

УДК 547.945

DOI: 10.15372/ChUR2020214

Сальсолидин и 1-арилтетрагидроизохинолины в реакции аминометилирования 6-метилурацила и их биологическая активность

Ш. Н. ЖУРАКУЛОВ, Е. О. ТЕРЕНТЬЕВА, У. Б. ХАМИДОВА, М. Г. ЛЕВКОВИЧ, З. С. ХАШИМОВА, В. И. ВИНОГРАДОВА, Ш. С. АЗИМОВА

Институт химии растительных веществ им. академика С. Ю. Юнусова АН РУз, Ташкент (Узбекистан)

E-mail: j.sherzod.78@mail.ru

(Поступила 19.07.19; после доработки 28.11.19)

Аннотация

Изучена реакция Манниха 6-метилурацила с сальсолидином и замещенными 1-арил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинами. Использование эквимольных количеств реагентов привело к получению новых конъюгатов – 5-(1-(арил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолил)-2-метил)-6-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов с выходами 61–84 %. При изучении влияния данных конъюгатов на рост и жизнеспособность линий опухолевых клеток (HeLa, HEP-2) установлено, что образование производных тетрагидроизохинолинов с молекулой 6-метилурацила не способствует проявлению цитотоксического эффекта.

Ключевые слова: 6-метилурацил, 1-арилтетрагидроизохинолины, сальсолидин, конъюгаты, цитотоксичность

ВВЕДЕНИЕ

Производные урацила – эффективные лекарственные средства, широко применяемые в медицине в качестве препаратов. Например, калиевая соль урацил-6-карбоновой кислоты служит стимулятором обменных процессов; метилтиоурацил используется при лечении заболеваний, связанных с нарушением функции щитовидной железы; фторурацил – цитостатик, используемый для лечения ряда злокачественных опухолей [1, 2].

Производные пиримидинов сочетают в себе несколько видов биологической активности: иммуностимулирующую, противовоспалительную, противовирусную, противогрибковую, противоопухолевую и многие др. [3].

Не менее перспективны в данной области изохинолиновые алкалоиды, проявляющие цитотоксические свойства [4, 5] и обладающие при

этом низкой токсичностью к здоровым клеткам и тканям организма [6, 7].

В природе не найдены соединения, содержащие фрагменты 6-метилурацила и изохинолина, поэтому создание новых синтетических производных, содержащих принципиально разные фармакофорные центры, представляет теоретический и практический интерес.

В продолжение работ по поиску потенциальных биологически активных соединений и выявления их цитотоксических свойств [4, 5, 8] нами синтезированы конъюгаты, содержащие тетрагидроизохинолиновые и урацильные фрагменты.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Методы исследований

Масс-спектры регистрировали с помощью хромато-масс-спектрометра в составе высокоэффективного жидкостного хроматографа Agi-

lent 1200 Infinity (Agilent Technologies, США) и масс-детектора 6420 Triple Quad LC/MS (Agilent Technologies, США) (ионизация электрораспылением +ESI TIC Scan).

ИК-спектры записывали с помощью спектрометра FTIR System 2000 (PerkinElmer, США) в таблетках с KBr.

Спектры ЯМР ^1H регистрировали с использованием спектрометра Unity-400 (Varian, США, растворители – CDCl_3 , $\text{DMCO}-d_6$, внутренний стандарт – ГМДС). Отнесение сигналов ЯМР ^{13}C выполнено по моделированию структуры в программе MestReNova. Значения подвижности (R_f) определены методом тонкослойной хроматографии на пластинах силикагеля LS 5/40, используя системы растворителей $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 4 : 1$ (I), $6 : 1$ (II). Температуры плавления всех синтезированных веществ определены на микростолике ВОЕТИУС.

Алкалоид сальсолидин выделен из растения *Salsola richteri* Karel, 1-арилтетрагидроизохинолины получены по методу, описанному в [9, 10].

Методики синтеза

и характеристики соединений

Получение 6-метилурацила (2) [11]. В фарфоровой чашке смешали 240 мл ацетоуксусного эфира, 100 г мочевины, 160 мл этилового спирта и 5 мл концентрированной (34 %) соляной кислоты. Смесь нагрели до 30 °С, затем после охлаждения поместили в вакууме в эксикатор над H_2SO_4 (93 %). После выдерживания в течение 3 сут с периодическим помешиванием смесь перенесли в коническую колбу, добавили раствор 100 г КОН в 1200 мл H_2O и нагрели на плитке до 90 °С до растворения. После растворения сразу охладили до 50 °С и прибавили 34 % соляную кислоту до pH 6 и оставили на ночь. Выпавший осадок отделили, промыли водой, 2 % раствором уксусной кислоты, водой и этанолом. Получили 43.31 г (21 %) продукта с т. пл. 318–321 °С.

