

Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко  
Taras Shevchenko National University of Kyiv

Физико-химический институт им. А.В.Богатского Национальной академии наук Украины  
O.V. Bogatsky Physical-chemical Institute of NAS of Ukraine

Институт биохимии им. А.В. Палладина Национальной академии наук Украины O.V. Palladin Institute of  
Biochemistry of NAS of Ukraine

Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины  
Institute of Bioorganic and Oil Chemistry National Academy of Sciences of Ukraine

Институт органической химии Национальной академии наук Украины (Киев, Украина)  
Institute of Organic Chemistry National Academy of Sciences of Ukraine

Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского  
V.I. Vernadsky Taurida National University

Национальный фармацевтический университет  
National University of Pharmacy

Институт фармакологии и токсикологии Национальной академии медицинских наук Украины  
Institute of Pharmacology and Toxicology of National Medical Academy of Science of Ukraine

Институт геномики и интегративной биологии  
Institute of Genomics and Integrative Biology

Украинское биофизическое общество  
Ukrainian Biophysical Society

Украинское биохимическое общество  
Ukrainian Biochemical Society

Украинское физиологическое общество  
Ukrainian Physiological Society

## **Международная междисциплинарная научная конференция**

**БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА И МАТЕРИАЛЫ:  
фундаментальные и прикладные вопросы  
получения и применения  
27 мая – 1 июня 2013, Новый Свет, Крым, Украина**

## **Материалы конференции Том 1**

**International Interdisciplinary Scientific Conference  
BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES AND MATERIALS:  
Fundamental and Applied Problems  
May 27 – June 1, 2013, Novy Svet, AR Crimea, Ukraine**

## **Proceedings of the Conference Volume 1**

mavis  
  
PUBLISHER  
Киев  
2013

**УДК 577:54.05**  
**ББК 20.1я 43 + 26.23я 43**  
**Т 29**

**Матеріали Міжнародної міждисциплінарної наукової конференції "Біологічно активні речовини і матеріали: фундаментальні та прикладні питання отримання та застосування», 27 травня – 01 червня 2013, Новий Світ, Україна. - Київ: Видавець В.С. Мартинюк, 2013. – Т.1. - 384 с. ISBN 978-966-96879-9-9**

Збірник матеріалів доповідей періодичної Міжнародної міждисциплінарної наукової конференції "Біологічно активні речовини і матеріали: фундаментальні та прикладні питання отримання та застосування». Розглянуто широке коло міждисциплінарних питань з проблеми отримання і застосування біологічно активних речовин, а також нових функціональних і нанокompозитних матеріалів. Розрахований на учасників конференції та широке коло читачів, які працюють у сфері отримання та застосування біологічно активних речовин.

**УДК 577:54.05**  
**ББК 20.1я 43 + 26.23я 43**  
**Т 29**

**Материалы Международной междисциплинарной научной конференции "Биологически активные вещества и материалы: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения», 27 мая – 01 июня, 2013, Новый Свет, Украина. – Киев: Издатель В.С. Мартинюк, 2013. – Т. 1. – 384 с. ISBN 978-966-96879-9-9**

Сборник материалов докладов Международной междисциплинарной научной конференции "Биологически активные вещества и материалы: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения». Рассмотрен широкий круг междисциплинарных вопросов по проблеме получения и применения биологически активных веществ и новых функциональных и нанокompозитных материалов. Рассчитан на участников конференции и широкий круг читателей, работающих в сфере получения и применения биологически активных веществ.

