

О. В. Кушнир<sup>1</sup>, О. Н. Волощук<sup>1</sup>, М. М. Марченко<sup>1</sup>, М. В. Вовк<sup>2</sup>**СИНТЕЗ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ 4-(3-БРОМФЕНИЛ)-5-МЕТОКСИКАРБОНИЛ-1-(N,N-ДИМЕТИЛАМИНОПРОПИЛ)-3,4-ДИГИДРОПИРИМИДИН-2-(1H)-ОНА**<sup>1</sup> Черновицкий национальный университет им. Ю. Федьковича, Черновцы, Украина<sup>2</sup> Институт органической химии Национальной академии наук Украины, Киев, Украина

Реакцией метил-3-{{2-(диметиламино)пропил}амино}акрилата с  $\alpha$ -хлор-3-бромбензилизотиоцианатом синтезирован гидрохлорид 4-(3-бромфенил)-5-метоксикарбонил-1-(N,N-диметиламинопропил)-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она, алкилированием которого эфирами монохлоруксусной кислоты получен ряд четвертичных аммониевых солей. Структура соединений подтверждена методами ИК-, ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии и масс-спектрометрии. Среди синтезированных соединений найдены вещества, проявляющие высокую ингибирующую активность по отношению к супероксидгенерирующей способности митохондрий как в печени, так и в трансформированной ткани крыс опухоленосителей.

**Ключевые слова:** 3,4-дигидропиримидин-2-оны; кватернизация; аммониевые соли; антиоксидантная активность; супероксидный анион-радикал; супероксид-генерирующая активность; карцинома Герена.

Экзофункционализация 3,4-дигидропиримидин-2-онового цикла является одним из эффективных вариантов синтеза потенциальных биоактивных соединений [1, 2]. На данный момент такой подход, как правило, осуществляется по положениям 3 [3 – 5], 4 [5, 6] и 5 [7, 8] пиримидиновой системы. В то же время данные, касающиеся химической модификации положения 1, ограничены примерами алкилирования простейшими алкилгалогенидами [9].

Известно, что вещества, которые структурно относятся к четвертичным аммонийным солям, играют важную роль при построении моделей биологических мембран [10], в химическом катализе [11, 12], а также в медицинской практике (препараты этоний, декаметоксин, роккал). В этом контексте существенным представляется конструирование и исследование некоторых биологических свойств частично гидрированных пиримидинов, функционализированных алкиламмонийными группировками. В то же время, как показали наши эксперименты, реакцией алкилирования не удается присоединить к атому азота в положении 1 доступных 3,4-дигидропиримидин-2-онов [13] N,N-диметиламинопропильный фрагмент. По этой причине, с учетом полученных ранее данных [14, 15], был предложен альтернативный путь получения такого типа соединений, предполагающий формирование их 1-аминоалкилпроизводных за счет циклоконденсации соответствующих [N-C-C]-бинуклеофильных и [C-N-C]-биэлектрофильных составляющих.

Цель работы состояла в синтезе и оценке антиоксидантной активности новых катионогенных производных 3,4-дигидропиримидин-2-она. В качестве ключевого соединения для их синтеза был использован енаминоэфир I, легко получаемый по методу [16] из метилового эфира ацетиленкарбоновой кислоты и N,N-диметиламинопропиламина. Региоселективная циклоконденсация енамина I с  $\alpha$ -хлор-3-бромбензилизотиоцианатом (II) в растворе дихлорэтана при комнатной температуре приводит к образованию гидрохлорида 4-(3-бромфенил)-5-метоксикарбонил-1-(N,N-диметиламинопропил)-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она (III). Основание, полученное из него обработкой бикарбонатом натрия, без дополнительной очистки использовалось для последующей кватернизации диметиламинопропильной группы, метиловым, ментиловым и высшими алкиловыми эфирами монохлоруксусной кислоты в кипящем ацетонитриле. В результате с выходами 80 – 92 % синтезированы аммониевые соли IVa – f (см. схему).

