

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 5-ГИДРОКСИ-6-МЕТИЛУРАЦИЛА И 5-ГИДРОКСИ-1,3,6-ТРИМЕТИЛУРАЦИЛА — ЭФФЕКТИВНЫХ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ И АНТИОКСИДАНТОВ

© А. Р. Гимадиева, Ю. З. Хазимуллина, И. Б. Абдрахманов, А. Г. Мустафин

Уфимский Институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН
(УФИХ УФИЦ РАН),
450054, г. Уфа, пр. Октября, д. 71
E-mail: alf_gim@mail.ru

Поступила в Редакцию 17 ноября 2021 г.
После доработки 14 марта 2022 г.
Принята к публикации 8 апреля 2022 г.

5-Гидрокси-6-метилурацил — действующее вещество иммуностимулятора оксиметилурацил с широким спектром фармакологической активности. Способ его получения основан на окислении 6-метилурацила $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ в условиях реакции Эльбса. Изучено окисление 6-метилурацила по Эльбсу в присутствии металлофталоцианиновых катализаторов окисления. Подобраны условия, позволяющие увеличить выход 5-гидрокси-6-метилурацила до 95%. Установлено, что наиболее активными катализаторами являются фталоцианины Fe(II), Fe(III) и Co.

Ключевые слова: оксиметилурацил; реакция Эльбса; фталоцианиновые катализаторы окисления
DOI: 10.31857/S0044461822030112, EDN: DFXZKQ

Азотсодержащие гетероциклические соединения, в том числе соединения пиримидиновой структуры, составляют существенную часть современного арсенала лекарственных средств. Спектр фармакологической активности пиримидинов достаточно широк и в значительной степени определяется их структурной близостью к эндогенным пиримидиновым основаниям, нуклеозидам и нуклеотидам, играющим важнейшую роль в механизмах наследственности и обмена веществ. 5-Гидрокси-6-метилурацил — соединение, принадлежащее к классу пиримидинов, является действующим веществом иммуномодулятора оксиметилурацил с широким спектром фармакологической активности, механизм действия которого связан с его высокой антиоксидантной активностью [1]. Перспективным для медицинского примене-

ния является также одно из производных 5-гидрокси-6-метилурацила — 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацил, который по антиоксидантной активности и биодоступности превосходит аналог — 5-гидрокси-6-метилурацил [2]. Известные способы получения 5-гидрокси-6-метилурацила и 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила отличаются невысокими выходами целевых соединений [3–8] или многостадийностью [9, 10].

Цель исследования — разработка способа получения с высоким выходом 5-гидрокси-6-метилурацила — действующего вещества лекарственного препарата оксиметилурацил и его 1,3-диметилированного производного путем оптимизации условий окисления 6-метилурацила в условиях реакции Эльбса.

Экспериментальная часть

ЯМР ^1H и ^{13}C спектры производных 6-метилурацила регистрировали на спектрометре Bruker Avance III 500 MHz с рабочей частотой 500.13 МГц (^1H) и 125.73 МГц (^{13}C) с 5 мм QNP-датчиками при постоянной температуре образца 298 К. Растворитель — DMSO- d_6 , D $_2$ O, внутренний стандарт — тетраметилсилан. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^{13}C и ^1H приведены в миллионных долях (м. д.). Элементный анализ выполняли на автоматическом CHNS-анализаторе Euro-EA 3000. Температуры плавления определены на комбинированных столиках Voetius. ИК-спектры получены на спектрофотометре IR Prestige-21 Shimadzu в таблетках KBr.

