

УДК 547.854.4:544.424:544.421.081.7:542.978

**СИНТЕЗ И АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА
ПРОИЗВОДНЫХ 1,3-ДИМЕТИЛ-6-ЭТИЛУРАЦИЛА****© С. А. Грабовский*, Ю. С. Грабовская,
А. В. Антипин, Н. Н. Кабальнова***Уфимский институт химии УФИЦ РАН
Россия, Республика Башкортостан, 450054 Уфа, пр. Октября, 71.**Тел.: +7 (347) 235 60 11.**Email: stas_g@anrb.ru*

Синтезированы производные 1,3-диметил-6-этилурацила (5-нитро-, 5-амино- и 5-гидрокси) и изучена их антиоксидантная активность в модельной реакции иницированного азобисизобутиронитрилом (АИБН) окисления стирола. Антиоксидантные свойства проявляют 5-амино и 5-гидрокси производные, их можно отнести к ингибиторам средней реакционной способности, константа скорости с пероксильными радикалами не превышает $7.4 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$.

Ключевые слова: производные урацила, синтез, окисление, радикалы, кинетика, антиоксиданты.

Введение

Производные урацила обладают широким спектром фармакологической активности и лекарственные препараты на их основе успешно применяются в лечебной практике [1–2]. 5-Аминоурацил и его производные проявляют разнообразную биологическую активность, высокую реакционную способность и участвуют во многих биохимических процессах [3–4], действуют как противоопухолевые, антибактериальные и противовирусные лекарственные средства. В качестве ингибитора клеточного цикла 5-аминоурацил блокирует митотический цикл и ингибирует включение гуанозина в нуклеиновые кислоты [5].

Многие авторы отмечают важность наличия у биологически активных соединений антиоксидантной активности, которая часто коррелирует с шириной терапевтического действия [6] и рассматривается как важное звено в механизме иммуномодулирующего действия [7–9]. В работе [10] 5-замещенные производные урацила описаны как новый класс нестероидных противовоспалительных средств, обладающих антиоксидантной активностью. С другой стороны, многие производные урацила проявляют прооксидантные свойства. Например, изоурамил и дивидин окисляются в присутствии молекулярного кислорода с образованием супероксид-иона [11], который отвечает за цитотоксичность пиримидинов, вызывающих фавизм [12–15]. В присутствии ионов металлов переменной валентности 5-аминоурацил, 5-гидроксиурацил и их производные образуют комплексы, на которых происходит фиксация и активация молекулярного кислорода т.е. образования активных форм кислорода [16–17].

Ранее было показано, что 5-аминоурацил является ингибитором радикально-цепного окисления [18–20]. Константа скорости реакции с пероксильными радикалами ($\sim 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$) на порядок выше, чем у ионола, при этом стехиометрический коэф-

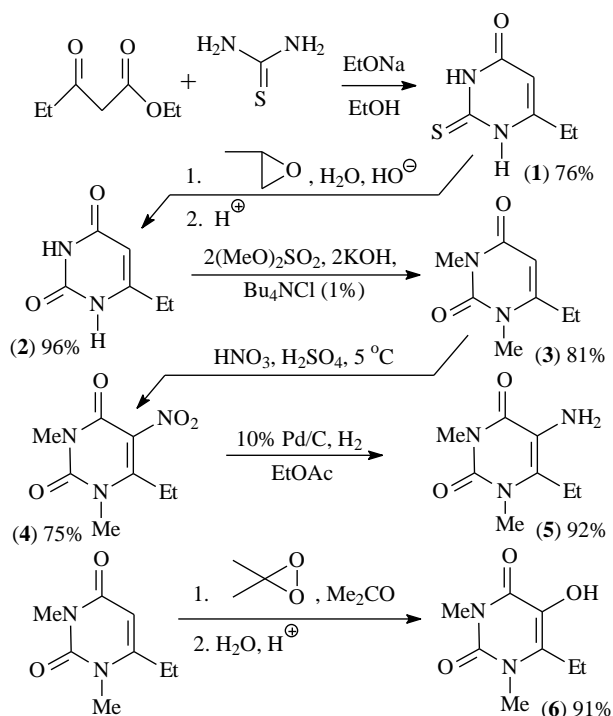
фициент ингибирования значительно меньше 2. Метильная группа в 6-положении 1,3-диметил-5-аминоурацила оказывает существенное влияние на кинетические параметры ингибирования 1,3,6-триметил-5-аминоурацила и приводит к тому, что это соединение следует относить к пиримидинам, вызывающим фавизм [21].

Исследование на клетках эпителия легкого показало, что применение этилурацила ведет к увеличению жизнеспособности клеток и увеличению пролиферации в сравнении с известными препаратами метилурацилом и 5-гидрокси-6-метилурацилом [22]. В связи с этим данная работа посвящена синтезу и изучению антиоксидантной активности ряда производных 1,3-диметил-6-этилурацила по отношению к пероксильным радикалам, обсуждается механизм ингибирования.