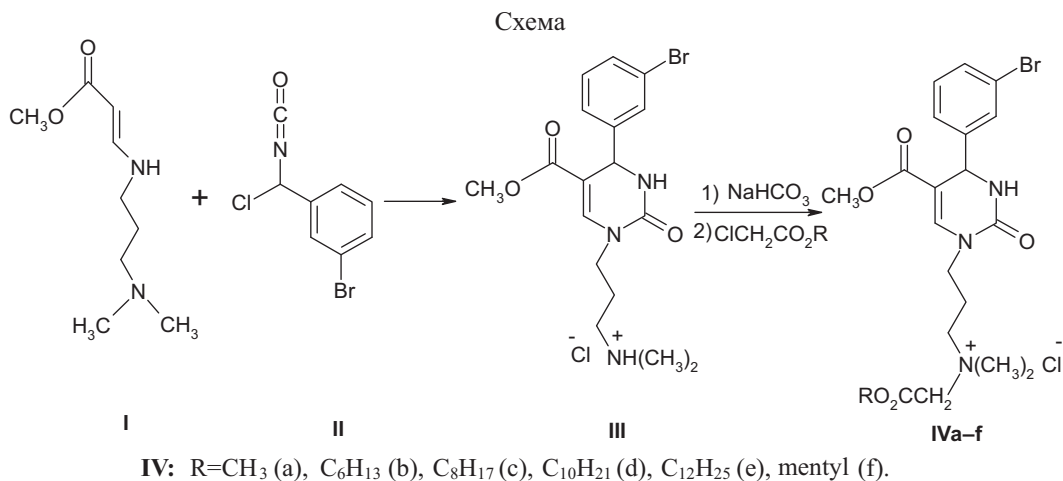
Структура соединений I, III, IVa – f согласуется с данными хроматомасс-, ИК- и ЯМР <sup>1</sup>H спектров, а для соединения III — также с ЯМР <sup>13</sup>C спектром. В ЯМР <sup>1</sup>H спектрах соединений III, IVa – f наиболее доказательными являются характерные дублеты C<sup>4</sup>H протонов дигидропиримидинового цикла в диапазоне 5,02 – 5,20 м. д.

Структура соединений I, III, IVa – f согласуется с данными хроматомасс-, ИК- и ЯМР <sup>1</sup>H спектров, а для соединения III — также с ЯМР <sup>13</sup>C спектром. В ЯМР <sup>1</sup>H спектрах соединений III, IVa – f наиболее доказательными являются характерные дублеты C<sup>4</sup>H протонов дигидропиримидинового цикла в диапазоне 5,02 – 5,20 м. д.

*Экспериментальная химическая часть*

ИК-спектры соединения I в растворе CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и соединений III, IVa – f в таблетках KBr записаны на приборе UR-20. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C в DMSO-d<sub>6</sub> измерены на спектрометре Bruker Advance DRX-500 (500,13, 125,75 МГц соответственно), внутренний стандарт — ТМС. Хроматомасс-спектры получены на приборе PE SCIEX API 150 EX [детекторы UV (254 нм) и ELSD].

Метил-3-{{2-(диметиламино)пропил}амино}акрилат (I). Выход 78 %, т. кип. 89 °С (0,02 мм рт. ст.). ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 1725 (C=O), 1665 (C=C), 3320 (N-H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1,70 (т, 2H, CH<sub>2</sub>, J 6,2 Гц), 2,23 (с, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 2,33 (т, 2H, CH<sub>2</sub>, J 6,2 Гц), 3,12 (т, 2H, CH<sub>2</sub>, J 6,2 Гц), 3,66 (с, 3H, CH<sub>3</sub>O), 4,44 (д, 1H, CH=, J 9,0 Гц), 6,65 (м, 1H, CH=), 7,86 (м, 1H, NH).



