

**СИНТЕЗ И АНТИРАДИКАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ КОНЬЮГАТОВ
ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛА С АМИНОКИСЛОТАМИ****Ю.З. Хазимуллина, А.Р. Гимадиева**

Юлия Зулькифовна Хазимуллина (ORCID 0000-0001-7441-5872)*, Альфия Раисовна Гимадиева (ORCID 0000-0002-2995-310X)

Уфимский институт химии, Уфимский федеральный научный центр РАН, просп. Октября, 71, Уфа, Российская Федерация, 450054

E-mail: yulialion91@mail.ru *, chemhet@anrb.ru

Предложены две схемы синтеза получения новых производных 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила с фрагментами защищенных природных аминокислот. Синтез включает два пути получения продуктов – хлорангидридный, состоящий из защиты аминокислот фталевой кислотой и дальнейшего получения хлорангидридов с последующей конденсацией их в хлористом метиле с производным урацила, а также карбодиимидный, с трет-бутоксикарбонильной защитой аминокислот по аминогруппе, проводимый также в хлористом метиле в присутствии водоотнимающего агента N,N'-дициклогексилкарбодиимида. Описаны оба способа постановки защитных групп в молекулы аминокислот. Новые соединения получены с выходами 65-98%. Также методом N-алкилирования этиленхлоргидрином в молекулу 6-метилурацила с последующим разделением производных N1- и N3- введен линкер. Проведена оптимизация реакции, и выявлено соотношение реагентов, при котором достигается наибольший выход продукта, алкилированного по положению N3-. Описаны успешные попытки присоединения аминокислотных фрагментов к полученному N3-(2-гидроксиэтил)-6-метилурацилу при кипячении в этиловом спирте. Ввиду высокой биологической активности всех исходных веществ, авторы спрогнозировали наличие возможной и у продуктов реакции. В статье приведены результаты проведения исследований антирадикальной (антиоксидантной) активности производных 6-метилурацила, основанных на ингибировании свободного радикала 2,2-дифенилпикрилгидразина растворами заданных соединений с различной концентрацией. Установлено, что синтезированные конъюгаты, в частности N3-(2-гидроксиэтил)-6-метилурацил с аминокислотой метионином, присоединенной через линкер, обладают повышенными значениями заданной активности в сравнении с исходным 6-метилурацилом, что дает возможность для дальнейшего их изучения. Новые полученные соединения охарактеризованы методами ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии.

Ключевые слова: производные урацила, антиоксиданты, антирадикальная активность

**SYNTHESIS AND ANTIRADICAL ACTIVITY
OF CONJUGATES OF URACIL DERIVATIVES WITH AMINO ACIDS****Yu.Z. Khazimullina, A.R. Gimadieva**

Yulia Z. Khazimullina (ORCID 0000-0001-7441-5872)*, Alfiya R. Gimadieva (ORCID 0000-0002-2995-310X)

Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Scientific Center of the RAS, Oktyabrya ave., 71, Ufa, 450054, Russia

E-mail: yulialion91@mail.ru*, chemhet@anrb.ru

*Two synthesis schemes for obtaining new derivatives of 5-hydroxy-1,3,6-trimethyluracil with fragments of protected natural amino acids are proposed. Synthesis includes two ways of obtaining products – chlorohydrate, consisting of the protection of amino acids with phthalic acid and further production of chlorohydrates with their subsequent condensation in methylene chloride with uracil derivative, as well as carbodiimide, with tert-butoxycarbonyl protection of amino acids by amino group, also carried out in methylene chloride in the presence of a water-removing agent *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide. Both methods of placing protective groups in amino acid molecules are described. New compounds were obtained with yields of 65-98%. Also, by the method of *N*-alkylation with ethylene chlorohydrin, a linker was introduced into the 6-methyluracil molecule with subsequent separation of *N1*- and *N3*-derivatives. The reaction was optimized, and the ratio of reagents was revealed, at which the highest yield of the product alkylated at the *N3*- position is achieved. Successful attempts to attach amino acid fragments to the resulting *N3*-(2-hydroxyethyl)-6-methyluracil during boiling in ethyl alcohol are described. Due to the high biological activity of all the starting substances, the authors predicted the presence of possible reaction products. The article presents the results of studies of the antiradical (antioxidant) activity of 6-methyluracil derivatives based on the inhibition of the free radical 2,2-diphenylpicrylhydrazine by solutions of specified compounds with different concentrations. It was found that the synthesized conjugates, in particular *N3*-(2-hydroxyethyl)-6-methyluracil with the amino acid methionine attached via a linker, have increased values of the specified activity in comparison with the initial 6-methyluracil, which makes it possible for their further study. The newly obtained compounds were characterized by the methods of ^1H and ^{13}C nuclear magnetic resonance.*

Key words: uracil derivatives, antioxidants, antiradical activity, cyclooxygenase

Для цитирования:

Хазимуллина Ю.З., Гимадиева А.Р. Синтез и антирадикальная активность конъюгатов производных урацила с аминокислотами. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2023. Т. 66. Вып. 2. С. 36–44. DOI: 10.6060/ivkkt.20236602.6652.

For citation:

Khazimullina Yu.Z., Gimadieva A.R. Synthesis and antiradical activity of conjugates of uracil derivatives with amino acids. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2023. V. 66. N 2. P. 36–44. DOI: 10.6060/ivkkt.20236602.6652.

ВВЕДЕНИЕ

Поиск и разработка новых противовоспалительных препаратов остается одной из актуальных проблем современной медицинской химии и органического синтеза, что обусловлено множеством различных механизмов воспалительных процессов и ответной реакцией на них в организме человека и животных. Возникновение устойчивости к лекарствам, а также возможность побочных эффектов от них приводит к снижению эффективности и длительности лечения заболеваний.

Одним из перспективных путей синтеза новых соединений, обладающих выраженным противовоспалительным [1-3], противоопухолевым [4, 5], антимикробным [6] действием служит модификация структур веществ, заведомо обладающих определенной биологической активностью. Одним из развивающихся направлений в этой области является поиск средств близких по структуре к естественным пиримидинам и их производным. Как известно [7, 8], данный класс соединений является составной частью нуклеиновых кислот, вследствие

чего их производные обладают широким спектром фармакологической активности.

Так, широко известно, что урацилы оказывают стимулирующую регенерацию (6-метилурацил) [9, 10], противовоспалительную (5-гидрокси-6-метилурацил «Иммурег») [11], антиретровирусную (3'-Азидо-3'-дезокситимидин «Зидовудин») [12-14], противоопухолевую (5-фторурацил «Фторурацил»), гепатопротекторную (5-этиламино-6-метилурацил) [15-19], антиоксидантную (5-амино-6-метилурацил), антимикробную (пиримидо[4,5-*b*]дiazепины), антибактериальную и другие виды активности [17, 18]. За исключением противоопухолевых препаратов все вышеуказанные производные в большинстве случаев обладают низкой токсичностью. Противовоспалительный и антиоксидантный эффекты тесно связаны, поскольку имеют ряд общих патофизиологических механизмов [20].

