

УДК 544.16

DOI: 10.31040/2222-8349-2019-0-4-78-81

СИНТЕЗ И АНТИРАДИКАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ 5-АМИНО- И 5-ГИДРОКСИПИРИМИДИНОВ

© Ю.З. Хазимуллина, А.Р. Гимадиева, И.Б. Абдрахманов, А.Г. Мустафин

Проблема фармакологической защиты организма от экстремальных факторов физической, химической и биологической природы выдвинулась в число актуальных задач современной медицины. В значительной степени это обусловлено ускорением темпа жизни и усложнением профессиональной деятельности, которые определили целесообразность разработки и применения препаратов, обладающих широким спектром фармакологической активности, в частности, антиокислительной и антигипоксической. Установлено, что в число таких средств входят некоторые производные урацила с поливалентным действием на организм.

Научный и практический интерес к азотистым основаниям нуклеиновых кислот не уменьшается уже на протяжении многих десятков лет. Это связано с их уникальными свойствами, а именно, ярко выраженной фармакологической активностью широкого спектра действия и низкой токсичностью. Высокую биологическую активность проявляют разнообразные производные пиримидинового основания рибонуклеиновой кислоты урацила. Так, 3'-азидо-3'-дезокситимидин, химическое соединение, известное в медицине, как лекарственный препарат зидовудин, нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы вируса иммунодефицита человека. Также известны такие производные урацила, как 5-окси-6-метилурацил (препарат Иммурег), 5-фторурацил (флюороурацил) – противоопухолевый препарат из группы пиримидинов, 6-метилурацил обладает иммуностимулирующей активностью, стимулирует клеточные факторы защиты, ускоряет процессы клеточной регенерации, оказывает противовоспалительное действие и др.[5, 7]

Важным моментом в исследованиях по химическим модификациям пиримидиновых оснований является разработка простых и эффективных методов прямого введения функциональных групп в гетероциклическое кольцо. Ряд производных урацила, модифицированных по C^5 - C^6 -двойной связи, обладает высокой фармакологической активностью широкого спектра действия. К ним относятся 6-метилурацил, 5-гидрокси-6-метилурацил и некоторые их структурные аналоги, являющиеся известными иммуностимулирующими препаратами. Также гетероциклические соединения находят широкое применение в сельском хозяйстве, ветеринарии, в качестве ингибиторов коррозии металлов, в промышленности как экстрагенты благородных металлов.

Таким образом, разработка синтезов новых биологически активных веществ на основе урацила и в настоящее время остается актуальной задачей. Целью данной работы является синтез новых 5-амино и 5-гидроксипиримидинов и скрининг их антиоксидантной активности.

Ключевые слова: урацил, пиримидины, антирадикальная активность, окисление.

Введение. Из литературных данных [1, 2] и результатов исследований, проведенных ранее в лаборатории фармакофорных циклических систем УФИХ УФИЦ РАН [3–6] известно, что некоторые производные урацила обладают антиоксидантной (антирадикальной) активно-

стью. Кроме того, из литературы известно, что фармакологическое действие урацилов во многом зависит от проявляемых ими антиоксидантных свойств [7]. Поэтому поиск новых антиоксидантов среди производных пиримидина является актуальным. Известно, что наиболь-

ХАЗИМУЛЛИНА Юлия Зулькифовна, Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,

e-mail: yulialion91@mail.ru

ГИМАДИЕВА Альфия Раисовна – к.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,

e-mail: alf_gim@mail.ru

АБДРАХМАНОВ Ильдус Бариевич – д.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,

e-mail: 020142@mail.ru

МУСТАФИН Ахат Газизьянович – д.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,

e-mail: chemhet@anrb.ru

шей антиоксидантной активностью среди урацилов обладают 5-гидрокси- и 5-аминоурацилы [8]. Поэтому наша работа направлена на синтез новых 5-амино- и 5-гидроксипиримидинов и первичный скрининг их антирадикальной активности.

Результаты и их обсуждение. В качестве исходных соединений мы рассматривали следующие аминопиримидины: 6-аминоурацил и 2-амино-6-метил-3,4-дигидропиримидин-4-он. Для синтеза производных 2-амино-6-метилпиримидин-4-она нами была разработана следующая схема (рис. 1).