**Гидрохлорид *N,N*-диметил-*N*-[4-(3-бромфенил)-5-(метоксикарбонил)-2-оксо-3,4-дигидропиримидин-1(2*H*)-ил]пропиламина (III).** К раствору 5 ммоль акрилата I в 20 мл дихлорэтана прибавляют 5 ммоль α-хлор-3-бромбензилизотиоцианата II и оставляют при комнатной температуре на 24 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают дихлорэтаном и сушат. Выход 71 %, т. пл. 214 – 216 °С. ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 1690, 1710 (C=O), 3240, 3365 (N-H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1,99 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,74 (с, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 3,02 (т, 2H, CH<sub>2</sub>N, J 7,0 Гц), 3,61 (с, 3H, CH<sub>3</sub>O), 3,66 (м, 2H, CH<sub>2</sub>N), 5,16 (д, 1H, C<sup>4</sup>H, J 2,4 Гц), 7,27 – 7,46 (м, 4H<sub>аром.</sub>), 7,65 (с, 1H, C<sup>6</sup>H), 7,95 (д, 2H, NH, J 2,5 Гц), 10,82 (ш.с, 1H, N<sup>+</sup>H). Спектр ЯМР<sup>13</sup>C, δ, м.д.: 23,94 (CH<sub>2</sub>), 41,96 (2CH<sub>3</sub>), 44,14 (CH<sub>2</sub>), 51,09 (C<sup>4</sup>), 53,21 (CH<sub>3</sub>O), 53,85 (CH<sub>2</sub>), 102,93 (C<sup>5</sup>), 121,50, 125,23, 129,12, 130,37,

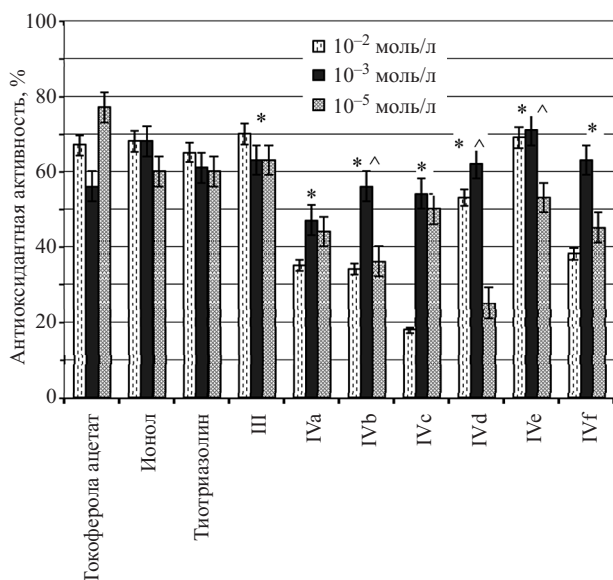
130,76, 146,20 (C<sub>Ar</sub>), 140,33 (C<sup>6</sup>), 151,12 (C<sup>2</sup>), 164,67 (O=C=O). Масс-спектр: M<sup>+</sup> 433,2. C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>BrClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>.

***N,N*-Диметил-*N*-[4-(3-бромфенил)-5-(метоксикарбонил)-2-оксо-3,4-дигидропиримидин-1(2*H*)-ил]-пропил-2-(алкилокси)-2-оксоэтанамоний хлориды (IVa – f).** К раствору 4 ммоль гидрохлорида III в 10 мл воды прибавляют 0,34 г (4 ммоль) гидрокарбоната натрия в 5 мл воды. Образовавшееся свободное основание экстрагируют хлороформом (2 × 15 мл), растворитель упаривают. Остаток растворяют в ацетонитриле, прибавляют 4 ммоль эфира соответствующей монохлоруксусной кислоты и кипятят на протяжении 7 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток промывают диэтиловым эфиром, отфильтровывают и сушат в вакууме.

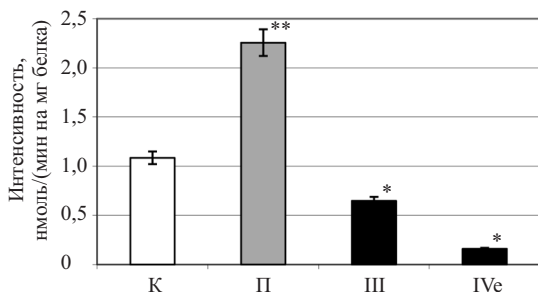
***N,N*-Диметил-*N*-[4-(3-бромфенил)-5-(метоксикарбонил)-2-оксо-3,4-дигидропиримидин-1(2*H*)-ил]-пропил-2-метокси-2-оксоэтанамоний хлорид (IVa).** Выход 80 %, т. пл. 122 – 123 °С. ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 1730, 1705 (C=O), 3250 (N-H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 2,09 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,25 (с, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 3,55 (м, 4H, CH<sub>2</sub>N), 3,61 (с, 3H, CH<sub>3</sub>O), 3,78 (с, 3H, CH<sub>3</sub>O), 4,92 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,20 (д, 1H, C<sup>4</sup>H, J 1,6 Гц), 7,31 – 7,55 (м, 4H<sub>аром.</sub>), 7,69 (с, 1H, C<sup>6</sup>H), 8,04 (д, 1H, NH, J 1,6 Гц).