**УДК 577:54.05**  
**ББК 20.1я 43 + 26.23я 43**  
**Т 29**

**ISBN 978-966-96879-9-9**

© Авторы материалов, 2013

© В.С. Мартинюк, 2013, дизайн, обложка



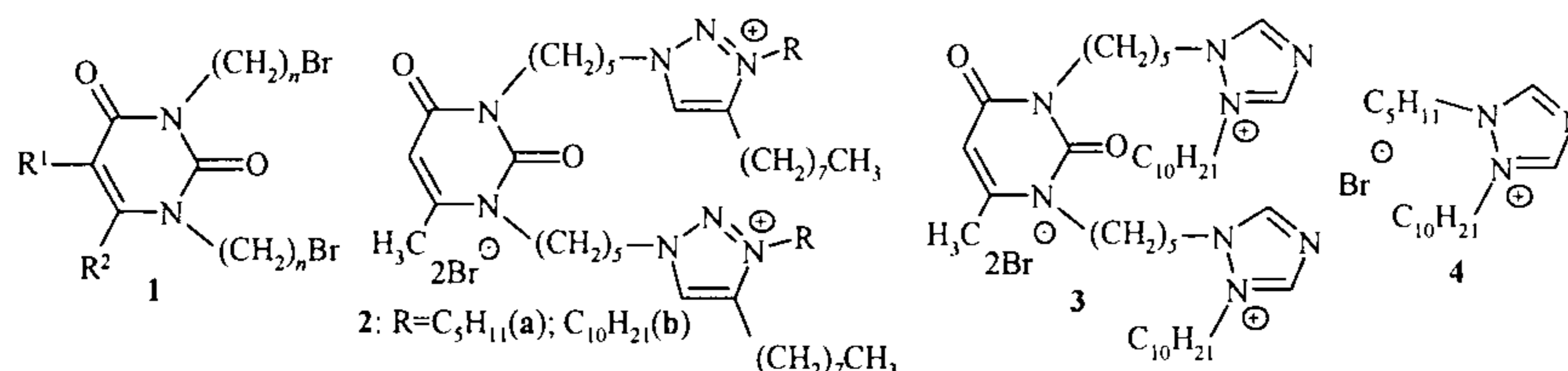
**МУЛЬТИГЕТЕРОЦИКЛЫ НА ОСНОВЕ 1,3-БИС(АЛКИЛ)УРАЦИЛОВ – НОВЫЕ  
ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЕ АНТИМИКРОБНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ**

**Семенов В.Э., Крылова Е.С., Николаев А.Е., Волошина А.Д.,  
Кулик Н.В., Зобов В.В., Резник В.С.**

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН  
Казань, Россия  
e-mail: sve@iopc.ru

1,3-Бис(алкил)урацилы являются удобной платформой для ковалентного связывания нуклеотид-ных оснований урацила, тимина и других 5(6)-замещенных урацилов с различными 5- и 6-членными N,S-гетероциклами. Такие соединения - мультигетероциклы, в которых различное число гетероциклических фрагментов соединено полиметиленовыми цепочками с урацилом или его производным могут проявлять разноплановую биологическую активность. В данном сообщении рассматриваются антимикробные свойства подобных соединений.

Исходными реагентами для синтеза мультигетероциклов на основе 1,3-бис(алкил)урацилов являются 1,3-бис(бромалкил)урацилы и 1,3-бис(бромалкил)-5(6)-замещенные урацилы **1**. Гетероциклические фрагменты, в частности 1,2,3-триазоловые и 1,2,4-триазоловые циклы вводятся либо не-посредственным замещением атомов Br в алкильных цепочках соединения **1** гетероциклами –1,2,4-триазолами, либо с использованием конденсационных методик. Так, 4-замещенные 1,2,3-триазоловые циклы вводятся в алкильные цепочки 1,3-бис(бромпентил)-6-метилурацила **1** ( $R^1=H$ ,  $R^2=CH_3$ ,  $n=5$ ) в две стадии: первая стадия – замещение атомов Br азидо-группами реакцией дибромидов **1** с  $NaN_3$ , вторая стадия – 1,3-циклоприсоединение терминального ацетилена в присутствии соли Cu(I) к азидо-группам, в данном случае 1-децина [1]. Далее, кольцевые атомы N триазоловых фрагментов кватернизируют бромистыми *n*-пентилом и *n*-децилом [1] – таким образом синтезированы соединения **2a,b** и **3**. Структура полученных соединений – дибромидов 1,3-бис[5-(3-алкил-4-октил-1,2,3-триазолиний-1-)-пентил]-6-урацилов **2a,b** и 1,3-бис[5-(2-децил-1,2,4-триазолиний-1-)-пентил]-6-урацила **3** подтверждена комплексом физико-химических методов – спектроскопией ЯМР, в том числе с применением корреляционных методик, масс-спектрометрией, элементным анализом.



Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) соединений **2a,b**, **3** и модельного соединения **4** в  $\mu\text{g/ml}$  по отношению к ряду бактерий и грибов представлены в таблице. Соединения **2a** и **3** высокоэффективны по отношению к грам-положительным бактериям *Staphylococcus aureus* и *Bacillus cereus*, к дерматофиту *Trichophyton mentagrophytes* и дрожжевому грибку *Candida Albicans*. Кроме того, соединение **3** демонстрирует достаточно малую величину МИК по отношению *Escherichia coli*. Бактериостатическая и фунгистатическая активность соединений **2a**, **3** находится на уровне

| Соединение | Sa   | Bc   | Ec   | Tm  | Ca  |
|------------|------|------|------|-----|-----|
| <b>2a</b>  | 0.4  | 3.1  | 31.3 | 3.1 | 3.1 |
| <b>2b</b>  | 15.6 | 62.5 | 62.5 | 6.3 | 6.3 |
| <b>3</b>   | 1.9  | 3.9  | 7.8  | 3.1 | 0.8 |
| <b>4</b>   | 62.5 | 62.5 | 125  | -   | -   |