В работе использовали воду, свежеперегнанную на аквадистилляторе ДЭ-4-02 «ЭМО» (ЗАО «Завод «Электромеодоборудование»), 6-метилурацил (99%, ООО Chemical Line), $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (ч.д.а., Panreac), NaOH (ч.д.а., ООО «Реахим»), H_2SO_4 (х.ч., ООО «Сигма Тек»), диметилсульфат (99%, ООО Chemical Line), хлороформ (х.ч., АО «Химреактивснаб»), этиловый спирт (х.ч., ООО ТД «Химмед»), фталоцианиновые катализаторы — фталоцианин Co, Fe(II), Fe(III), Mn, Ni, Zn, синтезированные по методике [11] из фталонитрила (ч., Merck) и кристаллогидратов солей металлов: $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (ч., ООО «Реахим»), $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (ч.д.а., ООО «Реахим»), $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (ч., ООО «Реахим»), $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (ч.д.а., Panreac), $\text{MnSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (ч., ООО «Реахим»), $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (ч., ООО «Реахим»), 1,3,6-триметилурацил, синтезированный по методике [12] из 6-метилурацила, диметилсульфата и NaOH.

6-Метилурацил-5-аммонийсульфат (2). В трехгорлую колбу емкостью 100 мл, снабженную механической мешалкой, термометром и обратным холодильником, наливали 10 мл дистиллированной воды, присыпали 0.023 моль 6-метилурацила (1), к полученной суспензии приливали 11 мл предварительно приготовленного 24%-ного раствора NaOH. К полученной густой массе 2,4-динатриевой соли 6-метилурацила при перемешивании порциями прибавляли 0.034 моль $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$, после чего добавляли 0.05 мас% фталоцианина Co. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. После охлаждения реакционной массы до комнатной температуры медленно приливали концентрированную H_2SO_4 до pH 6–7 по лакмусовой бумаге, оставляли на 12 ч, выпавшие кристаллы белого цвета отфильтровывали, промывали водой, сушили на воздухе. Выход 92%. Т. пл. 328–330°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м. д.): 2.01 с (3H, CH_3C^6), 7.01 уш. с (4H, NH_4), 10.8 с (1H,

N^1H), 11.0 с (1H, N_3H). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м. д.): 14.74 (CH_3C^6), 125.77 (C^5), 144.51 (C^6), 150.52 ($\text{C}^2=\text{O}$); 160.82 ($\text{C}^4=\text{O}$).

Найдено (%): C 24.85, H 3.34, N 17.53, S 13.49.
C $_5$ H $_9$ N $_3$ O $_6$ S.

Вычислено (%): C 25.11, H 3.79, N 17.57, S 13.40, O 40.13.

По такой же методике получали 6-метилурацил-5-аммоний сульфат (2) в присутствии других катализаторов — фталоцианинов Fe(II), Fe(III), Mn, Ni, Zn.

5-Гидрокси-6-метилурацил (3). В трехгорлую колбу емкостью 100 мл, снабженную механической мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, загружали 0.022 моль соединения (2), приливали 30 мл дистиллированной воды и нагревали до 80°C при постоянном перемешивании, прикапывали 0.022 моль концентрированной H_2SO_4 . Реакционную смесь перемешивали при этой температуре 1 ч, охлаждали, выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали холодной дистиллированной водой до pH 6–7 (2 \times 5 мл), перекристаллизовывали из этанола. Выход 100%. Т. пл. 320°C. ИК-спектр, ν , см $^{-1}$: 3260 (—O); 1680 (—NH—CO—NH); 1660, 3100 ($\text{C}=\text{C}$); 1360 (δCH_3); 1260 (CO—NH); 1130 (=C—OH). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м. д.): 1.9 с (3H, CH_3C^6), 8.0 уш. с (1H, OH), 10.3 с (1H, N^1H), 11.0 с (1H, N_3H). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м. д.): 13.02 (CH_3C^6), 128.42 (C^5), 131.87 (C^6), 149.96 ($\text{C}^2=\text{O}$); 161.41 ($\text{C}^4=\text{O}$).

Найдено (%): C 41.89, H 3.93, N 20.04.
C $_5$ H $_6$ N $_2$ O $_3$.

Вычислено (%): C 42.26, H 4.26, N 19.71, O 33.77.