***N,N*-Диметил-*N*-[4-(3-бромфенил)-5-(метоксикарбонил)-2-оксо-3,4-дигидропиримидин-1(2*H*)-ил]-пропил-2-гексилокси-2-оксоэтанамоний хлорид (IVb).** Выход 92 %, т. пл. 89 – 91 °С. ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 1725, 1700 (C=O), 3260 (N-H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 0,87 (т, 3H, CH<sub>3</sub>, J 6,4 Гц), 1,27 – 2,03 (м, 10H, CH<sub>2</sub>), 3,24 (с, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 3,59 (м, 7H, 2CH<sub>2</sub>N + CH<sub>3</sub>O), 4,39 (т, 2H, CH<sub>2</sub>O, J 6,6 Гц), 4,71 (с, 2H, CH<sub>2</sub>N), 5,18 (д, 1H, H<sup>4</sup>, J 1,2 Гц), 7,30 – 7,52 (м, 4H<sub>аром.</sub>), 7,68 (с, 1H, C<sup>6</sup>H), 8,04 (д, 1H, NH, J 1,2 Гц).

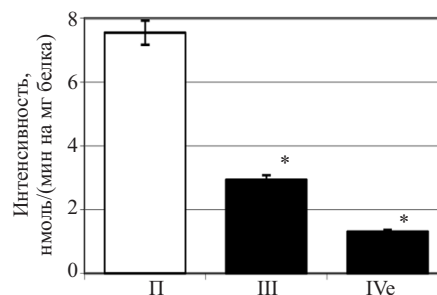
***N,N*-Диметил-*N*-[4-(3-бромфенил)-5-(метоксикарбонил)-2-оксо-3,4-дигидропиримидин-1(2*H*)-ил]-пропил-2-октилокси-2-оксоэтанамоний хлорид (IVc).** Выход 91 %, т. пл. 79 – 81 °С. ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 1730, 1700 (C=O), 3245 (N-H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 0,86 (т, 3H, CH<sub>3</sub>, J 6,2 Гц), 1,24 – 2,12 (м, 14H, CH<sub>2</sub>), 3,23 (с, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 3,52 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>N), 3,58 (с, 3H, CH<sub>3</sub>O), 4,16 (т, 2H, CH<sub>2</sub>O, J 6,2 Гц), 4,52 (с, 2H, CH<sub>2</sub>N), 5,17 (д,



**Рис. 1.** Антиоксидантная активность аммониевых производных 3,4-дигидропиримидин-2-онов. Достоверная разница антиоксидантной активности: \* — между синтезированными соединениями и веществами сравнения соответствующей концентрации; ^ — веществ гомологического ряда каждого последующего с предыдущим (в концентрации 10<sup>-3</sup> моль/л).



**Рис. 2.** Интенсивность генерации супероксидного радикала в митохондриальной фракции печени опухоленосителей в условиях влияния аммониевых производных 3,4-дигидропиримидин-2-онов. Интенсивность генерации супероксидного радикала: К — в митохондриальной фракции печени интактных животных; П — в митохондриальной фракции печени на стадии активного роста карциномы Герена. \* достоверная разница в сравнении с опухоленосителями (группа П); \*\* достоверная разница в сравнении с интактными животными (группа К).



**Рис. 3.** Интенсивность генерации супероксидного радикала в митохондриальной фракции трансформированной ткани в условиях влияния аммониевых производных 3,4-дигидропиримидин-2-онов. \* Достоверная разница в сравнении с опухоленосителями.

1H, H<sup>4</sup>, J 1,6 Гц), 7,27 – 7,49 (м, 4H<sub>аром.</sub>), 7,68 (с, 1H, C<sup>6</sup>H), 8,04 (д, 1H, NH, J 1,6 Гц).

