

ОКИСЛЕНИЕ 5-ГИДРОКСИ-6-МЕТИЛУРАЦИЛА В ЩЕЛОЧНЫХ ВОДНЫХ РАСТВОРАХ

© 2021 г. С. Ф. Петрова*, Т. Р. Нугуманов, А. В. Антипин, Н. Н. Кабальнова,
Ю. И. Муринов, С. П. Иванов

Уфимский Институт химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук,
пр. Октября 71, Уфа, 450054 Россия
*e-mail: petrova_sf89@anrb.ru

Поступило в Редакцию 18 декабря 2020 г.
После доработки 18 декабря 2020 г.
Принято к печати 30 декабря 2020 г.

5-Гидрокси-6-метилурацил в щелочном водном растворе окисляется молекулярным кислородом. Методами УФ спектроскопии и дифференциальной манометрии изучено влияние температуры, концентрации щелочи и кислорода на скорость реакции. С увеличением концентрации щелочи стехиометрия реакции по кислороду приближается к 1. Расходование 5-гидрокси-6-метилурацила в водно-щелочной среде связано с образованием анионной формы по гидроксильной группе.

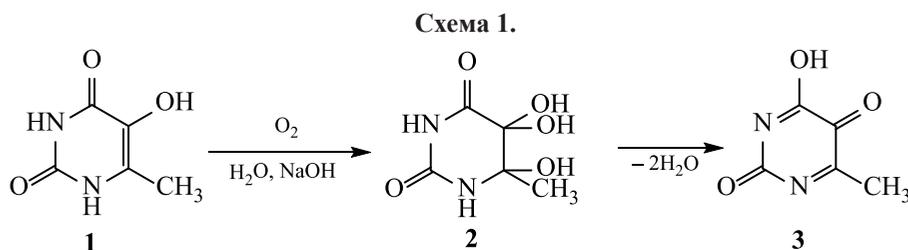
Ключевые слова: 5-гидрокси-6-метилурацил, окисление, молекулярный кислород, щелочной водный раствор

DOI: 10.31857/S0044460X21030045

Изучение стабильности лекарственных препаратов в водных растворах необходимо для определения условий их использования и хранения, поскольку продукты превращения могут оказывать существенное влияние на биологическую активность. 5-Гидрокси-6-метилурацил **1** – терапевтическая субстанция широкого спектра действия [1, 2]. Данные о стабильности 5-гидроксипроизводных урацила в щелочной среде немногочисленны. Ранее спектрально-люминесцентным методом было установлено, что при окислении соединения **1** в водно-щелочных растворах образуется интермедиат 5,5,6-тригидрокси-6-метилпиримидин-2,4-дион **2** [3]. По данным ВЭЖХ и ЯМР, соединение **1** вза-

имодействует со щелочью в водной среде с образованием 4-гидрокси-6-метилпиримидин-2,5-диона **3** (схема 1) [4, 5].

5-Гидроксиурацил (изобарбитуровая кислота) в анаэробных условиях в щелочной среде термически стабилен даже при повышенных температурах, но подвергается окислительной деструкции при действии кислорода воздуха [6]. В присутствии кислорода расходование 5-гидроксиурацила зависит от концентрации щелочи. При действии атмосферного кислорода в присутствии щелочи образуются 3-оксо-2-гидроксипропановая кислота и мочевины [7]. Для некоторых производных 5-гидроксиурацила в атмосфере азота в 0.1 М. раство-



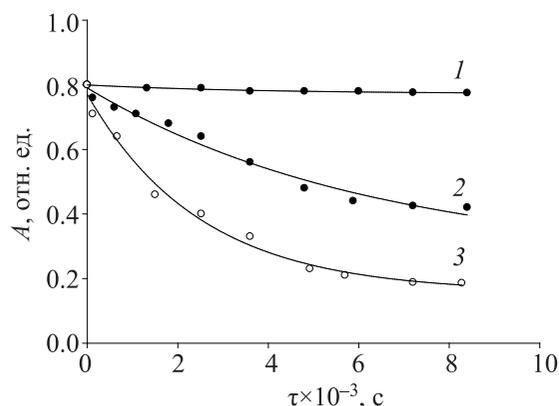


Рис. 1. Кинетические кривые расходования 5-гидрокси-6-метилурацила: 1 – аргон; 2 – воздух; 3 – кислород (λ_{\max} 278 нм, $[1]_0 = 1 \times 10^{-3}$ моль/л, $[\text{KOH}]_0 = 2 \times 10^{-3}$ моль/л, 40°C).