1,3,6-Триметилурацил-5-аммонийсульфат (5). Получали по методике, описанной для соединения (2), из 0.005 моль 1,3,6-триметилурацила (4), 7 мл 24%-ного раствора NaOH, 0.0075 моль $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ и 0.05 мас% фталоцианина Co. Получали кристаллы белого цвета. Выход 73%. Т. пл. 210°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м. д.): 2.54 с (3H, $\text{CH}_3\text{—C}^6$), 3.05 с (3H, $\text{N}^3\text{—CH}_3$), 3.30 с (3H, $\text{N}^1\text{—CH}_3$), 7.01 с (4H, $\text{NH}_4\text{—C}^5$). Спектр ЯМР ^{13}C (D $_2$ O, δ , м. д.): 13.81 ($\text{CH}_3\text{—C}^6$), 27.31 ($\text{N}^3\text{—CH}_3$), 30.27 ($\text{N}^1\text{—CH}_3$), 126.39 (C^5), 130.86 (C^6), 154.50 (C^2), 154.96 (C^4).

По такой же методике получали 1,3,6-триметилурацил-5-аммонийсульфат (5) в присутствии других катализаторов — фталоцианинов Fe(II), Fe(III), Mn, Ni, Zn.

5-Гидрокси-1,3,6-триметилурацил (6). Способ 1. В трехгорлую колбу емкостью 250 мл, снабженную механической мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, загружали 0.05 моль соединения

(2) и к нему приливали охлажденный до 15°C раствор 0.5 моль NaOH в 50 мл дистиллированной воды. После полного растворения соединения (2) прикапывали в течение 0.5 ч 0.5 моль диметилсульфата. Затем реакционную смесь перемешивали на кипящей водяной бане 2 ч, охлаждали до комнатной температуры, вливали 20 мл хлороформа и перемешивали 10 мин, выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой и сушили. Получали 5-гидрокси-3,6-диметилаурил с выходом 10%.

Маточный раствор, после отделения кристаллов 5-гидрокси-3,6-диметилаурила, экстрагировали хлороформом (5 × 20 мл), хлороформ отгоняли и получали целевой 5-гидрокси-1,3,6-триметилаурил с выходом 93%.

Способ 2. 0.0037 моль 1,3,6-триметилаурил-5-аммонийсульфата (5) растворяли в 5 мл нагретой до 80°C дистиллированной воды, прикапывали 0.0037 моль концентрированной H₂SO₄, перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали, выпавшие кристаллы отфильтровывали, сушили. Получали 5-гидрокси-1,3,6-триметилаурил с выходом 88%.

5-Гидрокси-1,3,6-триметилаурил. Белый порошок, т. пл. 185°C. Хорошо растворим в воде, хлороформе, спирте, ацетоне. Спектр ЯМР ¹H (D₂O, δ, м. д.): 2.22 с (3H, CH₃—C⁶), 3.23 с (3H, N³—CH₃), 3.32 (N¹—CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (D₂O, δ, м. д.): 12.36 (CH₃—C⁶), 27.4 (N³—CH₃), 31.194 (N¹—CH₃), 127.41 (C⁵), 136.46 (C⁶), 150.76 (C²), 160.20 (C⁴).

Найдено (%): С 49.22, Н 5.94, N 16.53.
C₇H₁₀N₂O₃.

