



На правах рукописи

ФАТТАХОВ АЛЬБЕРТ ХАНИФОВИЧ

**СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ
ТАУТОМЕРНЫХ И КИСЛОТНО-ОСНОВНЫХ ПРЕВРАЩЕНИЙ
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ С(5)-, N(1)-, N(3)-ЗАМЕЩЕННЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛА**

02.00.03 - Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

28 АПР 2011

Уфа – 2011

Работа выполнена в Учреждении Российской академии наук Институте органической химии Уфимского научного центра РАН.

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Мустафин Ахат Газизьянович

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Галин Фанур Зуфарович

доктор химических наук, профессор
Кантор Евгений Абрамович

Ведущая организация: Учреждение Российской академии наук
Институт нефтехимии и катализа РАН

Защита диссертации состоится 13 мая 2011 г. на заседании диссертационного совета Д 002.004.01 в Учреждении Российской академии наук Институте органической химии Уфимского научного центра РАН по адресу: 450054, Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 71, зал заседаний, e-mail: chemorg@anrb.ru, факс: (347)2356066.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Уфимского научного центра.

Автореферат разослан 11 апреля 2011 г

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор химических наук, профессор



Ф.А. Валеев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Производные пиримидина широко представлены в арсенале современных лекарственных средств. Сходство синтетических замещенных пиримидинов с эндогенными биологически активными компонентами, играющими важную роль в регулировании наследственности и обмена веществ, определяет их высокую фармакологическую активность. Производные урацила, обладающие противовирусным, противоопухолевым и противовоспалительным действием, хорошо изучены и активно применяются в медицине. В то же время, антиоксидантные свойства производных урацила, установленные сравнительно недавно, остаются недостаточно изученными, что делает перспективным и актуальным синтез и изучение новых антиоксидантов ряда пиримидина.

Настоящая работа выполнена в рамках приоритетного направления «Живые системы», в соответствии с планами научно-исследовательских работ Учреждения Российской академии наук Института органической химии Уфимского научного центра РАН по темам: «Развитие новых методов синтеза гетероциклических систем» (№ гос. регистрации 0120.0 801444), «Разработка методов синтеза новых биологически активных азотсодержащих гетероциклических соединений» (№ гос. регистрации 0120.0 601533) при финансовой поддержке ФЦП «Подготовка научных и научно-педагогических кадров инновационной России» (Госконтракт № 14.740.11.0367).

Цель работы. Целью настоящего диссертационного исследования является синтез и исследование биологически активных производных урацила.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие задачи:

- разработка препаративного способа синтеза 5-аминопроизводных урацила и их N-замещенных аналогов;
- изучение таутомерных и кислотно-основных равновесий в растворах 5-аминопроизводных 6-метилурацила;
- изучение N-гликозилирования нуклеиновых оснований 1,2,6-триацетильным производным левоглюкозенона;
- оценка антиоксидантной активности полученных 5-аминопроизводных 6-метилурацила на моделях *in vitro* и *in vivo*, установление зависимости структура – антиоксидантная активность.

Научная новизна. В результате выполненных работ:

- разработана новая схема синтеза 5-амино-6-метилурацила и его производных;
- впервые синтезированы новые ненасыщенные нуклеозиды, обладающие потенциальной биологической активностью и открывающие возможность дальнейших трансформаций по углеводному фрагменту, с использованием 1,2,6-триацетильного производного левоглюкозенона;
- квантово-химическими и спектральными методами изучены таутомерия 5-амино-6-метилурацила, таутомерные и кислотно-основные равновесия в растворах 5-амино-6-метилурацила и его N-замещенных производных;

- установлена зависимость структура - антиоксидантная активность 5-аминопроизводных 6-метилурацила.

Практическая ценность. Разработан препаративный способ синтеза 5-амино-6-метилурацила и его производных, обладающих высокой антиоксидантной активностью. Синтезированы ненасыщенные нуклеозиды, содержащие в качестве углеводного фрагмента остаток левогликозенона.

Апробация работы. Результаты исследований были доложены и обсуждены на Международной научно-технической конференции «Китайско-Российское научно-техническое сотрудничество. Наука-образование-инновации» (КНР. Харбин - Сянья, 2008), научной конференции «Органическая химия для медицины» (Орхимед 2008) (Черноголовка, 2008), Всероссийской научной конференции «Химия растительных веществ и органический синтез» (Сыктывкар, 2009), Международной научной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Кисловодск, 2009), VII Всероссийской научной конференции «Химия и медицина. Орхимед-2009» с молодежной научной школой (Уфа, 2009), XVI Международной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2009» (Москва, 2009), Всероссийской конференции по органической химии (Москва, 2009), XXII Международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии» (Уфа, 2009), VIII Всероссийской конференции с международным участием «Химия и медицина» (Уфа, 2010), Международной конференции «Актуальные проблемы физико-органической, синтетической и медицинской химии», посвященной 75-летию академика РАН Н.С. Зефирова (Уфа, 2010), Всероссийской научной конференции «Актуальные проблемы химии. Теория и практика», посвященной 50-летию кафедр неорганической химии, аналитической химии, органической химии и кафедры физической химии и химической экологии химического факультета Башгосуниверситета (Уфа, 2010).

Публикации. По результатам исследований опубликованы 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, тезисы 12 докладов в сборниках научных конференций, получено положительное решение о выдаче патента РФ.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, посвященного новым синтетическим трансформациям пиримидиновых и пуриновых оснований, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка использованной литературы (163 наименования) и приложения. Работа изложена на 150 страницах машинописного текста, содержит 14 таблиц, 25 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез аминопроизводных урацила

1.1. Синтез 5-замещенных производных урацила

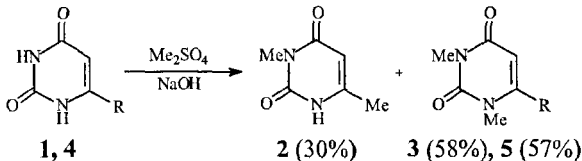
6-Метилурацил и его производные являются эффективными лекарственными средствами и широко применяются в современной медицинской практике. Особый интерес вызывает 5-гидрокси-6-метилурацил (оксиметилурацил, иммурег, оксиметацил) – лекарственный препарат с широким спектром восстановительной активности, воздействующий на клеточные процессы, определяющие резистентность клеток и способность к репарации, повышающий общие адаптационные возможности организма и обладающий защитными эффектами в экстремальных условиях, являющийся перспективным средством коррекции общих механизмов токсического действия метаболических реакций и восстановления функций организма. К сожалению, методы его синтеза имеют низкий выход, а сам препарат плохо растворяется в воде, что затрудняет его широкое применение.

В связи с этим, ранее в нашей лаборатории был осуществлен синтез 5-амино-6-метилурацила из 5-нитро-6-метилурацила. Биологические испытания, проведенные в Уфимском НИИ медицины труда и экологии человека Роспотребнадзора показали, что антиоксидантная активность 5-амино-6-метилурацила выше, а острая токсичность ниже, чем у 5-гидрокси-6-метилурацила, что позволяет считать 5-амино-6-метилурацил перспективным объектом для дальнейших исследований.

С целью получения новых веществ пиримидиновой структуры нами осуществлен синтез N-замещенных 5-аминоурацилов.

Установлено, что состав продуктов алкилирования 6-метилурацила (1) и урацила (4) зависит от строения исходного пиримидинового основания, алкилирующего агента и условий протекания реакции. При метилировании 6-метилурацила (1) диметилсульфатом в щелочной среде наблюдается образование двух продуктов реакции: 3,6-диметил-(2) и 1,3,6-триметилурацила (3), соотношение выходов которых зависит от условий проведения реакции (схема 1, табл. 1).