Хорошо известно, что под действием токсических веществ в организмах образуются свободно-радикальные формы кислорода. Антиоксидантная защита организма предотвращает повреждение внутриклеточных мембран активными

формами кислорода. Однако при снижении естественной защиты организма в результате усиления процессов перекисного окисления липидов, накопления продуктов первичного и вторичного окисления ненасыщенных липидов и снижения иммунной защиты могут развиваться серьезные заболевания (атеросклероз, сердечно-сосудистые, инфекционные, воспалительные и др.). Проявление некоторых видов фармакологической активности (гепатопротекторной, антиоксидантной) напрямую зависит от наличия у вещества антиоксидантной (антирадикальной активности) [21].

Одной из тенденций современного органического синтеза является «сшивка» соединений, заведомо обладающих биологической активностью, что позволяет надеяться на суммирование, усиление биологической активности или возникновение новых видов активности [22].

В связи с этим целью данной работы являлся синтез конъюгатов производных урацила с фрагментами природных аминокислот и изучение их антирадикальной активности.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Анализ структур синтезированных соединений выполняли на оборудовании ЦКП «Химия» Института Органической Химии им. Н.Д. Зелинского РАН. Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР регистрировали на импульсных спектрометрах «BrukerAMX-300» с рабочей частотой 300.13 МГц (^1H) и 75.47 МГц (^{13}C) при постоянной температуре образца 298 К в растворителях DMSO-d_6 , CDCl_3 . Химические сдвиги в спектрах ^1H и ^{13}C ЯМР приведены в миллионных долях (м.д.) относительно сигнала внутреннего стандарта – тетраметилсилана (ТМС). Интерпретацию спектров осуществляли с помощью лицензионной программы ACD/HNMRPredictorPro 3.0 фирмы Advanced Chemistry Development (Канада). Температура плавления измерена на приборе «Voetius». Индивидуальность полученных соединений контролировали с помощью тонкослойной хроматографии, выполненной на пластинах Sorbfil ПТСХ –АФ-В (ЗАО «Сорбполимер», Краснодар) с обнаружением веществ парами иода, раствором нингидрина. В качестве элюента использовали хлороформ:этанол 8:2, 9:1, этанол:гидроксид аммония 4:1. Колоночное хроматографирование осуществляли на силикагеле фирмы LankasterLS 40/100 мкм.

5-гидрокси-1,3,6-триметилурацил (1). К 12 г (0,05 моль) 5-аммонийсульфат-6-метилурацила приливали охлажденный до 15 °С раствор 16 г

(0,4 моль) едкого натра NaOH в 50 мл дистиллированной воды. После полного растворения 5-аммонийсульфат-6-метилурацила прибавляли по каплям 38 мл (0,4 моль) диметилсульфат $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ в течение 1,5 ч при охлаждении. Постепенно при перемешивании в течение 2 ч температуру реакционной смеси поднимали до 100 °С и выдерживали при этой температуре в течение последующих 2 ч. Затем реакционную смесь охлаждали, добавляли 50 мл хлороформа, перемешивали в течение 10 мин. Выпавший осадок отфильтровывали, фильтрат промывали водой (50 мл). Водную часть нейтрализовали раствором NaHCO_3 до $\text{pH} = 7$, экстрагировали хлороформом (3×50 мл), органические извлечения объединяли, высушивали над MgSO_4 , отфильтровывали, фильтрат выпаривали на вакуумном роторном испарителе. Сухой остаток перекристаллизовали из этанола, получили 7,48 г (88%) белого порошка, растворимого в воде и органических растворителях (хлороформ, этилацетат, этанол).

Белый порошок, $T_{\text{пл}} = 185$ °С. Выход 88%. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д. (J, Гц): 1,98 (3H, с, $\text{C}^6\text{-CH}_3$); 3,12 (3H, с, $\text{N}^1\text{-CH}_3$); 3,35 (3H, с, $\text{N}^3\text{-CH}_3$); 10,62 (1H, с, OH). Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ , м.д. (J, Гц): 12,53 (CH_3C^6); 28,53 (CH_3N^1); 31,72 (CH_3N^3); 129,18 (C^5OH); 130,36 (C^6CH_3); 150,33 ($\text{C}^2=\text{O}$); 159,99 ($\text{C}^4=\text{O}$).

Общая методика постановки фталильной защиты аминокислот.

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

Общая методика получения хлорангидридов N-фталоил аминокислот. Раствор 0,22 г (0,001 моль) ангидрида N-фталоил аминокислоты в 0,5 мл тионилхлорида SOCl_2 кипятили в 4 мл бензола до полного растворения веществ и прекращения выделения пузырьков газа. Затем растворитель упаривали на вакуумном роторном испарителе. Остаток растворили в 5 мл хлороформа, смесь запустили в следующую реакцию. Получили хлорангидриды N-фталоил-аминокислот, таких как, аланин, лейцин, метионин, цистеин, триптофан, гистидин с количественными выходами.

Общая методика конденсации хлорангидридов N-фталоил аминокислот с 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацилом. К 0,17 г (0,001 моль) 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила присыпали 0,14 г (0,0015 моль) карбоната калия K_2CO_3 , прибавляли

по каплям 0,0015 моль хлорангидрида соответствующих N-фталойл аминокислот в хлористом метиле CH_2Cl_2 . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, контролируя по ТСХ. Нерастворившиеся продукты отфильтровывали. Фильтрат упаривали на роторном вакуумном испарителе. Остаток растворили в ацетоне, выпавшие кристаллы отфильтровывали. Провели очистку методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент – хлороформ.

1,3,6-Триметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил N-фталилглицинат (2a). Выход 71%. $T_{\text{пл}} = 258-263$ °С. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д. (J, Гц): 2,45 (с, $\text{C}^6\text{-CH}_3$); 3,09, 3,34 (с, 6H, N- CH_3); 4,56 (с, 2H, CH_2); 7,66 (ArH); 8,18 (ArH); 8,25 (с, 1H, OH). Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3): 11,63 ($\text{C}^6\text{-CH}_3$); 28,09 ($\text{N}^3\text{-CH}_3$); 39,11 ($\text{N}^1\text{-CH}_3$); 38,67 (CH_2); 121,58 ($\text{C}^5=\text{O}$); 123,35, 132,10 133,90 (ArH); 137,81 (C^6); 151, 23 ($\text{C}_2=\text{O}$); 153,91 ($\text{C}_4=\text{O}$); 165,50 ($\text{C}=\text{O}$); 167,58 ($2\text{C}=\text{O}$).