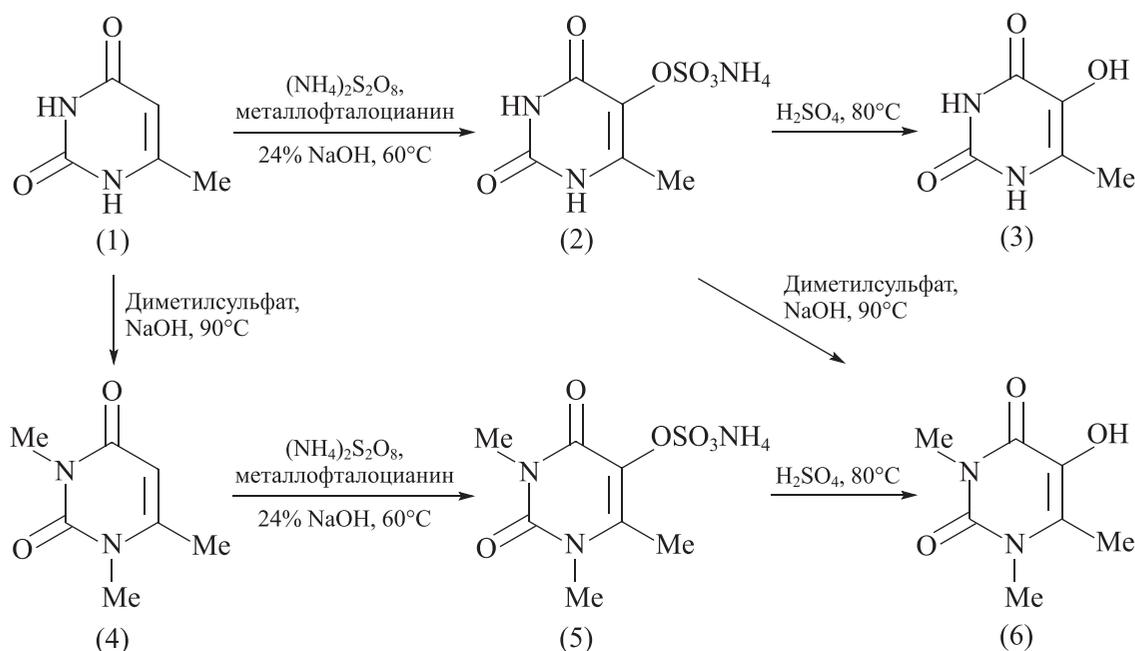
Вычислено (%): С 49.40, Н 5.92, N 16.46, О 28.24.

Обсуждение результатов

Одним из способов получения 5-гидрокси-6-метилаурила (3) является окисление 6-метилаурила (1) по Эльбсу с образованием 6-метилаурил-5-аммонийсульфата (2), кислотный гидролиз которого приводит к целевому соединению (3) (см. схему) [3–5]. Однако выход 5-гидрокси-6-метилаурила (3) не превышает 25–30%. Причиной низкого выхода 5-гидрокси-6-метилаурила (3) является неполная конверсия 6-метилаурила при его окислении в условиях реакции Эльбса, вероятно, вследствие расходования окислителя в побочных реакциях [13]. Вторая стадия процесса — кислотный гидролиз 6-метилаурил-5-аммонийсульфата (2) — протекает практически количественно.

Некоторые реакции окисления можно катализировать, например, металлофталоцианиновыми соединениями [14–16]. Каталитическая активность металлофталоцианинов обусловлена их строением: в плоской, циклической, с развитой системой π-сопряжения молекуле пятое и шестое координационные места иона центрального металла доступны для координирования молекул реагентов каталитической реакции, а развитая система π-сопряжения облегчает перераспределение электронной плотности внутри реакцион-

Схема



ного комплекса, что снижает активационный барьер реакции [17]. В исследовании были использованы следующие фталоцианиновые катализаторы окисления — фталоцианины Co, Fe(II), Fe(III), Mn, Ni, Zn.

В ходе предварительных экспериментов без применения катализатора были подобраны оптимальные условия окисления 6-метилурацила (табл. 1).

Установлено, что оптимальная температура окисления 6-метилурацила — 60–65°C; температура ниже 60°C недостаточна для окисления 6-метилурацила, а нагревание реакционной смеси выше 80°C ведет к более глубокому окислению 6-метилурацила с деструкцией пиримидинового кольца, в результате чего снижается выход 6-метилурацил-5-аммонийсульфата (2). Оптимальная продолжительность реакции окисления — 4 ч (табл. 1).