Схема 1



R = Me (1, 2, 3), H (4, 5)

Таблица 1

Влияние условий алкилирования 6-метилурацила (1) диметилсульфатом (ДМС) на состав и выход продуктов реакции

№ п/п	Соотношение 1:ДМС	Температура, время протекания реакции	Выход 2, %	Выход 3, %
1	1:3	0→90°C, 2ч; 90°C, 2ч	18	19
2	1:5	0→90°C, 2ч; 90°C, 2ч	10	58
3	1:2	0→90°C, 2ч; 90°C, 2ч	20	-
4	1:2	0→20°C, 2ч; 40°C, 2ч	30	-

Структура соединения 2 установлена анализом спектров ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{15}N и УФ-спектров. Положение метильной группы при атоме азота пиримидинового кольца в соединении 2 определено из корреляционных спектров ^1H - ^{13}C НМВС, ^1H - ^{15}N HSQC и ^1H - ^{15}N НМВС. Сигналы метильных групп при C^6 и N^3 в спектрах ЯМР ^1H отнесены на основании дальних корреляций с углеродными атомами двойной связи и карбонильными углеродными атомами, соответственно, в спектрах ^1H - ^{13}C НМВС (рис. 1). Анализ спектра ^1H - ^{15}N НМВС показал, что для протонов метильной группы C^7H_3 наблюдается кросс-пик с атомом азота N^1 (136.90 м.д./2.04 м.д.), который, в свою очередь, имеет прямую корреляцию с протоном при 11.13 м.д. в спектре ^1H - ^{15}N HSQC, что говорит о незамещенном атоме азота N^1 . Для протонов метильной группы в положении N^3 (3.09 м.д.) в спектре ^1H - ^{15}N НМВС наблюдается корреляционный пик с атомом азота N^3 (152.34 м.д.) (рис. 2).

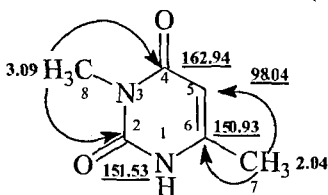


Рис. 1. ^1H - ^{13}C НМВС корреляции соединения 2

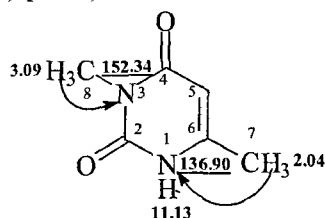


Рис. 2. ^1H - ^{15}N НМВС корреляции соединения 2

В УФ-спектре соединения 2 при рН 7 наблюдается максимум поглощения при 261 нм. При увеличении рН до 12 максимум смещается до 280 нм. Большая величина bathochromного сдвига (19 нм) характерна для N^3 -замещенных пиримидинов.

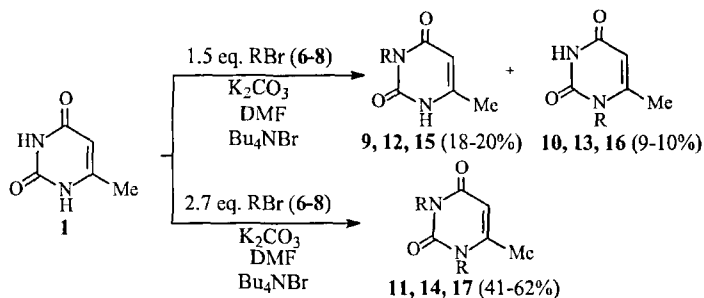
В случае урацила (4) независимо от соотношения реагентов, температуры и времени образуется лишь 1,3-диметилурацил (5) (схема 1).

В спектрах ЯМР ^1H соединений 3 и 5 отсутствуют сигналы протонов NH-групп и наблюдаются сигналы протонов метильных групп при атомах азота в области 3.30-3.40 м.д. ($\delta_{\text{C}} 27 \div 37$ м.д.).

При алкилировании 6-метилурацила (1) алкилбромидами в среде диметилформамида в присутствии эквивалентного количества K_2CO_3 и каталити-

ческих количеств Bu_4NBr образуются N^1 -, N^3 -моно- и N^1, N^3 -диалкиламещенные производные (схема 2). Существенное влияние на направление реакции и выход продуктов оказывает соотношение компонентов. При использовании 1.5-кратного избытка алкилбромидов и K_2CO_3 наблюдается образование смеси N^1 - и N^3 -монозамещенных продуктов в соотношении $\sim 1:2$, которые разделены ВЭЖХ.

Схема 2

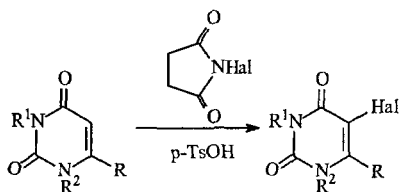


$\text{R} = n\text{-Pr}$ (6, 9-11); $\text{R} = n\text{-Bu}$ (7, 12-14); $\text{R} = n\text{-Am}$ (8, 15-17)

При использовании 2.7-кратного избытка реагентов относительно 6-метилурацила (1) происходит образование N^1, N^3 -диалкиламещенных производных (схема 2), что подтверждается наличием сигналов N-алкильных групп в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C .

Таким образом, при алкилировании 6-метилурацила (1) диметилсульфатом и алкилгалогенидами происходит предпочтительное образование продуктов N^3 -замещения, что обусловлено стерическим фактором метильной группы в положении C^6 .

С целью разработки препаративного способа получения 5-галогенпроизводных урацилов нами проведены исследования по твердофазному галогенированию 6-метилурацила (1) N-бром- и N-иодсукцинимидом (схема 3) с использованием шаровой мельницы. Наибольшие выходы реакции наблюдаются при введении в реакцию двукратного избытка N-галогенсукцинимидов. Этим способом получены 5-бром- (21) и 5-иодзамещенные (20, 22-25) урацилы (схема 3).

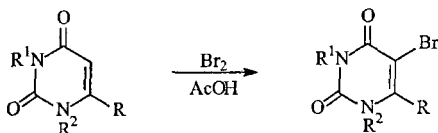


1-5 **18, 19** **20-25** (53-60%)

R = Me, R¹ = R² = H (**1**); R = R¹ = Me, R² = H (**2**); R = R¹ = R² = Me (**3**); R = R¹ = R² = H (**4**); R = H, R¹ = R² = Me (**5**); R = Me, R¹ = R² = H, Hal = I (**20**); R = Me, R¹ = R² = H, Hal = Br (**21**); R = R¹ = Me, R² = H, Hal = Br (**22**); R = R¹ = R² = Me, Hal = Br (**23**); R = R¹ = R² = H, Hal = Br (**24**); R = H, R¹ = R² = Me, Hal = Br (**25**); Hal = I (**18**); Hal = Br (**19**)

Для получения 5-бромпроизводных более эффективным оказалось бромирование в среде уксусной кислоты по известной методике¹ (схема 4).

Схема 4



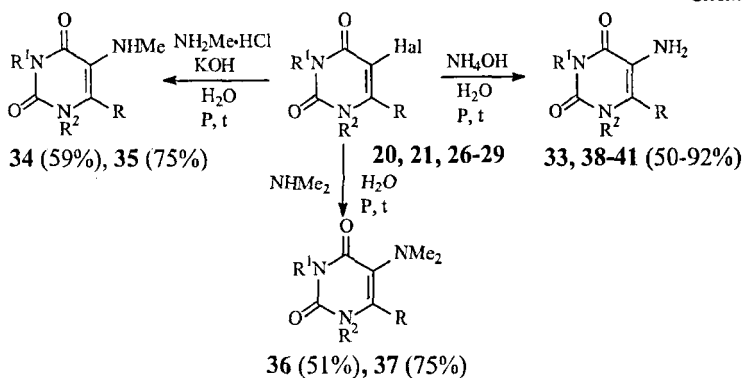
1-5, 9, 12, 15

21, 26-32 (43-91%)

R = Me, R¹ = R² = H (**1, 21**); R = R¹ = Me, R² = H (**2, 26**); R = R¹ = R² = Me (**3, 27**); R = R¹ = R² = H (**4, 28**); R = H, R¹ = R² = Me (**5, 29**); R = Me, R¹ = R² = *n*-Pr (**9, 30**); R = Me, R¹ = R² = *n*-Bu (**12, 31**); R = Me, R¹ = R² = *n*-Am (**15, 32**)

5-Амино-6-метилурацил (**33**) получен аминированием 5-галоген-6-метилурацилов **20** и **21** водным или жидким аммиаком (схема 5). Установлено, что лучший выход продукта (92%) получается при аминировании 5-бром-6-метилурацила (**21**) водным раствором аммиака в автоклаве при 120°C. Аналогичным способом из 5-галогенпроизводных **26-29** действием аммиака, метил- и этиламина в водной среде в автоклаве получены соответствующие 5-аминоурацилы **33-41** (схема 5).