Результаты и их обсуждение

Синтез производных представлен на *схеме 1*. 6-Этилурацил был получен из соответствующего тиоурацила с общим выходом 65%. Путь конденсации кетоэфир с мочевиной не использовался в виду низкого выхода $>20\%$ [23] целевого продукта, а методики с применением микроволнового излучения не масштабируются [24]. Метилирование 6-этилурацила проводили без растворителя [25] при соотношении реагентов 1/2 (урацил/диметилсульфат), выход диметилированного производного составил 81%. Нитрование проводили концентрированной азотной кислотой в серной кислоте, выход составил 63%. Нитро-группу количественно (95%) восстанавливали водородом на палладиевом катализаторе (10% Pd/C) при атмосферном давлении. Гидроксипроизводное **6** было получено дегидратацией аналогично ранее описанной методике [26], из соответствующего 5,6-диола, получаемого *in situ* окислением урацила **3** диметилдиоксираном при 5°C в ацетоне.

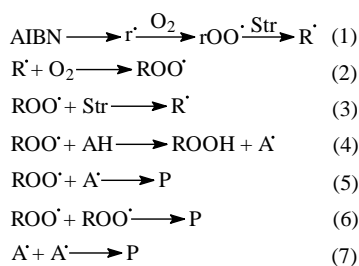
Схема 1



Антиоксидантные свойства соединений **3–6** (схема 1) исследовали, используя надежный метод иницированного окисления стирола в хлорбензоле при 37°C [27–28].

Окисление стирола, иницированное АИБН и ингибированное производными урацила, протекает по схеме 2 (P – нерадикальные продукты).

Схема 2



Антиоксидантная активность характеризуется двумя независимыми параметрами – константой скорости реакции отрыва H атома ингибитора пероксильными радикалами (4) и стехиометрическим коэффициентом ингибирования f (число пероксильных радикалов, обрывающих цепь на одной молекуле ингибитора).

Соединения **5** и **6** при концентрации 10^{-5} – 10^{-4} М уменьшают скорость расходования кислорода, урацилы **3** и **4** не оказывают влияния на скорость окисления стирола. Индукционный период линейно возрастает с увеличением концентрации производных **5**, **6** (рис. 1). После его завершения скорость реакции поглощения кислорода равна скорости окисления стирола без добавок ингибитора, т.е.

продукты превращения ингибитора не влияют на процесс. Константы скорости ингибирования не превышают значения $7.4 \cdot 10^4$ л/(М·с) (табл.).

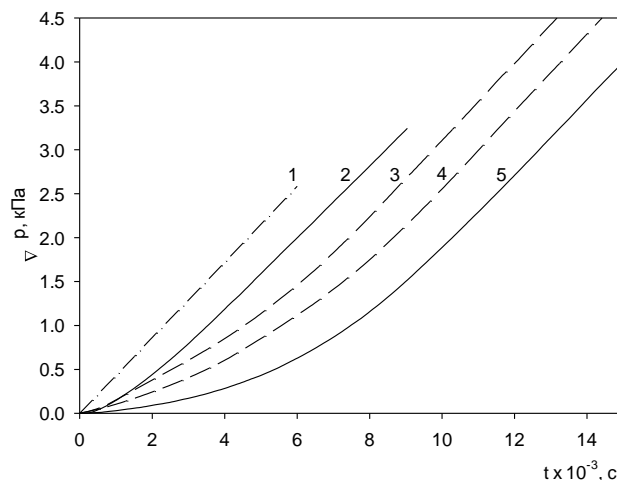


Рисунок 1. Типичные кинетические кривые поглощения кислорода при иницированном АИБН ($R_i=1.2 \cdot 10^{-8}$ М·с⁻¹; $T = 310$ К) окислении стирола (1.7 М) в хлорбензоле (кривая 1) и ингибированном 1,3-диметил-5-амино-6-этилурацилом (2) $[5]_0 = 5 \cdot 10^{-5}$ М, (5) $[5]_0 = 20 \cdot 10^{-5}$ М и 1,3-диметил-5-гидрокси-6-этилурацилом (3) $[6]_0 = 3 \cdot 10^{-5}$ М и (4) $[6]_0 = 4 \cdot 10^{-5}$ М соответственно.

Таблица

Параметры, характеризующие антиоксидантные свойства некоторых производных 5-амино- и 5-гидроксиурацила в ингибированном окислении стирола (растворитель хлорбензол, 37 °С в атмосфере воздуха, инициатор АИБН)

Соединение	$k_4 \cdot 10^{-4}$, М ⁻¹ ·с ⁻¹	f
1,3-Диметил-5-амино-6-метилурацил	8.7 ± 0.2 [21]	0.7 ± 0.09 [21]
1,3-Диметил-5-амино-6-этилурацил	4.9 ± 0.2	0.5 ± 0.08
1,3-Диметил-5-гидрокси-6-метилурацил	6.1 ± 0.2 [21]	2.0 ± 0.1 [21]
1,3-Диметил-5-гидрокси-6-этилурацил	7.4 ± 0.2	2.0 ± 0.1

