанным, имеет большое значение целевой поиск новых высокоэффективных и малотоксичных фармакологических средств, направленных на восстановление АД и повышение качества жизни людей.

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.

Скрининг веществ с гипотензивной активностью в ряду титансодержащих производных 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты проведен на 66 животных. Учитывались ЧСС и САД при введении исследуемых соединений в хвостовую вену. Исследования проводились в 11 группах по 6 животных в каждой: 1 группа – контрольная интактные животные, получавшие внутривенно 50% раствор

диметилсульфоксида (ДМСО) в объеме 0,3 мл на 100 г веса, группы со 2 по 11 – опытные группы животных, которым вводили внутривенно (в/в) исследуемые соединения в дозе, составляющей 1/30 от молекулярной массы. В качестве растворителя использовался 50% раствор ДМСО. Исследуемые показатели регистрировались через 30, 60 и 90 мин после введения соединений.

В результате исследования выявлено (табл. 5.2), что соединения **14, 15, 16, 17, 20, 21, 23** не влияют на САД, либо обладают слабо выраженным гипотензивным эффектом (снижают САД максимально на 5,8% на 90 мин). Установлено, что наиболее существенно снижают САД соединения **12, 13, 22** максимально на 90-й минуте наблюдения на 13,9%, 14,3% и 21,2% соответственно по сравнению с исходными показателями. У контрольной группы животных изменений САД не отмечалось (табл. 5.2).

**Таблица 5.2.** Влияние титансодержащих илиденгидразидов урацилилукусной кислоты на САД при внутривенном введении.

Соединение, доза		Исходное	30 мин.	60 мин.	90 мин.
1	2	3	4	5	6
Контроль, мг/кг	M±m	122,1±6,8	124,3±5,5	122,3±2,5	122,9±2,6
	%	...	1,8	0,2	0,6
<b>(12),</b> 10,0	M±m	128,4±3,2	117,7±10,8	112,0±4,9	110,6±1,1 <sup>#</sup>
	%	...	-8,4	-12,8	-13,9
<b>(13),</b> 12,0	M±m	134,0±9,8	129,9±10,1 <sup>#</sup>	124,0±9,9 <sup>#</sup>	114,8±9,5 <sup>#</sup>
	%	...	-3,0	-7,5	-14,3
<b>(14),</b> 13,0	M±m	124,6±10,1	124,9±22,7	125,4±22,7	124,2±24,0
	%	...	0,3	0,7	-0,3
<b>(15),</b> 15,0	M±m	138,6±19,0	134,9±13,5	136,1±15,5	132,9±18,3
	%	...	-2,6	-1,8	-4,1
<b>(16),</b> 12,0	M±m	124,6±5,6	126,8±8,3	128,1±11,3	126,6±10,8
	%	...	2,9	1,6	1,8
<b>(17),</b> 13,0	M±m	125,8±6,6	121,8±14,8	120,2±14,9	119,0±12,3
	%	...	-3,2	-4,4	-5,4
<b>(20),</b> 12,0	M±m	124,7±5,2	115,7±16,7	115,6±27,6	118,9±25,2
	%	...	-7,2	-7,3	-4,6
<b>(21),</b> 12,0	M±m	134,7±7,0	135,7±7,5	128,8±14,5	129,0±8,7
	%	...	0,7	-4,3	-4,2

1	2	3	4	5	6
(22), 15,0	M±m	125,7±5,5	116,5±10,6 <sup>#</sup>	108,1±10,1 <sup>#</sup>	99,0±12,5 <sup>#</sup>
	%	...	-7,3	-14,0	-21,2
(23), 13,0	M±m	122,7±11,4	120,6±9,1	120,4±12,5	115,6±13,7
	%	...	-1,7	-1,8	-5,8

Примечание (табл. 5.2):

M - среднее значение, m - стандартное отклонение,

% - изменение САД в процентах к исходному;

# - данные достоверны относительно группы контроля ( $p < 0,05$ ).

Далее было изучено гипотензивное действие наиболее активных соединений **12**, **13**, **22** при пероральном введении в дозе в 2 раза превышающую при в/в введении (табл. 5.3). Соединение **12** в дозе 20,0 мг/кг к 8-ому ч снижало САД максимально на 6,9%, а уже через сутки САД восстанавливалось до исходного уровня. Соединение **13** в дозе 24,0 мг/кг при пероральном введении снижает САД на 8,7% относительно исходного уровня через 5 ч наблюдения. Спустя сутки показатели возвращались к исходному уровню. Соединение **22** обладает наиболее выраженной и продолжительной гипотензивной активностью в дозе 30,0 мг/кг, снижение САД под его влиянием происходило мягко и через 8 ч было ниже исходных значений на 12,9% (табл. 5.3).

В группе животных, получавших препарат сравнения амлодипин в дозе 1,0 мг/кг, САД максимально снижалось на 12,6% через 8 ч наблюдения, через сутки возвращаясь практически к исходному уровню. У животных, которым вводили лизиноприл в дозе 10,0 мг/кг и небиволол в дозе 2,0 мг/кг, снижение САД было ниже исходных показателей на 17,9% и 19,2% через 8 ч и на 6,4% и 7,3% через 24 ч и после введения соответственно (табл. 5.3).

Для изучения зависимости «доза-гипотензивный эффект» соединения **22** при пероральном пути введения и оценки длительности его действия в сравнении с эталонными препаратами было сформировано 7 групп по 6 животных в каждой: группа 1 – контрольная, интактные животные, получавшие 2%-ную крахмальную

слизь в 0,2 мл на 100 г веса; группы 2, 3, 4 – опытные, получавшие соединение **22** в дозах: 15,0; 30,0; 60,0 мг/кг соответственно; опытные группы 5-7, которым вводили препараты сравнения. Соединение **22** и препараты сравнения в исследуемых дозах суспендировали в 2%-ной крахмальной слизи и вводили перорально. Регистрируемые показатели записывались с интервалом в 1 ч в течение 8 ч и через 24 ч.

В результате исследования было установлено, что соединение **22** – 1-(4-бромфенил)этилиденгидразид 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]-уксусной кислоты при внутривенном введении в дозе 15,0 мг/кг снижает САД на 21,2% по сравнению с исходными данными, при пероральном введении наиболее существенно снижает САД в дозе 30,0 мг/кг, по выраженности эффекта не уступает амлодипину и сопоставимо с лизиноприлом и небивололом, но превосходит их по продолжительности действия (табл. 5.4). В настоящее время продолжаются углубленные исследования соединения **22** – как перспективного гипотензивного средства.

Установлены некоторые закономерности «структура-гипотензивная активность» в ряду тиетансодержащих илиденгидразидов 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты. Так, введение в структуру гидразида **12**, обладающего выраженным гипотензивным действием, арилальдегидов, содержащих в бензольном кольце различные заместители, приводит к уменьшению гипотензивного действия или её полной потере, тогда как введение ацетофенонов ведет к увеличению гипотензивного эффекта. Так, соединение **22**, имеющее в своей структуре 4-бромфенилэтилиденовый фрагмент превосходит действие исходного гидразида **12** в 1,5 раза.

Для соединений, проявляющих наиболее выраженную гипотензивную активность, была определена острая токсичность. Острую токсичность соединений определяли в Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России под руководством доцента, к.мед.н. Галимовой Р.А. Полученные результаты представлены в табл. 5.5.

При введении дозы LD<sub>50</sub> в группах мышей, получавших исследуемые соединения **12**, **13** и **22** гибель половины животных происходила от остановки дыхания и сердца через 2 ч. Предварительно наблюдались тахипноэ, цианоз, единичные тонико-клонические судороги.

Таким образом, при внутрибрюшинном введении исследуемые соединения **12**, **13** относятся к классу малотоксичных по классификации Сидорова К.К., а соединение **22** – к классу практически нетоксичных [15].

**Таблица 5.3.** Сравнительное влияние титансодержащих илиденгидразидов урацилилукусной кислоты и эталонных препаратов на САД при пероральном введении у крыс.

Соединение		Исходное	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч	8 ч	24 ч
Контроль, мг/кг	M±m	127,7±3,6	128,6±2,1	127,0±3,2	130,2±3,7	128,4±2,3	129,2±1,4	127,9±2,0	128,6±1,9	128,8±1,6
	%		0,7	-0,5	2,0	0,6	1,2	0,2	0,7	0,9
(12), 20,0	M±m	127,3±1,2	130,0±1,7	127,3±3,2	127,3±4,1	122,0±3,2	126,1±6,0	125,0±9,8	118,5±6,4	125,7±2,8
	%		2,1	0,0	0,0	-4,2	-1,0	-1,8	-6,9	-1,3
(13), 24	M±m	127,2±0,2	130,3±4,2	123,8±3,1	126,2±11,5	126,8±8,2	116,2±12,0	121,3±13,2	131,0±3,1	129,3±2,4
	%		2,5	-2,6	-0,8	-0,3	-8,7	-4,6	3,0	1,7
(22), 30,0	M±m	128,0±3,8	125,5±2,1 <sup>#&amp;</sup>	119,8±0,2 <sup>#&amp;</sup>	116,3±3,8 <sup>#</sup>	112,0±3,8 <sup>#</sup>	109,2±1,2 <sup>#&amp;</sup>	106,3±9,0 <sup>#</sup>	111,5±2,1	119,3±16,0
	%		-2,0	-6,4	-9,1	-12,5	-14,7	-16,9	-12,9	-6,8
Амлодипин, 1,0	M±m	125,0±1,2	125,7±1,5	124,8±3,0	118,9±2,2	115,1±4,7	112,1±5,7	111,4±5,1	109,2±5,9	120,8±2,7
	%	...	0,5	-0,2	-4,9	-7,9	-10,3	-10,8	-12,6	-3,4
Лизиноприл, 10,0	M±m	129,2±0,7	124,0±6,0	118,9±1,8	115,4±2,2	113,3±0,9	107,4±3,9	106,2±2,8	106,1±3,1	120,9±0,7
	%	...	-4,0	-8,0	-10,7	-12,3	-16,9	-17,8	-17,9	-6,4
Небиволол, 2,0	M±m	128,2±2,4	119,1±4,8	118,0±2,6	115,3±3,5	112,7±1,2	106,7±3,1	105,0±2,5	103,7±2,7	118,9±8,1
	%	...	-7,1	-8,0	-10,1	-12,1	-16,8	-18,1	-19,2	-7,3

Примечание: М – среднее значение, m-стандартное отклонение, % - изменение САД в процентах к исходному;

<sup>#</sup> - Данные достоверны относительно группы контроля ( $p<0,05$ );

<sup>&</sup> - данные достоверны относительно группы животных, получавших препарат сравнения – амлодипин.