Пиримидин **1** получен конденсацией ацетоуксусного эфира с гуанидином с последующей циклизацией образующегося ураминкратового эфира. В спектре ЯМР ^1H наблюдаются синглетные сигналы протонов метильной группы при 1.96 м.д. и протона при С-5 в области 5.38 м.д., а также уширенные синглетные сигналы при 6.6 и 10.87 м.д. соответствующие протонам NH_2 -группы и N^3H соответственно. Далее пиримидин **1** бромировали бромом в уксусной кислоте, получили бромпроизводное **2** с выходом 80%. В спектре ЯМР ^1H соединения **2** исчезает сигнал протона Н-5, резонирующий в соединении **1** в области 5.38 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C сигнал углеродного атома С-5 смещается в более сильное поле по сравнению со спектром исходного **1**. Аминирование 5-бромпиримидина **2** проводили по известной методике [9] в пальчиковом автоклаве в избытке водного аммиака при 120°C в течение 20 ч. После очистки перекристаллизацией выход целевого 5-аминопиримидина **3** составил 68%. Для полу-

чения 5-гидроксипроизводного **5** пиримидин **1** подвергали окислению в условиях реакции Эльбса [10]. В результате с выходом 30% получен промежуточный продукт **4**, который гидролизовали при нагревании в кислой среде и получили целевой 5-гидроксипири-мидин **5**.

В спектре ЯМР ^1H пиримидина **4** исчезает сигнал протона при С-5 в области 5.38 м.д., появляется синглет при 7.86 м.д., соответствующий протонам аммонийсульфатной группы. В спектре соединения **5** появляется уширенный синглет при 5.45 м.д., соответствующий протонам N^3H и OH -группы.

Подобную же схему мы использовали и для синтеза 5-амино- и 5-гидрокси производных 6-аминоурацила **7** и **9** (рис. 2).

Бромирование 6-аминоурацила привело к ожидаемому 5-бром-6-аминоурацилу **8**. Однако в отличие от пиримидина **2**, подобрать условия аминирования 5-бром-6-аминоурацила **8** пока не удалось, 5-аминопроизводное **9** получено не было. Пиримидин **7** получен достаточно гладко, с выходом 33%. Структура пиримидинов **6** и **7** установлена спектральными методами.

Первичный скрининг антирадикальной активности проводили методом ДФПГ, основанным на способности исследуемых веществ восстанавливать свободные радикалы 2,2-дифенил-1-пикрилгидраза. Этот метод оказался наиболее подходящим для тестирования урацилов [6]. Синтезированные соединения **3**, **5**, **7** исследовали в сравнении с исходными пиримидинами **1** и **6** и 5-амино- и 5-гидрокси-6-метилурацилами, проявляющими высокую антирадикальную активность [6]. Результаты приведены в табл.