Антиоксидантная активность 1,3-диметил-5-амино-6-этилурацила по сравнению с 1,3-диметил-5-амино-6-метилурацилом уменьшается. Это проявляется в уменьшении константы скорости k_4 в 1.8 раза и снижении коэффициента ингибирования с 0.7 до 0.5. В то же время, для 5-гидрокси-производных такой тенденции не наблюдается, параметры ингибирования практически не изменяются. Ранее нами установлено, отрыв атома водорода от 5-амино-производных урацила не требует значительного изменения торсионного угла протонов amino-группы, в то время как для 5-гидрокси производных это необходимо [21]. Для производного **5** по сравнению с метильным аналогом снижение константы скорости, вероятно, связано с увеличением стерического эффекта. Увеличение константы скорости в случае урацила **6**, по-видимому, связано

с большей стабилизацией конформации, в которой ОН-группа расположена преимущественно перпендикулярно по отношению к урацильному кольцу, чем в метильном аналоге.

Для изученного нами производного 5-аминоурацила **5** стехиометрический коэффициент ингибирования (f) значительно меньше 2. Известно, что если радикалы ингибитора реагирует с пероксильными радикалами (реакция (5) в схеме 2), то f равно 2.0. Когда расхождение радикалов ингибитора предпочтительно происходит по реакции рекомбинации (реакция 7), то f равно 1.0. Дальнейшее уменьшение величины f может наблюдаться, если происходит окисление ингибитора молекулярным кислородом и/или реакция кислорода с образующимся радикалом ингибитора [21; 29]. Соединения **3–6** не окисляются молекулярным кислородом в изученных условиях. Мы предполагаем, что низкое значение f обусловлено свойствами радикала ингибитора, образующегося при отрыве атома водорода пероксильным радикалом. В частности, реакция с радикала ингибитора с кислородом генерирующая $\text{HO}\cdot/\text{O}_2^-$ радикалы или реакция с субстратом окисления приводящая к продолжению цепи, как это было показано нами ранее [21].

Заключение

Синтезированы новые 5-нитро-, 5-амино- и 5-гидрокси-производные 1,3-диметил-6-этилурацила. Антиоксидантные свойства проявляют 5-амино- и 5-гидрокси-производные. Они могут быть охарактеризованы, как ингибиторы средней силы. 1,3-диметил-5-гидрокси-6-этилурацил по константе скорости с пероксильными радикалами превосходит известный ингибитор радикально-цепного окисления ионов.

Экспериментальная часть

2,2'-Азо-бис-изобутиронитрил (АИБН) очищали двукратной перекристаллизацией из 96%-ного этилового спирта. Стирол очищали от ингибитора на колонке с окисью алюминия с последующей вакуумной перегонкой при 40°C. Коммерчески доступные реагенты – тиомочевина (ч.д.а.), этил пропионолацетат (>98%), этанол (96%), 10% палладий на угле, водород (99%), метилоксиран (>98%), азотная кислота (68.4 %), серная кислота (ч.д.а.), гидроксид калия (х.ч.), натрий (ч.), диметилсульфат (98%), тетрабутиламмонийхлорид (х.ч.), гидрид кальция (ч.) использовали без дополнительной очистки. Растворители ацетон (ч.д.а.) и этилацетат перегоняли непосредственно перед использованием. Этанол абсолютировали над гидридом кальция.

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{15}N зарегистрированы на импульсном спектрометре Bruker Avance-III с рабочей частотой 500.13 МГц (^1H), 125.47 МГц (^{13}C) и 50.58 МГц (^{15}N) с использованием 5 мм датчика с Z-градиентом PABBO при постоянной температуре образца 298 К. Химические сдвиги в

спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C приведены в м.д. относительно сигнала внутреннего стандарта тетраметилсилана. Химические сдвиги ЯМР ^{15}N приведены в м.д. относительно сигнала внешнего стандарта – жидкого аммиака. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР проводили с использованием одномерных и двумерных спектров: DEPT-90, DEPT-135, $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ gsCOSY, $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ gsHSQC, $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ gsHMBC, $\{^1\text{H}, ^{15}\text{N}\}$ gsHMBC и $\{^1\text{H}, ^{15}\text{N}\}$ gsHSQC. Электронные спектры поглощения записаны с использованием спектрометра SPECORD M40 VEB Carl Zeiss JENA. Данные элементного анализа были получены на приборе Perkin Elmer Ser. II CHNS / 0 2400. Температуру плавления определяли на приборе Optimelt MPA100 (Stanford Research Systems, Англия) в открытых капиллярах без корректировки.