**Таблица 5.4.** Зависимость «доза-эффект» по влиянию соединения **(22)** на САД при пероральном введении у крыс.

Соединение		Исходное	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч	8 ч	24 ч
Конт-роль	$M \pm m$	123,4 $\pm$ 1,4	123,6 $\pm$ 2,2	123,9 $\pm$ 1,5	123,6 $\pm$ 1,5	123,3 $\pm$ 2,3	123,7 $\pm$ 1,8	123,9 $\pm$ 1,0	125,0 $\pm$ 0,6	124,9 $\pm$ 1,3
	%	...	0,1	0,4	0,1	-0,1	0,2	0,4	1,3	1,2
15,0 мг/кг	$M \pm m$	125,4 $\pm$ 1,3	122,4 $\pm$ 1,8	119,0 $\pm$ 4,5	114,4 $\pm$ 7,5	114,0 $\pm$ 2,8	114,3 $\pm$ 3,6	111,9 $\pm$ 6,7	112,9 $\pm$ 4,2	116,6 $\pm$ 6,9
	%	...	-2,4	-5,1	-8,8	-9,1	-8,9	-10,8	-10,0	-7,1
30,0 мг/кг	$M \pm m$	128,0 $\pm$ 3,8	125,5 $\pm$ 2,1 <sup>#</sup>	119,8 $\pm$ 0,2 <sup>#</sup>	116,3 $\pm$ 3,8 <sup>#</sup>	112,0 $\pm$ 3,8 <sup>#</sup>	109,2 $\pm$ 1,2 <sup>#</sup>	106,3 $\pm$ 9,0 <sup>#</sup>	111,5 $\pm$ 2,1	119,3 $\pm$ 16,0
	%	...	-2,0	-6,4	-9,1	-12,5	-14,7	-16,9	-12,9	-6,8
60,0 мг/кг	$M \pm m$	130,3 $\pm$ 1,5	127,9 $\pm$ 2,2	125,4 $\pm$ 2,3	122,2 $\pm$ 1,9	121,3 $\pm$ 1,7	119,6 $\pm$ 3,2	120,2 $\pm$ 3,0	119,6 $\pm$ 2,3	122,1 $\pm$ 5,8
	%	...	-1,9	-3,8	-6,2	-6,9	-8,3	-7,8	-8,3	-6,3

Примечание: М – среднее значение, m-стандартное отклонение, нижняя строка - изменение САД в процентах к исходному;

<sup>#</sup> - данные достоверны относительно группы контроля (p<0,05).



**Таблица 5.5** Токсическое действие титансодержащих илиденгидразидов урацилилукусусной кислоты.

Соединение	Путь введения	LD <sub>50</sub> , мг/кг	Класс токсичности
<b>12</b>	внутрибрюшинно	190,0 (135,0-245,0)	малотоксично (4 класс)
<b>13</b>	внутрибрюшинно	167,5 (140,0-195,0)	малотоксично (4 класс)
<b>22</b>	внутрибрюшинно	1815,0 (1630,0-2005,0)	практически нетоксично (5 класс)

### 5.3 Антиоксидантная активность

Антиоксидантная активность является одной из важнейших характеристик биологически активных веществ. Её определению уделяется большое внимание в ряде научных работ. Общеизвестно, что причиной повреждения живых систем является свободно-радикальное окисление, которое приводит к разрушению липидов, и, соответственно, мембранных структур клеток [4]. Задачей антиоксиданта является перехват свободных радикалов, атакующих «клетки-мишени». Таким образом, биологически активные вещества, подавляющие окислительную активность свободных радикалов заслуживают более пристального изучения.

Исследование антиоксидантной активности титансодержащих производных 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты проведено под руководством д.мед.н., профессора Фархутдинова Р.Р. в ЦНИЛ ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России.

Испытания проводили в двух модельных системах, имитирующих реакции СРО *in vitro*: модель генерации АФК и модель ПОЛ. Результаты влияния исследуемых соединений на процессы СРО в модельных системах представлены в табл. 5.6 и на рис. 5.1-5.5. Степень влияния на процессы СРО определяли на основе параметров - светосуммы свечения (S, у.е.) и интенсивности максимального свечения (I, у.е.).

В модельной системе, генерирующей АФК, зафиксировано угнетение свечения соединениями **17, 18, 65, 67, 71** по сравнению с контролем, но в разной степени. Наиболее выраженным антиоксидантным действием обладают соединения **17, 71**, которые статистически значимо уменьшали светосумму и интенсивность медленной вспышки, а соединение **71** и латентный период (рис. 5.1, 5.3). Соединение **6** проявило проокислительное действие относительно контроля (рис. 5.2).

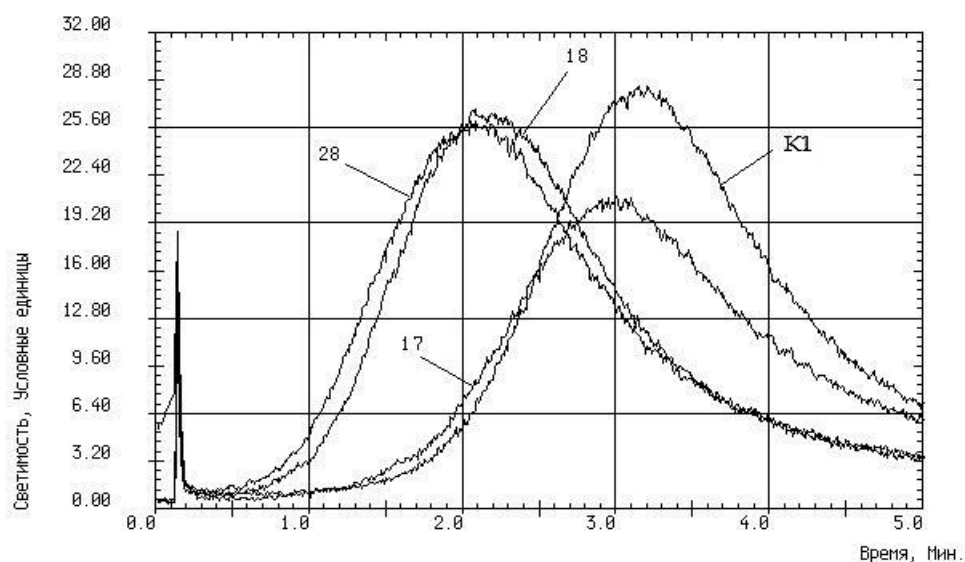
Далее изучали влияние наиболее активных соединений **17, 71** на процессы СРО *in vitro* в модельной системе перекисного окисления липидов. В результате исследований установлено, что соединения **17, 71** вызывали угнетение ХЛ по сравнению с контролем (рис. 5.4, 5.5), что также подтверждает наличие у исследуемых соединений **17, 71** антиоксидантных свойств.

**Таблица 5.6.** Изменение светосуммы ХЛ в модельных системах АФК и ПОЛ при добавлении новых производных тьетанилурацилилукусной кислоты в объеме 0,1 мл.

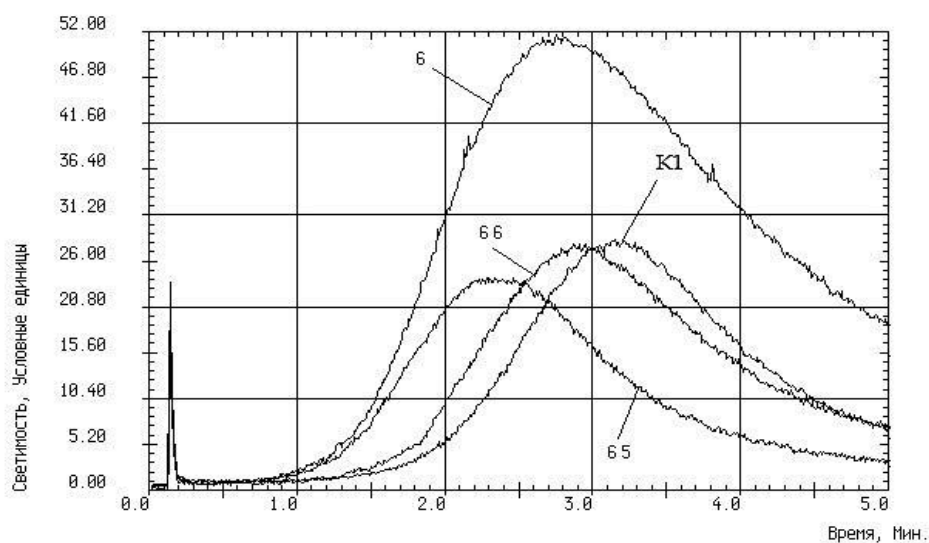
	Светосумма, S, у.е. (M±m)	
	(АФК)	(ПОЛ)
Контроль	52,80±0,13	34,00±0,42
<b>6</b>	124,97±0,11 <sup>#</sup>	-
<b>17</b>	43,20±0,64 <sup>#</sup>	25,10±0,33 <sup>#</sup>
<b>18</b>	52,13±0,14 <sup>#</sup>	-
<b>28</b>	53,10±0,22	-
<b>65</b>	45,73±0,33 <sup>#</sup>	-
<b>66</b>	55,30±0,41 <sup>#</sup>	-
<b>67</b>	46,73±0,44 <sup>#</sup>	-
<b>71</b>	27,60±0,26 <sup>#</sup>	26,73±0,44 <sup>#</sup>