Эксперименты по окислению 6-метилурацила $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ в присутствии катализаторов проводили в следующих условиях: 0.023 моль 6-метилурацила; соотношение 6-метилурацил:NaOH: $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ 1:4:1.5 (моль:моль:моль); продолжительность реакции — 4 ч.

Без применения катализатора выход 6-метилурацил-5-аммонийсульфата (2) составляет не более 15%. При добавлении металлофталоцианинов в реакционную смесь выход целевого продукта существенно повышается.

Металлофталоцианиновые катализаторы вносили в количестве 0.00001–0.1 мас%, увеличивая количество катализатора в каждом последующем эксперименте в 10 раз. При добавлении в реакционную смесь 0.00001–0.001 мас% катализатора наблюдается увеличение выхода продукта от 29 до 60%. При увеличении количества вносимого катализатора до 0.01 мас% выход 6-метилурацил-5-аммонийсульфата (2) значительно повышается, особенно в случае фталоцианинов Co, Fe(II) и Fe(III). Максимальный выход 6-метилурацил-5-аммонийсульфата (2), равный 95%, достигается при введении в реакцию 0.05 мас% фталоцианина Fe(II). Однако при повышении количества катализатора до 0.1 мас% выход продукта снижается до 33–45% (табл. 2). Дальнейшее увеличение количества катализатора способствует еще большему уменьшению выхода 6-метилурацил-5-аммонийсульфата, вероятно вследствие деструкции пиримидинового кольца.

Наибольшую активность в реакциях окисления 6-метилурацила (1) показывают фталоцианины Fe(II), Co и Fe(III) (табл. 2). Внесение этих катализаторов в количестве 0.01–0.05 мас% повышает выход 6-метилурацил-5-аммонийсульфата (2) до 82–95%. Наименее активным оказался фталоцианин Zn. В его присутствии выход 6-метилурацил-5-аммонийсульфата (2) увеличивается до 72% (0.05 мас%). Активность

Таблица 1

Выход 6-метилурацил-5-аммонийсульфата при окислении 6-метилурацила в различных условиях (6-метилурацил:NaOH 1:4, моль:моль)

Соотношение 6-метилурацил: $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$, моль:моль	Температура, °C	Время, ч	Выход, %
1:0.75	40	4	10
1:1	40	4	10
1:1.5	40	4	10
1:2	40	4	14
1:3	40	4	15
1:1.5	60	1	3
1:1.5	60	2	6
1:1.5	60	4	15
1:1.5	60	6	15
1:1.5	60	8	14
1:1.5	60	10	15
1:1.5	20	4	5
1:1.5	40	4	10
1:1.5	60	4	15
1:1.5	80–90	4	10

Таблица 2

Выход 6-метилурацил-5-аммонийсульфата при окислении 6-метилурацила в присутствии фталоцианиновых катализаторов (6-метилурацил:NaOH:(NH₄)₂S₂O₈ 1:4:1.5, моль:моль:моль); температура 60°C; продолжительность реакции окисления — 4 ч)

Количество катализатора, мас%	Выход 6-метилурацил-5-аммонийсульфата, %					
	фталоцианин Co	фталоцианин Fe(II)	фталоцианин Fe(III)	фталоцианин Mn	фталоцианин Ni	фталоцианин Zn
0	15					
0.00001	29	37	33	35	30	27
0.0001	45	47	53	49	54	40
0.001	52	56	58	60	60	48
0.01	87	89	82	72	71	69
0.02	89	92	87	75	73	70
0.05	92	95	90	80	75	72
0.1	39	45	37	42	41	33
0.2	23	30	30	28	33	25

катализаторов уменьшается в ряду фталоцианин Fe(II) > фталоцианин Co > фталоцианин Fe(III) > фталоцианин Mn > фталоцианин Ni > фталоцианин Zn.