6-Этил-2-тиоурацил (1). В круглодонной двугорлой колбе на 250 мл снабженной обратным холодильником и магнитной мешалкой в атмосфере аргона к смеси 5.86 г (77 ммоль) тиомочевины и свежеприготовленного раствора этилата натрия, полученного из 70 мл абсолютированного этанола и 3.5 г (152 ммоль) металлического натрия, добавили по каплям при перемешивании 11.1 г (77 ммоль) этил пропионолацетата. Полученный раствор нагрели до кипения и перемешивали в течении 19 ч. Затем полученную смесь охладил, растворитель упарили при пониженном давлении, остаток растворили в 50 мл воды и нейтрализовали 15% соляной кислотой. Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой и высушили под вакуумом. Выход 9.5 г (76%). Белые игольчатые кристаллы, т. пл. 228°C (лит. 228 °C [30]). ПМР-спектр (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.104 (т, $J = 7.5$ Гц, 3H, CH_3), 2.374 (кв, $J = 7.5$ Гц, 2H, CH_2), 5.687 (с, 1H, CH), 12.260 (с, 1H, N(1)H), 12.346 (с, 1H, N(3)H). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 11.52 (CH_3), 24.63 (CH_2), 101.97 (C5), 158.10 (C2), 161.12 (C6), 175.85 (C4). ЯМР ^{15}N (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 159.4 (N1), 180.5 (N3). Найдено, %: C 46,0; H 5,3; N 17,7. $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: C 46,1; H 5,2; N 17,9.

6-Этилурацил (2). Синтезировали из 9.5 г (60.8 ммоль) 6-этил-2-тиоурацила и 5.1 мл (73 ммоль) метилоксирана в 0.5 М водном растворе гидроксида натрия аналогично методике [31]. Выход 8.2 г (96 %). Белые кристаллы, т. пл. 308°C. ПМР-спектр (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.103 (т, $J = 7.5$ Гц, 3H, CH_3), 2.306 (кв, $J = 7.5$ Гц, 2H, CH_2), 5.327 (с, 1H, CH), 10.826 (с, 1H, N(1)H), 10.913 (с, 1H, N(3)H). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 11.48 (CH_3), 24.96 (CH_2), 97.00 (C5), 151.63 (C2), 157.87 (C6), 164.25 (C4). ЯМР ^{15}N (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 135.4 (N1), 156.9 (N3). Найдено, %: C 51,43; H 5,77; N 19,97. $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 51,42; H 5,75; N 19,99.

1,3-Диметил-6-этилурацил (3). Был получен метилированием 8.0 г (57 ммоль) 6-этилурацила 5.7 мл (60 ммоль) диметилсульфатом без растворителя аналогично методике [25] Выход 7.8 г (81 %).

Белые кристаллы, т. пл. 59.6°C; ПМР-спектр (DMCO-d₆), δ, м.д.: 1.255 (т, J=7.3 Гц, 3H, CH₃), 2.539 (кв, J=7.3 Гц, 2H, CH₂), 3.344 (с, 3H, N(3)CH₃), 3.421 (с, 3H, N(1)CH₃), 5.646 (с, 1H, CH). ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ, м.д.: 11.31 (CH₃), 25.71 (CH₂), 27.93 (N(3)CH₃), 31.09 (N(1)CH₃), 99.16 (C5), 152.69 (C2), 156.36 (C6), 162.79 (C4). ЯМР ¹⁵N (DMCO-d₆), δ, м.д.: 127.4 (N1), 153.0 (N3). Найдено, %: С 57,0; Н 7,3; N 16,5. С₈H₁₂N₂O₂. Вычислено, %: С 57,1; Н 7,2; N 16,7.

1,3-Диметил-6-этил-5-нитроурацил (4) Получали аналогично методике [25] из 2.0 г (11.9 ммоль) урацила **3**. Выход 1.9 г (75 %). Желто-зеленые кристаллы; ПМР-спектр (CDCl₃), δ, м.д.: 1.380 (т, J=7.55 Гц, 3H, CH₂CH₃), 2.696 (кв, J=7.55 Гц, 2H, CH₂), 3.383 (с, 3H, N(3)CH₃), 3.545 (с, 3H, N(1)CH₃). ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 12.09 (CH₂CH₃), 23.02 (CH₂), 28.85 (N(3)CH₃), 32.14 (N(1)CH₃), 129.42 (C5), 150.50 (C2), 153.46 (C6), 155.20 (C4). Найдено, %: С 45,10; Н 5,17; N 19,85. С₈H₁₁N₃O₄. Вычислено, %: С 45,07; Н 5,20; N 19,71.

1,3-Диметил-6-этил-5-аминоурацил (5), был получен восстановлением 1.0 г (4.7 ммоль) соответствующего нитро соединения **4** водородом на палладиевом катализаторе (10% Pd/C) в этилацетате аналогично [21] и перекристаллизован из этанола. Выход 0.79 г (92%). Белые кристаллы; ПМР-спектр (DMCO-d₆), δ, м.д.: 1.080 (т, J=7.5 Гц, 3H, CH₂CH₃), 2.594 (кв, J=7.5 Гц, 2H, CH₂), 3.193 (с, 3H, N(3)CH₃), 3.325 (с, 3H, N(1)CH₃), 3.953 (с, 2H, NH₂). ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ, м.д.: 11.14 (CH₂CH₃), 20.05 (CH₂), 28.07 (N(3)CH₃), 31.13 (N(1)CH₃), 118.18 (C5), 133.00 (C6), 149.98 (C2), 159.66 (C4). Найдено, %: С 52,39; Н 5,11; N 22,98. С₈H₁₃N₃O₂. Вычислено, %: С 52,45; Н 7,15; N 22,94.