***N,N*-Диметил-*N*-[4-(3-бромфенил)-5-(метоксикарбонил)-2-оксо-3,4-дигидропиримидин-1(2*H*)-ил]-пропил-2-децилокси-2-оксоэтанамоний хлорид (IVd).** Выход 87 %, т. пл. 85 – 87 °С. ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 1720, 1705 (C=O), 3240 (N-H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 0,87 (т, 3H, CH<sub>3</sub>, J 5,8 Гц), 1,25 – 2,04 (м, 16H, CH<sub>2</sub>), 3,24 (с, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 3,54 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>N), 3,60 (с, 3H, CH<sub>3</sub>O), 4,17 (м, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4,53 (с, 2H, CH<sub>2</sub>N), 5,19 (д, 1H, H<sup>4</sup>, J 1,6 Гц), 7,30 – 7,46 (м, 4H<sub>аром.</sub>), 7,67 (с, 1H, C<sup>6</sup>H), 7,99 (д, 1H, NH, J 1,6 Гц).

***N,N*-Диметил-*N*-[4-(3-бромфенил)-5-(метоксикарбонил)-2-оксо-3,4-дигидропиримидин-1(2*H*)-ил]-пропил-2-додэцилокси-2-оксоэтанамоний хлорид (IVe).** Выход 89 %, т. пл. 84 – 86 °С. ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 1725, 1705 (C=O), 3250 (N-H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 0,87 (т, 3H, CH<sub>3</sub>, J 5,8 Гц), 1,22 – 2,04 (м, 18H, CH<sub>2</sub>), 3,24 (с, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 3,56 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>N), 3,61 (с, 3H, CH<sub>3</sub>O), 4,17 (т, 2H, CH<sub>2</sub>O, J 6,0 Гц), 4,59 (с, 2H, CH<sub>2</sub>N), 5,20 (д, 1H, H<sup>4</sup>, J 2,4 Гц), 7,30 – 7,50 (м, 4H<sub>аром.</sub>), 7,69 (с, 1H, C<sup>6</sup>H), 8,05 (д, 1H, NH, J 2,4 Гц).

***N,N*-Диметил-*N*-[4-(3-бромфенил)-5-(метоксикарбонил)-2-оксо-3,4-дигидропиримидин-1(2*H*)-ил]пропил-2-ментилокси-2-оксоэтанамоний хлорид (IVf).** Выход 81 %, т. пл. 111 – 112 °С. ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 1725, 1705 (C=O), 3260 (N-H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 0,78 (м, 3H, CH<sub>3</sub>), 0,86 (м, 3H, CH<sub>3</sub>), 0,91 (м, 1H, CH), 1,28 (м, 4H, CH<sub>2</sub>), 1,37 (м, 1H, CH), 1,48 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,85 (м, 1H, CH), 1,98 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,29 (с, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 3,48 – 3,65 (м, 4H, CH<sub>2</sub>), 3,72 (м, 3H, CH<sub>3</sub>O), 4,30 (с, 2H, CH<sub>2</sub>N), 5,02 (д, 1H, H<sup>4</sup>, J 1,6 – Гц), 7,11 – 7,45 (м, 4H<sub>аром.</sub>), 7,70 (с, 1H, C<sup>6</sup>H), 8,03 (д, 1H, NH, J 1,6 Гц).

### Экспериментальная биологическая часть

Антиоксидантную активность в исследованиях *in vitro* изучали с использованием метода неферментативного инициирования пероксидного окисления липидов (ПОЛ) [17]. В качестве субстрата использовали

суспензию яичных липопротеинов, приготовленную на фосфатном буфере, pH 7,4. Пробы содержали 2 мл суспензии липопротеинов и 0,02 мл исследуемых соединений. Реакцию свободнорадикального окисления инициировали добавлением 0,2 М раствора FeSO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O с последующей инкубацией при 37 °С 60 мин. После инкубации в пробы добавляли 0,25 М ЭДТА, 50 % ТХУ и центрифугировали при 1600 g в течение 15 мин. К 2 мл надосадочной жидкости добавляли по 2 мл 0,8 % тиобарбитуровой кислоты, кипятили 15 мин, после чего в надосадочной жидкости спектрофотометрически при 532 нм определяли содержание ТБК-активных продуктов. Антиоксидантную активность исследуемых соединений (АОА, %) определяли по формуле:

$$\text{АОА} = (\text{Дк} - \text{До}) / \text{Дк} \cdot 100 \%,$$

где Дк — содержание ТБК-реактантов в контрольной пробе, нмоль/л; До — содержание ТБК-реактантов в опытной пробе, нмоль/л.