¹ Чернышенко Ю.Н. Синтез новых производных 6-метилурацила, обладающих фармакологической активностью // Дисс. ... к.х.н. – Уфа. – 2008. – 133 с.



$R = \text{Me}$, $R^1 = R^2 = \text{H}$, $\text{Hal} = \text{I}$ (**20**); $R = \text{Me}$, $R^1 = R^2 = \text{H}$, $\text{Hal} = \text{Br}$ (**21**); $R = R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$, $\text{Hal} = \text{Br}$ (**26**); $R = R^1 = R^2 = \text{Me}$, $\text{Hal} = \text{Br}$ (**27**); $R = R^1 = R^2 = \text{H}$, $\text{Hal} = \text{Br}$ (**28**); $R = \text{H}$, $R^1 = R^2 = \text{Me}$, $\text{Hal} = \text{Br}$ (**29**); $R = R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$ (**34**, **36**, **38**); $R = R^1 = R^2 = \text{H}$ (**35**, **37**, **40**); $R = \text{Me}$, $R^1 = R^2 = \text{H}$ (**33**); $R = R^1 = R^2 = \text{Me}$ (**39**); $R = \text{H}$, $R^1 = R^2 = \text{Me}$ (**41**)

Анализ корреляционных спектров ^1H - ^{13}C НМВС, ^1H - ^{15}N HSQC и ^1H - ^{15}N НМВС позволил осуществить полное отнесение сигналов 5-аминоурацила **38**. Сигналы метильных групп при C^6 и N^3 в спектрах ЯМР ^1H отнесены на основании дальних корреляций с углеродными атомами двойной связи и карбонильными углеродными атомами, соответственно, в спектрах ^1H - ^{13}C НМВС (рис. 3). В спектре ^1H - ^{15}N HSQC соединения **38** наблюдается корреляционный пик аминогруппы 33.59 м.д./3.78 м.д. (N^9H_2), для амидной группы в положении N^1 соответствующая корреляция не проявилась, что, по-видимому, связано с обменным уширением сигнала протона H^1 . Анализ спектра ^1H - ^{15}N НМВС показал, что для протонов метильной группы C^7H_3 наблюдаются два кросс-пика с атомами азота N^1 и N^9 при 126.73 м.д. и 33.59 м.д., для метильной группы C^8H_3 – кросс-пик с атомом азота N^3 при 149.30 м.д. (рис. 4).

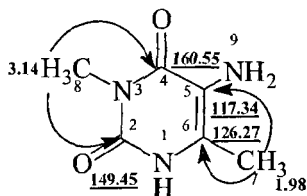


Рис. 3. ^1H - ^{13}C НМВС корреляции соединения **38**

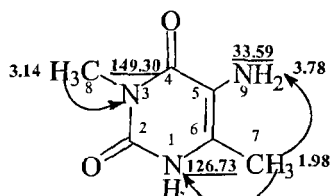


Рис. 4. ^1H - ^{15}N НМВС корреляции соединения **38**

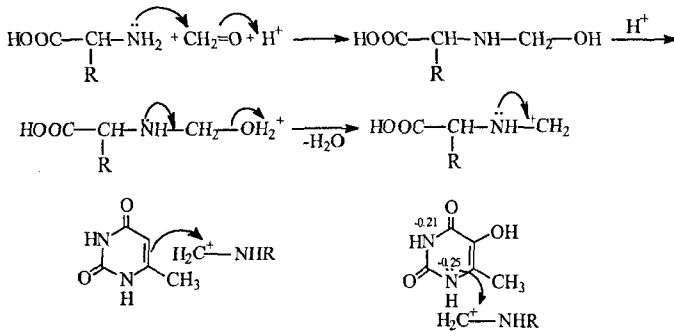
1.2. Синтез аминотимильных производных 6-метилурацила по реакции Манниха с аминокислотами

В процессе жизнедеятельности важнейшая роль принадлежит обмену белков и нуклеиновых кислот, в связи с этим, весьма актуальной является задача создания препаратов, которые могли бы активно вмешиваться в эти типы обмена.

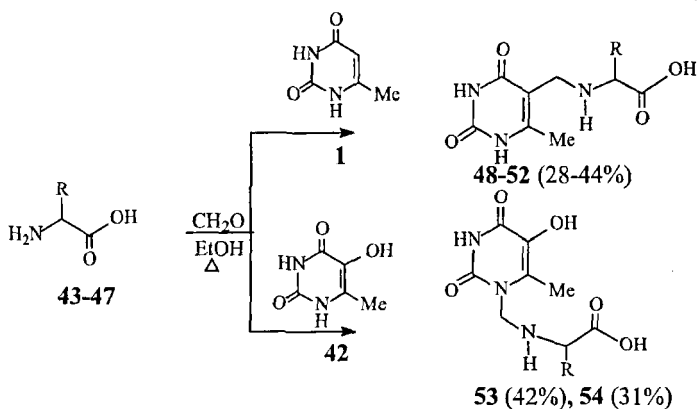
Примерами таких препаратов могут служить производные урацила, содержащие в своей структуре остаток аминокислоты, которые могут быть использованы для получения пептидных аналогов нуклеиновых кислот, где пентозофосфатный остов полинуклеотидной цепи заменен полипептидной цепью.

Нами исследована реакция Манниха производных урацила с α -L-аминокислотами. Известно, что направление реакции Манниха зависит от наличия заместителя при атоме C^5 молекулы урацила. В случае 6-метилурацила (1) аминотимильрование идет по классической схеме с образованием C-C-связи. Реакция протекает по единственному C-H-кислотному центру с образованием C^5 -оснований Манниха. Блокирование C^5 -реакционного центра кардинально меняет направление реакции Манниха в сторону атомов азота, причем, образующиеся в результате реакции аминокислоты и формальдегида иминные соли атакуют более нуклеофильный атом азота (схема 6). Расчет зарядов по схеме Маликена в приближении ВЗЛР/6-311G+(2d, p) показал, что для 5-гидрокси-6-метилурацила (42) бóльшая электронная плотность наблюдается для атома азота N^1 .

Схема 6



6-Метилурацил (1) при нагревании в этаноле с формальдегидом и α -аминокислотами 43-47 вступает в реакцию Манниха по атому углерода C^5 , образуя соответствующие аминотимильные производные 48-52 (схема 7).



R = H (43, 48), CH₃ (44, 49), CH₂COOH (45, 50, 53), CH₂CH₂COOH (46, 51), CH₂CH₂SCH₃ (47, 52, 54)

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C, УФ- и ИК-спектры подтверждают структуру образующихся соединений 48-52 как С⁵-оснований Манниха в дикето-форме. Так, в спектре ЯМР ¹H этих соединений отсутствует сигнал протона С⁵-Н при 5.5 м.д. В УФ-спектрах соединений 48-52 при рН 7 наблюдается bathochromный сдвиг максимума поглощения на 17 нм по сравнению с исходным 6-метилурацилом (λ_{max} = 260 нм), который обусловлен появлением электронодонорной группы в положении С⁵. Такое же смещение максимума наблюдается в УФ-спектрах тимина (λ_{max} = 265 нм) и 5-гидрокси-6-метилурацила (42) (λ_{max} = 277 нм).

Аминометилирование 5-гидрокси-6-метилурацила (42) привело к образованию N¹-оснований Манниха (схема 7), что подтверждается данными ЯМР ¹³C и УФ- спектроскопии.