Синтез 6-метил-5-тетрагидроизохинолино-метилурациловых производных (3а–з). Общая методика. К кипящему раствору 5.16 ммоль 6-метилурацила в 30 мл этанола добавляли 5.18 ммоль тетрагидроизохинолина и затем порциями 0.65 мл (5.95 ммоль) 30 % раствора формалина ($d = 1.092$). Реакционную смесь кипятили в течение 12–18 ч. После окончания реакции более половины растворителя отгоняли и выделившийся осадок отделяли.

5-((6,7-Диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолил)-2-метил)-6-метилпиримидин-

2,4(1H,3H)-дион (3а). $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$. Получен из 0.65 г (5.16 ммоль) 6-метилурацила (2), 1.0 г (5.18 ммоль) 6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (1а) и 0.65 мл формалина. Выход 1.26 г (73 %), т. пл. 214–216 °С ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), R_f 0.33 (система II).

Масс-спектр (+ESI TIC Scan) m/z : 332 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 194 $[\text{M}-138]^+$, 141 $[\text{M}-191]^+$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{CF}_3\text{COOD} + \text{CD}_3\text{COOD}$), δ , м. д. (J , Гц): 1.98 (3H, с, CH_3 -11), 2.77 (1H, дт, $J = 5.4, 18.0, \text{H}_a$ -4), 2.89 (1H, дт, $J = 6.5, 17.7, \text{H}_b$ -4), 3.22 (1H, м, H_a -3), 3.46 (3H, с, 7- OCH_3), 3.49 (3H, с, 6- OCH_3), 3.50 (1H, сигнал перекрыт, H_b -3), 3.93 (1H, тд, $J = 2.9, 14.9, \text{H}_a$ -9), 3.99 (2H, уш. с, $J = 14.9, \text{H}$ -1), 4.20 (1H, д, $J = 15.0, \text{H}_b$ -9), 6.28 (1H, с, H-8), 6.42 (1H, с, H-5).

5-((1-Метил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолил)-2-метил)-6-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион (3б). $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$. Получен из 0.30 г (2.41 ммоль) 6-метилурацила (2), 0.50 г (2.41 ммоль) 1-метил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (1б) и 0.22 мл формалина. Выход 0.69 г (82 %), т. пл. 179–181 °С (этилацетат), R_f 0.2 (система I).

Масс-спектр (+ESI TIC Scan) m/z : 346 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 208 $[\text{M}-138]^+$, 141 $[\text{M}-205]^+$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{CF}_3\text{COOD} + \text{CD}_3\text{COOD}$), δ , м. д. (J , Гц): 1.36 (3H, д, $J = 6.2, \text{CH}_3$ -1), 2.06 (3H, с, CH_3 -11), 2.80 (2H, м, H-4), 3.27 (2H, м, H-3), 3.49 (3H, с, 7- OCH_3), 3.51 (3H, с, 6- OCH_3), 3.91 (2H, уш. с, H-9), 4.16 (1H, м, H-1), 6.30 (1H, с, H-8), 6.45 (1H, с, H-5).

5-(1-(3-Гидрокси-4-метоксифенил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолил)-2-метил)-6-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион (3в). $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6$. Получен из 0.40 г (3.17 ммоль) 6-метилурацила (2), 1.0 г (3.17 ммоль) 1-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (1в) и 0.29 мл формалина. Выход 1.21 г (84 %), т. пл. 171–173 °С ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), R_f 0.41 (система I).

Масс-спектр (+ESI TIC Scan) m/z : 454 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 316 $[\text{M}-138]^+$, 141 $[\text{M}-313]^+$.

ИК-спектр (KBr, ν_{max} , cm^{-1}): 3554, 3477, 3413 (NH), 3239, 2935 (CH_2), 1728, 1638 (C=O), 1618 (C=N), 1512 (C=C), 1444 (C-H), 1353 (C-N), 1250, 1217 (C-O), 1120, 1027, 989, 813, 626.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.91 (3H, с, CH_3 -11), 2.44 (1H, тд, $J = 3.3, 10.9, \text{H}_a$ -4), 2.65 (1H, дт, $J = 16.1, 3.5, \text{H}_a$ -3), 2.82 (1H, дт, $J = 10.9, 4.9, \text{H}_b$ -4), 2.92 (1H, м, H_b -3), 3.20 (1H, д, $J = 13.1, \text{H}_a$ -9), 3.24 (1H, д, $J = 13.0, \text{H}_b$ -9), 3.53 (3H, с, 7- OCH_3), 3.77 (3H, с, 6- OCH_3), 3.81 (3H, с,

4'-OCH₃), 4.25 (1H, с, Н-1), 6.11 (1H, с, Н-8), 6.51 (1H, с, Н-5), 6.68 (1H, дд, $J = 1.8, 8.3$, Н-6'), 6.71 (1H, д, $J = 1.8$, Н-2'), 6.72 (1H, д, $J = 8.3$, Н-5').