В качестве субстрата сравнения использовали классические антиоксиданты: α-токоферола ацетат (ЗАО “Киевский витаминный завод”, Украина), ионол (Sigma-Aldrich) и тиотриазолин (АО “Галичфарм”, Львов, Украина). Исследуемые соединения использовали в концентрациях 10<sup>-2</sup>, 10<sup>-3</sup>, 10<sup>-5</sup> моль/л (рис. 1).

Следующий этап исследования проводили на 24 белых нелинейных крысах-самках массой 110 – 130 г возраста 2,5 – 3 мес, которые содержались на стандартном рационе вивария. Работу с животными выполняли с учетом положений “Общих этических принципов экспериментов на животных”, принятых Первым Национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2001). Животных разделили на группы: I — интактные крысы (К), II — крысы с трансплантированной карциномой Герена (П).

Трансплантацию карциномы Герена проводили путем подкожного введения 0,5 мл 30 % суспензии раковых клеток в изотоническом растворе натрия хлорида. Штамм опухоли предоставлен Институтом экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р. Е. Кавецкого НАН Украины (Киев).

Эвтаназию под легким эфирным наркозом с использованием метода цервикальной дислокации проводили на 14 сут (логарифмическая стадия опухолевого роста) после имплантации опухоли.

Выделение митохондриальной фракции из гомогената печени и опухолевой ткани проводили методом дифференциального центрифугирования [18].

Изучение влияния соединений III, IVe на супероксид-генерирующую активность митохондрий проводили *in vitro* [19]. Исследуемые соединения растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО). Концентрация ДМСО в среде определения супероксида не превышала 1 % от общего объема пробы. Для исследования отбирали по 0,05 мл митохондриальной фракции (100 мкг белка), инкубировали 5 мин при 37 °С в среде регистрирования генерации супероксида с добавлением 3,4-дигидропиримидин-2-онов (в концентрации  $10^{-3}$  моль/л). Генерацию супероксид-анион-радикала митохондриальной электротранспортной цепью оценивали в тесте с нитросиним тетразолием [20].

Достоверность различий между средними значениями устанавливали с помощью *t*-критерия Стьюдента при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Установлено, что при введении в структуру исследуемых пиримидинов фрагментов эфиров монохлоруксусной кислоты четко прослеживается зависимость структура — антиоксидантная активность. Так, с увеличением углеводородной цепи антиоксидантная активность увеличивается от метилового к додецилово-му эфиру. Аммониевая соль, содержащая ментиловый остаток IVf, по антиоксидантному действию находится между самыми активными гидрохлоридом III и додециловым производным IVe в концентрации  $10^{-3}$  моль/л.

По результатам более глубоких исследований соединений с наиболее высокими показателями антиоксидантной активности III и IVe было обнаружено, что в концентрации  $10^{-3}$  М они проявляют ингибирующее влияние на супероксид-генерирующую способность митохондрий как в печени опухоленосителей, так и в ткани карциномы Герена (рис. 2, 3). При этом оба вещества обладают выраженной активностью и ингибируют продуцирование супероксидного анион-радикала в митохондриях печени опухоленосителей в 14 раз

(соединение IVe) и в 3,5 раза (соединение III), а в ткани карциномы Герена — в 2,5 раза (соединение III) и в 5 раз (соединение IVe).