1,3,6-Триметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил N-фталилаланинат (2b). Выход 98%. $T_{\text{пл}} = 305-310$ °С. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д. (J, Гц): 1,67 (м, 3H, CH_3); 2,45 (с, 3H, $\text{C}^6\text{-CH}_3$), 3,09, 3,34 (с, 6H, N- CH_3), 5,31 (м, 1H, CH), 7,51 (ArH), 7,71 (ArH); 8,30 (с, 1H, OH). Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3): 12,60 ($\text{C}^6\text{-CH}_3$); 15,01 (CH_3); 28,68 ($\text{N}^3\text{-CH}_3$); 31,91 ($\text{N}^1\text{-CH}_3$); 47,18 (CH); 123,51 (C^5); 131,80 (C^6); 142,74 ($\text{C}^2=\text{O}$); 152,35 ($\text{C}^4=\text{O}$); 167,33 ($\text{C}=\text{O}$); 128,71, 134,17 (ArH); 174,64 ($\text{C}=\text{O}$).

1,3,6-Триметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил N-фталилметионинат (2c). Выход 81%. $T_{\text{пл}} = 304-308$ °С. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д. (J, Гц): 2,09 (с, 3H, S- CH_3); 2,45 (с, $\text{C}^6\text{-CH}_3$); 3,02 (т, 2H, CH_2); 3,09, 3,34 (с, 6H, N- CH_3); 5,26 (д, 1H, CH); 7,75 (ArH); 7,88 (ArH); 8,25 (с, 1H, OH). Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3): 13,62 ($\text{C}^6\text{-CH}_3$); 15,37 (S- CH_3); 28,20 (S- CH_2); 30,83 (S- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 28,42 ($\text{N}^3\text{-CH}_3$); 32,01 ($\text{N}^1\text{-CH}_3$); 50,60 (CH); 123,15 (C^5); 131,64 (C^6); 143,70 ($\text{C}^2=\text{O}$); 151,22 ($\text{C}^4=\text{O}$); 157,22 ($\text{C}=\text{O}$); 123,69, 134,40 (ArH); 167,59 ($\text{C}=\text{O}$).

1,3,6-Триметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил N-фталилвалинат (2d). Выход 48%. $T_{\text{пл}} = 312-314$ °С. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д. (J, Гц): 0,97 (кв, 3H, CH_3); 1,08 (кв, 3H, CH_3); 2,45 (с, $\text{C}^6\text{-CH}_3$); 2,65 (д, 1H, CH), 3,09, 3,34 (с, 6H, N- CH_3); 4,82 (д, 1H, CH); 7,55 (ArH); 7,71 (ArH); 8,35 (с, 1H, OH). Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3): 11,36 ($\text{C}^6\text{-CH}_3$); 19,72 (CH_3), 21,20 (CH_3), 27,37 (CH_3), 28,12 ($\text{N}^3\text{-CH}_3$); 29,11 ($\text{N}^1\text{-CH}_3$); 59,14 (CH); 121,50 ($\text{C}^5=\text{O}$); 123,75, 131,09, 133,93 (ArH); 137,65 (C^6); 151,23 ($\text{C}_2=\text{O}$); 154,04 ($\text{C}_4=\text{O}$); 165,17 ($2\text{C}=\text{O}$); 167,21 ($\text{C}=\text{O}$).

1,3,6-Триметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил N-фталиллейцинат (2e). Выход 77%. $T_{\text{пл}} = 165-168$ °С. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д. (J, Гц): 0,91 (м, 3H, CH_3), 0,93 (м, 3H, CH_3); 1,27 (м, H, CH); 2,00 (м, 2H, CH_2); 2,45 (с, $\text{C}^6\text{-CH}_3$); 3,09, 3,34 (с, 6H, N- CH_3); 5,29 (д, 1H, CH); 7,51 (ArH); 7,75 (ArH); 8,20 (с, 1H, OH). Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3): 11,33 ($\text{C}^6\text{-CH}_3$); 22,07 (2CH_3); 26,12 (CH); 28,09 ($\text{N}^3\text{-CH}_3$); 29,11 ($\text{N}^1\text{-CH}_3$); 35,12 (CH_2); 51,92 (CH); 122,44 ($\text{C}^5=\text{O}$); 123,43, 131,01, 134,82 (ArH); 137,48 (C^6); 151,23 ($\text{C}_2=\text{O}$); 153,49 ($\text{C}_4=\text{O}$); 168,05 ($\text{C}=\text{O}$); 169,91 ($2\text{C}=\text{O}$).

1,3,6-Триметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил N-фталилфенилаланинат (2f). Выход 86%. $T_{\text{пл}} = 155-158$ °С. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д. (J, Гц): 2,45 (с, $\text{C}^6\text{-CH}_3$); 3,09, 3,34 (с, 6H, N- CH_3); 3,50 (т, 2H, CH_2), 5,45 (д, 1H, CH); 7,21 (ArH); 7,37 (ArH); 7,51 (ArH); 7,68 (ArH); 8,25 (с, 1H, OH). Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3): 11,65 ($\text{C}^6\text{-CH}_3$); 28,09 ($\text{N}^3\text{-CH}_3$); 29,11 ($\text{N}^1\text{-CH}_3$); 32,46 (CH_2); 53,03 (CH); 121,35 ($\text{C}^5=\text{O}$); 123,74, 126,90, 128,50, 129,89, 133,96, 136,79 (ArH); 137,93 (C^6); 151,23 ($\text{C}_2=\text{O}$); 154,01 ($\text{C}_4=\text{O}$); 166,36 ($\text{C}=\text{O}$); 167,65 ($2\text{C}=\text{O}$).

Общая методика постановки ВОС-защиты аминокислот. К смеси 0,09 г (0,001 моль) аминокислоты и 0,22 г (0,003 моль) NaHCO_3 в 5 мл растворителя прибавили по каплям 0,001 моль ангидрид дитрет-бутоксикарбонила перемешивали 48 ч при комнатной температуре. В качестве растворителя использовали смесь тетрагидрофуран : вода (1:1). Затем экстрагировали 10 мл этилацетата, водный слой подкислили лимонной кислотой до pH = 4-5 и экстрагировали 10 мл хлороформа. Фракцию хлороформа сушили над MgSO_4 , растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток почистили методом колоночной хроматографии (элюент: петролейный эфир – этилацетат).

Общая методика конденсации аминокислот с N-ВОС-защитной группой с 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацилом. К раствору 0,1 г (0,0004 моль) аминокислоты с ВОС-защитой в 20 мл хлористого метилена CH_2Cl_2 присыпали 0,07 г (0,0004 моль) 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила и 0,12 г (0,0057 моль) дициклогексилкарбодиимида DCC. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Нерастворившиеся продукты отфильтровывали, фильтрат промыли 5%-ным раствором NaHCO_3 (3×15 мл), водой (3×15 мл). Оставили сушиться над MgSO_4 , осушитель отфильтровывали, фильтрат выпаривали на вакуумном роторном испарителе. Остаток очистили методом колоночной хроматографии, элюент – хлороформ.