В УФ-спектрах соединений 53, 54 при увеличении рН от 7 до 12 наблюдается небольшой bathochromный сдвиг максимума поглощения (5 нм), характерный для N¹-замещенных урацилов. В спектрах ЯМР ¹H отсутствует сигнал протона N¹-H в области 10 м.д. В ИК-спектрах наблюдаются интенсивные полосы поглощения в области 1701, 1710 и 1629, 1631 см⁻¹, соответствующие колебаниям С²=О и С⁴=О групп, что свидетельствует о дикето-форме образующихся соединений.

2. Изучение таутомерных и кислотно-основных превращений 5-амино-6-метилурацила и его N-замещенных производных

Одной из важнейших проблем химии нуклеиновых оснований является проблема их таутомерии. Так, одна из общепринятых теорий спонтанного возникновения мутаций основана на возможности оснований существовать в различных таутомерных формах и, в связи с этим, образовывать неправильные комплементарные пары. Кроме того, знание строения пиримидиновых

оснований в растворе может помочь при изучении их реакционной способности. Поэтому изучение строения 5-амино-6-метилурацила (33) в газовой и твердой фазах, его таутомерных и кислотно-основных равновесий в водном растворе, установление их механизма являются актуальными.

2.1. Квантово-химические исследования кето-енольной таутомерии 5-амино-6-метилурацила

С целью оценки устойчивости проведен расчет геометрических параметров и энергетических характеристик 16 возможных конформеров 5-амино-6-метилурацила (33). На рис. 5 приведены наиболее устойчивые конформеры и их относительные энергии в газовой фазе (ΔE_{gas} , ккал/моль) и в условиях неспецифической гидратации (ΔE_{solv} , ккал/моль) для каждой из таутомерных форм.

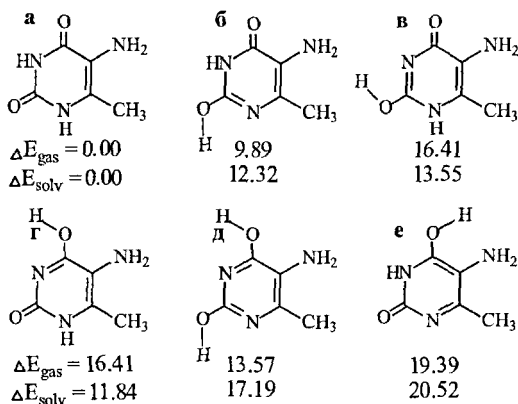


Рис. 5. Наиболее устойчивые конформеры таутомеров 5-амино-6-метилурацила (33) и их относительные энергии (ккал/моль)

Для оценки ряда устойчивости использован метод теории функционала плотности: гибридный функционал PBE0 совместно с корреляционно-согласованным базисным набором тройного расщепления cc-pVTZ. Моделирование среды растворителя проведено в рамках модели поляризованного континуума COSMO.

Относительная энергия таутомеров рассчитана как разница полных энергий данного таутомера (x) и таутомера с наименьшей величиной $E_{\text{tot}}(\text{min})$:

$$\Delta E(x) = E_{\text{tot}}(x) - E_{\text{tot}}(\text{min})$$

На основании полученных результатов нами установлено, что наиболее устойчивой формой в газовой и водной фазах является дикето-таутомер **а**. Далее по стабильности располагаются таутомеры с енольной формой у второго и четвертого углеродного атома пиримидинового кольца с переносом водорода от N¹ к C² и от N³ к C² и C⁴ (**б**, **в**, **г**, **д**). Данный факт свидетельствует в пользу предположения о примерно равной способности карбонильных ки-

слородов у C^2 и C^4 к кето-енольным превращениям. Енольный таутомер е, образованный переносом протона от N^1 к C^4 , обладает более высокими значениями энергии относительно дикето- таутомера а, что мы объясняем взаимной удаленностью участвующих в переносе протона групп атомов.

2.2. Исследование кето-енольной таутомерии 5-амино-6-метилурацила в твердой фазе

Исследование кето-енольной таутомерии 5-амино-6-метилурацила (33) в твердой фазе проведено двумя методами: рентгеноструктурным анализом (РСА) и ИК-спектроскопией.

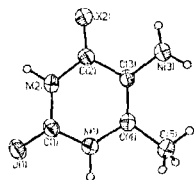


Рис. 6. Общий вид молекулы 5-амино-6-метилурацила (33) в кристалле

Таблица 2
Данные ИК-спектров 5-амино-6-метилурацила (33) в разных таутомерных формах

Кето	Положение полос поглощения, cm^{-1}			Отнесение
	Енол (1:1)	Енол (1:2)	Енол (1:3)	
1724	-	-	-	$\nu(C^2=O)$
1676	1658	1660	-	$\nu(C^4=O)$
1629	1633	1633	1645	$\nu(C=C)$
-	1527	1541	1541, 1554	$\nu(C=N)$
3095	3118	3118	-	$\nu(N-H)$
3153	-	-	-	$\nu(N-H)$

По данным РСА и ИК-спектроскопии в твердой фазе 5-амино-6-метилурацил (33) находится в дикето-форме (рис. 6).

В ИК-спектрах сухих остатков, полученных при отгонке воды из раствора 5-амино-6-метилурацила (33) с гидроксидом натрия (в соотношении 1:1 и 1:2), исчезает полоса поглощения, соответствующая колебаниям $C^2=O$ -связи, что свидетельствует о перегруппировке с образованием енольной формы у углеродного атома C^2 (таутомер б или в). В ИК-спектре сухого остатка, полученного из раствора при соотношении 5-амино-6-метилурацил (33) : гидроксид натрия (1:3), происходят значительные изменения – исчезают полосы поглощения, соответствующие колебаниям $C=O$ - и $N-H$ -связей, возможно в данном случае происходит перегруппировка с образованием диенола д (табл. 2).

Результаты, полученные для газовой и твердой фаз, использовались при интерпретации данных водных растворов 5-амино-6-метилурацила (33).

2.3. Исследование кислотно-основных и таутомерных равновесий 5-амино-6-метилурацила и его N-замещенных производных в водном растворе

Для изучения кислотно-основных и таутомерных равновесий в водных растворах 5-амино-6-метилурацила (33) нами рассмотрены изменения в спектрах ЯМР ^{13}C и УФ-спектрах, наблюдаемые при постепенном изменении pH раствора. Подобное исследование, для сравнения происходящих изменений, проведено с его N-замещенными производными - 5-амино-3,6-диметилурацилом (38) и 5-амино-1,3,6-триметилурацилом (39). В связи с малой растворимостью изучаемых соединений в D_2O , ЯМР ^{13}C спектры записывались в системе D_2O - DMSO-d_6 (1:1), что позволяло получать растворы изучаемых соединений необходимой концентрации без искажения картины спектра.

Методами ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии установлено, что в растворе DMSO-d_6 и системе DMSO-d_6 - D_2O исследуемые соединения находятся в дикето-форме. В УФ-спектрах урацилов 33, 38, 39 наблюдается полоса поглощения в области 270-280 нм, отнесенная нами, в соответствии с литературными данными, к цепи сопряжения $-\text{C}^6=\text{C}^5-\text{C}^4=\text{O}$ (рис. 7 а-в).