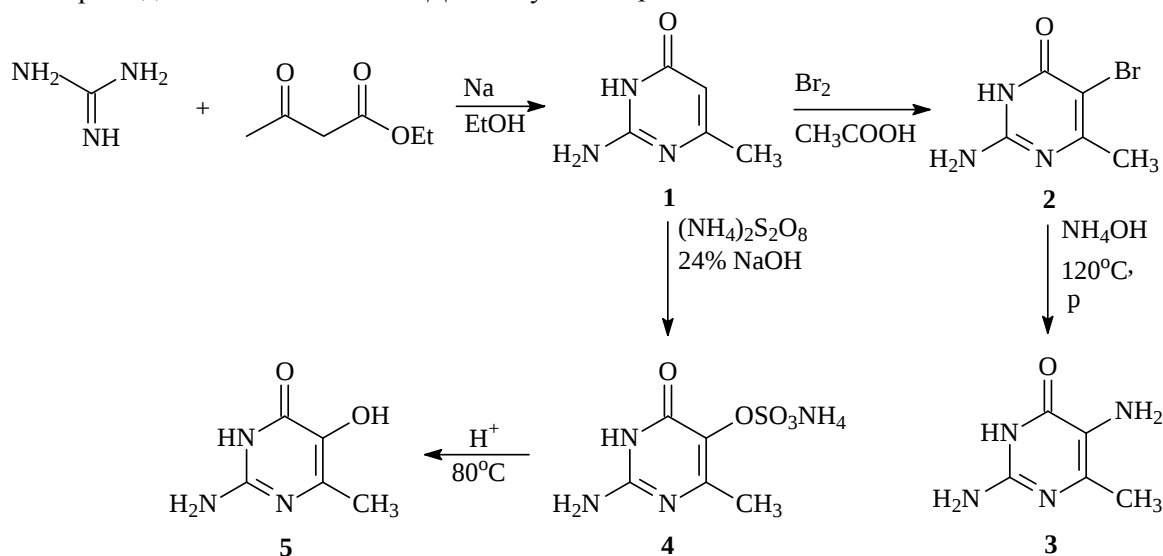


Рис. 1. Схема синтеза производных 2-амино-6-метилпиримидин-4-она

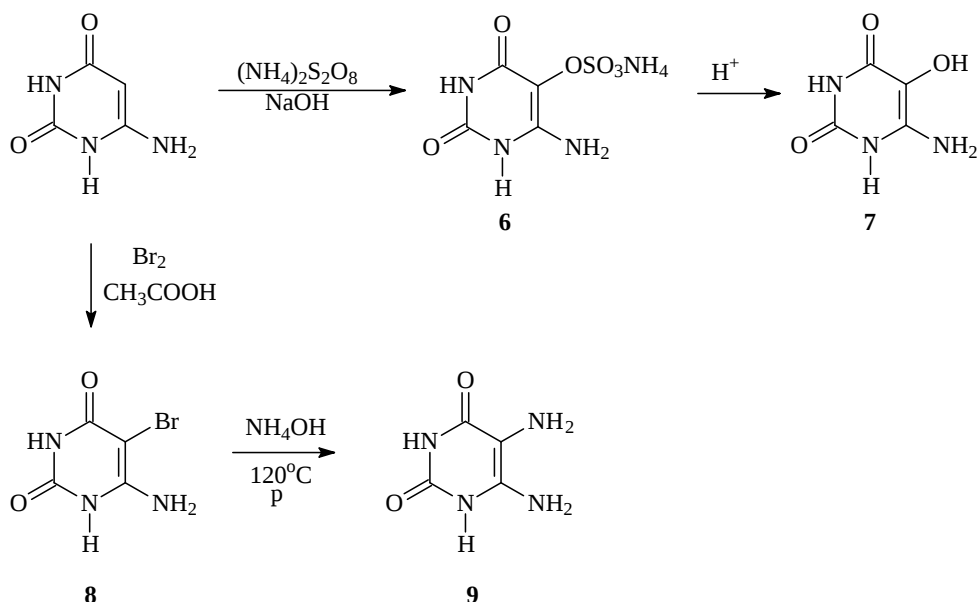


Рис. 2. Синтез 5-амино- и 5-гидрокси производных 6-аминоурацила 7 и 9

Т а б л и ц а

Антиоксидантная активность производных урацила, в концентрации 50 мкг/мл, измеренная методом ДФПГ-теста

Соединение	АОА, %
У3	70
У5	83
У7	31
АМУ	84
ОМУ	83
6-АУ	44
Изоцитозин	34

Результаты эксперимента показали, что введение 5-гидроксигруппы в молекулу 6-аминоурацила не привело к усилению АОА. Модификация же 2-аминопиримидин-4-она значительно увеличивает АОА, причем 5-гидроксипроизводное 5 оказалось более активно. По АОА соединения 3 и 5 сравнимы с референтными АМУ и ОМУ.

Закключение. Таким образом, два синтезированных соединения по результатам первичного скрининга оказались перспективными для дальнейших углубленных исследований в условиях *in vitro* и *in vivo*.

Работа выполнена в рамках Госзадания № АААА-А19-119020890014-7 и № АААА-А19-119011790021-4.

Литература

1. Сафарова И.В. Урацилы как ингибиторы радикально-цепного окисления изопропилового спирта: дис. ... канд. хим. наук. Уфа, 2007. 97 с.

2. 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.

3. Чернышенко Ю.Н. Синтез новых производных 6-метилурацила, обладающих фармакологической активностью: дис. ... канд. хим. наук. Уфа, 2008. 133 с.

4. Фаттахов А.Х. Синтез и исследование таутомерных и кислотно-основных превращений биологически активных C(5)-, N(1)-, N(3)-замещенных производных урацила: дис. ... канд. хим. наук. Уфа, 2011. 150 с.

5. Чернышенко Ю.Н., Гимадиева А.Р., Мустафин А.Г., Абдрахманов И.Б., Герчиков А.Я., Сафарова И.В. Синтез и антиоксидантная активность аминотетразамещенных производных 6-метилурацила // Химико-фармацевтический журнал. 2010. Т. 44, № 3. С. 14–16.

6. Гимадиева А.Р., Хазимуллина Ю.З., Белая Е.А., Зимин Ю.С., Абдрахманов И.Б., Мустафин А.Г. Экспресс-оценка антиоксидантной активности производных урацила // Биомедицинская химия. 2015. Т. 61, № 6. С. 765–769.

7. Мышкин В.А., Бакиров А.Б. Оксиметилурацил (очерки экспериментальной фармакологии). Уфа, 2001. 218 с.

8. Мышкин В.А. Коррекция перекисного окисления липидов при экспериментальных интоксикациях различными химическими веществами: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Челябинск. 1998. 47 с.

9. Фаттахов А.Х., Лобов А.Н., Гимадиева А.Р., Мустафин А.Г., Абдрахманов И.Б. Способ синтеза C(5)-аминопроизводных урацила // Вестник Башкирского университета. 2012. Т. 17, № 4. С. 1710–1714.

10. Hurst D.T. Application of the Elbs persulfate oxydation to the preparation of 5- hydroxy pyrimidines // Austr. J. Chem. 1983. V. 36, № 6. P. 1285–1289.