Примечание: М – среднее значение, m-стандартное отклонение,

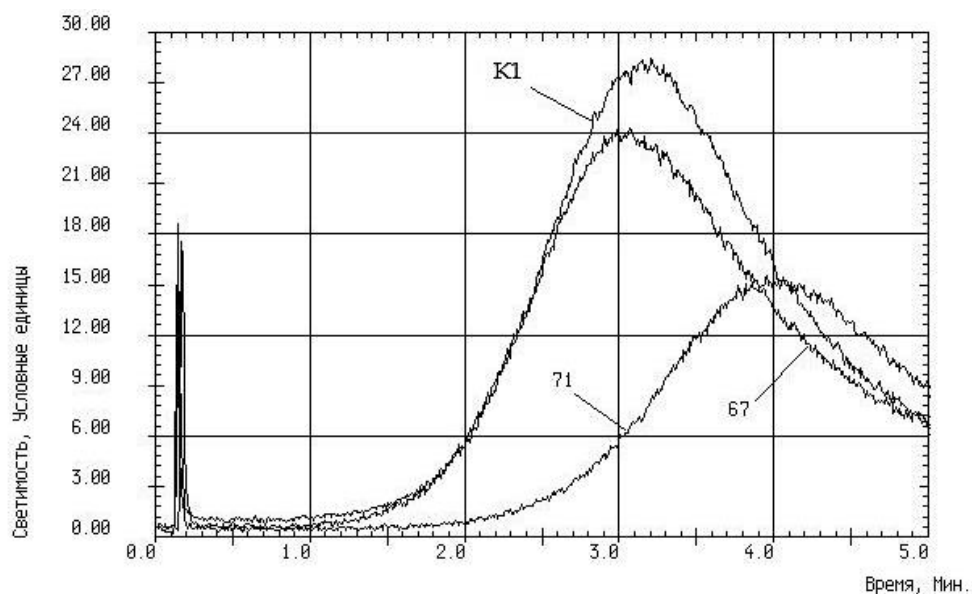
# - Данные достоверны относительно группы контроля (p<0,05).



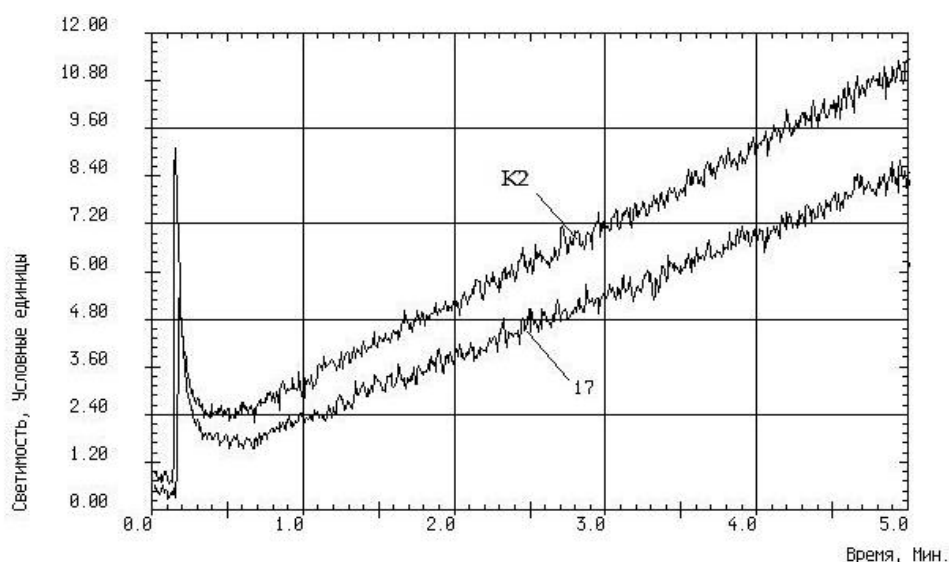
**Рисунок 5.1.** Сравнение влияния на ХЛ новых производных тиетанилурацилилуксусной кислоты **17, 18** и **28** в модельной системе АФК.



**Рисунок 5.2.** Сравнение влияния на ХЛ новых производных тиетанилурацилилуксусной кислоты **6, 65, 66** в модельной системе АФК.

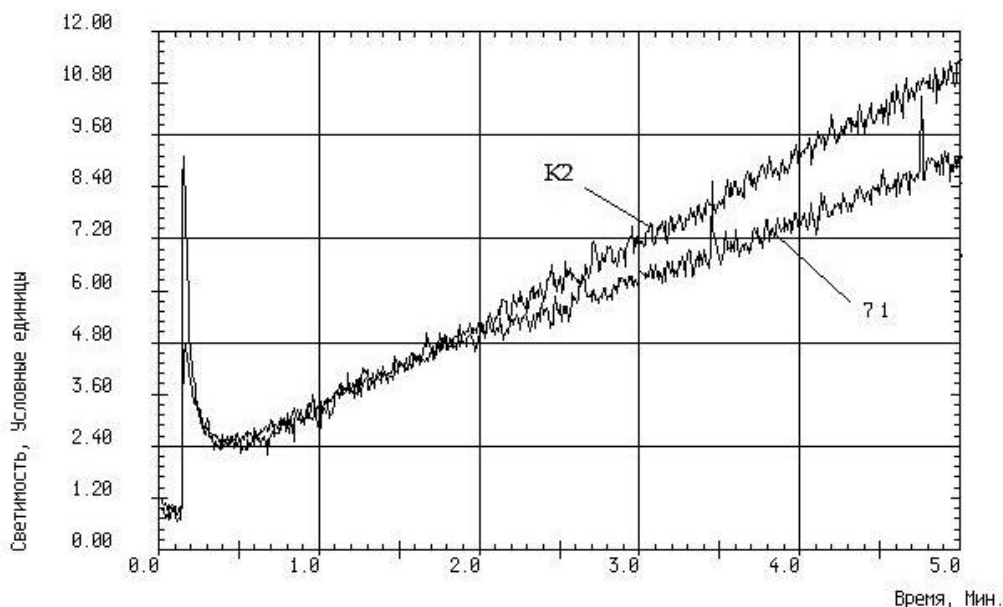


**Рисунок 5.3.** Сравнение влияния на ХЛ новых производных тиаурацилилукусной кислоты **67, 71** в модельной системе АФК.



**Рисунок 5.4.** Сравнение влияния на ХЛ нового производного тиаурацилилукусной кислоты **17** в модельной системе ПОЛ.

Проведенный анализ «структура-антиоксидантная активность» показал, что этиловый эфир 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты проявляет проокислительное действие, тогда как илиденгидразиды **65, 67, 71** обладают антиоксидантной активностью. Однако по активности они несколько отличаются.



**Рисунок 5.5.** Сравнение влияния на ХЛ нового производного тиетанилурацилилуксусной кислоты **71** в модельной системе ПОЛ.

Так, наибольшая антиоксидантная активность у диоксотиетанпроизводных наблюдалась у гидразона ацетофенона **71**, содержащего в положении 4 нитрогруппу. Гидразоны, содержащие в качестве илиденсоставляющей 3-нитрозамещенный арилальдегид (соединение **65**), а также незамещенный ацетофенон (соединение **67**), проявляли слабую антиоксидантную активность. Замена 3-нитробензальдегида и ацетофенонов на фурфурол – пятичленный ароматический гетероциклический альдегид (соединение **66**) приводит к потере антиокислительных свойств. В ряду тиетансодержащих илиденгидразидов наблюдается аналогичная закономерность. Гидразон **17** арилальдегида, содержащего заместитель в положении 4 – метоксигруппу, активнее аналогов, содержащих 3-нитрозамещенный арилальдегид (соединение **18**) и алифатический метилэтилкетон (соединение **28**).

Полученные данные показывают перспективность дальнейшего поиска антиоксидантов в ряду илиденгидразидов тиетанилурацилов.

#### 5.4 Противомикробная и противогрибковая активности

Противомикробная, противогрибковая активности определялись на кафедре микробиологии и вирусологии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России под руководством д.мед.н., профессора Булгакова А.К.

Противомикробную и противогрибковую активности 9 тиетансодержащих производных 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты оценивали по минимально подавляющей концентрации (МПК) (табл. 5.7). Максимально испытанная концентрация исследуемых соединений составляла 10 мг/кг.

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**, имеющий в илиденовом фрагменте остаток бензальдегида с гидроксигруппой, проявлял слабое противомикробное действие только в отношении грамотрицательных тест-штаммов микроорганизмов в МПК не менее 2,5 мг/мл, тогда как илиденгидразид **26**, содержащий фрагмент ацетофенона с двумя гидроксигруппами, 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).

Таким образом, наличие в бензольном кольце илиденового фрагмента гидроксигрупп приводит к появлению противомикробной активности в ряду илиденгидразидов 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты, а спектр их противомикробного действия зависит от числа гидроксигрупп.

На основании полученных данных можно сделать вывод о продолжении поиска противомикробных средств в ряду илиденпроизводных 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты.

**Таблица 5.7.** Проявление противомикробного и противогрибкового действия новыми производными тиетанилурацилилуксусной кислоты.