1,3-Диметил-6-этил-5-гидроксиурацил (6). Синтезировали окислением 1.0 г (5.9 ммоль) урацила **3** диметилдиоксираном в ацетоне [32] до соответствующего 5,6-диола с последующей его дегидратацией по методике [26] in situ. Выход 1.0 г (91 %). Белые кристаллы. ПМР-спектр (CDCl₃), δ, м.д.: 1.329 (т, J=7.5 Гц, 3H, CH₂CH₃), 2.832 (кв, J=7.5 Гц, 2H, CH₂), 3.518 (с, 3H, N(3)CH₃), 3.552 (с, 3H, N(1)CH₃), 5.500 (с уш., 1H, OH). ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 11.91 (CH₂CH₃), 19.46 (CH₂), 28.56 (N(3)CH₃), 31.41 (N(1)CH₃), 128.55 (C5), 135.13 (C6), 150.54 (C2), 160.21 (C4). ЯМР ¹⁵N (DMCO-d₆), δ, м.д.: 116.7 (N1), 150.2 (N3). Найдено, %: С 52,1; Н 5,7; N 15,1. С₈H₁₂N₂O₃. Вычислено, %: С 52,2; Н 5,6; N 15,2.

Антиоксидантную активность урацилов **3-6** изучали в модельной системе иницированного азобисизобутиронитрилом (АИБН) окисления стирола в хлорбензоле при 37°C в атмосфере воздуха (P₀ = 1 атм) [21]. В предварительных экспериментах с использованием УФ-спектрофотометрии и ВЭЖХ было установлено, что соединения не расходуются в насыщенных кислородом растворах в отсутствие АИБН и в присутствии АИБН без кислорода. Ко-

личество поглощенного кислорода определяли с помощью манометрической дифференциальной установки с датчиком перепада давления в кинетическом режиме, коэффициент Генри = 0.198 для смеси хлорбензол – стирол при 37°C как описано ранее [21]. Скорость иницирования R_i измеряли предварительно в серии экспериментов по определению периода индукции (τ), используя α-токоферол (α-TP) в качестве эталонного антиоксиданта: R_i=2[α-TP]/τ [27]. Определение периода индукции, расчет констант скорости реакции с пероксильными радикалами и стехиометрического коэффициента ингибирования проводили аналогично [28].

Работа выполнена по теме «Окислительные процессы с участием активных форм кислорода» №АААА-А17-117011910035-5 гос. задания. Авторы выражают благодарность центру коллективного пользования «Химия» (УФИХ РАН) за запись спектров ЯМР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Palasz A, Cie D. In search of uracil derivatives as bioactive agents. Uracils and fused uracils: Synthesis, biological activity and applications // Eur. J. Med. Chem. 2015. Vol. 97. P. 582–611.
2. Brulikova L., Hlavac J. Synthesis, reactivity and biological activity of 5-alkoxymethyluracil analogues // Beilstein J. Org. Chem. 2011. Vol. 7. P. 678–698.
3. Navarrete M.H., Gonzalez-Gil G., Martin-Hurtado S., Lopez-Saez J.F. High sensitivity of DNA replication to 5-aminouracil in the middle of the S period // Protoplasma. 1984. Vol. 121. No. 1–2. P. 138–145.
4. Paragi G., Szájlí E., Bogár F., Kovács L., Fonseca Guerra C., Bickelhaupt F.M. Hydrogen bonding of 3- and 5-methyl-6-aminouracil with natural DNA bases // New J. Chem. 2008. Vol. 32. No. 11. P. 1981–1987.
5. Shaker R. M., Elrady M.F., Sadek K.U. Synthesis, reactivity, and biological activity of 5-aminouracil and its derivatives // Mol. Divers. 2016. Vol. 20. No. 1. P. 153–183.
6. Мышкин В. А., Бакиров А. Б. Оксиметилурацил. Очерки экспериментальной фармакологии. Уфа: Дар, 2001. С. 218.
7. Студенцов Е. П., Рамш С. М., Казурова Н. Г., Непорожнева Ш. В., Гарабаджиу А. В., Кочина Т. А., Воронков М. Г., Кузнецов В. А., Криворотов Д. В. Адаптогены и родственные группы лекарственных препаратов – 50 лет поисков // Обзоры клин. фарм. лек. терапии. 2013. Т. 11. №4. С. 3–43.
8. Zhou B., Liu Z.-L. Bioantioxidants: From chemistry to biology // Pure Appl. Chem. 2005. Vol. 77, No. 11. P. 1887–1903.
9. Goto Y., Watanabe N., Kogawa N., Tsuchiya M., Takahashi O., Uchi H., Furue M., Yayashi H. CX-659S: a novel diaminouracil derivative that has antioxidative and acute anti-inflammatory activities // Eur. J. Pharmacol. 2002. Vol. 438. No. 3. P. 189–196.
10. Isobe Y., Tobe M., Inoue Y., Isobe M., Tsuchiya M., Hayashi H. Structure and activity relationships of novel uracil derivatives as topical anti-inflammatory agents // Bioorg. Med. Chem. 2003. Vol. 11. No. 23. P. 4933–4940.
11. Ta-Shma R., Torres A., Chevion M., Breuer E., Quntar A. A. A., Enk C. D., Srebnik M. An autoxidation study of C2 substituted pyrimidine amino reductones // Tetrahedron. 2006. Vol. 62. No. 23. P. 5469–5473.
12. Chevion M., Navok T., Glaser G., Mager J. The Chemistry of Favism-Inducing Compounds // Eur. J. Biochem. 1982. Vol. 127. No. 2. P. 405–409.
13. McMillan D. C., Bolchoz L.J.C., Jollow D. J. Favism: Effect of Divicine on Rat Erythrocyte Sulfhydryl Status, Hexose Monophosphate Shunt Activity, Morphology, and Membrane Skeletal Proteins // Toxicol. Sci. 2001. Vol. 62. No. 2. P. 353–359.