Вторая стадия процесса получения 5-гидрокси-6-метилурацила (3) — кислотный гидролиз 6-метилурацил-5-аммонийсульфата (2) — также потребовала оптимизации условий реакции. Согласно требованиям к качеству лекарственного средства,¹ субстанция 5-гидрокси-6-метилурацила должна представлять собой порошок белого цвета. В ходе экспериментов было установлено, что при использовании 1.5–3 экв H₂SO₄ для гидролиза 6-метилурацил-5-аммонийсульфата (2) образующийся 5-гидрокси-6-метилурацил (3) нередко имеет окраску от светло-желтого до светло-коричневого оттенков в зависимости от количества взятой для гидролиза кислоты, в связи с чем требуется дополнительная очистка конечного продукта перекристаллизацией с углем, что приводит к потере целевого продукта. Для получения кристаллов 5-гидрокси-6-метилурацила белого цвета для гидролиза 6-метилурацил-5-аммонийсульфата достаточно 1 экв H₂SO₄ (табл. 3).

На выход 5-гидрокси-6-метилурацила (3) при кислотном гидролизе 6-метилурацил-5-аммонийсульфата (2) влияют также температура и длительность проведения реакции (табл. 3). Оптимальная продолжительность гидролиза — 1 ч. Гидролиз проводили при температурах 40–100°C. При повышении температуры от 40 до 80°C наблюдается увеличение выхода продукта

реакции от 90 до 99% (табл. 3). Дальнейшее повышение температуры до 100°C приводит к уменьшению выхода 5-гидрокси-6-метилурацила (3), что, вероятно, связано с деструкцией молекулы 5-гидрокси-6-метилурацила при высокой температуре. Действительно, в спектрах 5-гидрокси-6-метилурацила, полученного в результате гидролиза соединения (2) при температуре 100°C, зарегистрированы сигналы примесного 6-метилурацила.

Таким образом, оптимальные условия гидролиза 6-метилурацил-5-аммонийсульфата: соотношение 6-метилурацил-5-аммонийсульфат:H₂SO₄ 1:1 (моль:моль), продолжительность реакции — 1 ч, температура — 80°C.

Синтез 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила (6) проводили в условиях, подобранных для соединения (2), двумя альтернативными способами (см. схему). По первому способу 6-метилурацил-5-аммонийсульфат (2), полученный при окислении 6-метилурацила (1), обрабатывали диметилсульфатом в щелочной среде. При этом наряду с целевым 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацилом выделен 5-гидрокси-3,6-диметилурацил, также проявляющий фармакологическую активность и обладающий мембраностабилизирующим и антирадикальным действием [18]. Выход целевого 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила суммарно по двум стадиям (в пересчете на 6-метилурацил) составляет 83–88% в зависимости от используемого катализатора.

По второму пути, в тех же условиях окисления, из 1,3,6-триметилурацила (4), предварительно полученного метилированием 6-метилурацила по методике [12], синтезирован с 73%-ным выходом промежу-

¹ ФСП 42-0415-2776-02. Оксиметилурацил, субстанция-порошок.

Таблица 3

Выход 5-гидрокси-6-метилурацила при различных условиях гидролиза 6-метилурацил-5-аммонийсульфата

Соотношение H ₂ SO ₄ :6-метилурацил-5- аммонийсульфат, моль:моль	Температура, °С	Время, мин	Выход, %	Цвет кристаллов 5-гидрокси-6-метилурацила
1:1	80	60	99	Белый
1.5:1	80	60	99	Светло-желтый
2:1	80	60	99	Желтый
3:1	80	60	99	Светло-коричневый
1:1	80	20	54	Белый
1:1	80	45	83	»
1:1	80	60	99	»
1:1	80	80	99	»
1:1	40	60	90	»
1:1	60	60	94	»
1:1	80	60	99	»
1:1	100	60	96	»

точный 1,3,6-триметилурацил-5-аммонийсульфат (5). Стадия гидролиза промежуточного соединения 5 также протекает с высоким выходом (88%). Суммарный выход 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила по двум стадиям 65–67%.