5-(1-(3,4-Диметоксифенил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолил)-2-метил)-6-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион (3г). C₂₅H₂₉N₃O₆. Получен из 0.38 г (3.01 ммоль) 6-метилурацила (2), 1.0 г (3.03 ммоль) 1-(3,4-диметоксифенил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (1г) и 0.28 мл формалина. Выход 1.17 г (82 %), т. пл. 174–176 °С (C₂H₅OH), R_f 0.3 (система I).

Масс-спектр (+ESI TIC Scan) m/z : 468 [M+H]⁺, 328 [M-140]⁺, 141 [M-327]⁺.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CF₃COOD + CD₃COOD), δ , м. д. (J , Гц): 1.85 (3H, с, CH₃-11), 2.90 (2H, м, Н-4), 3.15 (1H, м, H_a-3), 3.33 (3H, с, 7-OCH₃), 3.43 (3H, с, 6-OCH₃), 3.45 (1H, м, H_b-3), 3.53 (3H, с, 3'-OCH₃), 3.55 (3H, с, 4'-OCH₃), 3.92 (1H, м, H_a-9), 4.04 (1H, м, H_b-9), 5.21 (1H, с, Н-1), 6.09 (1H, с, Н-8), 6.44 (2H, д, $J = 2.1$, Н-2'), 6.48 (1H, уш. д, $J = 8.5$, Н-6'), 6.51 (1H, с, Н-5), 6.64 (1H, д, $J = 8.3$, Н-5').

5-(1-(3,4-Метилendioксифенил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолил)-2-метил)-6-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион (3д). C₂₄H₂₅N₃O₆. Получен из 0.40 г (3.17 ммоль) 6-метилурацила (2), 1.0 г (3.19 ммоль) 1-(3,4-метилendioксифенил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (1д) и 0.23 мл формалина. Выход 0.88 г (63 %), т. пл. 165–167 °С (C₂H₅OH), R_f 0.34 (система I).

Масс-спектр (+ESI TIC Scan) m/z : 452 [M+H]⁺, 314 [M-138]⁺, 141 [M-311]⁺.

ИК-спектр (KBr, ν_{\max} , см⁻¹): 3411 (NH), 2936, 2831 (CH₂), 1719, 1638 (C=O), 1626 (C=N), 1513 (C=C), 1484, 1440 (C-H), 1383, 1335 (C-N), 1239, 1216 (C-O), 1226, 1036, 929, 863, 818, 774, 619, 468.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 1.97 (3H, с, CH₃-11), 2.43 (1H, тд, $J = 11.5$, 4.2, H_a-4), 2.62 (1H, уш. д, $J = 15.9$, H_a-3), 2.83 (1H, м, H_b-4), 2.89 (1H, м, H_b-3), 3.20 (1H, д, $J = 12.9$, H_a-9), 3.29 (1H, д, $J = 12.9$, H_b-9), 3.56 (3H, с, 7-OCH₃), 3.77 (3H, с, 6-OCH₃), 4.28 (1H, с, Н-1), 5.84, 5.86 (каждый 1H, д, $J = 1.4$, 3'-OCH₂O-4'), 6.10 (1H, с, Н-8), 6.50 (1H, с, Н-5), 6.64 (1H, д, $J = 1.5$, Н-2'), 6.66 (1H, д, $J = 7.8$, Н-5'), 6.71 (1H, дд, $J = 1.5, 7.9$, Н-6'), 9.33 (NH-12), 10.14 (NH-14).

ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 23.84 (C-16), 47.01 (C-4), 47.16 (C-3), 52.32 (C-9), 56.69 (6-OCH₃), 56.76 (7-OCH₃), 69.34 (C-1), 103.68 (C-7'), 104.74 (C-10), 110.53 (C-2'), 110.63 (C-5'), 112.56 (C-8), 112.72 (C-5), 121.99 (C-6'), 124.93 (C-4a), 126.10 (C-8a), 129.83 (C-1'), 147.90 (C-7), 150.01

(C-6), 150.67 (C-3'), 151.18 (C-4'), 151.54 (C-11), 154.43 (C-13), 167.91 (C-15).