1,3,6-Триметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил N-(трет-бутоксикарбонил)глицинат (6a). Выход 75%. $T_{пл}$ 230-235 °С. Спектр 1H ЯМР ($CDCl_3$), δ , м.д. (J, Гц): 1,45 (с, 9H, $(CH_3)_3$); 2,45 (с, C^6-CH_3); 3,09, 3,34 (с, 6H, N- CH_3); 3,92 (с, 2H, CH_2); 7,43 (с, 1H, OH). Спектр ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$), δ , м.д. (J, Гц): 16,52 (C^6-CH_3); 28,48 ($3CH_3$); 31,22 (N^1-CH_3); 31,48 (CH_2); 32,58 (N^3-CH_3); 79,46 ($C(CH_3)_3$); 109,05 (C^5); 149,18 (C^6); 151,04 (C^2); 156,23 (C^4); 160,25 ($COCH_2NH$).

1,3,6-Триметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил N-(трет-бутоксикарбонил)аланинат (6b). Выход 86%. $T_{пл}$ 228-233 °С. Спектр 1H ЯМР ($CDCl_3$), δ , м.д. (J, Гц): 1,39 (t, 3H, CH_3); 1,45 (с, 9H, $(CH_3)_3$); 2,44 (с, C^6-CH_3); 3,09, 3,34 (с, 6H, N- CH_3); 4,51 (d, 1H, CH); 7,51 (с, 1H, OH). Спектр ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$), δ , м.д. (J, Гц): 16,50 (C^6-CH_3); 28,49 ($3CH_3$); 29,82 (CH_3CH_2); 31,22 (N^1-CH_3); 31,50 (CH_2); 32,58 (N^3-CH_3); 79,50 ($C(CH_3)_3$); 109,05 (C^5); 149,80 (C^6); 151,00 (C^2); 157,45 (C^4); 161,20 ($COCH_2NH$).

Методика получения N^1 -, N^3 -(2-гидроксиэтил)-6-метилурацилов.

К 1,26 г (0,01 моль) 6-метилурацила прилили 10 мл воды и 10 мл спирта, присыпали 1,2 г (0,02 моль) KOH и в течение 30 мин прикапывали 2,01 г (0,025 моль) этиленхлоргидрина. Реакционную смесь доводили до кипения, постепенно нагревая на водяной бане, и перемешивали 4,5 ч до нейтральной или слабокислой среды (pH 6-7). Выпавшие кристаллы отфильтровали, промыли ацетоном, ацетон и фильтрат объединяли, растворители отгоняли под пониженным давлением. Остаток растворяли в изопропиловом спирте, высаживали петролейным эфиром, получили 2,72 г N^3 -(2-гидроксиэтил)-6-метилурацила в виде кристаллов белого цвета. Фильтрат упарили, получили 0,4 г N^1 -(2-гидроксиэтил)-6-метилурацила в виде густого светло-желтого масла.

N^3 -(2-Гидроксиэтил)-6-метилурацил (5a): Выход 82%. $T_{пл}$ = 204-205 °С. Спектр 1H ЯМР ($DMSO-d_6$), δ , м.д. (J, Гц): 2,03 (с, 3H, CH_3); 3,52 (м, 2H, CH_2); 3,82 (м, 2H, CH_2); 4,77 (т, 1H, OH, J = 6,6 Гц); 5,44 (с, 1H, H-5), 8,10 (уш.с., 1H, N-1-H). Спектр ^{13}C ЯМР ($DMSO-d_6$): 18,42 (CH_3); 41,69 (CH_2); 57,96 (CH_2); 98,70 (C-5); 151,30 (C-6); 155,60 ($C_2=O$); 163,32 ($C_4=O$).

N^1 -(2-Гидроксиэтил)-6-метилурацил (5b): Выход 15%. $T_{пл}$ = 135-138 °С. Спектр 1H ЯМР ($DMSO-d_6$), δ , м.д.: 2,27 (с, 3H, CH_3); 3,78 (м, 2H, CH_2); 3,82 (м, 2H, CH_2); 5,02 (с, 1H, OH); 5,46 (с, 1H, H-5), 11,15 (уш.с., 1H, N-3-H). Спектр ^{13}C ЯМР ($DMSO-d_6$): 20,36 (CH_3); 46,36 (CH_2); 58,87 (CH_2);

101,10 (C-5); 151,59 (C-6); 152,95 ($C_2=O$); 163,07 ($C_4=O$).

Общая методика конденсации N-ВОС-аминокислот с N^3 -(2-гидроксиэтил)-6-метилурацилом

К 0,0006 моль N^3 -(2-гидроксиэтил)-6-метилурацила (4) в предварительно растворенном этиловом спирте присыпаем 0,0006 моль N-Вос-аминокислоты, 0,0006 моль 1,3-дициклогексилкарбодиимида. Реакция проходит 2-2,5 ч при нагревании. После охлаждения реакционную смесь отфильтровывали, растворитель отгоняли на вакуумном роторном испарителе, полученное густое масло растворяли в хлороформе, экстрагировали 5%-ым раствором $NaHCO_3$ (2×10 мл), H_2O (3×10 мл), органический слой сушим над $MgSO_4$, отфильтровывали, после отгона растворителя получали 0,19 г белого кристаллического вещества (76%).

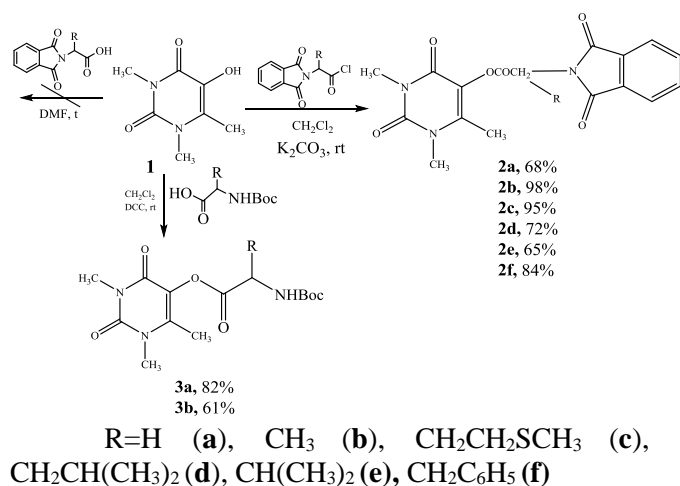
2-(6-Метилурацил-3-ил)этилN- N-(трет-бутоксикарбонил)глицинат (6a). Выход 77%. $T_{пл}$ 275-278 °С. Спектр 1H ЯМР ($CDCl_3$), δ , м.д. (J, Гц): 1,46 (с, 9H, $(CH_3)_3$); 2,26 (с, C^6-CH_3); 3,94 (с, 2H, CH_2); 4,08 (с, 2H, CH_2); 4,16 (с, 2H, CH_2); 5,53 (с, 1H, C^5-H); 6,43 (с, 1H, N-H). Спектр ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$), δ , м.д. (J, Гц): 17,13 (C^6-CH_3); 28,27 ($3CH_3$); 39,57 (CH_2); 41,63 (CH_2NH); 61,96 (CH_2-O); 79,71 ($C(CH_3)_3$); 99,71 (C^5); 152,42 (C^6); 154,15 ($C^2=O$); 157,50 ($C=O$); 162,92 ($C^4=O$); 171,39 ($C=O$).