используемых в медицинской практике антимикробных препаратов. Примечательно, что соединение **2a** с *n*-пентильными радикалами при 1,2,3-триазоловых кольцах значительно более активно, чем соединение **2b** с липофильными *n*-децильными радикалами. Такой профиль активности нехарактерен для соединений, антимикробная активность которых определяется исключительно детергеноподобным механизмом действия. Кроме того, очевидна важность урацилового фрагмента в проявляемой соединениями **2a,b**, **3** антимикробного действия – это подтверждается практическим отсутствием активности у модельного соединения - бромидов 1-пентил-2-децил-1,2,4-триазола (**4**).

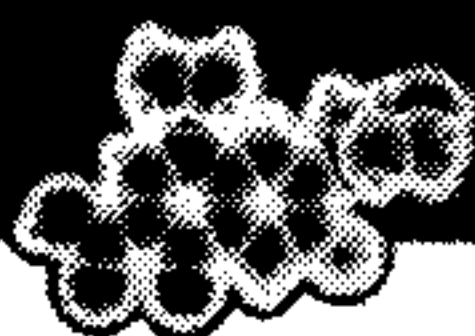
Таким образом, нами получены новые соединения, обладающие значительной бактериостатической и фунгистатической активностью, несущие в своем составе 1,2,3-триазоловые и 1,2,4-триазоловые циклы с кватернизованными кольцевыми атомами N, связанные пентаметиленовыми цепочками с 6-метилурациловым фрагментом. Имеющиеся данные позволяют говорить о специфическом антимикробном механизме действия этих соединений, отличном от механизма антимикробного действия обычных поверхностно-активных веществ.

Работа поддержана грантами РФФИ №13-03-00709, **12-03-31862**, программой N9 ОХНМ РАН, ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» (ГК №8432).

**Литература:**

1. V. E. Semenov, A. E. Nikolaev, E. S. Krylova, D.R. Sharafutdinova, V.S. Reznik. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, 481, 582-587.





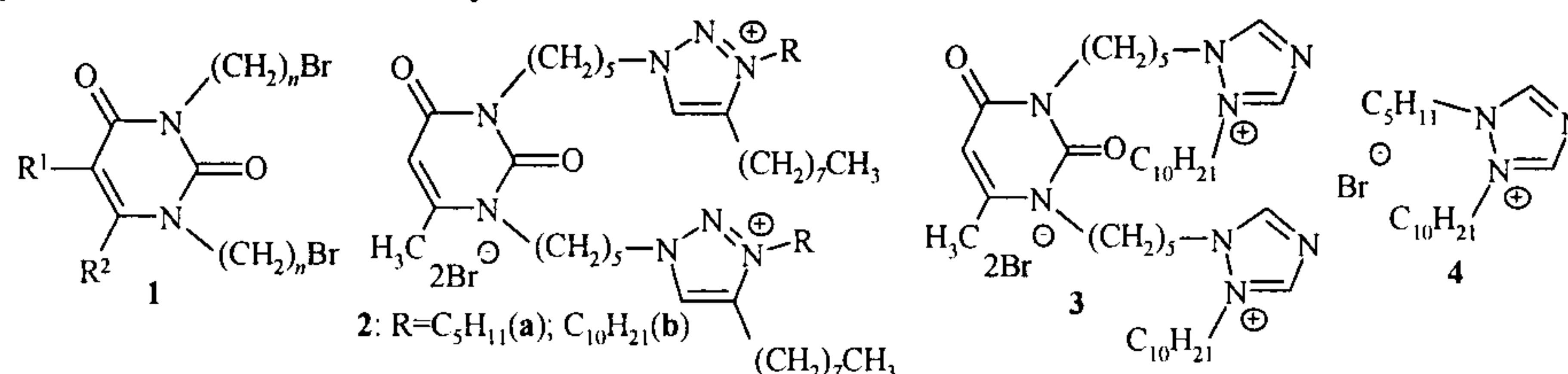
**MULTIHETEROCYCLES BASED ON 1,3-BIS(ALKYL)URACILS AS NOVEL ANTIMICROBIAL COMPOUNDS WITH HIGH ACTIVITY**

**Semenov V.E., Krylova E.S., Nikolaev A.E., Voloshina A.D.,  
Kulik N.V., Zobov V.V., Reznik V.S.**

A.E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry of the Russian Academy of Sciences  
Russian Federation, Kazan, e-mail: sve@iopc.ru

1,3-Bis(alkyl)uracils can be used for covalent linking of nucleotide bases, in particular uracil, thymine and other 5(6)-substituted uracil derivatives with different 5- and 6-membered N,S-heterocycles. The compounds of this type called multiheterocycles consist of different number of heterocyclic moieties bridged with uracil or uracil derivatives. It is presumed that these compounds can possess a versatile biological activity.