5-(1-(3,4-Метилendioксифенил)-6,7-метилendioкси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолил)-2-метил)-6-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион (3е). C₂₃H₂₁N₃O₆. Получен из 0.30 г (2.38 ммоль) 6-метилурацила (2), 0.71 г (2.39 ммоль) 1-(3,4-метилendioксифенил)-6,7-метилendioкси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (1е) и 0.22 мл формалина. Выход 0.69 г (67 %), т. пл. >360 °С (C₂H₅OH), R_f 0.15 (система I).

Масс-спектр (+ESI TIC Scan) m/z : 436 [M+H]⁺, 298 [M-138]⁺, 141 [M-295]⁺.

ИК-спектр (KBr, ν_{\max} , см⁻¹): 3555, 3478, 3416 (NH), 3226, 2935 (CH₂), 1713, 1638 (C=O), 1618 (C=N), 1504 (C=C), 1486, 1454, 1423 (C-H), 1379, 1339 (C-N), 1298, 1233 (C-O), 1159, 1094, 1036, 873, 815, 623.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CF₃COOD + CD₃COOD), δ , м. д. (J , Гц): 1.85 (3H, с, CH₃-11), 2.85 (2H, м, Н-4), 3.14 (1H, м, H_a-3), 3.44 (1H, м, H_b-3), 3.99 (2H, м, Н-9), 5.09 (1H, с, Н-1), 5.56 (4H, м, 6,7-OCH₂O-3',4'), 5.97 (1H, с, Н-8), 6.24 (1H, д, $J = 1.6$, Н-2'), 6.35 (1H, дд, $J = 8.0, 1.6$, Н-6'), 6.38 (1H, с, Н-5), 6.45 (1H, д, $J = 8.0$, Н-5').

ЯМР ¹³C (100 МГц, CF₃COOD + CD₃COOD), δ , м. д. (J , Гц): 17.63 (C-16), 24.48 (C-4), 47.41 (C-3), 51.14 (C-9), 69.20 (C-1), 102.11 (C-7'), 103.44 (C-6a), 103.72 (C-10), 109.49 (C-2'), 109.84 (C-5'), 110.49 (C-8), 110.69 (C-5), 122.44 (C-6'), 125.49 (C-4a), 126.24 (C-8a), 129.76 (C-1'), 149.62 (C-7), 150.73 (C-6), 150.81 (C-3'), 151.59 (C-4'), 153.93 (C-11), 159.80 (C-13), 168.21 (C-15).

5-(1-(4-Нитрофенил)-6,7-метилendioкси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолил)-2-метил)-6-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион (3ж). C₂₃H₂₄N₄O₆. Получен из 0.40 г (3.17 ммоль) 6-метилурацила (2), 1.0 г (3.18 ммоль) 1-(4-нитрофенил)-6,7-метилendioкси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (1ж) и 0.29 мл формалина. Выход 0.98 г (68 %), т. пл. 212–214 °С (C₂H₅OH), R_f 0.37 (система I).

Масс-спектр (+ESI TIC Scan) m/z : 453 [M+H]⁺, 298 [M-138]⁺, 141 [M-312]⁺.

ИК-спектр (KBr, ν_{\max} , см⁻¹): 3553, 3409, 3478 (NH), 3236, 3002, 2946 (CH₂), 1713, 1638 (C=O), 1617 (C=N), 1518 (C=C), 1446 (C-H), 1348 (C-N), 1250, 1220 (C-O), 1124, 1011, 980, 873, 829, 777, 620, 523, 484.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃COOD), δ , м. д. (J , Гц): 1.85 (3H, с, CH₃-11), 2.96 (2H, м, Н-4), 3.25 (1H, м, H_a-3), 3.32 (3H, с, 7-OCH₃), 3.35 (1H, м, H_b-3), 3.57 (3H, с, 6-OCH₃), 4.06 (2H, м, Н-9), 5.43 (1H, с, Н-1), 6.05 (1H, с, Н-8), 6.57 (1H, с, Н-5),

7.11 (2H, д, $J = 8.2$, H-2',6'), 7.93 (1H, д, $J = 8.2$, H-3',5').

ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{CF}_3\text{COOH} + \text{CD}_3\text{COOD}$), δ , м. д. (J , Гц): 17.67 (C-16), 23.72 (C-4), 47.44 (C-3), 51.60 (C-9), 56.90 (6- OCH_3), 56.96 (7- OCH_3), 67.26 (C-1), 101.69 (C-10), 112.43 (C-8), 113.06 (C-5), 120.30 (C-3'), 125.13 (C-5'), 126.41 (C-4a), 132.74 (C-8a), 143.12 (C-2'), 150.58 (C-6'), 150.83 (C-1'), 150.58 (C-7), 150.83 (C-6), 151.51 (C-4'), 153.88 (C-11), 160.28 (C-13), 168.38 (C-15).

5-(1-(3-Нитрофенил-6,7-метилендиокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолил)-2-метил)-6-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион (3з). $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_6$. Получен из 0.40 г (3.17 ммоль) 6-метилурацила (2), 1.0 г (3.18 ммоль) 1-(3-нитрофенил)-6,7-метилендиокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (1з) и 0.30 мл формалина. Выход 1.07 г (74 %), т. пл. >360 °C ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), R_f 0.39 (система I).

Масс-спектр (+ESI TIC Scan) m/z : 453 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 298 $[\text{M}-138]^+$, 141 $[\text{M}-312]^+$.

ИК-спектр (KBr, ν_{max} , cm^{-1}): 3554, 3419, 3467 (NH), 3235, 2929, 2823 (CH_2), 1709, 1637 (C=O), 1618 (C=N), 1526 (C=C), 1454 (C-H), 1349 (C-N), 1249, 1222 (C-O), 1126, 1007, 981, 861, 829, 735, 624.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3COOD), δ , м. д. (J , Гц): 1.86 (3H, с, CH_3 -11), 2.98 (2H, м, H-4), 3.26 (1H, м, H_a -3), 3.32 (3H, с, 7- OCH_3), 3.40 (1H, м, H_b -3), 3.57 (3H, с, 6- OCH_3), 4.07 (2H, м, H-9), 5.48 (1H, с, H-1), 6.08 (1H, с, H-8), 7.26 (2H, дт, $J = 7.8$, 7.8, H-4', 5), 7.81 (1H, с, H-5'), 7.97 (2H, д, $J = 8.0$, H-2',6').

ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{CF}_3\text{COOH} + \text{CD}_3\text{COOD}$), δ , м. д. (J , Гц): 17.84 (C-16), 23.79 (C-4), 47.56 (C-3), 51.55 (C-9), 56.87 (6- OCH_3), 57.02 (7- OCH_3), 67.41 (C-1), 101.88 (C-10), 112.52 (C-8), 113.08 (C-5), 125.30 (C-4'), 126.44 (C-2'), 127.44 (C-4a), 132.81 (C-8a), 137.95 (C-5'), 138.40 (C-6'), 150.29 (C-1'), 150.51 (C-7), 151.83 (C-6), 153.85 (C-3'), 153.85 (C-11), 160.28 (C-13), 168.38 (C-15).

2,3-Диметокси-5,6,8,9-тетрагидро-13bH-дибензо[а,h]хинолизидин-9-хроман (6). $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3$. Получен из 0.44 г (3.49 ммоль) 6-метилурацила (2), 1.0 г (3.49 ммоль) 1-(2'-гидроксифенил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (1и) и 0.32 мл (3.50 ммоль) формалина. Выход 0.85 г (82 %), т. пл. 201–203 °C ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), R_f 0.54 (система II).

Масс-спектр (+ESI) m/z : 298 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.62 (1H, м, H_e -5), 3.00 (2H, м, H-6), 3.13 (1H, м, H_a -5), 3.80 (3H, с, 2- OCH_3), 3.88 (3H, с, 3- OCH_3), 4.89, 5.26 (каждый 1H, д, $J = 11.0$, H-8), 5.27 (1H, с, H-13b), 6.59 (1H, с, H-1), 6.64 (2H, м, H-10,11), 6.74 (1H, с, H-4), 7.03 (2H, м, H-12,13).