2-(6-Метилурацил-3-ил)этилN- N-(трет-бутоксикарбонил)аланинат (6b). Выход 89%. $T_{пл}$ 283-285 °С. Спектр 1H ЯМР ($CDCl_3$), δ , м.д. (J, Гц): 1,44 (с, 9H, $(CH_3)_3$); 1,55 (с, 3H, $CH-CH_3$); 2,26 (с, C^6-CH_3); 4,08 (с, 2H, CH_2); 4,46 (с, 2H, CH_2); 4,60 (с, 3H, $CH-CH_3$); 5,53 (с, 1H, C^5-H); 6,43 (с, 1H, N-H). Спектр ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$), δ , м.д. (J, Гц): 17,23 (C^6-CH_3); 19,15 (C- CH_3); 28,18 ($3CH_3$); 39,54 (CH_2); 47,48 (CH_2NH); 62,41 (CH_2-O); 79,94 ($C(CH_3)_3$); 99,75 (C^5); 152,32 (C^6); 154,45 ($C^2=O$); 157,58 ($C=O$); 162,92 ($C^4=O$); 172,86 ($C=O$).

2-(6-Метилурацил-3-ил)этилN- N-(трет-бутоксикарбонил)метионинат (6c). Выход 91%. $T_{пл}$ 287-289 °С. Спектр 1H ЯМР ($CDCl_3$), δ , м.д. (J, Гц): 1,37 (с, 9H, $(CH_3)_3$); 2,02 (с, 3H, $CH-CH_2$); 2,06 (с, 3H, S- CH_3); 2,26 (с, C^6-CH_3); 2,59 (с, 2H) 4,08 (с, 2H, CH_2); 4,17 (с, 1H,); 4,46 (с, 2H, CH_2); 4,60 (с, 3H, $CH-CH_3$); 5,53 (с, 1H, C^5-H); 6,43 (с, 1H, N-H). Спектр ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$), δ , м.д. (J, Гц): 16,25 (S- CH_3); 17,13 (C^6-CH_3); 28,18 ($3CH_3$); 35,40 (S- CH_2); 39,61 (N- CH_2); 52,74 ($CHNH$); 62,06 (CH_2O); 80,26 ($C(CH_3)_3$); 99,71 (C^5); 152,42 (C^6); 154,15 ($C^2=O$); 157,87 ($C=O$); 162,92 ($C^4=O$); 172,48 ($C=O$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез исходного 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила (**1**) проводили методом алкилирования 6-метилурацила диметилсульфоксидом с получением моно- (15%) и диалкилированного (82%) производных, обладающих разной растворимостью. Взаимодействием с хлорангидами N-фталилзащищенных аминокислот в хлористом метиле с добавлением карбоната калия в течение 3 ч получены конъюгаты (**2a-f**) с выходами 45-98%, структура которых подтверждена спектрами ^1H и ^{13}C ЯМР. В протонных спектрах соединений в области слабого поля регистрируется появление сигналов протонов ароматического кольца (7,74; 7,86 м.д), а также исчезновение протонов OH-группы.

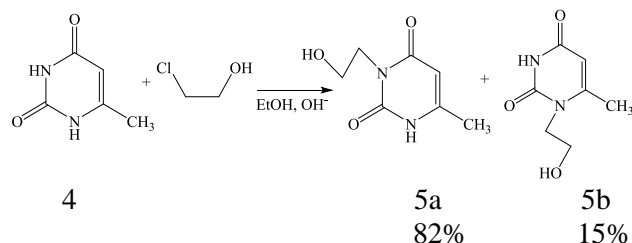


Попытки построения амидной связи карбодиимидным путем взаимодействия 5-гидрокси-6-метилурацила (**1**) с аминокислотами с N-фталойлзащитной группой оказались безуспешными. Во всех реакциях продукт не был обнаружен в реакционной смеси.

Однако, нам удалось получить соединения с аналогичной структурой карбодиимидным путем (**3a-b**), конденсируя исходный 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацил с N-BOC-защищенными аминокислотами в хлористом метиле в присутствии дициклогексилкарбодиимида при комнатной температуре с выходами 61-82%. В спектрах ^1H ЯМР всех соединений прослеживается появление сигналов протонов метильной группы N-BOC-защиты аминокислотных остатков в области 1,43 м.д., сигнала протона метиленовой группы в области 4,08 м.д.

В результате реакции 6-метилурацила **4** с 2,5 экв. этиленхлоргидрина наблюдается образование N^3 -(2-гидроксиэтил)-6-метилурацила **5a** и N^1 -(2-гидроксиэтил)-6-метилурацила **5b**, соотноше-

ние которых после выделения составило 6:1. Установлено, что реакционная смесь содержит также непрореагировавший исходный 6-метилурацил в количестве 3%. Полученный N^3 -(гидроксиэтил)-6-метилурацил является кристаллическим веществом, растворимым в воде и спирте.



Соотношение 6-метилурацил: этиленхлоргидрин выбрано в результате оптимизации условий реакции алкилирования (рисунок).

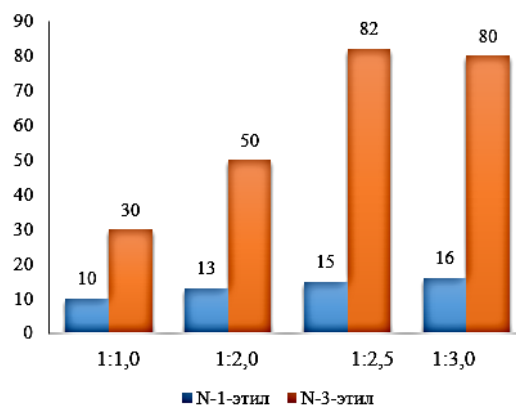
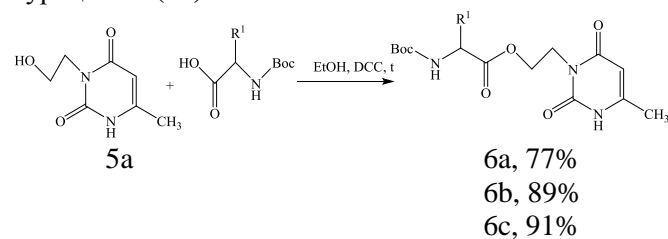


Рис. Зависимость выхода N^3 - и N^1 -производных от соотношения 6-метилурацил:этиленхлоргидрин
Fig. Dependence of the yield of N^3 - and N^1 -derivatives on the ratio of 6-methyluracil:ethylene chlorohydrin

Карбодиимидным способом получены также конъюгаты аминокислот с N-алкилированным производным урацила – N^3 -(2-гидроксиэтил)-6-метилурацилом (**5a**):



Чистота и строение полученных конъюгатов **6 a-c** подтверждаются ^1H ЯМР спектрами. В спектрах ^1H ЯМР всех соединений прослеживается появление сигналов протонов метильных групп N-

Вос-защиты аминокислотных остатков в области 1,37-1,46 м.д. В спектре соединения **4a** протоны метиленовой группы резонируют в области 4,16 м.д. Исчезновение сигналов протона ОН-группы также доказывает образование продуктов реакции.

АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ

Известно, что в основе некоторых механизмов противовоспалительного действия производных урацила лежит их антиоксидантная (антирадикальная) активность [23-25], в связи с этим представляло научный интерес изучить биологическую активность синтезированных соединений.

Ранее нами был использован экспресс-метод DPPH, с помощью которого может быть изучена антиоксидантная активность [26-30]. Данным способом нам удалось сравнить показатели исходного вещества, алкилированных продуктов и некоторых полученных конъюгатов (таблица).

Таблица

Антирадикальная активность 6-метилурацила и его производных, исследуемая методом DPPH
Table. Antiradical activity of 6-methyluracil and its derivatives investigated by the DPPH method

	25 мкг/мл	50 мкг/мл	75 мкг/мл	100 мкг/мл
	АОА, %	АОА, %	АОА, %	АОА, %
6-метилурацил	8	15	18	25
4	5	9	12	15
6a	11	16	18	23
6b	22	38	38	39
6c	27	42	48	50

ЛИТЕРАТУРА

1. Гимадиева А.Р., Мышкин В.А., Мустафин А.Г., Чернышенко Ю.Н., Фаттахов А.Х., Абдрахманов И.Б., Толстик Г.А. 5-амино-6-метилурацил - перспективный антиоксидант пиримидиновой структуры. Докл. АН. 2013. Т. 448. № 4. С. 484-486. DOI: 10.7868/S0869565213040294.
2. Чернышенко Ю.Н., Мустафин А.Г., Гимадиева А.Р., Абдрахманов И.Б., Герчиков А.Я., Сафарова И.В. Синтез и антиоксидантная активность аминометилированных производных 6-метилурацила. Хим.-фарм. ж. 2010. Т. 44. № 3. С. 14-16. DOI: 10.30906/0023-1134-2010-44-3-14-16.
3. Гимадиева А.Р., Хазимуллина Ю.З., Абдрахманов И.Б., Мустафин А.Г. Способ получения 5-гидрокси-6-метилурацила и 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила – эффективных иммуномодуляторов и антиоксидантов. Журн. прикл. химии. 2022. Т. 95. № 3. С. 382-388. DOI: 10.31857/S0044461822030112.
4. Молчанов Е.Е., Марфин Ю.С., Румянцев Е.В., Ксенофонтов А.А. Синтези спектральные свойства люминофора BODIPY с расширенной π-электронной системой. Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2019. Т. 62. Вып. 12. С. 13-18. DOI: 10.6060/ivkkt.20196212.6017.

ВЫВОДЫ

Нами изучена реакция присоединения природных аминокислот в положение С⁵ молекулы 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила двумя различными методами, также проведено присоединение аминокислот к N³-(2-гидроксиэтил)-6-метилурацилу. В обоих способах получения конъюгатов получены вещества с количественным выходом.

На первом этапе скрининговых исследований нами была изучена антирадикальная активность полученных конъюгатов 6-метилурацила с фрагментами природных аминокислот. Анализ данных показал, что соединение **6c** обладает выраженной способностью ингибировать свободный радикал 2,2-дифенилпикрилгидраза, что позволяет судить о перспективности данного соединения для дальнейших доклинических испытаний в условиях *in vivo* с целью разработки на его основе потенциальных лекарственных средств с выраженным антиоксидантным действием.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №19-73-20073).

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

The study was carried out at the expense of a grant from the Russian Science Foundation (project No. 19-73-20073).

The authors declare that there is no conflict of interest requiring disclosure in this article.

REFERENCES

1. Gimadiev A.R., Myshkin V.A., Mustafin A.G., Chernyshenko Yu.N., Fattakhov A.H., Abdrakhmanov I.B., Tolstikov G.A. 5-amino-6-methyluracil - a promising antioxidant of pyrimidine structure. Dokl. AN. 2013. V. 448. N 4. P. 484-486 (in Russian). DOI: 10.7868/S0869565213040294.
2. Chernyshenko Yu.N., Mustafin A.G., Gimadiev A.R., Abdrakhmanov I.B., Gerchikov A.Ya., Safarova I.V. Synthesis and antioxidant activity of aminomethylated derivatives of 6-methyluracil. Khim.-Farm. Zhurn. 2010. V. 44. N 3. P. 14-16 (in Russian). DOI: 10.30906/0023-1134-2010-44-3-14-16.
3. Gimadiev A.R., Khazimullina Yu.Z., Abdrakhmanov I.B., Mustafin A.G. A method for obtaining 5-hydroxy-6-methyluracil and 5-hydroxy-1,3,6-trimethyluracil – effective immunomodulators and antioxidants. Zhurn. Prikl. Khim. 2022. V. 95. N 3. P. 382-388 (in Russian). DOI: 10.31857/S0044461822030112.
4. Molchanov E.E., Marfin Y.S., Rumyantsev E.V., Ksenofontov A.A. Synthesize the spectral properties of the BODIPY phosphor with an extended π-electron system. ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]. 2019. V. 62. N 12. P. 13-18 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt.20196212.6017.