[illegible]

### Выводы по главе 5

1. Полученные соединения были исследованы на следующие виды биологической активности: на наличие антиоксидантных свойств - 8 соединений, на наличие противомикробной активности – 8 соединений, у 10 соединений проведена оценка гипотензивного действия.
2. В результате исследований установлено, 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 тиетановых циклов.
3. По результатам биологических испытаний выявлено соединение 1-(4-бромфенил)этилиденгидразид 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]-уксусной кислоты для дальнейших углубленных исследований в качестве потенциального гипотензивного средства.
4. Результаты исследований острой токсичности показали, что синтезированные соединения относятся к классам нетоксичных или практически нетоксичных веществ.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 гидразиолиза этиловых эфиров 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты, содержащих тиетановый цикл с различной степенью окисления атома серы, приводящие к соответствующим гидразидам: пятикратный избыток гидразингидрата, растворитель - этанол, температура процесса -  $80^\circ C$ , а в случае оксотиетанпроизводного -  $35^\circ C$ .
4. Установлено, что реакции гидразидов 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-диоксо-тиетан-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  $^{13}C$  и  $^1H$ , ИК- спектроскопией установлено строение, а рентгеноструктурным анализом – структура впервые синтезированных тиетансодержащих производных 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты и их возможных изомеров. Установлено, что гидразиды и илиденгидразиды 2-[6-

метил-3-(тиетан-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 арилальдегидов, 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-(тиетан-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-(тиетан-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 тиетансодержащих 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алкилирование производных пиримидина сложными эфирами хлоруксусной кислоты / В.П. Кривоногов, Г.Г. Козлова, Е.А. Белая [и др.] // Журн. общ. хим. - 2004. - Т. 74, вып. 5. - С. 830-833.
2. Аналоги димефосфона. Синтез и строение некоторых арил- и ацилгидразонов димефосфона / Б.И. Бузыкин, В.Н. Набиуллин, Е.В. Миронова [и др.] // Журн. общ. хим. - 2012. - Т. 82, № 10. - С. 1600-1618.
3. Антиоксидантные свойства производных пиримидина / И.В. Петрова, В.А. Катаев, С.А. Мещерякова [и др.] // Мед. вестн. Башкортостана. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 64-67.
4. Арчаков, А.И. Оксигеназы биологических мембран / А.И. Арчаков. - М., 1983. - 180 с.
5. Бабков, Д.А. Синтез 3-[2-(2-бензоилфенокс)этил]-1-[2-(фенокс)этил]-производных урацила как потенциальных анти-ВИЧ-1 агентов / Д.А. Бабков, М.С. Новиков // Фундаментальные исследования. - 2014. - № 9. - С. 11.
6. Биологические свойства новых производных урацила / И.В. Петрова, В.А. Катаев, С.А. Мещерякова [и др.] // Мед. вестн. Башкортостана. – 2013. – Т. 8, № 6. – С. 163-165.
7. Гейсман, А.Н. Синтез 1,6-бис[(бензилокс)метил]производных урацила и их 1-алкоксиметильных производных аналогов / А.Н. Гейсман, А.А. Озеров, М.С. Новиков // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 10. – С. 3477-3480.
8. Глобальное резюме по гипертензии «Безмолвный убийца, глобальный кризис общественного здравоохранения» / Всемирная организация здравоохранения. – Женева, 2013. - С. 7-13.
9. Государственный реестр лекарственных средств / А.И. Вялков, А.П. Воробьев, В.Б. Герасимов [и др.]. – М., 2000. – Т. II. - С. 358, 417, 641.
10. Гуреева, Е.С. Синтез 1-[3-(фенокс)бензил]-производных 5-(фениламино)урацила как потенциальных ингибиторов репродукции вируса

гепатита С / Е.С. Гуреева, А.А. Озеров, М.С. Новиков // Волгогр. науч.-мед. журн. – 2013. – № 1. – С. 27-30.

11. Гуреева, Е.С. Синтез 1-[4-(фенокси)бензил]-5-(фениламино)урацилов как потенциальных противовирусных агентов / Е.С. Гуреева, А.А. Озеров, М.С. Новиков // Волгогр. науч.-мед. журн. – 2012. – № 2. – С. 22-24.

12. 1,3-Диметакрилоил-6-метил-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-пиримидиндион / В.П. Кривоногов, Г.Г. Козлова, Н.А. Лихачева [и др.] // Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии: материалы XVI Международной научно-технической конференции. - Уфа, 2003. - С. 14.

13. Европейская конвенция по защите позвоночных животных в эксперименте и других научных исследованиях. - Страсбург, 1986.

14. *E,Z*-Изомерия гиromитрина и его аналогов / К.Н. Зеленин, В.В. Пинсон, А.А. Потехин [и др.] // Журн. орг. хим. - 1978. – Т. 14. – С. 490-495.

15. Измеров, Н.Ф. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии: справочник / Н.Ф. Измеров, И.В. Саноцкий, К.К. Сидоров. – М.: Медицина, 1977. – 240 с.

16. ИК-спектроскопия при анализе новых серосодержащих производных 6-метил(амино)урацила / С.А. Мещерякова, Д.А. Мунасипова, Т.А. Иванова, В.А. Катаев // Мед. вестн. Башкортостана. - 2012. - Т. 7, № 3. - С. 61-62.

17. Ингибиторы поли(АДФ-рибозо)полимеразы-1 человека на основе производных урацила: пат. 2527457 Рос. Федерация: МПК C07D 239/54, A61K 31/505, A61P 9/10, A61P 3/10, A61P 19/02, A61P 35/00 / Захаренко А.А., Курочкин Н.Н., Колганова Н.А., Ходырева С.Н., Тимофеев Э.Н., Михайлов С.Н., Лаврик О.И., Тараров В.И., Дреничев М.С.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук (ИМБ РАН). – № 2012141239/04; заявл. 27.09.2012; опубл. 27.08.2014. Бюл. № 17.

18. Интернет-система прогноза спектра биологической активности химических соединений / А.В. Садым, А.А. Лагунин, Д.А. Филимонов, В.В. Поройков // Хим.-фармац. журн. – 2002. – Т. 36, № 10. – С. 21–26.
19. Клён, Е.Э. Синтез, свойства и биологическая активность продуктов взаимодействия 1,2,4-триазолов с тиранами: автореф. дис. ... д-ра фармац. наук: 14.04.02 / Клён Елена Эдмундовна. – М., 2010. – 47 с.
20. Комплексное соединение 1,3-бис(2-гидроксиэтил)-5-гидрокси-6-метилурацила с фумаровой кислотой, проявляющее антигипоксическую активность и способ его получения: пат. № 2330025 Рос. Федерация от 27.07.2008: МПК А61К 31/513, А61Р 9/10. СО7D 239/60/ Мышкин В.А., Ибатуллина Р.Б., Абдрахманов И.Б., Мустафин А.Г., Бакиров А.Б., Гимадиева А.Р., Чернышенко Ю.Н., Савлуков А.И., Срубиллин Д.В., заявитель и патентообладатель: Федеральное государственное учреждение науки Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека Роспотребнадзора. Институт органической химии Уфимского научного центра РАН; заявл. 10.05.2006; опубл. 27.07.2008.
21. Комплексное соединение 6-метилурацила с янтарной кислотой, проявляющее антигипоксическую активность и способ его получения: пат. № 2259357 РФ от 27.08.2005 / Кривоногов В.П., Мышкин В.А., Ибатуллина Р.Б., Чернышенко Ю. Н., Козлова Г.Г., Савлуков А.И., Абдрахманов И.Б., Гуляева И.Л., Мышкин И.В., Сергеева С.А.
22. Кубеков, К.В. Синтез и психофармакологический анализ новых производных 5-(*N*-пирролидино)- и 5-(*N*-пиперазино)урацила / К.В. Кубеков, Д.Г. Ковалев, А.А. Озеров // Совр. пробл. науки и образования. - 2007. - № 6. - С. 144-147.
23. Кубеков, К.В. Синтез новых производных 5-аминоурацила и исследование психотропной активности / К.В. Кубеков // Соврем. наукоемкие технологии. - 2006. - № 1. - С. 41-42.

24. Методы синтеза производных 3-аминотиетана (обзор) / А.Н. Буткевич, В.В. Соколов, А.А. Томашевский [и др.] // Хим. гетероцикл. соед. - 2007. - № 5. - С. 655-682.
25. Мещерякова, С.А. Аминометилование 6-метил-1-(тиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона / С.А. Мещерякова, В.А. Катаев, Д.А. Мунасипова // Журн. орг. хим. – 2014. – Т. 50, № 3. – С. 434-436.
26. Мещерякова, С.А. ИК-спектроскопия при анализе новых серосодержащих производных 6-метил(амино)урацила / С.А. Мещерякова, Д.А. Мунасипова, В.А. Катаев // Мед. вестн. Башкортостана. – 2012. – Т. 7, № 3. – С. 61.
27. Мунасипова, Д.А. Синтез новых *N*-замещенных производных 6-метил-1-(тиетанил-3)урацила / Д.А. Мунасипова, С.А. Мещерякова, В.А. Катаев // Башк. хим. журн. - 2013. - Т. 20, № 1. - С. 11-13.
28. Новиков, М.С. Синтез 1-[2-(фенокси)этил]-3-бензилурацилов как вероятных противовирусных соединений / М.С. Новиков, Ю.А. Орлова, А.А. Озеров // Бюлл. Волгогр. НЦ РАМН. - 2006. - Вып. 1. - С. 13-15.
29. Новые *N*-[2-(бензоилфенокси)этил]производные нуклеиновых оснований – синтез и анти-ВИЧ-1 активность *in vitro* / А.А. Озеров, М.С. Новиков, А.И. Луганченко [и др.] // Волгогр. науч.-мед. журн. – 2012. – № 4. – С. 15-18.
30. Озеров, А.А. Синтез 3-О-ариловых эфиров (R,S)-9-(2,3-дигидроксипропил)аденина и его пиримидиновых аналогов – новых потенциальных ингибиторов S-аденозил-L-гомоцистеингидролазы / А.А. Озеров, М.С. Новиков, А.К. Брель // Хим. гетероцикл. соед. – 1999. – № 1. – С. 82-86.
31. Органическая химия нуклеиновых кислот / Н.К. Кочетков, Э.И. Будовский, Е.Д. Свердлов [и др.]; под ред. Н.К. Кочетков, Э.И. Будовский. - М.: Химия, 1970. - 717 с.
32. Парамонова, М.П. Синтез и противовирусная активность *N*-бензилзамещенных урацилов и их аналогов : дис. ... канд. фармац. наук: 14.04.02 / Парамонова Мария Петровна. – Пятигорск, 2013. – 131 с.