Цитотоксические свойства соединений определяли *in vitro* с помощью МТТ-метода в 96-луночных планшетах [12]. Клетки линий HeLa и HEp-2 (АТСС:ССL-23; Институт цитологии РАН, РФ) культивировали в среде RPMI-1640 и DMEM/12F (Himedia, Индия), содержащих 10 % фетальной бычьей сыворотки, 2 ммоль/л глутамина (Himedia, Индия) и антибиотики (пенициллин, стрептомицин) в течение 24 ч. Далее вносили исследуемые соединения в концентрации 10 и 1 мкг/мл, предварительно растворенные в ДМСО (не более 0.8 % по объему среды), и оставляли в CO_2 -инкубаторе (SHELLAB, США) на 24 ч. По истечении срока инкубации в пробы добавляли МТТ-реагент и определяли оптическую плотность при 620 нм за вычетом измеренного фонового поглощения с помощью планшетного анализатора 2300 EnSpire® Multimode Plate Reader (PerkinElmer, США). Данные, полученные в трех независимых экспериментах, выражали в виде среднего значения четырех измерений для каждой концентрации \pm стандартная ошибка среднего по отношению к значениям контроля (клетки без внесения тестируемых веществ). Эффект сравнивали с цитостатиком “Цисплатин-Напрод” (Индия), содержащим цисплатин в качестве активного компонента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами показано, что аминирование ди-гидроокверцетина 1-арилтетрагидроизохинолинами (1а–з) происходит при 20–25 °C в изопропиловом спирте [13, 14]. Продолжая модификацию тетрагидроизохинолинов в настоящей работе изучена реакция Манниха 6-метилурацила (2) с рядом изохинолинов: сальсолидином (1б) и замещенными тетрагидроизохинолинами (1а, 1в–з) в этаноле, так как в изопропиловом спирте 6-метилурацил не растворяется. Использование эквивалентных количеств реагентов при кипячении в этаноле привело к получению 6-метил-5-тетрагидроизохинолиноурацилов 3а–з с выходами 61–84 % (схема 1). Применение двухкратного избытка формальдегида и изохинолина способствовало образованию наряду с целевым продуктом дополнительного количества N-гидрокси-симетильных производных, что затрудняло очистку и снижало выход продуктов 3а–з.

Структуры полученных веществ подтверждены спектральными данными. В ИК-спектрах конъюгатов 3а–з присутствуют интенсивные по-

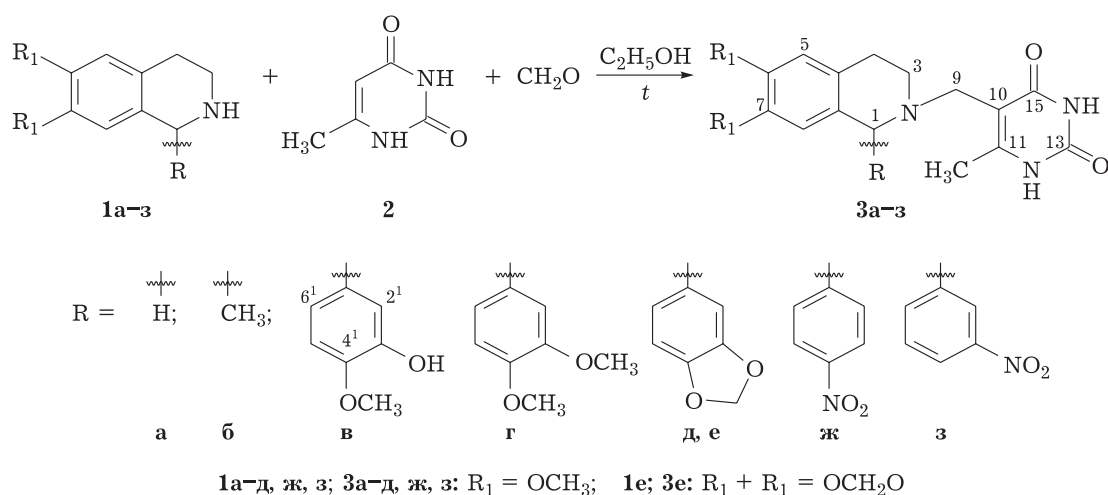


Схема 1. Получение 6-метил-5-тетрагидроизохинолиноурацилов.

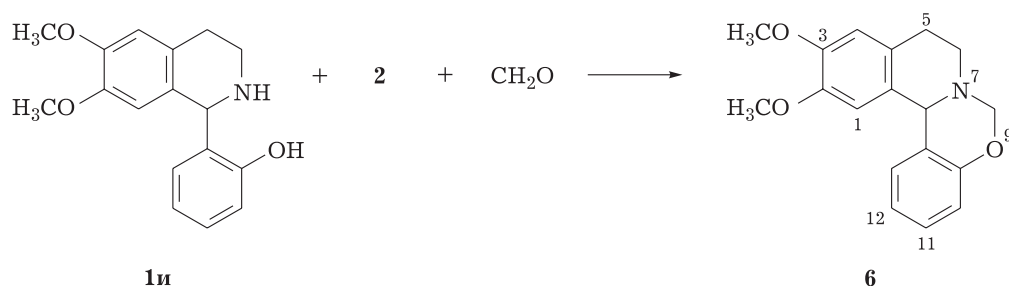


Схема 2. Получение 2,3-диметокси-5,6,8,9-тетрагидро-13bH-добензо[а,h]хинолизидин-9-хромана.