14. Winterbourn C. C., Cowden W. B., Sutton H. C. Auto-oxidation of dialuric acid, divicine and isouramil: Superoxide dependent and independent mechanisms // *Biochem. Pharmacol.* 1989. Vol. 38. No. P. 611–618.
15. Winterbourn C. C., Munday R. Concerted Action Of Reduced Glutathione And Superoxide Dismutase In Preventing Redox Cycling Of Dihydropyrimidines, And Their Role In Antioxidant Defence // *Free Rad. Res. Comm.* 1990. Vol. 8, No. 4–6. P. 287–293.
16. Murinov Yu. I., Mishinkin V. Yu., Akchurina O. V., Grabovskii S. A., Kabal'nova N. N. Oxidation of 5-aminouracil with molecular oxygen in aqueous solution in the presence of copper(II) chloride // *Russ. J. Gen. Chem.* 2017. Vol. 87. No. 8. P. 1667–1674.
17. Mishinkin V. Yu., Grabovskiy S. A., Kabal'nova N. N., Murinov Yu. I. Activation of molecular oxygen on copper(II) complexes of 5-hydroxy and 5-aminouracil // *Russ. J. Gen. Chem.* 2017. Vol. 87. No. 7. P. 1542–1546.
18. Grabovskiy S. A., Konkina I. G., Murinov Yu. I., Kabal'nova N. N. 5-Aminouracil as Effective Inhibitor of Peroxyl Radicals. Experimental and Theoretical Studies // *Curr. Org. Chem.* 2012. Vol. 16. No. 11. P. 1447–1452.
19. Grabovskiy S. A., Murinov Yu. I., Kabal'nova N. N. 5-Substituted Uracil Derivatives as Scavengers of Peroxyl Radicals // *Curr. Org. Chem.* 2012. Vol. 16. No. 20. P. 2389–2393.
20. Nasibullina R. A., Yakupova L. R., Safiullin R. L. Mechanism of 5-amino-6-methyluracil-inhibited oxidation of organic compounds // *Kinetics and Catalysis.* 2016. Vol. 57. No. 6. P. 767–776.
21. Grabovskiy S. A., Antipin A. V., Grabovskaya Y. S., Andriayshina N. M., Kabal'nova N. N. Effect of the 6-Methyl Group on Peroxyl Radical Trapping by 5-Hydroxy and 5-Amino Derivatives of 1,3-Dimethyluracil // *Lett. Org. Chem.* 2017. Vol. 14. No. 1. P. 24–32.
22. Kabal'nova N. N., Grabovskiy S. A., Andriayshina N. M., Egorov V. I., Valiullin L. R., Nabatov A. A., Raginov I. S., Murinov Y. I. The impact of 5-substituted uracil derivatives on immortalized embryo lung cells // *Lett. Drug Des. Discov.* 2017. Vol. 14. No. 12. P. 1409–1414.
23. Weaver D. F., Guillain B. M. Preparation of uracil, thiouracil and 5,5'-biuracil substituted analogs as anti-ictogenic or anti-epileptogenic agents 2006 // *World Pat. WO2006070292.*
24. Mojtahedi, Mohammad M.; Saidi, Mohammad R.; Shirzi, Jafar S.; Bolourtchian, Mohammad Microwave promoted efficient synthesis of substituted uracils and thiouracils under solvent-free conditions // *Synthetic Comm.* 2002. Vol. 32. No. 6. P. 851–855.
25. Bram G., Decodts G., Bensaid Y., Combet Farnoux C., Gallons H., Miocque M., N-Alkylation of Pyrimidine and Purine Derivatives (Uracils, Xanthines, Adenine) using Solid/Liquid Phase-Transfer Catalysis without Solvent // *Synthesis* 1985. No. 5. P. 543–545.
26. Grabovskiy S. A., Murinov Y. I., Kabal'nova, N. N. A new synthesis of 5-hydroxy-6-methyluracil // *Tetrahedron Lett.* 2012. Vol. 53. No. 45. P. 6025–6028.
27. Burton G. W., Doba T., Gabe E. J., Hughes L., Lee F. L., Prasad L., Ingold K. U. Autoxidation of biological molecules. 4. Maximizing the antioxidant activity of phenols // *J. Am. Chem. Soc.* 1985. Vol. 107. P. 7053–7065.
28. Loshadkin D., Roginsky V., Pliss E. Substituted p-hydroquinones as a chain-breaking antioxidant during the oxidation of styrene // *Int. J. Chem. Kin.* 2002. Vol. 34. No. 3. P. 162–171.
29. Ingold K. U., Pratt D. A. Advances in Radical-Trapping Antioxidant Chemistry in the 21st Century: A Kinetics and Mechanisms Perspective // *Chem. Rev.* 2014. Vol. 114. No. 18. P. 9022–9046.
30. Anderson G. W., Halverstadt I. F., Miller W. H., Roblin R. O. Jr. Studies in Chemotherapy. X. Antithyroid Compounds. Synthesis of 5- and 6-Substituted 2-Thiouracils from beta-Oxoesters and Thiourea // *J. Am. Chem. Soc.* 1945. Vol. 67. No. 12. P. 2197–2200.
31. Yablokov A. S., Steglenko D. V., Ruchko E. A., Nawrozkiy M. B., Brunilina L. L., Novakov I. A., Minkin V. I. Experimental and quantum chemical study of the reactions of 2-methylloxirane with 5-alkyl-6-(2,6-dihalobenzyl)-2-thioxo-1,2-dihydropyrimidine-4(3H)-one derivatives // *Russ. Chem. Bull.* 2015. Vol. 64. No. 3. P. 525–533.
32. Grabovskiy S. A., Antipin A. V., Ivanova E. V., Dokichev V. A., Tomilov Y. V., Kabal'nova N. N. Oxidation of some cage hydrocarbons by dioxiranes. Nature of the transition structure for the reaction of C-H bonds with dimethyldioxirane: a comparison of B3PW91 density functional theory with experiment // *Org. Biomol. Chem.* 2007. Vol. 5. No. 14. P. 2302–2310.