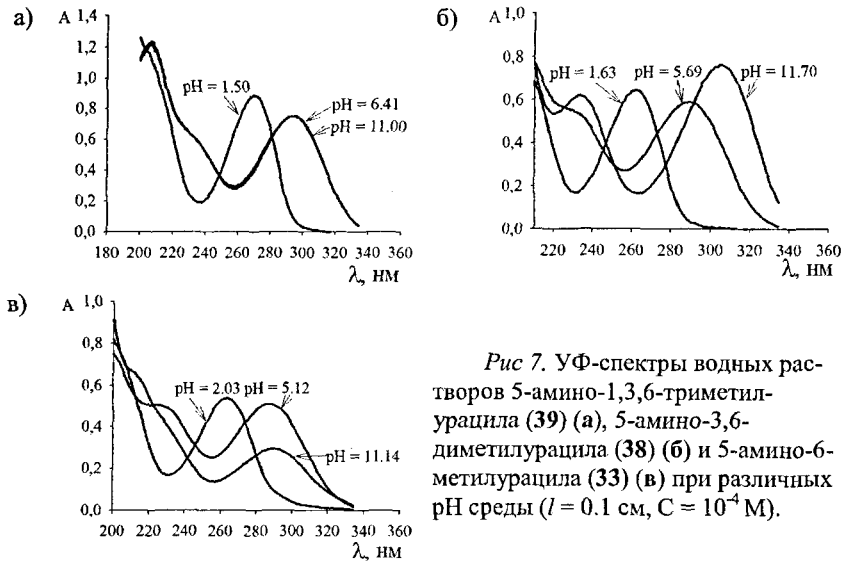
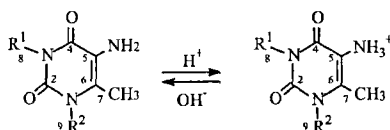


Рис 7. УФ-спектры водных растворов 5-амино-1,3,6-триметилурацила (39) (а), 5-амино-3,6-диметилурацила (38) (б) и 5-амино-6-метилурацила (33) (в) при различных pH среды ($l = 0.1$ см, $C = 10^{-4}$ М).

При снижении pH в интервале 6 ± 2 в растворах всех исследуемых соединений наблюдаются одинаковые изменения: в УФ-спектрах - гипсохромный сдвиг полосы поглощения на 20 нм (рис. 7 а-в), а в спектрах ЯМР ^{13}C - смещение сигналов атомов углерода C^5 и C^6 (табл. 3), которые мы, опираясь на литературные данные, объяснили протонированием аминогруппы исследуемых соединений (схема 8).

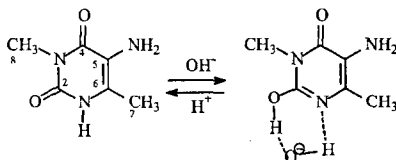


$R^1 = R^2 = H$ (33), $R^1 = Me, R^2 = H$ (38), $R^1 = R^2 = Me$ (39)

Ранее было предположено², что енольная форма урацилов образуется в щелочных водных растворах и является промежуточным соединением между дикето-формой и анионом. Исследованное нами поведение 5-амино-6-метилурацила (33) и его N-замещенных производных 38, 39 в щелочных растворах существенно различается.

5-Амино-1,3,6-триметилурацил (39) не способен к кето-енольным перегруппировкам, поскольку протоны обоих атомов азота пиридинового кольца замещены метильными группами. Действительно, при повышении pH его водного раствора до 11 изменений в УФ-спектрах (рис. 7 а) и спектрах ЯМР ¹³C (табл. 3) не наблюдаются.

Кето-енольная перегруппировка 5-амино-3,6-диметилурацила (38) возможна только при участии протона при атоме азота N¹ пиридинового кольца. Увеличение pH водных растворов 5-амино-3,6-диметилурацила (38) приводит к батохромному смещению полосы поглощения при 280 нм (рис. 7 б), что, по мнению некоторых авторов, обусловлено увеличением длины цепи сопряжения в молекуле урацила. В спектрах ЯМР ¹³C наблюдаются существенные смещения химических сдвигов близлежащих к атому азота N¹ атомов углерода C² и C⁶ и углерода метильной группы C⁷H₃ (табл. 3). При этом сигналы атомов C⁴ и C⁵ практически не смещаются. Таким образом, полученные данные позволяют нам предположить следующее таутомерное равновесие:



² Иванов С.П. Изучение кето-енольного равновесия некоторых производных урацила в водных растворах // Дисс. ... к.х.н. – Уфа. – 2003. – 100 с.

Таблица 3

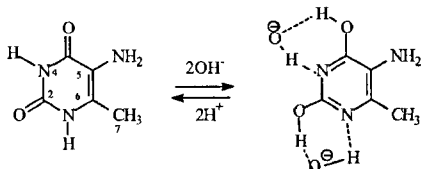
Данные спектров ЯМР ^{13}C 5-амино-6-метилурацила (33) и его N-замещенных производных 38 и 39 в системе $\text{DMSO-d}_6\text{-D}_2\text{O}$

№	Соединение	Хим. сдвиг (δ), м.д.						
		C ²	C ⁴	C ⁵	C ⁶	C ⁷	C ⁸	C ⁹
1	5-А-1,3,6-ТМУ (39)	153.79	163.26	120.06	137.50	15.95	30.78	34.52
2	+0.25 экв КОН	153.82	163.32	120.06	137.58	15.94	30.77	34.52
3	+0.5 экв КОН	153.82	163.32	120.09	137.55	15.94	30.77	34.52
4	+0.75 экв КОН	153.82	163.32	120.09	137.52	15.97	30.80	34.55
5	+1 экв КОН	153.79	163.29	120.09	137.49	16.00	30.80	34.55
6	Δ	0.00	+0.03	+0.03	-0.01	+0.05	+0.02	+0.03
7	5-А-1,3,6-ТМУ (39)+HCl	154.36	162.33	106.39	152.47	17.86	30.95	34.94
8	5-А-3,6-ДМУ (38)	150.75	161.81	117.74	129.72	14.58	28.10	-
9	+0.25 экв КОН	150.75	161.80	117.73	129.72	14.58	28.09	-
10	+0.5 экв КОН	153.43	162.08	116.70	137.82	16.87	28.34	-
11	+0.75 экв КОН	156.96	162.80	115.77	148.36	19.69	29.06	-
12	+1 экв КОН	156.95	162.84	115.76	148.24	19.71	29.03	-
13	Δ	+6.20	+1.03	-1.98	+18.52	+5.13	+0.93	
14	5-А-3,6-ДМУ (38)+HCl	153.34	162.87	105.31	149.51	16.90	29.76	
15	5-А-6-МУ (33)	148.86	160.57	116.23	130.25	12.69	-	-
16	+0.25 экв КОН	151.95	163.12	115.93	132.41	13.29	-	-
17	+0.5 экв КОН	156.49	167.04	115.57	135.07	14.00	-	-
18	+0.75 экв КОН	157.40	167.34	115.48	136.03	14.28	-	-
19	+1 экв КОН	159.81	167.99	115.23	138.99	15.10	-	-
20	Δ	+10.95	+7.42	-1.00	+8.74	+2.41		
21	5-А-6-МУ (33)+HCl	150.56	161.13	103.88	140.09	16.04		

В УФ-спектре 5-амино-6-метилурацила (33) в щелочной среде наблюдается лишь небольшой bathochromный сдвиг и уменьшение интенсивности поглощения (рис. 7 в), что, возможно, связано с частичной енолизацией как $-\text{N}^1\text{H}-\text{C}^2=\text{O}$, так и $-\text{N}^3\text{H}-\text{C}^4=\text{O}$ групп. Пошаговое добавление к раствору 5-амино-6-метилурацила (33) гидроксида калия приводит к смещению сигналов углеродных атомов C², C⁴, C⁶ и C⁷ в спектре ЯМР ^{13}C в слабое поле примерно на 2-3 м.д. при каждой добавке, что можно объяснить конкурирующими превращениями по обоим атомам азота гетероцикла. Прибавка каждой следующей порции щелочи приводит к дальнейшим слабопольным сдвигам

тех же сигналов, кроме сигнала атома углерода C⁴, на такие же величины, приближая их значения к значениям химических сдвигов енольной формы д 5-амино-6-метилурацила (33) (табл. 3). На основании полученных данных нами предположено таутомерное равновесие с участием обоих атомов азота и обеих кетогрупп:

Схема 10



Таким образом, нами установлено, что 5-амино-6-метилурацил (33), 5-амино-3,6-диметилурацил (38) и 5-амино-1,3,6-триметилурацил (39) в нейтральных водных растворах имеют дикето-структуру. С повышением кислотности среды происходит протонирование по аминогруппе, а в щелочной среде 5-амино-6-метилурацил (33) и 5-амино-3,6-диметилурацил (38) подвергаются кето-енольной перегруппировке. При помощи РСА установлена структура молекулы 5-амино-6-метилурацила (33) в твердой фазе.