лосы поглощения NH ($3411\text{--}3555\text{ см}^{-1}$) и карбонильных групп ($1728\text{--}1637\text{ см}^{-1}$) 6-метилурацильного фрагмента. В спектрах ЯМР ^1H присутствуют сигналы синглетов метильных протонов CH_3 -11 в области $1.85\text{--}2.06$ м. д. и протонов мостиковой CH_2 -группы, резонирующие при $3.20\text{--}4.07$ м. д. в виде дублетов или мультиплетов, в то же время отсутствуют сигналы H-5 6-метилурацила. Протоны метоксильных групп и ароматические протоны H-5 и H-8 тетрагидроизохинолиновой части молекулы проявляются в виде синглетов при $3.32\text{--}3.77$, $6.38\text{--}6.57$ и $5.97\text{--}6.30$ м. д., соответственно.

Известно [4, 15], что галогенсодержащие 1-арилтетрагидроизохинолины проявляют выраженный ингибирующий эффект в отношении опухолевых клеток рака гортани и карциномы шейки матки. Так, 1-(2'-хлор-4',5'-метилendioксифенил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (**4**) в концентрации 10 мкг/мл вызывал гибель $56\text{--}85\%$ клеток (табл. 1). Менее активным к раковым клеткам оказался 1-(2'-бром-4',5'-метилendioксифенил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (**5**), в присутствии которого клеточная гибель не превышала 43.9%

в сравнении с контролем. В тех же условиях референс-препарат "Цисплатин" проявлял цитотоксичность в среднем лишь на $50\text{--}70\%$ по сравнению с контрольным значением.

Поэтому большой интерес представляло получение конъюгатов 6-метилурацила с соединениями **4** и **5**. Однако 6-метилурацил не вступал в реакцию Манниха с галогенсодержащими тетрагидроизохинолинами **4** и **5**. В вышеописанных условиях образуются в основном N-оксиметильные производные тетрагидроизохинолинов.

Следует отметить, что 1-(2'-гидроксифенил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (**1и**), имеющий орто-гидроксильную группу в кольце C, также не вступал в реакцию Манниха с 6-метилурацилом, последний возвращался из реакционной смеси без изменения. Продуктом реакции с 86% выходом является 2,3-диметокси-5,6,8,9-тетрагидро-13bH-добензо[а,h]хинолизидин-9-хроман (**6**) (схема 2) [13].

Структура **6** доказана на основании данных масс- и ^1H ЯМР-спектров.

Способность соединений влиять на рост и жизнеспособность клеток оценивали на линиях эпителиальной карциномы шейки матки HeLa и

ТАБЛИЦА 1

Цитотоксический эффект полученных соединений

Соединение	Подавление роста клеток, % ($M \pm m$, $n = 12$)			
	HeLa	HeLa	HEp-2	HEp-2
	Концентрация соединения, мкг/мл			
	10	1	10	1
1a*	13.5±2.6	10.0±1.4	42.5±0.8	6.9±3.4
3a	23.5±2.3	7.3±0.8	14.1±2.1	6.3±0.9
16*	8.5±2.4	2.6±0.6	10.0±4.3	7.9±2.8
3б	8.1±1.0	3.7±0.6	14.2±2.5	3.7±0.5
1в	11.8±3.4	0.0±0.0	16.8±3.5	11.3±2.4
3в	16.4±2.8	7.3±0.8	11.7±2.3	9.3±3.6
1г*	18.4±1.3	0.0±0.5	13.5±1.7	7.7±1.1
3г	12.4±2.0	4.6±1.2	17.2±2.5	7.5±2.4
1д*	26.5±1.6	22.8±2.5	37.4±0.7	37.1±2.5
3д	34.2±5.1	7.9±2.0	11.3±3.4	2.1±0.6
1е*	25.9±0.8	15.3±0.5	9.7±0.2	1.2±0.0
3е	7.8±0.5	1.4±0.0	16.7±1.6	6.0±0.4
1ж	22.6±3.6	6.5±2.2	16.5±0.8	13.0±3.0
3ж	22.7±3.1	5.3±2.3	25.2±1.6	15.7±1.5
1з	21.4±0.9	10.3±3.0	7.7±1.5	8.0±1.1
3з	23.3±2.6	11.8±4.0	17.1±3.6	9.1±0.0
4*	43.9±0.6	41.6±1.1	37.0±1.7	33.6±2.0
5*	85.0±2.7	46.1±0.8	56.2±0.9	52.4±2.2
“Цисплатин”	70.0±1.4	51.9±1.7	51.1±1.6	20.8±2.1
Контроль	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0

Примечание. Жирным шрифтом обозначены проценты подавления роста клеток, соответствующие соединениям с выраженной цитотоксичностью; M – среднее значение, m – статистическая ошибка, n – количество экспериментов.