33. Поройков, В.В. Прогноз спектра биологической активности органических соединений / В.В. Поройков, Д.А. Филимонов // Журн. Рос. Хим. Общ-ва им. Д.И. Менделеева. – 2006. – № 2. – С. 66-75.
34. Преч, Э. Определение строения органических соединений / Э. Преч, Ф. Бюльман, К. Аффольтер. – М.: Мир, 2006. – 440 с.
35. Приказ Роспотребнадзора от 19.07.2007 г. № 224. – М., 2007.
36. Противовирусные агенты. I. Синтез производных 1-[ω-(3,5-диметилфенокси)алкил]-производных урацила / Д.А. Бабков, М.П. Парамонова, А.А. Озеров, М.С. Новиков // Волгогр. науч.-мед. журн. – 2011. – № 2. – С. 15-17.
37. Противовирусные агенты. II. Синтез производных 1-[5-(фенокси)пентил]урацила / М.П. Парамонова, Д.А. Бабков, А.А. Озеров [и др.] // Волгогр. науч.-мед. журн. – 2011. – № 2. – С. 17-21.
38. Противовирусные агенты. III. Синтез новых 1-бензил-3-ацетанилид-производных урацила / М.П. Парамонова, Д.А. Бабков, А.А. Озеров [и др.] // Волгогр. науч.-мед. журн. – 2011. – № 3. – С. 11-14.
39. Противовирусные агенты. IV. Синтез 1-[4-(арил)бутил]-производных урацила / Д.А. Бабков, М.П. Парамонова, А.А. Озеров, М.С. Новиков // Волгогр. науч.-мед. журн. – 2011. – № 3. – Р. 15-19.
40. Противовирусные агенты. VI. Синтез новых 1-циннамил-3-бензил производных урацила / М.П. Парамонова, Д.А. Бабков, А.А. Озеров [и др.] // Волгогр. науч.-мед. журн. – 2011. – № 4. – С. 25-29.
41. Реакции окисления и изомерия титансодержащих гетероциклов / С.А. Мещерякова, В.А. Катаев, Д.А. Мунасипова, И.Я. Фаттахова // Журн. общ. хим. – 2014. – Т. 84, № 5. – С. 773-776.
42. Региоселективное алкилирование урацила и его производных / Н.Н. Курочкин, В.И. Тараров, М.С. Дреничев, С.Н. Михайлов // Совр. пробл. науки и образования. – 2012. – № 5. – С. 327.
43. Рубцова, С.А. Полезная сераорганическая химия / С.А. Рубцова, К.С. Родыгин, А.В. Кучин // Изв. Коми НЦ УрО РАН. - 2010. - Вып. 3. - С. 18.

44. Синтез 1-(3-феноксибензил)урацилов как потенциальных противовирусных агентов / М.С. Новиков, А.Н. Гейсман, К.Н. Лысенко, А.А. Озеров // Бюлл. Волгогр. НЦ РАМН. – 2009. – № 1. – С. 17-19.
45. Синтез 1-[(бензоилокси)бензил]производных урацила и из 3 бензилированных аналогов как потенциальных противовирусных агентов / А.Н. Гейсман, К.Н. Лысенко, А.А. Озеров, М.С. Новиков // Волгогр. науч.-мед. журн. – 2012. – № 2. – С. 24-28.
46. Синтез 1-[5(2)-фторметилтетрагидрофурил-2]урацилов / Л.Т. Каулиня, Л.М. Ягупольский, Н.В. Кондратенко [и др.] // Хим. гетероцикл. соедин. – 1982. – № 2. – С. 256-259.
47. Синтез и анти-ВГС активность новых 1-[4-(фенокси)бензил]-производных 5-фениламиноурацилов / Е.С. Гуреева, Д. А. Бабков, А.А. Озеров, М. С. Новиков // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 11. – С. 1574-1578.
48. Синтез и анти-ВИЧ-1 активность 1-[ω-(фенокси)алкил и -алкенил]-производных урацила / М.П. Парамонова, Д.А. Бабков, В.Т. Валуев-Эллистон [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2013. – Т. 47, № 9. – С. 30-34.
49. Синтез и анти-ВИЧ-1 активность *in vitro* новых 1-(арилоксиалкил) производных урацила / Ю.А. Орлова, А.И. Луганченко, А.А. Лобачев [и др.] // Междунар. журн. прикл. и фундамент. исследований. - 2012. - № 8. - С. 141-142.
50. Синтез и гипотензивная активность производных пиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона, содержащих тиетановый цикл, с различной степенью окисления атома серы / В.А. Катаев, И.Н. Тюренков, С.А. Мещерякова [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2014. – Т. 48, № 7. – С. 16-20.
51. Синтез и строение пиридиноилгидразонов димефосфона, обладающих антимикобактериальной активностью / Б.И. Бузыкин, В.Н. Набиуллин, Р.С. Гареев [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2013. – Т. 47, № 1. – С. 36-40.
52. Синтез производных 5-фениламиноурацила как потенциальных анти-ВГС агентов / Е.С. Гуреева, Д. А. Бабков, А.А. Озеров, М. С. Новиков // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 11. – С. 570-574.



53. Синтез тиетанилзамещенных пиримидин-2,4(1H,3H)-дионов / В.А. Катаев, С.А. Мещерякова, В.В. Лазарев, В.В. Кузнецов // Журн. орг. хим. – 2013. – Т. 49, № 5. – С. 760-762.
54. Синтез, противоопухолевые и антибактериальные свойства новых *N*-алкилпроизводных пиримидина / А.А. Арутюнян, С.С. Мамян, Г.М. Степанян, Р.В. Пароникян // Хим.-фармац. журн. – 2013. – Т. 47, № 6. – С. 19-21.
55. Фармэксперт. Электронный сервис. Pharmaexpert predictive services. – URL: <http://www.pharmaexpert.ru/>
56. Фархутдинов, Р.Р. Свободнорадикальное окисление: мифы и реальность / Р.Р. Фархутдинов // Мед. вестн. Башкортостана. – 2006. – Т. 1, № 1. – С. 146-152.
57. Фаттахов, А.Х. Синтез и исследование таутомерных и кислотнo-основных превращений биологически активных C(5)-, N(1)-, N(3)-замещенных производных урацила: автореф. дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Фаттахов Альберт Ханифович. – Уфа, 2011. – 25 с.
58. Филипенко, Ю.В. Синтез и биологическая активность новых *N*-1-замещенных 7-(тиетанил-3)ксантинов : автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. фармац. наук : 15.00.02 / Филипенко Юлия Викторовна. – Самара, 2006. – 23 с.
59. Хутова, Б.М. Амидоалкилирование пиримидиновых оснований нуклеиновых кислот / Б.М. Хутова, С.В. Ключко, Л.П. Приказчикова // Хим. гетероцикл. соед. - 1991. - № 4. - С. 512-515.
60. Чернышенко, Ю.Н. Синтез новых производных 6-метилурацила, обладающих фармакологической активностью: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Чернышенко Юлия Николаевна. - Уфа, 2008. - 133 с.
61. Шабарова, З.А., Химия нуклеиновых кислот и их компонентов / З.А. Шабарова, А.А. Богданов. - М.: Химия, 1978. - 582 с.
62. A benzyloxy group migration under Mitsunobu reaction conditions / Y. Marsac A. Nourry, S. Legoupy [et al.] // Tetrahedron Lett. – 2004. – Vol. 45. – P. 6461-6463.
63. 3-(2-aminoalkyl)-1-(2,6-difluorobenzyl)-5-(2-fluoro-3-methoxyphenyl)-6-methyl-uracils as orally bioavailable antagonists of the human gonadotropin releasing

- hormone receptor / F.C. Tucci, Y.-F. Zhu, Zh. Guo [et al.] // J. Med. Chem. – 2004. – Vol. 47. – P. 3483-3486.
64. A novel head for specific anti-HIV-1 agents: 1-[2-(hydroethoxy)-methyl]-6-(phenylthio)thymine / T. Miyasaka, H. Tanaka, M. Baba [et al.] // J. Med. Chem. - 1989. - Vol. 32. - P. 2507-2509.
65. Alksnis, E. Adenine and uracil derivatives with antitubercular activity / E. Alksnis, D. Korneeva, E. Lukevics // Chem. Hetrocycl. Comp. – 2001. – Vol. 37, № 6. – P. 743-746.
66. Antiparasitic activity of highly conjugated pyrimidine-2,4-dione derivatives / N. Azas, P. Rathelot, S. Djekou [et al.] // Farmaco. – 2003. – Vol. 58. – P. 1263-1270.
67. Aza-Michael access to fluoroalkylidene analogues of biomolecules / A. Prunier, C. Calata, J. Legros [et al.] // J. Org. Chem. – 2013. – Vol. 78. – P. 8083-8097.
68. 1-[2-(2-Benzoyl- and 2-benzylphenoxy)ethyl]uracils as potent anti-HIV-1 agents / M.S. Novikov, O.N. Ivanova, A.V. Ivanov [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2011. – Vol. 19. – P. 5794-5802.
69. 6-Benzoyl-3-hydroxypyrimidine-2,4-diones as dual inhibitors of HIV reverse transcriptase and integrase / J. Tang, K. Maddali, C. D. Dries [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2011. – № 21. – P. 2400-2402.
70. Boncel, S. Michael versus retro-Michael reaction in the regioselective synthesis of *N*-1 and *N*-3 uracils adducts / S. Boncel, M. Maczka, K. Walczak // Tetrahedron. – 2010. – Vol. 66. – P. 8450-8457.
71. Calvenor, C.C.J. Reactions of etylene sulfides and trithiocarbonates / C.C.J. Calvenor, W. Davies, K.H. Pausacker // J. Chem. Soc. – 1946. – P. 1050-1052.
72. Chemical Synthesis of Heterocyclic – Sugar Nucleoside Analogues / G. Romeo, U. Chiacchio, A. Corsaro [et al.] // Chem. Rev. – 2010. – Vol. 110. – P. 3337-3370.
73. Cleaves, J.H. The reactions of nitrogen heterocycles with acrolein: scope and prebiotic significance / J.H. Cleaves // Astrobiology. – 2002. – № 2. – P. 403-415.