3. Синтез нуклеозидов на основе производного левогликозенона

Известно, что некоторые 3'-дезоксинуклеозиды - например, 3'-дезоксиз-3'-азидотимидин (азидотимидин, АЗТ) и 2',3'-дидезокси-2',3'-дидегидротимидин (ставудин, Д4Т) - проявляют высокую противовирусную активность. Оба препарата являются аналогами природного тимидина и поэтому могут встраиваться в нуклеотидную цепь вирусов вместо него. Однако отсутствие у них 3'-ОН группы, необходимой для образования 5'-3'-диэфирных связей в составе нуклеиновой кислоты, блокирует дальнейшую сборку нуклеотидной цепи. На этом основан механизм их противовирусного действия.

С целью продолжения ряда ненасыщенных нуклеозидов в качестве углеводного фрагмента нами выбрано производное левогликозенона, в структуре которого отсутствует 3-ОН группа.

3.1. Синтез нуклеозидов методом Хильберга-Джонсона

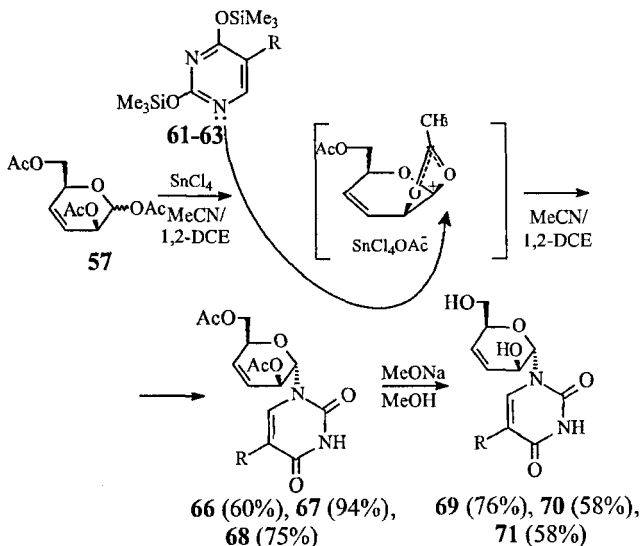
Синтез нуклеозидов урацила (5), 5-фторурацила (58), тимина (59), осуществлен по классической схеме силильного метода, ключевой стадией которого является конденсация ацилированного моносахарида с предварительно силилированным нуклеиновым основанием.

Структура взятого для реакции моносахарида 57³, согласно правилу Бейкера, предполагает образование в присутствии кислоты Льюиса ацилок-

³ Валиев Ф.А., Сафаров М.Г., Краснослободцева О.Ю., Салихов Ш.М., Спирихин Л.В. Аддукты левогликозенона с диенами. Раскрытие 1,6-ангидромостики // Буллеровские сообщения. - 2006. - т. 8. - С. 27-32.

сониевого иона, атака которого силилированным основанием приводит к образованию α -нуклеозида (схема 11).

Схема 11



R = H (**61**, **66**, **69**), F (**62**, **67**, **70**), Me (**63**, **68**, **71**)

2,4-Бис(триметилсилил)производные урацила (**61**), 5-фторурацила (**62**) и тимина (**63**) гладко реагируют с триацетильным производным **57** в 1,2-дихлорэтане (1,2-DCE) или ацетонитриле в присутствии SnCl_4 с образованием единственных продуктов реакции – N^1 - α -нуклеозидов **66-68** (схема 11), что доказано спектральными методами.

Методами двумерной гомоядерной (COSY45°) и гетероядерной корреляционной (HETCOR) спектроскопии проведено полное отнесение сигналов протонов и углеродных ядер соединений **66-68**. Сигнал аномерного протона H^1 (δ_{H} 6.05 м.д.) представлен дублетом с константой спин-спинового взаимодействия 7.8 Гц, что указывает на транс-диаксиальное расположение протонов C^1 - C^2 -связи углеводного фрагмента. Анализ спектров NOESY (рис. 8, табл. 4) показал пространственную сближенность аномерного протона H^1 с протонами метиленовой группы при C^6 , что указывает на его β -ориентацию и, соответственно, на α -конфигурацию нуклеозида.

Оптимальные условия реакции гликозилирования соединений **62** и **63** достигаются при проведении реакции в ацетонитриле с 1.5-2 эквивалентами силилированного основания и 2 эквивалентами SnCl_4 относительно моносахарида.

Деблокированием гидроксильных групп действием MeONa/MeOH получены нуклеозиды **69-71** (схема 11). В спектрах ЯМР ^1H , ^{13}C исчезают сигналы ацетатных защитных групп и в спектре ЯМР ^1H появляются сигналы протонов OH-групп в области 5.81-5.85 м.д. Полученные нуклеозиды хорошо растворимы в воде, что делает удобным их применение на биологических объектах.

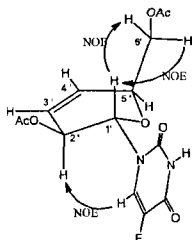


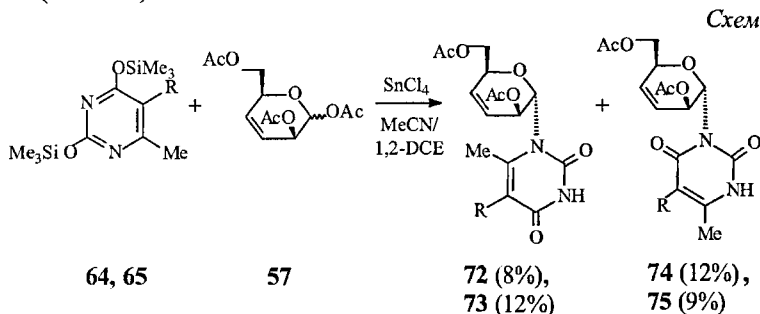
Рис. 8. NOE-взаимодействия в соединении **67**

Таблица 4
NOE корреляции в спектрах NOESY соединения **67**

δ_{H} м.д. / δ_{H} м.д.	№ атома / № атома
7.43 / 5.42	H ^{6'} / H ^{2''}
6.02 / 4.23	H ^{1'} / H ^{6'a}
6.02 / 4.37	H ^{1'} / H ^{6'b}
5.95 / 4.69	H ^{3'} / H ^{5''}
5.95 / 4.23	H ^{3'} / H ^{6'a}
5.95 / 4.37	H ^{3'} / H ^{6'b}

Направление гликозилирования соединений **61-63** определено при помощи ЯМР ^1H -, ^{15}N - и УФ-спектроскопии. Так, в спектре ^1H - ^{15}N HSQC нуклеозида **67** наблюдался единственный корреляционный пик 10.28 м.д./154.72 м.д. Как было установлено ранее на примере соединений **2** и **38** значение химического сдвига незамещенного атома азота порядка 155 м.д. соответствует химическому сдвигу атома азота N³. Спектры УФ-поглощения нуклеозидов **69-71** в щелочной среде претерпевают небольшой батохромный сдвиг (5 нм), характерный для N¹-замещенных пиримидинов.

Наличие в молекуле урацила метильной группы при C⁶ затрудняет реакцию гликозилирования по положению N¹ и снижает общий выход реакции. В отличие от производных урацила, при конденсации силилированных производных 6-метилурацила (**64**) и 5-нитро-6-метилурацила (**65**) образуется смесь N¹-(**72**, **73**) и N³-нуклеозидов (**74**, **75**) в соотношении ~2:3 и ~4:3, соответственно (схема 12).