Полученные данные свидетельствуют о том, что аммониевые соли 4-(3-бромифенил)-5-метоксикарбонил-1-(*N,N*-диметиламинопропил)-3,4-дигидропиримидин-2-(1*H*)-она представляют собой перспективный ряд соединений для использования их в качестве антиоксидантов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. C. O. Kappe, *Eur. J. Med. Chem.*, **35**, 1043 – 1052 (2000).
2. D. Dallinger, A. Stadler, C. O. Kappe, *Pure Appl. Chem.*, **5**, 1017 – 1024 (2004).
3. H. Cha, M. Ueda, K. Shima, et al., *J. Med. Chem.*, **32**, 2399 – 2406 (1989).
4. K. S. Atwal, G. C. Rovnyak, S. D. Kimbell, et al., *J. Med. Chem.*, **33**, 2629 – 2635 (1990).
5. G. C. Rovnyak, K. S. Atwal, A. Hedberg, et al., *J. Med. Chem.*, **35**, 3254 – 3263 (1992).
6. E. W. Hurst, R. Hull, *J. Med. Pharm. Chem.*, **3**, 215 – 229 (1961).
7. D. Nagarathnam, J. M. Wetzel, S. W. Miao, et al., *J. Med. Chem.*, **41**, 5320 – 5333 (1998).
8. J. Wichmann, G. Adam, S. Kolczewski, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **9**, 1573 – 1576 (1999).
9. М. А. Колосов, В. Д. Орлов, *Журн. орган. фарм. хим.*, **3**(2), 17 – 22 (2005).
10. J. U. Fuhrhop, R. Bach, in: *Advances in Supramolecular Chemistry*, G. W. Gokel (ed.), J. A. Press Inc., Greenwich (1992), pp. 25 – 49.
11. C. A. Bunton, E. L. Dorwin, G. Savelli, et al., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **109**, 64 – 69 (1990).
12. P. Scrimin, P. Tecilla, U. J. Tomelato, *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 5086 – 5092 (1992).
13. C. O. Kappe, *Tetrahedron.*, **49**, 6937 (1993).
14. V. A. Sukach, A. V. Bol'but, M. V. Vovk, et al., *Synthesis*, **6**, 835 – 844 (2007).
15. О. В. Кушнир, В. А. Сукач, М. В. Вовк, *Ж. орган. химии*, **45**, 768 (2009).
16. R. Huisgen, K. Herbig, A. Siegl, et al., *Chem. Ber.*, **99**(8), 2526 – 2544 (1966).
17. Ю. И. Губский, *Укр. біохім. журн.*, **75**, 85 – 89 (1999).
18. М. М. Марченко, О. Н. Волошук, *Радиац. биол. Радиоэкология*, **52**(5), 496 – 502 (2012).
19. Ю. В. Шаталин, В. С. Шубина, А. С. Фисюк, *Цитология*, **52**(3), 242 – 247 (2010).
20. В. О. Костенко, О. І. Цебржинський, *Фізіол. ж.*, **46**(5), 56 – 61 (2000).

Поступила 06.11.13

## SYNTHESIS AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF AMMONIUM SALTS OF 4-(3-BROMOPHENYL)-5-METOXYCARBONYL-1-(*N,N*-DIMETHYLAMINOPROPYL)-3,4-DIHYDROPYRIMIDIN-2-(1*H*)-ONE

O. V. Kushnir<sup>1</sup>, O. N. Voloshchuk<sup>1</sup>, M. M. Marchenko<sup>1</sup>, and M. V. Vovk<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Chernovtsy National University, 58002 Chernovtsy, Ukraine

<sup>2</sup> Institute of Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, 02660 Kiev, Ukraine

\* e-mail: oleg.kushn@ukr.net

Reaction of methyl 3-{[2-(dimethylamino)propyl]amino}acrylate with  $\alpha$ -chloro-3-bromobenzylisocyanate was used to synthesize 4-(3-bromophenyl)-5-metoxycarbonyl-1-(*N,N*-dimethylaminopropyl)-3,4-dihydropyrimidin-2-(1*H*)-one hydrochloride. The alkylation of this product with monochloroacetic acid esters yielded a series of quaternary ammonium salts. Some of the synthesized compounds exhibit high inhibitory activity with respect to superoxide generation ability of mitochondria both in the liver and in transformed tumor tissues in rats.

**Keywords:** 3,4-dihydropyrimidin-2-ones; quaternization; ammonium salts; antioxidant activity; superoxide anion radical; superoxide-generating activity; Guerin's carcinoma.