* Ранее опубликованные результаты [5].

аденокарциномы гортани HEp-2 после 24-часовой инкубации (время прохождения клеткой полного клеточного цикла деления). Результаты исследования представлены в табл. 1.

Видно, что введение в структуру изохинолиновых производных фрагмента 6-метилурацила не усилило цитотоксических свойств веществ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучена реакция Манниха 6-метилурацила с сальсолидином и замещенными 1-арил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинами. Получены новые конъюгаты – 5-(1-(арил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолил)-2-метил)-6-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-дионы с выходами 63–84 %. Наличие метилendioкси- и нитрогрупп в фенильном кольце тетрагидро-

изохинолина снижает выход урацильных производных. Исследование их цитотоксических свойств в отношении опухолевых клеточных линий (HeLa, HEp-2) показало, что конъюгация тетрагидроизохинолинов с молекулой 6-метилурацила не способствует увеличению цитотоксического эффекта.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства Инновационного развития при Кабинете Министров Республики Узбекистан (гранты MRU-FA-21/2017, ВА-ФА-Ф-6-009).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Машковский М. Д. Лекарственные средства. М.: Новая Волна, 2005.
- 2 Min G., Ku S. K., Jeong S., Baek M. C., Bae J. S. Suppressive effects of methylthiouracil on polyphosphate-mediated vascular inflammatory responses // *J. Cell. Mol. Med.* 2016. Vol. 20, No. 12. P. 2333–2340.
- 3 Гимадиева А. Р., Чернышенко Ю. Н., Мустафин А. Г., Абдрахманов И. Б. Синтез и биологическая активность производных пиримидина // *Башкир. хим. журн.* 2007. Т. 14, № 3. С. 5–21.
- 4 UZ Pat. IAP 05664, 2018.
- 5 Terenteva E. O., Khashimova Z. S., Tseomashko N. E., Tsay E. A., Zhurakulov Sh. N., Saidov A. Sh., Vinogradova V. I., Azimova Sh. S. Chemical modification of tetrahydroisoquinolines and their cytotoxic activity // *Asian J. Pharm. Pharmacol.* 2017. Vol. 3, No. 3. P. 66–78.
- 6 UZ Pat. IAP 05489, 2017.
- 7 UZ Pat. IAP 04590, 2012.
- 8 Terenteva E. O., Saidov A. S., Khashimova Z. S., Tseomashko N. E., Sasmakov S. A., Abdurakhmanov D. M., Azimova S. S. Synthesis and biological activity of 1,11-bis(6,7-methylenedioxy- and 6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)undecanes // *Chemistry of Natural Compounds.* 2017. Vol. 53, No. 2. P. 328–332.
- 9 Zhurakulov Sh. N., Vinogradova V. I., Levkovich M. G. Synthesis of 1-aryltetrahydroisoquinoline alkaloids and their analogs // *Chemistry of Natural Compounds.* 2013. Vol. 49, No. 1. P. 70–74.
- 10 Журакулов Ш. Н., Виноградова В. И., Жумаев И. З., Усманов П. Б. Синтез 1-арил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов и ряда производных // *Докл. Акад. наук РУз.* 2014. № 3. С. 51–53.
- 11 Чернышенко Ю. Н. Синтез новых производных 6-метилурацила, обладающих фармакологической активностью: дис. ... канд. хим. наук. Уфа, 2008. С. 133.
- 12 Niks M. Towards an optimized MTT assay // *J. Immunol. Methods.* 1990. Vol. 130. P. 149–151.
- 13 Zhurakulov Sh. N., Babkin V. A., Chernyak E. I., Morozov S. V., Grigorev I. A., Levkovich M. G., Vinogradova V. I. Aminomethylation of 1-aryl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines by dihydroquercetin // *Chemistry of Natural Compounds.* 2015. Vol. 51, No. 1. P. 57–61.
- 14 Журакулов Ш. Н., Левкович М. Г., Виноградова В. И. Конъюгаты дигидрокверцетина с 6,7-диметокситетрагидроизохинолином и сальсолидином // *Химия уст. разв.* 2015. Т. 23, № 5. С. 511–514.
- 15 UZ Pat. IAP № 05766, 2019.