5. **Алексахина Е.Л., Пахрова О.А., Томилова И.К., Меркушев Д.А., Молчанов Е.Е., Усольцев С.Д., Водянова О.С., Марфин Ю.С.** Сравнительный анализ *in vitro* цитотоксичности ряда люминофоров бордипириинового ряда, как потенциальных флуоресцентных сенсоров биологических систем. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2021. Т. 64. Вып. 3. С. 13-23. DOI: 10.6060/ivkkt.20216403.6355.
6. **Шухто О.В., Березин Д.Б., Худяева И.С., Белых Д.В.** Агрегация гидрофобных хлоринов с фрагментами антимикробных препаратов в водных растворах этанола и твин 80. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2021. Т. 64. Вып. 11. С. 86-96. DOI: 10.6060/ivkkt.20216411.6500.
7. **Гимадиева А.Р., Чернышенко Ю.Н., Абдрахманов И.Б., Мустафин А.Г.** Синтез, модификации и биологическая активность урацилов. Уфа: Гилем. 2013. 176 с.
8. **Гимадиева А.Р., Чернышенко Ю.Н., Мустафин А.Г., Абдрахманов И.Б.** Синтез и биологическая активность производных пиримидина. *Башк. хим. ж.* 2007. Т. 14. № 3. С. 5-21.
9. **Мышкин В.А., Бакирова А.Б.** Оксиметилурацил (Обзоры экспериментальной фармакологии). Уфа. 2001. 218 с.
10. **Лазарева Д.Н., Алехина Е.К., Плечев В.В., Тимербулатов В.Н., Плечева Д.В.** «Иммурег». Уфа: БГМУ, НПО «Башбиомед». 2004. 104 с.
11. **Завьялов С.И., Ежова Г.И., Кравченко Н.Е., Куликова Л.Б., Дорофеева О.В., Румянцева Е.Е., Завозин А.Г.** Природные урацилы: методы синтеза и химические свойства (обзор). *Хим.-фарм. ж.* 2003. Т. 37. № 7. С. 3-6.
12. **Новиков М.С., Озеров А.А., Орлова Ю.А., Букхайт Р.У.** Синтез и противовирусные свойства 1-[[2-(фенокси)этокси]метил]производных урацила. *ХГС*. 2005. № 5. С. 726-731.
13. **Гуреева Е.С., Бабков Д.А., Озеров А.А., Новиков М.С.** Синтез производных 5-фениламиноурацила как потенциальных анти-ВГС агентов. *Фундаментал. иссл.* 2014. № 11. С. 570-574.
14. **Гуреева Е.С., Бабков Д.А., Озеров А.А., Новиков М.С.** Синтез и анти-ВГС активность новых 1-[4-(фенокси)бензил]-производных 5-фениламиноурацилов. *Фундаментал. иссл.* 2014. № 11. С. 1574-1578.
15. **Катаев В.А., Тюренов И.Н., Мещерякова С.А.** Синтез и гипотензивная активность производных пиримидин-2,4(1H,3H)-диона, содержащих тиетановый цикл, с различной степенью окисления атома серы. *Хим.-фарм. ж.* 2014. Т. 48. № 7. С. 16-20.
16. **Мышкин В.А., Еникеев Д.А., Срубиллин Д.В., Гимадиева А.Р.** Экспериментальная оценка производных пиримидина на моделях токсического поражения печени: обзор. *Науч. обзор. Мед. науки*. 2016. № 3. С. 88-98.
17. **Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Репина Э.Ф., Тимашева Г.В., Хуснутдинова Н.Ю., Смолянкин Д.А.** Изучение эффективности оксиметилурацила в качестве гепатопротективного средства. *Медицина труда и экология человека*. 2015. № 2. С. 55-60.
18. **Кудояров Э.Р., Каримов Д.Д., Кутлина Т.Г., Каримов Д.О., Мухаммадиева Г.Ф., Хуснутдинова Н.Ю., Данилко К.В., Гимадиева А.Р., Бакиров А.Б.** Изучение гепатопротекторной активности производных пиримидина *in vitro*. *Токсикол. вестн.* 2019. № 4 (157). С. 38-42. DOI: 10.36946/0869-7922-2019-4-38-42.
19. **Леонов О.Н., Циренина М.Л., Мельник Е.И., Девиченский В.М., Крюкова Л.Ю., Воронцова Е.А., Кузнецов С.Л., Крюков Л.Н.** Синтез производных урацила и теофиллина и исследования их влияния на транспорт глюкозы в клетки печени крыс. *Биоорг. химия*. 2000. Т. 26. № 5. С. 369-372.
5. **Aleksakhina E.L., Pakhrova O.A., Tomilova I.K., Merkushev D.A., Molchanov E.E., Usoltsev S.D., Vodyanova O.S., Marfin Y.S.** Comparative analysis of the *in vitro* cytotoxicity of a number of phosphors of the bordipyrrin series as potential fluorescent sensors of biological systems. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2021. V. 64. N 3. P. 13-23 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt.20216403.6355.
6. **Shukhto O.V., Berezin D.B., Khudyaeva I.S., Belykh D.V.** Aggregation of hydrophobic chlorines with fragments of antimicrobial drugs in aqueous solutions of ethanol and twin 80. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2021. V. 64. N 11. P. 86-96 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt.20216411.6500.
7. **Gimadieva A.R., Chernyshenko Yu.N., Abdrakhmanov I.B., Mustafin A.G.** Synthesis, modifications and biological activity of uracils. Ufa: Gilem. 2013. 176 p. (in Russian).
8. **Gimadieva A.R., Chernyshenko Yu.N., Mustafin A.G., Abdrakhmanov I.B.** Synthesis and biological activity of pyrimidine derivatives. *Bash. Khim. Zhurn.* 2007. V. 14. N 3. P. 5-21 (in Russian).
9. **Myshkin V.A., Bakirova A.B.** Oxymethyluracil (Essays of experimental pharmacology). Ufa. 2001. 218 p. (in Russian).
10. **Lazareva D.N., Alyokhina E.K., Plechev V.V., Timerbulatov V.N., Bracheva D.V.** "Immunoreg". Ufa: BGMU, NPO "Bashbiomed". 2004. 104 p. (in Russian).
11. **Zavyalov S.I., Yezhova G.I., Kravchenko N.E., Kulikova L.B., Dorofeeva O.V., Rumyantseva E.E., Zavozin A.G.** Natural uracils: synthesis methods and chemical properties (review). *Khim.-Farm. Zhurn.* 2003. V. 37. N 7. P. 3-6 (in Russian).
12. **Novikov M.S., Ozerov A.A., Orlova Yu.A., Bukheit R.U.** Synthesis and antiviral properties of 1-[[2-(phenoxy)ethoxy]methyl]derivatives of uracil. *KhGS*. 2005. N. 5. P. 726-731 (in Russian).
13. **Gureeva E.S., Babkov D.A., Ozerov A.A., Novikov M.S.** Synthesis of derivatives of 5-phenylaminouracil as potential anti-HCV agents. *Fundamental. Issl.* 2014. N 11. P. 570-574 (in Russian).
14. **Gureeva E.S., Babkov D.A., Ozerov A.A., Novikov M.S.** Synthesis and anti-HCV activity of new 1-[4-(phenoxy)benzyl]-derivatives of 5-phenylaminouracils. *Fundamental. Issl.* 2014. N 11. P. 1574-1578 (in Russian).
15. **Kataev V.A., Tyurenkov I.N., Meshcheryakova S.A.** Synthesis and hypotensive activity of pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione derivatives containing a thietane cycle with varying degrees of oxidation of the sulfur atom. *Khim.-Farm. Zhurn.* 2014. V. 48. N 7. P. 16-20 (in Russian).
16. **Myshkin V.A., Enikeev D.A., Srubilin D.V., Gimadieva A.R.** Experimental evaluation of pyrimidine derivatives on models of toxic liver damage: review. *Nauch. Obozr. Med. Nauki*. 2016. N 3. P. 88-98 (in Russian).
17. **Myshkin V.A., Bakirov A.B., Repina E.F., Timasheva G.V., Khusnutdinova N.Yu., Smolyankin D.A.** Studying the effectiveness of oxymethyluracil as a hepatoprotective agent. *Medithina Truda Ekologiya Cheloveka*. 2015. N 2. P. 55-60 (in Russian).
18. **Kudoyarov E.R., Karimov D.D., Kutlina T.G., Karimov D.O., Mukhammadieva G.F., Khusnutdinova N.Yu., Danilko K.V., Gimadieva A.R., Bakirov A.B.** The study of hepatoprotective activity of pyrimidine derivatives *in vitro*. *Toksikol. Vestn.* 2019. N 4 (157). P. 38-42 (in Russian). DOI: 10.36946/0869-7922-2019-4-38-42.