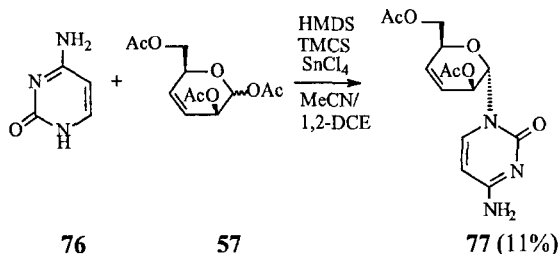


R = H (**64**, **72**, **74**), NO₂ (**65**, **73**, **75**)

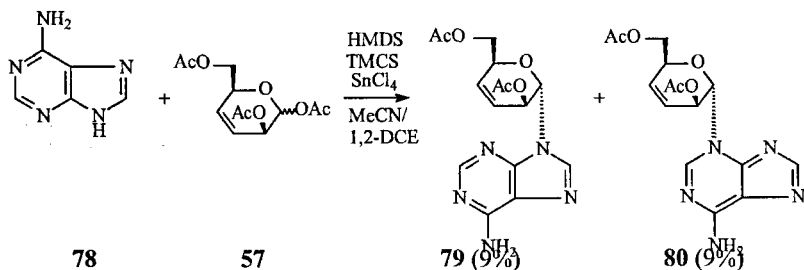
3.2. Синтез нуклеозидов прямой конденсацией

Для цитозина и пуриновых оснований классическую схему силильного метода синтеза нуклеозидов осуществить не удалось из-за трудностей получения силилированных оснований. Для синтеза нуклеозидов на их основе был применен метод прямой конденсации в ацетонитриле или 1,2-дихлорэтане в присутствии гексаметилдисилазана (HMDS), триметилхлорсилана (TMCS) и SnCl_4 .

В случае цитозина (**76**) происходит образование с низким выходом (11%) единственного продукта N^1 -гликозилирования – соединения **77** (схема 13).



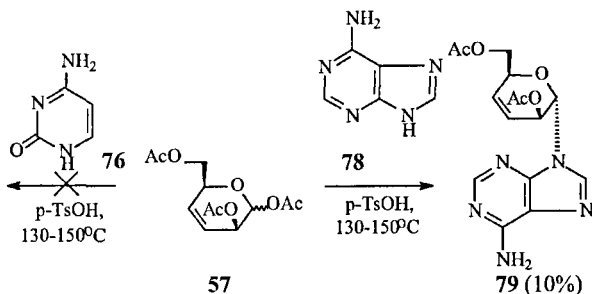
При проведении прямой конденсации с аденином (**78**) образуется смесь продуктов N^9 - (**79**) и N^3 -гликозилирования (**80**) (схема 14).



При конденсации гуанина образуется сложная смесь продуктов, из которой выделить индивидуальные вещества не удалось.

3.3. Синтез нуклеозидов методом сплавления

Для синтеза нуклеозидов **77**, **79**, **80** также был применен метод сплавления. При сплавлении цитозина с триацетатом **57** из реакционной смеси был выделен лишь исходный моносахарид, а в случае аденина, в отличие от метода прямой конденсации, образовался единственный продукт N^9 -гликозилирования - нуклеозид **79** (схема 15).



Таким образом, впервые изучена возможность гликозилирования прирдных нуклеиновых оснований и их синтетических аналогов производным левогликозенона. Полученные соединения открывают возможность дальнейших трансформаций по углеводному фрагменту.

4. Изучение ингибирующего влияния производных 6-метилурацила на свободнорадикальное окисление 1,4-диоксана

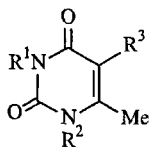
Производные урацила применяют в медицине в качестве препаратов, обладающих широким спектром фармакологической активности, связанной, в частности, с антирадикальными свойствами этих соединений.

Ранее было показано, что сходные по строению с 5-амино-6-метилурацилом (33) 5-аминоурацил (40) и 5-гидрокси-6-метилурацил (42) обладают высокой антиоксидантной активностью⁴.

В связи с этим в лаборатории химической кинетики ИОХ УНЦ РАН Сафиуллиным Р.Л. с сотр. была количественно оценена антиоксидантная активность 5-амино-6-метилурацила (33) и его производных 38, 39, 82 и исследована зависимость структура-активность в этом ряду соединений. Изучение антиоксидантной активности проведено манометрическим методом в модельной системе радикально-цепного окисления 1,4-диоксана при температуре 60 °С (инициатор-азодинизобутиронитрил). Этим относительным методом определяется константа скорости взаимодействия пероксидных радикалов 1,4-диоксана с молекулами урацилов k_7 . Сравнительная оценка проводилась относительно урацилов 1, 42, 80, 81, 83, 84, антиоксидантная активность которых была изучена ранее. В табл. 5 приведены константы скорости k_7 , количественно характеризующие антиоксидантную активность урацилов.

⁴ Мышкин В.А. Коррекция перекисного окисления липидов при экспериментальных интоксикациях различными химическими веществами // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – Челябинск. - 1998. – 48 с.

Схема 17



$R^1 = R^2 = R^3 = H$ (1); $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = NH_2$ (33); $R^1 = Me$, $R^2 = H$, $R^3 = NH_2$ (38); $R^1 = R^2 = Me$, $R^3 = NH_2$ (39); $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = OH$ (42); $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = NHMe$ (80); $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = NHEt$ (81); $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = NMe_2$ (82); $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = N(CH_2)_5$ (83); $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = N(CH_2)_2(CH_2)_2O$ (84)

Константы скорости реакции пероксидных радикалов 1,4-диоксана с исследуемыми соединениями k_7

№	k_7 , л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	№	k_7 , л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹
1	$(4.4 \pm 0.6) \cdot 10^2$	80*	$(3.8 \pm 0.4) \cdot 10^3$
33	$(1.44 \pm 0.14) \cdot 10^5$	81*	$(4.6 \pm 0.1) \cdot 10^3$
38	$(1.39 \pm 0.12) \cdot 10^5$	82	0
39	$(2.23 \pm 0.25) \cdot 10^5$	83*	$(5.3 \pm 0.3) \cdot 10^3$
42	$(6.73 \pm 0.35) \cdot 10^4$	84*	$(2.4 \pm 0.2) \cdot 10^3$

*-соединения, синтезированные в лаборатории ФЦС ИОХ УНЦ РАН и исследованные ранее

В зависимости от структуры урацилов эффективность их ингибирующе-го действия различается существенно. На основании полученных результатов можно сделать следующие выводы:

- В случае производных 5-амино-6-метилурацила (33) введение метильных заместителей в положения N^1 и N^3 не приводит к снижению активности, из чего можно сделать предположение, что положения N^1 и N^3 не единственные точки взаимодействия с пероксидными радикалами.
- Введение заместителей в аминогруппу приводит к снижению антиоксидантной активности (-NHMe, -NHEt) и даже полной ее потере (-NMe₂). Длина цепи заместителя существенного влияния не оказывает.

5. Результаты биологических испытаний 5-амино-6-метилурацила⁵

Высокая антиоксидантная активность 5-амино-6-метилурацила (33) в условиях радикально-цепного окисления показала перспективность дальнейшего изучения его антиоксидантной активности в более сложных модельных системах *in vitro* и *in vivo*.

Препаратом сравнения служил близкий по структуре 5-гидрокси-6-метилурацил (42), обладающий высокой антиоксидантной активностью.

Проведенные испытания показали, что, по классификации токсичности веществ, исследуемое соединение при внутривнутрибрюшинном и внутривнутрижелудочном введении относится к практически нетоксичным, а острая токсичность при обоих путях введения ниже, чем у препарата сравнения (табл. 6).

⁵ Исследование антиоксидантной активности выполнено в отделе токсикологии ФГУН УфНИИ медицины труда и экологии человека Роспотребнадзора под руководством д.м.н., проф. В.А. Мышкина и д.м.н. Р.Б. Ибатуллиной.

Таблица 6

Среднесмертельные дозы (DL₅₀) 5-амино-6-метилурацила (33) и 5-гидрокси-6-метилурацила (42) при различных путях поступления в организм животных

Соединение	Вид животных	DL ₅₀ при различных путях поступления в организм, г/кг	
		внутрижелудочно	внутрибрюшинно
5-Амино-6-метилурацил (33)	мыши	> 10	2.8 (1.9÷3.7)
	крысы	> 6	2.3 (1.7÷3.3)
5-Гидрокси-6-метилурацил (42)	мыши	> 10	1.95 (1.5÷2.5)
	крысы	> 6	1.7 (1.2÷2.4)

Проведенные исследования антиоксидантной активности 5-амино-6-метилурацила (33) в условиях *in vitro* на модели индуцированного перекисного окисления липидов, *in vivo* на моделях острой гемической гипоксии и острого токсического гепатита показали его более высокую эффективность по отношению к препарату сравнения - 5-гидрокси-6-метилурацилу (42).