74. Computationally-Guided optimisation of f docking hit to yield catechol diethers as potent anti-HIV agents / M. Bolani, R.A. Domaoal, V.V. Thakur [et al.] // J. Med. Chem. – 2011. – Vol. 54. – P. 8582-8591.
75. Copper nanoparticle-doped silica cuprous sulfate as a highly efficient and reusable heterogeneous catalysis for *N*-arylation of nucleobases and *N*-heterocyclic compounds / M.N. Soltani Rad, S. Behrouz, M.M. Doroodmand, N. Moghtaderi // Synthesis. – 2011. – Vol. 23. – P. 3915-3924.
76. Cruickshank, K.A. The benzoilation of uracil and thymine / K.A. Cruickshank, J. Jiricny, C.B. Reese // Tetrahedron Lett. - 1984. - Vol. 25. - P. 681-684.
77. Design and synthesis of pyrimidinone and pyrimidinedine inhibitors of dipeptidyl peptidase IV / Zh. Zhang, M.B. Wallace, J. Feng [et al.] // J. Med. Chem. – 2011. – Vol. 54. – P. 510-524.
78. 1,3-Dihydrobenzo [*c*]furan nucleoside analogues: additional studies of the thymine derivative / D. Egron, C. Perigaud, G. Gosselin [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2003. – Vol. 131. – P. 44734-4475.
79. Discovery of a new class of highly potent inhibitors of acid ceramidase: synthesis and structure-activity relationship (SAR) / D. Pizzirani, C. Pagliuca, N. Realini [et al.] // J. Med. Chem. – 2013. – Vol. 56. – P. 3518-3530.
80. Facile synthesis of tetrahydro-2-furylated pyrimidines and purines using new catalyst of cesium chloride / C.H. Lee, J.Y. Kim, W.J. Kim, Y.H. Kim // Heterocycles. – 1990. – Vol. 31. – P. 211-215.
81. Gondela, A. Convenient method for N1-arylation of uracil derivatives / A. Gondela, K. Walczak // Tetrahedron Lett. – 2006. – Vol. 47. – P. 4653-4657.
82. Hollestein, M. Synthesis and incorporation into PNA of fluorinated olefinic PNA (F-OPA) monomers / M. Hollestein, C.J. Leumann // Org. Lett. – 2003. – Vol. 5, № 11. – P. 1987-1990.
83. 3-Hydroxypyrimidine-2,4-diones as an inhibitor scaffold of HIV integrase / J. Tang, K. Maddali, M. Metifiot [et al.] // J. Med. Chem. – 2011. – № 54. – P. 2282-2292.

84. HSAB-driven chemoselective N1-alkylation of pyrimidine bases and their 4-methoxy- or 4-acetylamino-derivatives / F. Gambacorta, D. Tofani, V.A. Loreto [et al.] // *Tetrahedron*. – 2006. – Vol. 62. – P. 6848-6854.
85. Identification of 1-arylmethyl-3-(2-aminoethyl)-5-aryluracil as novel gonadotropin-releasing hormone receptor antagonists / Y.-F. Zhu, T. D. Gross, Zh. Guo [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 46. – P. 2023-2026.
86. Keuser, C. Oligopyrrole carboxoamides linked with a nucleoside as potential DNA minor groove binding ligands: synthesis, DNA binding and biological evaluation / C. Keuser, U. Pindur // *Pharmazie*. – 2006. – Vol. 61, № 4. – P. 260-268.
87. Khalafi-Nezhad, A. Regioselective *N*-arylation of some pyrimidine and purine nucleobases / A. Khalafi-Nezhad, A. Zare, A. Parhami // *Synth. Commun.* – 2006. – Vol. 36. – P. 3549-3562.
88. Lee, Y.S. Heterocyclic Nucleoside Analogues: Design and Synthesis of Antiviral, Modified Nucleosides Containing Isoxazole Heterocycles / Y.S. Lee, B.H. Kim // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2002. - Vol. 12, № 10. - P. 1395-1397.
89. Lee, Y.S. Regioselective alkylation and arylation at the 6-position of pyrimidine: synthesis of 5-alkyl-6-arylmethyl-2,4,-pyrimidinediones / Y.S. Lee, Y.H. Kim // *Synth. Commun.* – 1999. – Vol. 29. – P. 1503-1517.
90. Malik, V. Unique chlorine effect in regioselective one-pot synthesis of 1-alkyl-/allyl-3-(*o*-chlorobenzyl) uracils: anti-HIV activity of selected uracil derivatives / V. Malik, P. Singh, S. Kumar // *Tetrahedron*. – 2006. – Vol. 62. – P. 5944-5951.
91. Microwave-assisted *N*-nitroarylation of some pyrimidine and purine nucleobases / A. Khalafi-Nezhad, A. Zare, A. Parhami [et al.] // *Can. J. Chem.* – 2006. – Vol. 84. – P. 979-985.
92. *N*-3-Alkylation of uracil and derivatives via *N*-1-BOC protection / S. Jaime-Figueroa, A. Zamilpa, A. Guzmán, D.J. Morgans Jr. // *Synth. Commun.* - 2001. - Vol. 31, Issue 24. - P. 3739-3746.

93. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program / O.V. Dolomanov, L.J. Bourhis, R.J. Gildea [et al.] // *J. Appl. Cryst.* - 2009. – Vol. 42. – P. 339-341.
94. One-pot click synthesis 1,2,3-triazole-embedded unsaturated uracil derivatives and hybrids of 1,5- and 2,5-disubstituted tetrazoles and pyrimidines / S. Kristafor, A. Bistrivic, J. Plavec [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2015. – Vol. 56. – P. 1222-1228.
95. Palatinus, L. SUPERFLIP – a computer program for the solution of crystal structures by charge flipping in arbitrary dimensions / L. Palatinus, G. Chapuis // *J. Appl. Cryst.* – 2007. – Vol. 40. – P. 786-790.
96. Palladium-catalyzed synthesis of benzo[*c*]pyrimido[1,6-*a*]azepine scaffold from Morita-Baylis-Hillman adducts: intramolecular 6-arylation of uracil nucleus / H.S. Lee, K.N. Kim, S.H. Kim, J.N. Kim // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – Vol. 53. – P. 497-501.
97. Peshkova, L. Interaction of thymine and uracils with some  $\alpha,\beta$ -unsaturated acid esters / L. Peshkova, V.Z. Kalcheva, L. Madxhova // *Izv. Chem.* – 1991. – Vol. 24, № 1. – P. 91-95.
98. Peshkova, L. Synthesis of some mono- dioxoalkylthymine and their derivatives / L. Peshkova, V.Z. Kalcheva // *Chemistry.* – 1990. – Vol. 30. – P. 438-439.
99. Pomeisl, K. Pd-catalyzed Suzuki-Miyara coupling reactions in the synthesis of 5-aryl-1-[2-(phosphonomethoxy)ethyl]uracils as potential multisubstrate inhibitors of thymine phosphorilase / K. Pomeisl, A. Holy, R. Pohl // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48. – P. 3065-3067.
100. Preparation and antiviral properties of new acyclic, achiral nucleoside analogues: 1- or 9-[3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)prop-1-enyl]nucleobases and 1- or 9-[2,3-dihydroxy-2-(hydroxymethyl)propyl]nucleobases / T. Boesen, C. Hadsen, D.S. Pedersen [et al.] // *Org. Biomol. Chem.* – 2004. – № 2. – P. 1245-1254.
101. Scaffold hopping: exploration of acetanilide-containing uracil analogues as potential NNRTIs / D.A. Babkov, V.T. Valuev-Elliston, M.P. Paramonova [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 23. – P. 1069-1081.

102. Shishkin, O.V. Does the hydrated cytosine molecule retain the canonical structure study / O.V. Shishkin, L. Gorb, J. Leszczynski // *J. Phys. Chem. B: Biophys. Chem. Biomater. Liquids. Soft Matter.* – 2000. – Vol. 104, № 22. – P. 5357-5361.
103. Structure and structure-activity relationships of 1-arylmethyl-5-aryl-6-methyluracils as potent gonadotropin-releasing hormone receptor antagonists / Zh. Guo, Y.-F. Zhu, T.D. Gross [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 47. – P. 1259-1271.
104. Structure-activity relationship studies on N3-substituted willardiine derivatives acting as AMPA or kainite receptor antagonists / N.P. Dolman, J.C.A. More, A. Alt [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 49. – P. 2579-2592.
105. Synthesis aerobic cytotoxicity, and radiosensitizing activity of novel 2,4-dinitrophenylamine tethered 5-fluorouracil and hydroxyurea / A. Khalaj, A.R. Doroudi, S.N. Ostad [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – Vol. 16. – P. 6034-6038.
106. Synthesis and anti-HCMV activity of 1-[ $\omega$ -(phenoxy)alkyl]uracil derivatives and analogues thereof / M.S. Novikov, D.A. Babkov, M.P. Paramonova [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 21. – P. 4151-4157.
107. Synthesis and antiviral activity of deoxy analogs of 1-[(2-hydroxyethoxy)methyl]-6-(phenylthio)thimine (HEPT) as potent and selective anti-HIV-1 agents / H. Tanaka, H. Takashima, M. Ubasawa [et al.] // *J. Med. Chem.* – 1992. – № 35. – P. 4713-4719.
108. Synthesis and biological evaluation of pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione derivatives as eEF-2K inhibitors / R. Edupuganti, Q. Wang, C.D.J. Tavares [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 22. – P. 4910-4916.
109. Synthesis and discovery of *N*-carbonylpyrrolidine- or *N*-sulfonylpyrrolidine-containing uracil derivatives as potent human deoxyuridine triphosphatase inhibitors / H. Miyakoshi, S. Miyahara, T. Yokogawa [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 55. – P. 2960-2969.
110. Synthesis and evaluation as PDE4 inhibitors of pyrimidine-2,4-dione derivatives / M.P. Goivannoni, A. Graziano, R. Matucci [et al.] // *Drug Dev. Res.* – 2011. – Vol. 72. – P. 274-288.