Поступила в редакцию 26.03.2018 г.

SYNTHESIS AND ANTIOXIDANT PROPERTIES OF 1,3-DIMETHYL-6-ETHYLURACILE DERIVATIVES

© S. A. Grabovskii*, Yu. S. Grabovskaia, A. V. Antipin, N. N. Kabalnova

*Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of RAS
71 Oktyabrya Avenue, 450054 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.*

Phone: +7 (347) 235 60 11.

**Email: stas_g@anrb.ru*

Pyrimidine derivatives are known for their ability to stimulate regeneration processes and modulate the immune response. The authors of the present work studied synthesis and antioxidant activity of 1,3-dimethyl-5-nitro-6-ethyluracil, 1,3-dimethyl-5-amino-6-ethyluracil, and 1,3-dimethyl-5-hydroxy-6-ethyluracil. It is shown that these compounds can be obtained with good yield from simple reagents. Styrene substrates are useful in testing of chain-breaking antioxidants and determination of the inhibition rate constant. The antioxidant activity of synthesized derivatives in the model reaction of autoxidation of styrene initiated by azobis(isobutyronitrile) (AIBN) in chlorobenzene was studied. This reaction (initiated by the thermal decomposition of AIBN at 37°C under air atmosphere) was followed by monitoring the oxygen consumption with a recording gas-absorption apparatus, which uses as detector a differential pressure transducer. The rate of initiation was measured in a preliminary set of experiments from the length of the induction period, using α -tocopherol as a reference antioxidant. Antioxidant properties were determined for 5-amino and 5-hydroxy derivatives. The studied uracil derivatives should be classified as inhibitors of medium reactivity 7.4×10^4 l/(M·s). The ethyl group in the 6-position of the pyrimidine ring increases the rate constant of the reaction with peroxy radicals by 1.2 times for 5-hydroxy derivative and decreases the rate constant and the stoichiometric coefficient for 5-amino derivatives by 1.8 times toward corresponding 6-methyl derivatives. 1,3-Dimethyl-5-hydroxy-6-ethyluracil is became more strong inhibitor by the addition of a ethyl group at the 6-position in comparison with 1,3-dimethyl-5-hydroxyuracil and 1,3-dimethyl-5-hydroxy-6-methyluracil.

Keywords: uracil derivatives, synthesis, oxidation, free radical, kinetics, antioxidant.

Published in Russian. Do not hesitate to contact us at bulletin_bsu@mail.ru if you need translation of the article.