1,3-Bis(bromoalkyl)uracils and 1,3-bis(bromoalkyl)-5(6)-substituted uracils **1** are excellent initial reagents to synthesize the multiheterocycles. Heterocyclic moieties, in particular 1,2,3- and 1,2,4-triazolic rings can be introduced in polymethylene chains of the compound **1** by direct substitution of atoms of Br with 1,2,4-triazoles or by methods of condensation. Especially, 4-substituted-1,2,3-triazoles were introduced in alkyl chains of the 1,3-bis(bromopentyl)-6-methyluracil **1** ( $R^1=H$ ,  $R^2=CH_3$ ,  $n=5$ ) through two steps. The first step was a substitution of atoms of Br with azido-groups by the reaction of the dibromide **1** with  $NaN_3$ , and the second step was a 1,3-dipolar cycloaddition of the azido-groups with terminal acetylenes, in particular 1-decyne in the presence of Cu(I) salts [1]. The compounds obtained were subjected to quaternization with *n*-pentyl bromide and *n*-pentyl bromide at the 1,2,3-triazole and 1,2,4-triazole nitrogen atoms to afford compounds **2a,b** and **3** [1]. Dibromides of 1,3-bis[5-(3-alkyl-4-octyl-1,2,3-triazolynium-1)alkyl]-6-methyluracils (**2a,b**) and 1,3-bis[5-(2-decyl-1,2,4-triazolynium-1)alkyl]-6-methyluracil (**3**) were unambiguously identified basing on the mass spectra,  $^1H$  NMR spectra including correlation spectra and elemental analysis data.



Minimal inhibitory concentrations in  $\mu g/ml$  of the compounds **2a,b**, **3** and model compound **4** against a series of bacteria and fungi are presented in the table below. Compounds **2a** and **3** exhibit high activity against gram-positive bacteria *Staphylococcus aureus* and *Bacillus cereus*, pathogenic fungi *Trichophyton mentagrophytes* and yeast *Candida Albicans*. Moreover, compound **3** shows a small enough MIC value against *Escherichia coli*. Bacteriostatic and fungistatic activity of the screened compounds **2a** and **3** are comparable with

| Compound  | $S$      | $E$      | $E$      | $T$      | $Ca$ |
|-----------|----------|----------|----------|----------|------|
|           | <i>a</i> | <i>c</i> | <i>c</i> | <i>m</i> |      |
| <b>2a</b> | 0        | 3        | 3        | 3        | 3.1  |
| <b>2b</b> | .4       | .1       | 1.3      | .1       | 6.3  |
| <b>3</b>  | 15.6     | 62.5     | 62.5     | 6.3      | 6.3  |
| <b>4</b>  | 1        | 3        | 7        | 3        | 0.8  |
|           | .9       | .9       | .8       | .1       |      |
|           | 62.5     | 62.5     | 125      | -        | -    |

the standard antibacterial and antifungal drugs. It is noteworthy that the activity of the compound **2a** with *n*-pentyl radicals at the 1,2,3-triazolic ring is significantly higher than the one of the compound **3** with lipophilic *n*-decyl radicals at the 1,2,3-triazolic ring. The structure-activity profile of this kind is not typical for compounds with exclusively detergentlike mechanism of antimicrobial activity. It is obvious that uracilic moiety is crucial in antimicrobial activity of the compounds **2a,b**, **3**, and the lowest activity of the model compound bromide of 1-pentyl-2-decyl-1,2,4-triazole (**4**) among the screened compounds confirms this observation.

Thus, we have prepared the novel antimicrobial compounds with high bacteriostatic and fungistatic activity, these compounds consist of 6-methyluracil fragment bridged by pentamethylene chains with 1,2,3- and 1,2,4-triazolic moieties. Atoms of N in triazolic rings are quaternized with alkyl radicals. The data obtained demonstrate specific mechanism of the antimicrobial action of the multiheterocycles which differs from the antimicrobial action of the standard surfactants.

This work was supported by the Basic Research Program N 9 of the Russian Academy of Sciences, RFBR grants (13-03-00709 and 12-03-31862) and by the Federal goal-oriented program «Scientific and Scientific-Pedagogical Personnel of the Innovative Russia» (contract N 8432).

**References:**

1. V. E. Semenov, A. E. Nikolaev, E. S. Krylova, D.R. Sharafutdinova, V.S. Reznik. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, 481, 582-587.