Выводы

Разработан способ получения 5-гидрокси-6-метилурацила и 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила окислением 6-метилурацила (NH₄)₂S₂O₈ в присутствии металлофталоцианинов с выходом 90–95 и 83–88% соответственно. Установлено, что внесение в реакционную смесь металлофталоцианиновых катализаторов способствует более полному окислению 6-метилурацила и увеличивает выход продукта реакции с 25–30 до 90–95%. Наибольшую активность показали фталоцианины кобальта, железа(II) и железа(III).

Благодарности

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Химия» УФИХ УФИЦ РАН. Авторы выражают благодарность сотрудникам лаборатории физико-химических методов анализа УФИХ УФИЦ РАН к.х.н. Ш. М. Салихову, Л. Б. Мавродиевой и Л. И. Емшиной за помощь в проведении спектральных исследований.

Финансирование работы

Работа выполнена в рамках государственных заданий Министерства науки и высшего образования 122031400278-2 и 122031400274-4.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Информация о вкладе авторов

А. Р. Гимадиева и Ю. З. Хазимуллина — проведение экспериментов по синтезу фталоцианиновых катализаторов и окислению 6-метилурацила; И. Б. Абдрахманов — литературный поиск; А. Г. Мустафин — постановка задач исследования, интерпретация спектральных данных; А. Р. Гимадиева и А. Г. Мустафин — написание текста статьи.

Информация об авторах

Гимадиева Альфия Раисовна, к.х.н.,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2995-310X>

Хазимуллина Юлия Зулькифовна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7441-5872>

Абдрахманов Ильдус Бариевич, д.х.н., проф.,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7609-5443>

Мустафин Ахат Газизьянович, д.х.н., проф.,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8342-8787>