References

1. Safarova I.V. Uracils as inhibitors of radical chain oxidation of isopropyl alcohol. PhD Thesis in Chemistry, Ufa, 2007. 97 p.

2. 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. Chem. Pharm. J., 2000, vol. 34, no. 10, pp. 28–30.

3. Chernyshenko Yu.N. Synthesis of new 6-methyluracil derivatives exhibiting pharmacological activity. PhD Thesis in Chemistry. Ufa, 2008. 133 p.

4. Fattakhov A.Kh. Synthesis and research on tautomeric and acid-base transformations of biologically active C(5)-, N(1)-, N(3)-substituted uracil derivatives. PhD Thesis in Chemistry. Ufa, 2011. 150 p.

5. Chernyshenko Yu.N., Gimadiev A.R., Mustafin A.G., Abdrakhmanov I.B., Gerchikov A.Ya., Safarova I.V. Synthesis and anti-oxidant activity of aminomethylated 6-methyluracil derivatives. Chem. Pharm. J., 2010, vol. 44, no. 3, pp. 14–16.

6. Gimadiev A.R., Khazimullina Yu.Z., Belaya E.A., Zimin Yu.S., Abdrakhmanov I.B., Mustafin A.G. Express assessment of anti-oxidant activity of uracil derivatives. Biomed. Chem., 2015, vol. 61, no. 6, pp. 765–769.

7. Myshkin V.A., Bakirov A.B. Oxymethyluracil (Essays on experimental pharmacology) // Уфа. 2001. 218 с.

8. Myshkin V.A. Коррекция перекисного окисления липидов при экспериментальных интоксикациях различными химическими веществами. Doctoral Thesis in Chemistry. Doctoral Thesis in Chemistry. Chelyabinsk, 1998. 47 p.

9. Fattakhov A.Kh., Lobov A.N., Gimadiev A.R., Myshkin V.A., Abdrakhmanov I.B. Method for synthesis of uracil C(5)-aminoderivatives Bashkirskogo universiteta, 2012, vol. 17, no. 4, pp. 1710–1714.

10. Hurst D.T. Application of the Elbs persulfate oxydation to the preparation of 5- hydroxy pyrimidines // Austr. J. Chem. 1983. V. 36, № 6. P. 1285–1289.

SYNTHESIS AND ANTIRADICAL ACTIVITY OF NEW 5-AMINO- AND 5-HYDROXYPYRIMIDINE

© Y.Z. Khazimullina, A.R. Gimadiev, I.B. Abdrakhmanov, A.G. Mustafin

Ufa Institute of Chemistry – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre
of the Russian Academy of Sciences,
69, prospect Oktyabrya, 450054, Ufa, Russian Federation

The problem of pharmacological protection of the body from extreme factors of physical, chemical and biological nature has become one of the urgent problems of modern medicine. This is largely due to the acceleration of the pace of life and the complexity of professional activities, which determined the feasibility of the development and use of drugs with a wide range of pharmacological activity, in particular, antioxidant and antihypoxic. It is established that some derivatives of uracil with polyvalent action on an organism are among such means.

Scientific and practical interest in the nitrogenous bases of nucleic acids has not decreased for many decades. This is due to their unique properties, namely, pronounced pharmacological activity of a wide spectrum of action and low toxicity. High biological activity is shown by various derivatives of pyrimidine base of ribonucleic acid uracil. Thus, 3'-azido-3'-deoxitimidine, a chemical compound known in medicine as a drug, zidovudine, a nucleoside reverse transcriptase inhibitor of the human immunodeficiency virus. Also known are derivatives of uracil, such as 5-hydroxy-6-methyluracil (drug Immured), 5-fluorouracil (fluorouracil) – anticancer drug from the group of pyrimidines, 6-methyluracil has immunostimulatory activity, stimulates cellular defense factors, accelerates the process of cell regeneration, anti-inflammatory effect, etc.

An important point in the research on chemical modifications of pyrimidine bases is the development of simple and effective methods of direct introduction of functional groups in the heterocyclic ring. A number of uracil derivatives, modified by C5-C6-double bond, has a high pharmacological activity of a wide spectrum of action. These include 6-methyluracil, 5-hydroxy-6-methyluracil and some of their structural analogues, which are known immunostimulating drugs.

Also heterocyclic compounds are widely used in agriculture, veterinary medicine, as inhibitors of corrosion of metals, in industry as extractants of precious metals.

Thus, the development of synthesis of new biologically active substances based on uracil and currently remains an urgent task.

The aim of this study is to synthesize new 5-amino and 5-hydroxypyrimidines and screen their antioxidant activity.

Key words: uracil, pyrimidines, antiradical activity, oxidation.