111. Synthesis and evaluation of double-prodrugs against HIV. Conjugation of D4T with 6-benzyl-1-(ethoxymethyl)5-isopropyluracil (MKC-442, Emavirine)-type reverse transcriptase inhibitors via the SATE approach / L. Petersen, P.T. Jorgensen, C. Nielsen [et al.] // J. Med. Chem. – 2005. – Vol. 35. – P. 1211-1220.
112. Synthesis and evaluation of new potential HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. New analogues of MKC-442 containing Michael acceptors in the C-6 position / L. Petersen, C. H. Jessen, E. B. Pedersen, C. Nielsen // Org. Biomol. Chem. – 2003. – № 1. – P. 3541-3545.
113. Synthesis and evaluation of novel 3-(3,5-dimethylbenzyl)uracil analogs as potential anti-HIV-1 agents / N. Sakakibara, T. Hamasaki, M. Baba [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2013 – Vol. 21. – P. 5900-5906.
114. Synthesis and in vitro antiproliferative evaluation of novel *N*-alkylated 6-isobutyl- and propyl pyrimidine derivatives / T. Gazivoda Kraljevic, N. Ilic, V. Stepanic [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2014. – Vol. 24. – P. 2913-2917.
115. Synthesis and SAR oh highly potent and selective dopamine D3-receptor antagonists: 1H-pyrimidine-2-one derivatives / H. Geneste, G. Backfisch, W. Braje [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2006. – Vol. 16. – P. 490-494.
116. Synthesis and structural studies of three uracil derivatives, methyl 3-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)propanate, methyl 3-(5nitro-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)propanate and ethyl 3-(5nitro-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)propanate / W. Liu, X. Feng, Y. Tao [et al.] // J. Chem. Crystallogrm. – 2014. – Vol. 44. – P. 597-603.
117. Synthesis of 1-(2-hydroxy-3-methoxypropyl)uracils and their activity against L1210 and macrophage RAW 264.7 cells / A. Copic, J. Suwinski, K. Walczak [et al.] // Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. – 2002. – Vol. 21, № 4-5. – P. 377-383.
118. Synthesis of 1-arylated derivatives of 5-fluorouracil as potential antitumor drugs / J. You, Sh. Chen, Y. Wang, Y. Chen // J. Chem. Res. – 2000. – Suppl. - P. 466-467.

119. Synthesis of 1-benzyl-3-(3,5-dimethylbenzyl)uracil derivatives with potential anti-HIV activity / Y. Isono, N. Sakakibara, P. Ordonez [et al.] // *Antivir. Chem. Chemother.* – 2011. – Vol. 22. – P. 57-65.
120. Synthesis of 6-Alkyluridines from 6-Cyanouridine via Zinc(II) Chloride-Catalyzed Nucleophilic Substitution with Alkyl Grignard Reagents / Y.-Ch. Shih, Y.-Y. Yang, C.-C. Lin, Y.-C. Chein // *J. Org. Chem.* – 2013. – Vol. 78. – P. 4027-4036.
121. Synthesis of 6-arylvinyl analogues of the HIV drugs SJ-3366 and Emavirine / M. Wamberg, E. B. Pedersen, N. El-Brollosy, C. Nielsen // *Bioorg. Med. Chem.* – 2004. – № 12. – P. 1141-1149.
122. Synthesis of mono- and polyhydroxylated cyclobutane nucleoside analogs / Y. Marsac, A. Nourry, S. Legoupy [et al.] // *Tetrahedron.* – 2005. – Vol. 61. – P. 7607-7612.
123. Synthesis of new MKC-442 analogues containing alkenyl chains or reactive functionalities at C-5 / L. Petersen, T. H. Hansen, N. M. Khalifa [et al.] // *Monatshefte für Chemie.* – 2002. – № 133. – P. 1031-1043.
124. Synthesis of novel pyrimidine nucleoside analogues owning multiple bases/sugar and their glycosidase inhibitory activity / R.K. Thakur, A. Mishra, K.K.G. Ramakrishna [et al.] // *Tetrahedron.* – 2014. – Vol. 70. – P. 8462-8473.
125. Synthesis of *N*-substituted 5-iodouracils as antimicrobial and anticancer agents / S. Prachayasittikul, N. Sornsongkhram, R. Pingaew [et al.] // *Molecules.* – 2009. – Vol. 14. – P. 2768-2779.
126. Synthesis of thietane nucleoside with an anomeric hydroxymethyl group / N. Nishizono, Y. Akama, M. Agata [et al.] // *Tetrahedron.* – 2011. – Vol. 67. – P. 358-363.
127. Synthesis of thietane nucleosides by glycosidation of thietanose derivatives with nucleobases / N. Nishizono, M. Sugo, M. Machida, K. Oda // *Tetrahedron.* – 2007. – Vol. 63. – P. 11622-11625.
128. Synthesis, cytostatic and anti-HIV evaluations of the new unsaturated acyclic C-5 pyrimidine nucleoside analogues / T. Gazivoda, S. Raic-Malic, V. Kristafor [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 16. – P. 5624-5634.



129. Synthesis, X-ray crystal structural study, antiviral and cytostatic evaluations of the novel unsaturated acyclic and epoxide nucleoside analogues / V. Kristafor, S. Raic-Malic, M. Cetina [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 14. – P. 8126-8138.
130. The anatomy of a comprehensive constrained, restrained refinement program for the modern computing environment - Olex2 dissected / L.J. Bourhis, O.V. Dolomanov, R.J. Gildea [et al.] // *J. Appl. Cryst.* – 2015. – Vol. 71, Pt. 1. – P. 59-75.
131. The Benzoylation of 6-Methyluracil and 5-Nitro-6-methyluracil / Zhi Li Zhang, Peng Han, Xiao Yan Ma [et al.] // *Chinese Chem. Lett.* - 2005. - Vol. 16, Issue 3. - P. 287-289.
132. The cohalogenation of 1-*N*-vinylpyrimidinediones: a new approach to nucleoside analogues / N. Baret, J.-P. Dulcere, J. Rodriguez [et al.] // *Eur. J. Org. Chem.* – 2000. – № 8. – P. 1507-1516.
133. The novel C-5 aryl, alkenyl, and alkynyl substituted uracil derivatives of L-ascorbic acid: synthesis, cytostatic, and antiviral activity evaluations / T. Gazivoda, S. Raic-Malic, M. Marjanovic [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 15. – P. 749-758.
134. Thermochemistry of uracils. Experimental and computational enthalpies of formation 5,6-dimethyl-, 1,3,5-trimethyl-,1,3,5,6-tetramethyluracils / R. Notario, V.N. Emel'yanko, M.V. Roux [et al.] // *J. Phys. Chem. A.* – 2013. – Vol. 117. – P. 244-251.
135. 1,2,3-triazole-containing uracil derivatives with excellent pharmacokinetics as a novel class of potent human deoxyuridine triphosphatase inhibitors / H. Miyakoshi, S. Miyahara, T. Yokogawa [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 55. – P. 6427-6437.
136. Zare, A.  $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$  as a highly efficient reagent for the synthesis of *N*-aryl derivatives of pyrimidine and purine nucleobases / A. Zare, A. Hasaninejad, A.R. Moosavi-Zare // *Arkivoc.* – 2008. – Vol. XVI. – P. 178-188.
137. Zhou, T. Selective copper-catalyzed *N*-monoarylation and  $\text{N}^1, \text{N}^3$ -diarylation of uracils and its derivatives with diaryliodonium salts / T. Zhou, T.-C. Li, Z.-C. Chen // *Helvetica Chim. Acta.* – 2005. – Vol. 88. – P. 290-296.

## **ПРИЛОЖЕНИЯ**



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 485 118** (13) **C1**

(51) МПК  
C07D 409/04 (2006.01)  
A61P 39/06 (2006.01)  
A61P 9/00 (2006.01)

**(12) ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21)(22) Заявка: 2012118408/04, 03.05.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
03.05.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 03.05.2012

(45) Опубликовано: 20.06.2013 Бюл. № 17

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: RU 2225401 C1, 10.03.2004. EP 2230230  
A1, 22.09.2010. JEFFERY B.PRESS et al.  
Synthesis of N-Thietane-3-yl- $\alpha$ -oxo Nitrogen  
Heterocycles from Imino Thioesters. A Novel  
Transformation, J.Org.Chem., 1992 57, 6335-6338.

Адрес для переписки:

450077, г.Уфа, Ленина, 3, ГБОУ ВПО БГМУ  
Минздрава России, патентный отдел

(72) Автор(ы):

Катаев Валерий Алексеевич (RU),  
Мещерякова Светлана Алексеевна (RU),  
Мунасипова Диана Айдаровна (RU),  
Николаева Ксения Владимировна (RU),  
Нургалеева Елена Александровна (RU),  
Фархутдинов Рафагат Равильевич (RU),  
Петрова Ирина Владимировна (RU),  
Кильдияров Фанис Хамидуллович (RU)

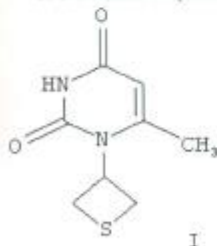
(73) Патентообладатель(и):

Государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
профессионального образования  
"Башкирский государственный медицинский  
университет" Министерства  
здравоохранения Российской Федерации (RU)

(54) 6-МЕТИЛ-1-(ТИЕТАНИЛ-3)УРАЦИЛ, СТИМУЛИРУЮЩИЙ ЗАЩИТНУЮ АКТИВНОСТЬ  
ФАГОЦИТОВ

(57) Формула изобретения

1. 6-Метил-1-(тиетанил-3)урацил формулы:



2. Вещество по п.1, стимулирующее защитную активность фагоцитов.





РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(19) **RU** (11) **2 487 129** (13) **C1**(51) МПК  
C07D 409/04 (2006.01)  
A61P 39/06 (2006.01)(12) **ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21)(22) Заявка: 2012118327/04, 03.05.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
03.05.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 03.05.2012

(45) Опубликовано: 10.07.2013 Бюл. № 19

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: RU 22115002 C1, 27.10.2003. US  
2010/0144808 A1, 10.06.2010. E.BLOCK, Product  
subclass 1: Thietanes and Derivatives, Science of  
Synthesis, 2007, 39, 661-710.

Адрес для переписки:

450077, г.Уфа, Ленина, 3, ГБОУ ВПО БГМУ  
Минздрава России, патентный отдел

(72) Автор(ы):

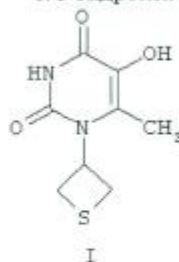
Катаев Валерий Алексеевич (RU),  
Мещерякова Светлана Алексеевна (RU),  
Мунасипова Диана Айдаровна (RU),  
Николаева Ксения Владимировна (RU),  
Нургалеева Елена Александровна (RU),  
Фархутдинов Рафагат Равильевич (RU),  
Петрова Ирина Владимировна (RU),  
Катаев Антон Валерьевич (RU),  
Хасанова Ляйсан Фанисовна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
профессионального образования  
"Башкирский государственный медицинский  
университет" Министерства  
здравоохранения Российской Федерации (RU)(54) 5-ГИДРОКСИ-6-МЕТИЛ-1-(ТИЕТАНИЛ-3)ПИРИМИДИН-2,4(1H,3H)-ДИОН,  
ПОДАВЛЯЮЩИЙ ГЕНЕРАЦИЮ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА

(57) Формула изобретения

1. 5-гидрокси-6-метил-1-(тиетанил-3)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион формулы



2. Вещество по п.1, подавляющее генерацию активных форм кислорода.

## Приложение 3

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по лечебной работе

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный

медицинский университет» Минздрава

России, профессор



Галимов О. В.

2015 г.

## Лабораторный регламент

на производство этилового эфира

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

ЛР 01963597 – 09.03-15

Срок действия регламента до «27» апреля 20 20 г.

Уфа – 2015



## Основные физико-химические константы и свойства

Наименование показателя	Норма
Внешний вид	Бежевый кристаллический порошок
Массовая доля основного вещества $C_9H_{11}NO_2S$ , % (не менее)	97%
Температура плавления в пределах (в интервале 1°C)	66-67°C
Растворимость	Растворим при температуре взитиловом, пропиловом, бутиловом, изобутиловом спиртах, диоксане, при комнатной температуре в диметилсульфоксиде; не растворим в воде.

Ответственный за внедрение,  
аспирант кафедры общей химии



К. В. Николаева

Зав. кафедрой общей химии, к. фарм. н.,  
доцент



С.А. Мешерякова

Заведующий кафедрой послевузовского и  
дополнительного профессионального  
фармацевтического образования ИДПО,  
д. фарм. н., профессор



В.А. Катаев



УТВЕРЖДАЮ

Проректор по лечебной работе  
ГБОУ ВПО «Башкирский государственный  
медицинский университет» Минздрава  
России, профессор



Галимов О. В.

2015 г.

## Лабораторный регламент

на производство этилового эфира 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-  
6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты

ЛР 01963597 – 09.04-15

Срок действия регламента до «7» мая 20 20 г.

Уфа – 2015

## Основные физико-химические константы и свойства

Наименование показателя	Норма
Внешний вид	Бежевый кристаллический порошок
Массовая доля основного вещества $C_9H_{11}NO_2S$ , % (не менее)	97%
Температура плавления в пределах (в интервале 1°C)	66-67°C
Растворимость	Растворим при температуре взитиловом, пропиловом, бутиловом, изобутиловом спиртах, диоксане, при комнатной температуре в диметилсульфоксиде; не растворим в воде.

Ответственный за внедрение,  
аспирант кафедры общей химии



К. В. Николаева

Зав. кафедрой общей химии, к. фарм. н.,  
доцент



С.А. Мещерякова

Заведующий кафедрой послевузовского и  
дополнительного профессионального  
фармацевтического образования ИДПО,  
д. фарм. н., профессор



В.А. Катаев

## УТВЕРЖДАЮ



Проректор по научной и инновационной  
работе ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава  
России, доктор фармацевтических наук

В.А. Катаев

2015 г.

## АКТ

о внедрении результатов диссертационной работы  
Николаевой Ксении Владимировны «Синтез и свойства новых титансодержащих  
производных (6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук  
по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия,  
на кафедре общей химии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России

Комиссия в составе: председатель - профессор, д.хим.н. Р.М. Кондратенко, члены  
комиссии: доцент, к.хим.н. В.К. Гумерова, доцент, к.хим.н. Р.М. Бадакшанов, составили  
настоящий акт о том, что результаты диссертационной работы Николаевой Ксении  
Владимировны на тему «Синтез и свойства новых титансодержащих производных (6-  
метилурацил-1-ил)уксусной кислоты», внедрены в учебный процесс кафедры общей химии в  
дисциплины по выбору «Теоретические основы методов исследования строения химических  
соединений» и «Углубленный курс органической химии» при проведении практических занятий  
со студентами 1-2 курсов по специальности 33.05.01 Фармация. Внедренные результаты  
способствуют расширению знаний как теоретических основ спектральных методов анализа, так и  
спектроскопической идентификации органических соединений, позволяют повысить качество  
преподавания и уровень подготовки студентов.

Председатель:

Профессор кафедры общей химии, д.хим.н.



Р.М. Кондратенко

Члены комиссии:

Доцент кафедры общей химии, к.хим.н.

В.К. Гумерова

Доцент кафедры общей химии, к.хим.н.

Р.М. Бадакшанов

450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3

УТВЕРЖДАЮ

И.о. проректора по лечебной работе  
ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России,  
профессор, д. мед. н.

О. В. Галимов

2015 г.



## АКТ

о внедрении результатов диссертационной работы  
Николаевой Ксении Владимировны «Синтез и свойства новых титансодержащих  
производных (6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук  
по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия,  
на кафедре послевузовского и дополнительного профессионального фармацевтического  
образования ИДПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России

Комиссия в составе: председатель – профессор, д.фарм.н. В.А. Катаев, члены комиссии: доцент, к.фарм.н. Г.М. Латыпова, доцент, к.фарм.н. Р.Я. Давлетшина, составили настоящий акт о том, что материалы диссертационной работы Николаевой Ксении Владимировны на тему «Синтез и свойства новых титансодержащих производных (6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты», определенные спектральные характеристики, а также строение впервые синтезированных титанпроизводных 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты и их возможных изомеров методами ИК-спектроскопии, спектроскопии ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  внедрены в учебный процесс кафедры послевузовского и дополнительного профессионального фармацевтического образования ИДПО по темам занятий «Оптические методы анализа: УФ- и видимая спектроскопия. ИК-спектроскопия. ЯМР-спектроскопия» для интернов по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия. Внедренные результаты способствуют расширению теоретических знаний методов фармацевтического анализа и позволяют повысить качество преподавания и уровень подготовки интернов.

Председатель:

Профессор, д.фарм.н.

В.А.Катаев

Члены комиссии:

Доцент кафедры, к.фарм.н.

Подпись

Г. М. Латыпова

Доцент кафедры, к.фарм.н.



Р. Я. Давлетшина

450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3





## АКТ

о внедрении результатов диссертационной работы

Николаевой Ксении Владимировны

«Синтез и свойства новых тиазансодержащих производных (6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты»,

представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия,

на кафедре фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии

ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России

Комиссия в составе сотрудников кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии: зав. кафедрой, д.фарм.н., профессора Ф.А. Халиуллина, профессора, д.фарм.н. В.М. Дианова, профессора, д.фарм.н. Е.Э. Клён, подтверждает, что разработанные в процессе выполнения диссертационной работы К.В. Николаевой препаративные методы синтеза и результаты биологических испытаний новых тиазанпроизводных урацилилукусусной кислоты используются в учебном процессе при проведении занятий по дисциплине фармацевтическая химия и в научно-исследовательской работе кафедры по направлению – синтез биологически активных соединений на основе реакций тиранов с гетероциклами. Использование указанных результаты способствует расширению знаний студентов, аспирантов о свойствах гетероциклических соединений и синтетическом потенциале производных тиазанилазолов.

## Члены комиссии:

Заведующий кафедрой фармацевтической химии  
с курсами аналитической и токсикологической  
химии, д.фарм.н., профессор

Профессор кафедры фармацевтической химии  
с курсами аналитической и токсикологической  
химии, д.фарм.н., доцент

Профессор кафедры фармацевтической химии  
с курсами аналитической и токсикологической  
химии, д.фарм.н., доцент

450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3



## УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной и инновационной  
работе ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава  
России, профессор, д.фарм.наук

В.А. Катаев

9 апреля 2015 г.



## АКТ

о внедрении результатов диссертационной работы Николаевой Ксении Владимировны  
«Синтез и свойства новых титаносодержащих производных  
(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук  
по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия,  
в Центральной научно-исследовательской лаборатории  
ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России

Комиссия в составе: председатель – д.мед.н, профессор Р.Р. Фархутдинов, члены комиссии: профессор, д.мед.н. Э.Ф. Аглетдинов, науч. сотр., к.биол.н. К.С. Мочалов, составили настоящий акт о том, что экспериментальные модели, разработанные по материалам диссертационной работы Николаевой Ксении Владимировны на тему «Синтез и свойства новых титаносодержащих производных (6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты», применяются для проведения скрининга антиокислительных свойств новых фармакологических субстанций пиримидинового ряда аспирантами Центральной научно-исследовательской лаборатории.

Председатель:  
Профессор, д.мед.н.

Р. Р. Фархутдинов

Члены комиссии:  
профессор, д.мед.н.

Э.Ф. Аглетдинов

Науч. сотр., к.биол.н.

К.С. Мочалов



Фархутдинов  
Э.Ф.  
ГБОУ ВПО БГМУ

450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3