Список литературы

- [1] Гимадиева А. Р., Чернышенко Ю. Н., Абдрахманов И. Б., Мустафин А. Г. Синтез, модификации и биологическая активность урацилов. Уфа: Гилем, 2013. 176 с.
- [2] Пат. РФ 2634731 (опубл. 2017). Комплексное соединение 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила с янтарной кислотой, проявляющее антидотную активность, и способ его получения.
- [3] Hurst D. T. Application of the Elbs persulfate oxidation to the preparation of 5-hydroxypyrimidines // *Austr. J. Chem.* 1983. V. 36. P. 1285–1289. <https://doi.org/10.1071/CH9831285>
- [4] Гашев С. Б., Гольцова Л. В., Смирнов Л. Д., Лезина В. П. 4-Метил-5-гидрокси-пиримидин и его N-оксиды. Синтез и исследование реакционной способности при электрофильном замещении // *Химия гетероцикл. соединений.* 1989. Т. 5. С. 636–640 [Gashev S. B., Gol'tsova L. V., Smirnov L. D., Lezina V. P. 4-Methyl-5-hydroxypyrimidine and its N-oxides: Synthesis and investigation of the reactivities in electrophilic substitution // *Chem. Heterocyclic Compounds.* 1989. V. 25. N 5. P. 530–535. <https://doi.org/10.1007/BF00482500>
- [5] Пат. РФ 2000298 (опубл. 1993). 6-Метилурацил-5-аммонийсульфат в качестве исходного соединения для синтеза оксипроизводных 6-метилурацила.
- [6] Пат. РФ 2126391 (опубл. 1999). Способ синтеза 5-гидрокси-6-метилурацила.
- [7] Разумова О. А., Злотский С. С., Бурангулова Р. С. Экспериментальные исследования процесса получения 5-окси-6-метилурацила окислением 6-метилурацила // *Электрон. науч. журн. Нефтегаз. дело.* 2010. № 1. С. 16.
- [8] Петрова С. Ф., Нугуманов Т. Р., Лобов А. Н., Спирихин Л. В., Муринов Ю. И., Иванов С. П. Синтез метилпроизводных 5-гидрокси-6-метилурацила // *ЖОХ.* 2018. Т. 81. № 1. С. 143–146 [Petrova S. F., Nugumanov T. R., Lobov A. N., Spirikhin L. V., Murinov Yu. I. Synthesis of methyl-substituted derivatives of 5-hydroxy-6-methyluracil // *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. V. 88. N 1. P. 136–139. <https://doi.org/10.1134/S1070363218010231>].
- [9] Henze H. R., Kahlenberg E. N. Utilization of α,γ -dialkoxyacetates in the synthesis of certain 2-thiouracils and uracils // *J. Am. Chem. Soc.* 1958. V. 80. N 7. P. 1664–1666. <https://doi.org/10.1021/ja01540a039>
- [10] Grabovskiy S. A., Murinov Y. I., Kabal'nova N. N. A new synthesis of 5-hydroxy-6-methyluracil // *Tetrahedron Lett.* 2012. V. 53. N 45. P. 6025–6028. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.08>
- [11] Алексанян К. Г., Стоколос О. А., Зайцева Ю. Н., Солодова Е. В., Бельшева Д. А., Ботин А. А. Синтез фталоцианинов переходных металлов и их применение в качестве присадок к смазочным материалам // *НефтеГазоХимия.* 2018. № 3. С. 44–48.
- [12] Zajue M. A., Zakrzewski A. G., Kowal M. G., Nazayan S. A novel method of caffeine synthesis from uracil // *Synth. Commun.* 2003. V 33. N 19. P. 3291–3297. <https://doi.org/10.1081/SCC-120023986>
- [13] Кривоногов В. П., Толстиков Г. А., Ахунгов И. Р., Казаков В. П., Комиссаров В. Д., Муринов Ю. И. Кинетические закономерности окисления метилурацила в реакции Эльбса // *Хим.-фарм. журн.* 1997. Т. 31. № 12. С. 36–39 [Krivonogov V. P., Tolstikov G. A., Akhunov I. R., Kazakov V. P., Komissarov V. D., Murinov Yu. I. Kinetics of methyluracil oxidation by the Elbs reaction // *Pharm. Chem. J.* 1997. V. 31. P. 663–666. <https://doi.org/10.1007/BF02464252>].
- [14] Кислицын А. Н., Клабукова И. Н., Косюкова Л. В., Трофимов А. Н. Исследование процесса жидкофазного инициированного окисления α -пинена кислородом воздуха. Сообщение 1 // *Химия раст. сырья.* 2003. № 1. С. 53–59.
- [15] Борисенкова С. А., Гиренко Е. Г., Михаленко С. А., Негримовский В. М., Соловьева Л. И., Калия О. Л., Лукьянец Е. А. Новые высокоэффективные катализаторы окисления на основе заряженных форм фталоцианинов // *Вестн. Москов. ун-та. Сер. 2. Химия.* 2002. Т. 43. № 3. С. 192–193.
- [16] Пат. РФ 2045531 (опубл. 1995). Замещенные фталоцианины железа в качестве катализатора окисления лейкосоединений триарилметановых красителей и способ получения триарилметановых красителей.
- [17] Ениколопян Н. С., Богданова К. А., Аскарков К. А. Металлокомплексы порфиновых и азапорфиновых соединений как катализаторы реакции окисления молекулярным кислородом // *Успехи химии.* 1983. Т. 52. Вып. 1. С. 20–42 [Enikolopyan N. S., Bogdanova K. A., Askarov K. A. Metal complexes of porphine and azaporphine compounds as catalysts of reactions involving oxidation by molecular oxygen // *Russ. Chem. Rev.* 1983. V. 52. N 1. P. 13–26. <https://doi.org/10.1070/RC1983v052n01ABEH002794>].
- [18] Пат. РФ 2066319 (опубл. 1996). 5-Гидрокси-3,6-диметилурацил, проявляющий мембраностабилизирующую и антирадикальную активность.