ВЫВОДЫ

1. Впервые синтезированы ненасыщенные нуклеозиды гликозилированием природных нуклеиновых оснований и их синтетических аналогов 1,2,6-три-О-ацетил-3,4-дидезокси-β-D-треогекс-3-енопиранозой. Высокие выходы продуктов получены при гликозилировании урацила, тимина и 5-фторурацила по методу Хильберта-Джонсона.

2. Разработан технологичный способ получения 5-амино-6-метилурацила и его N-замещенных производных аминированием 5-галоидпроизводных 6-метилурацила.

3. Осуществлено аминометилирование 6-метилурацила и 5-гидрокси-6-метилурацила формальдегидом и α-L-аминокислотами по реакции Манниха. Установлено, что при введении в реакцию эквивалентных количеств реагентов в случае 6-метилурацила образуются C(5)-, в случае 5-гидрокси-6-метилурацила - N(1)-основания Манниха.

4. Изучены кислотно-основные и таутомерные превращения 5-амино-6-метилурацила, 5-амино-3,6-диметилурацила, 5-амино-1,3,6-триметилурацила. В водных растворах при значениях pH=5÷8 предпочтительной для них является дикето-форма. С повышением кислотности среды происходит протонирование по аминогруппе, тогда как в щелочной среде 5-амино-6-метилурацил и его N(3)-монозамещенное производное претерпевают кето-енольную перегруппировку. Методом РСА установлена дикето-структура 5-амино-6-метилурацила в твердой фазе.

5. Изучена антиоксидантная активность 5-амино-6-метилурацила и его производных на различных модельных системах. Установлено, что 5-амино-6-метилурацил, изученный в условиях *in vitro* на модели индуцированного перекисного окисления липидов и *in vivo* на моделях острой гемической гипоксии и острого токсического гепатита, обладает более высокой ан-

тиоксидантной активностью, чем 5-гидрокси-6-метилурацил при меньшей токсичности.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Мустафин А.Г., Гимадиева А.Р., Фаттахов А.Х., Абдрахманов И.Б. Синтез новых пиримидиновых нуклеозидов // Вестник Башкирского университета. – 2010. – Т. 15, № 3. – С. 575-577.
2. Хамитов Э.М., Гимадиева А.Р., Фаттахов А.Х., Мустафин А.Г., Абдрахманов И.Б. Таутомерия 5-амино-6-метилурацила в рамках модели неспецифической гидратации // Вестник Башкирского университета. – 2010. – Т. 15, № 4. – С. 1124-1126.
3. Мустафин А.Г., Гимадиева А.Р., Чернышенко Ю.Н., Фаттахов А.Х., Абдрахманов И.Б. «Способ получения 5-амино-6-метилурацила» / Положительное решение о выдаче патента РФ по заявке №2009123788 от 18.11.2010.
4. Мустафин А.Г., Гимадиева А.Р., Фаттахов А.Х. Синтез биологически активных производных урацила // Тез. докл. Международной научно-технической конференции «Китайско-Российское научно-техническое сотрудничество. Наука-Образование-Инновации». - КНР, Харбин - Сянь, июнь 2008 г. – С. 9.
5. Мустафин А.Г., Гимадиева А.Р., Чернышенко Ю.Н., Фаттахов А.Х., Мышкин В.А., Абдрахманов И.Б. Синтез и фармакологическая активность производных урацила // Тез. докл. научной конференции «Органическая химия для медицины» (Орхимед 2008) (Черноголовка, сентябрь 2008. – С. 169.
6. Фаттахов А.Х., Гимадиева А.Р., Мустафин А.Г. Гликозилирование 5-фторурацила производными левоглюкозенона // Тез. докл. научной конференции «Органическая химия для медицины» (Орхимед 2008). – Черноголовка, сентябрь 2008. – С. 285.
7. Фаттахов А.Х., Гимадиева А.Р., Мустафин А.Г. Реакции Манниха производных урацила с аминокислотами // Тез. докл. XVI Международной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2009». Секция «Химия», подсекция «Органическая химия». – Москва, апрель 2009. – С. 103.
8. Абдрахманов И.Б., Гимадиева А.Р., Мустафин А.Г., Фаттахов А.Х., Чернышенко Ю.Н. Синтез и биологические свойства новых производных урацила // Тез. докл. I-ой Международной научной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений». – Кисловодск, май 2009. – С. 235.
9. Мустафин А.Г., Гимадиева А.Р., Фаттахов А.Х., Абдрахманов И.Б. Синтез гликозидов на основе производных левоглюкозенона // Тез. докл. Всероссийской научной конференции «Химия растительных веществ и органический синтез». – Сыктывкар, июнь 2009. – С. 83.
10. Мустафин А.Г., Гимадиева А.Р., Фаттахов А.Х., Чернышенко Ю.Н., Абдрахманов И.Б. Синтез и антиокислительная активность 5-амино-6-метилурацила // Тез. докл. VII Всероссийской научной конференции «Химия и медицина. Орхимед-2009» с молодежной научной школой. – Уфа, июль 2009. – С. 290.

11. Фаттахов А.Х., Гимадиева А.Р., Мустафин А.Г., Абдрахманов И.Б. Гликозилирование производных 6-метилурацила 1,2,6-три-О-ацетил-3,4-дидезокси-D-треогекс-3-енопиранозой // Тез. докл. Всероссийской конференции по органической химии, посвященной 75-летию со дня основания ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН. – Москва, октябрь 2009. – С. 418.
12. Фаттахов А.Х., Гимадиева А.Р., Шайхисламов М.Ф., Мустафин А.Г., Абдрахманов И.Б. Твердофазное галогенирование 6-метилурацила // Тез. докладов XXII Международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии». – Уфа, ноябрь 2009. – С. 80.
13. Гимадиева А.Р., Фаттахов А.Х., Валеева Р.З., Мустафин А.Г., Абдрахманов И.Б. Синтез C-5-замещенных производных 1,3,6-триметилурацила // Тез. докл. VIII Всероссийской конференции с международным участием «Химия и медицина». – Уфа: АН РБ, Гилем, апрель 2010. – С. 156.
14. Гимадиева А.Р., Чернышенко Ю.Н., Фаттахов А.Х., Мустафин А.Г., Абдрахманов И.Б. Синтез и антиокислительная активность производных 6-метилурацила // Тез. докл. Международной конференции «Актуальные проблемы физико-органической, синтетической и медицинской химии», посвященной 75-летию академика РАН Зефирова Н.С. – Уфа, сентябрь 2010. – С. 24.
15. Фаттахов А.Х., Кондратенко К.О., Гимадиева А.Р., Мустафин А.Г., Абдрахманов И.Б. Синтез N-замещенных производных 5-амино-6-метилурацила // Тез. докл. Всероссийской научной конференции «Актуальные проблемы химии. Теория и практика», посвященной 50-летию кафедр неорганической химии, аналитической химии, органической химии и кафедры физической химии и химической экологии химического факультета Башгосуниверситета. – Уфа, октябрь 2010. – С. 101.

Автор выражает глубокую признательность научному руководителю доктору химических наук, профессору Мустафину Ахату Газизьяновичу, доктору химических наук, профессору Абдрахманову Ильдусу Бариевичу, кандидату химических наук Гимадиевой Альфии Раисовне, кандидату химических наук Иванову Сергею Петровичу, кандидату химических наук Лобову Александру Николаевичу за постоянное внимание, консультации и неоценимую помощь при выполнении работы.

Отпечатано в типографии
ГОУ ВПО «Башгосмедуниверситет РОСЗДРАВА»
Лицензия №0177 от 10.06.96 г.
Подписано в печать 11.04.2010 г.
Тираж 150 экз. Заказ №512
450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3