20. Хайруллина В.Р., Гимадиева А.Р., Хазимуллина Ю.З., Мустафин А.Г. Новые потенциальные лекарственные средства с выраженной противоопухолевой, противовоспалительной, противовирусной активностью среди производных урацила. Тез. докл. III-го междис. симп. по мед., орг. и биол. химии и фарм. (МОБИ-ХимФарма 2017). Севастополь. 2017. С. 73.
21. Гимадиева А.Р., Мышкин В.А., Мустафин А.Г., Чернышенко Ю.Н., Борисова Н.С., Зимин Ю.С., Абдрахманов И.Б. Получение и антигипоксическая активность комплексов производных урацила с дикарбоновыми кислотами. *Хим.-фарм. ж.* 2014. Т. 48. № 2. С. 25-28.
22. Хазимуллина Ю.З., Гимадиева А.Р., Хайруллина В.Р., Зайнуллина Л.Ф., Вахитова Ю.В., Мустафин А.Г. Синтез и исследование противовоспалительной активности новых производных пиримидина – ингибиторов изоформциклооксигеназ. *Биорг. химия.* 2022. Т. 48. № 5. С. 569-579. DOI: 10.31857/S0132342322050104.
23. Родионов Г.Г., Хурцилава О.Г., Плужников Н.Н. Оксидативный стресс и воспаление: патогенетическое партнерство. СПб.: Из-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова. 2012. 340 с.
24. Мышкин В.А. Коррекция перекисного окисления липидов при экспериментальных интоксикациях различными химическими веществами. Уфа: «Тихая пристань». 2010. 393 с.
25. Ахатова Г.Р., Сафарова И.В., Герчиков А.Я. Антирадикальные свойства производных урацила. *Бутлеров. сообщ.* 2010. Т. 20. № 5. С. 11-15.
26. Муринов Ю.И., Грабовский С.А., Кабальнова Н.Н. Про- и антиоксидантные свойства производных урацила. *Изв. АН. Сер. хим.* 2019. Т. 5. С. 946-954.
27. Хазимуллина Ю.З., Гимадиева А.Р., Абдрахманов И.Б., Мустафин А.Г. Синтез и антирадикальная активность новых 5-амино и 5-гидрокси-пиримидинов. *Изв. Уфим. науч. центра РАН.* 2019. № 4. С. 78-81. DOI: 10.31040/2222-8349-2019-0-4-78-81.
28. Гимадиева А.Р., Хазимуллина Ю.З., Белая Е.А., Зимин Ю.С., Абдрахманов И.Б., Мустафин А.Г. Экспресс-оценка антиоксидантной активности производных урацила. *Биомед. химия.* 2015. Т. 61. № 6. С. 765–769.
29. Герчиков А.Я., Ахатова Г.Р., Сафарова И.В. Урацилы как ингибиторы радикально-цепного окисления органических соединений. *Бутлеров. сообщ.* 2011. Т. 25. № 6. С. 22-28.
30. Герчиков А.Я., Гарифуллина Г.Г., Султанаева И.В., Кривоногов В.П., Мустафин А.Г., Абдрахманов И.Б. Ингибирование радикально-цепного окисления изопропилового спирта добавками некоторых урацилов. *Хим.-фарм. ж.* 2000. Т. 34. № 10. С. 28–30.
19. Leonov O.N., Tsirenina M.L., Melnik E.I., Devichensky V.M., Kryukova L.Yu., Vorontsov E.A., Kuznetsov S.L., Kryukov L.N. Synthesis of uracil and theophylline derivatives and their studies effects on glucose transport into rat liver cells. *Bioorg. Khim.* 2000. V. 26. N 5. P. 369-372 (in Russian).
20. Khairullina V.R., Gimadieva A.R., Khazimullina Yu.Z., Mustafin A.G. New potential drugs with pronounced antitumor, anti-inflammatory, antiviral activity among uracil derivatives. Abstracts of the III Interdisciplinary Symposium on Medical, Organic and Biological chemistry and pharmacy (MOBI-Himpharma 2017). Sevastopol. 2017. P. 73 (in Russian).
21. Gimadieva A.R., Myshkin V.A., Mustafin A.G., Chernyshenko Yu.N., Borisova N.S., Zimin Yu.S., Abdrakhmanov I.B. Preparation and antihypoxic activity of complexes of uracil derivatives with dicarboxylic acids. *Khim.-Farm. Zhurn.* 2014. V. 48. N 2. P. 25-28 (in Russian).
22. Khazimullina Yu.Z., Gimadieva A.R., Khairullina V.R., Zainullina L.F., Vakhitova Yu.V., Mustafin A.G. Synthesis and study of anti-inflammatory activity of new pyrimidine derivatives - isoform cyclooxygenase inhibitors. *Bioorg. Khim.* 2022. V. 48. N 5. P. 569-579 (in Russian). DOI: 10.31857/S0132342322050104.
23. Rodionov G.G., Khurtsilava O.G., Pluzhnikov N.N. Oxidative stress and inflammation: a pathogenetic partnership. SPb.: From the NWSMU named after I. I. Mechnikov. 2012. 340 p. (in Russian).
24. Myshkin V.A. Correction of lipid peroxidation during experimental intoxication with various chemicals. Ufa: "Tikhaya Pristan". 2010. 393 p. (in Russian).
25. Akhatova G.R., Safarova I.V., Gerchikov A.Ya. Antiradical properties of uracil derivatives. *Butlerov. Soobshch.* 2010. V. 20. N 5. P. 11-15 (in Russian).
26. Murinov Yu.I., Grabovsky S.A., Kabalnova N.N. Pro- and antioxidant properties of uracil derivatives. *Izv. AN. Ser. Khim.* 2019. V. 5. P. 946-954 (in Russian).
27. Khazimullina Yu.Z., Gimadieva A.R., Abdrakhmanov I.B., Mustafin A.G. Synthesis and antiradical activity of new 5-amino and 5-hydroxypyrimidines. *Izv. Ufim. Nauch. Tsentra RAN.* 2019. N 4. P. 78-81 (in Russian). DOI: 10.31040/2222-8349-2019-0-4-78-81.
28. Gimadieva A.R., Khazimullina Yu.Z., Belaya E.A., Zimin Yu.S., Abdrakhmanov I.B., Mustafin A.G. Express assessment of antioxidant activity of uracil derivatives. *Biomed. Khim.* 2015. V. 61. N 6. P. 765–769 (in Russian).
29. Gerchikov A.Ya., Akhatova G.R., Safarova I.V. Uracils as inhibitors of radical chain oxidation of organic compounds. *Butlerov. Soobshch.* 2011. V. 25. N 6. P. 22-28 (in Russian).
30. Gerchikov A.Ya., Garifullina G.G., Sultanaeva I.V., Krivonogov V.P., Mustafin A.G., Abdrakhmanov I.B. Inhibition of radical chain oxidation of isopropyl alcohol by additives of some uracils. *Khim.-Farm. Zhurn.* 2000. V. 34. N 10. P. 28-30 (in Russian).

Поступила в редакцию 27.04.2022
Принята к опубликованию 31.10.2022

Received 27.04.2022
Accepted 31.10.2022