REFERENCES

1. Pałasz A, Cie D. Eur. J. Med. Chem. 2015. Vol. 97. Pp. 582–611.
2. Brulikova L., Hlavac J. Beilstein J. Org. Chem. 2011. Vol. 7. Pp. 678–698.
3. Navarrete M.H., Gonzalez-Gil G. Protoplasma. 1984. Vol. 121. No. 1–2. Pp. 138–145.
4. Paragi G., Száji E., Bogár F., Kovács L. New J. Chem. 2008. Vol. 32. No. 11. Pp. 1981–1987.
5. Shaker R. M., Elrady M.F., Sadek K.U. Mol. Divers. 2016. Vol. 20. No. 1. Pp. 153–183.
6. Myshkin V. A., Bakirov A. B. Oksimetiluratsil. Ocherki eksperimental'noi farmakologii [Oxymethyluracil. Essays on experimental pharmacology]. Ufa: Dar, 2001. Pp. 218.
7. Studentsov E. P., Ramsh S. M., Kazurova N. G. Obzory klin. farm. lek. terapii. 2013. Vol. 11. No. 4. Pp. 3–43.
8. Zhou B., Liu Z.-L. Pure Appl. Chem. 2005. Vol. 77, No. 11. Pp. 1887–1903.
9. Goto Y., Watanabe N., Kogawa N., Tsuchiya M., Takahashi O., Uchi H., Furue M., Yayashi H. Eur. J. Pharmacol. 2002. Vol. 438. No. 3. Pp. 189–196.
10. Isobe Y., Tobe M., Inoue Y., Isobe M., Tsuchiya M., Hayashi H. Bioorg. Med. Chem. 2003. Vol. 11. No. 23. Pp. 4933–4940.
11. Ta-Shma R., Torres A., Chevion M., Breuer E., Quntar A. A. A., Enk C. D., Srebnik M. Tetrahedron. 2006. Vol. 62. No. 23. Pp. 5469–5473.
12. Chevion M., Navok T., Glaser G., Mager J. Eur. J. Biochem. 1982. Vol. 127. No. 2. Pp. 405–409.
13. McMillan D. C., Bolchoz L.J.C., Jollow D. J. Toxicol. Sci. 2001. Vol. 62. No. 2. Pp. 353–359.
14. Winterbourn C. C., Cowden W. B., Sutton H. C. Biochem. Pharmacol. 1989. Vol. 38. No. Pp. 611–618.
15. Winterbourn C. C., Munday R. Free Rad. Res. Comm. 1990. Vol. 8, No. 4–6. Pp. 287–293.
16. Murinov Yu. I., Mishinkin V. Yu., Akchurina O. V., Grabovskii S. A., Kabal'nova N. N. Russ. J. Gen. Chem. 2017. Vol. 87. No. 8. Pp. 1667–1674.
17. Mishinkin V. Yu., Grabovskiy S. A., Kabal'nova N. N., Murinov Yu. I. Russ. J. Gen. Chem. 2017. Vol. 87. No. 7. Pp. 1542–1546.
18. Grabovskiy S. A., Konkina I. G., Murinov Yu. I., Kabal'nova N.N. Curr. Org. Chem. 2012, Vol. 16. No. 11. Pp. 1447–1452.
19. Grabovskiy S. A., Murinov Yu. I., Kaba'l'nova N. N. Curr. Org. Chem. 2012. Vol. 16. No. 20. Pp. 2389–2393.
20. Nasibullina R. A., Yakupova L. R., Safiullin R. L. Kinetics and Catalysis. 2016. Vol. 57. No. 6. Pp. 767–776.

21. Grabovskiy S. A., Antipin A. V., Grabovskaiy Y. S., Andriayshina N. M., Kabal'nova N.N. Lett. Org. Chem. 2017. Vol. 14. No. 1. Pp. 24–32.
22. Kabal'nova N. N., Grabovskiy S. A., Andriayshina N. M., Egorov V. I., Valiullin L. R., Nabatov A. A., Raginov I. S., Murinov Y. I. Lett. Drug Des. Discov. 2017. Vol. 14. No. 12. Pp. 1409–1414.
23. Weaver D. F., Guillain B. M. World Pat. WO2006070292.
24. Mojtahedi, Mohammad M. Synthetic Comm. 2002. Vol. 32. No. 6. Pp. 851–855.
25. Bram G., Decodts G., Bensaid Y. Synthesis 1985. No. 5. Pp. 543–545.
26. Grabovskiy S. A., Murinov Y. I., Kabal'nova, N. N. Tetrahedron Lett. 2012. Vol. 53. No. 45. Pp. 6025–6028.
27. Burton G. W., Doba T., Gabe E. J., Hughes L., Lee F. L., Prasad L., Ingold K. U. J. Am. Chem. Soc. 1985. Vol. 107. Pp. 7053–7065.
28. Loshadkin D., Roginsky V., Pliss E. Int. J. Chem. Kin. 2002. Vol. 34. No. 3. Pp. 162–171.
29. Ingold K. U., Pratt D. A. Chem. Rev. 2014. Vol. 114. No. 18. Pp. 9022–9046.
30. Anderson G. W., Halverstadt I. F., Miller W. H., Roblin R. O. Jr. Studies in Chemotherapy. X.J. Am. Chem. Soc. 1945. Vol. 67. No. 12. Pp. 2197–2200.
31. Yablokov A. S., Steglenko D. V., Ruchko E. A., Nawrozkiy M. B., Brunilina L. L., Novakov I. A., Minkin V. I. Russ. Chem. Bull. 2015. Vol. 64. No. 3. P.525–533.
32. Grabovskiy S. A., Antipin A. V., Ivanova E. V., Dokichev V. A., Tomilov Y. V., Kabal'nova N. N. Org. Biomol. Chem. 2007. Vol. 5. No. 14. Pp. 2302–2310.

Received 26.03.2018.