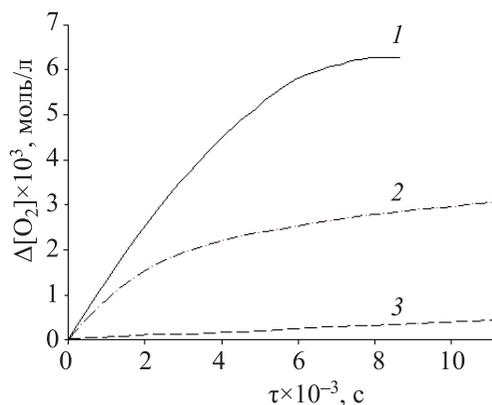


Рис. 2. Кинетические кривые поглощения кислорода. $[1]_0 = 1 \times 10^{-2}$ моль/л; $[\text{KOH}]_0 = 4 \times 10^{-2}$ (1), 2×10^{-2} (2), 1×10^{-2} моль/л (3), 45°C.

ре NaOH наблюдали трансформацию пиримидинового цикла в имидазолиновый [8].

При исследовании окисления соединения **1** в щелочном водном растворе методом УФ спектроскопии обнаружена линейная зависимость начальной скорости расходования исходного **1** при увеличении концентрации щелочи (r^2 0.993). Для определения роли кислорода при расходовании соединения **1** в водно-щелочной среде реакцию проводили в атмосфере аргона, кислорода и воздуха (рис. 1); при пропускании кислорода через реакционную массу (кривая 3) начальная скорость расходования соединения **1** увеличивается. Количество кислорода, израсходованного в реакции, определяли на универсальной манометрической установке. Типичные кинетические кривые поглощения кислорода при различной концентрации щелочи приведены на рис. 2. С увеличением concentra-

ции щелочи возрастает количество поглощенного кислорода (табл. 1). Из количества поглощенного кислорода следует, что с увеличением концентрации щелочи стехиометрия реакции приближается к 1. Начальная скорость расходования соединения **1** увеличивается с повышением температуры (табл. 2). Таким образом, начальная скорость расходования **1** в водном щелочном растворе увеличивается с возрастанием количества кислорода, щелочи и температуры.

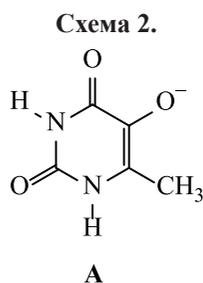
Согласно полученным ранее результатам, в щелочной среде на первой ступени диссоциации соединения **1** происходит отрыв протона от гидроксильной группы в положении 5 урацила с образованием аниона **A** (pK_{a1} 8.93 ± 0.02 , схема 2) [9, 10].

В аналогичных условиях методом ВЭЖХ изучено расходование метоксипроизводных: 5-метокси-1,3,6-триметилурацила **4**, 5-метокси-3,6-ди-

Таблица 1. Зависимость количества израсходованного кислорода при окислении 5-гидрокси-6-метилурацила от концентрации щелочи^a

$[\text{KOH}]_0$, моль/л	$\Delta[\text{O}_2] \times 10^3$, моль/л	$\Delta[1] \times 10^3$, моль/л	$\Delta[\text{O}_2]/\Delta[1]$	$w_{\theta}(\text{O}_2) \times 10^7$, моль/(л·с)	$k_{\text{eff}} \times 10^4$, с ⁻¹
0.01	0.41±0.06	0.96±0.08	0.42±0.08	0.36±0.03	0.036
0.02	3.00±0.10	5.60±0.10	0.54±0.08	9.80±0.10	0.98
0.04	6.30±0.10	8.00±0.06		13.40±0.50	1.34
0.08	5.30±0.10	8.00±0.06	0.78±0.12	12.80±0.50	1.28
0.10	7.20±0.10	8.00±0.05		11.70±0.80	1.17

^a 45°C, $[1]_0 = 1 \times 10^{-2}$ моль/л, $k_{\text{eff}} = w_{\theta}(\text{O}_2)/[1]_0$.



метилурацила **5**, 5-метокси-1,6-диметилурацила **6**, 5-метокси-6-метилурацила **7**, а также 5-гидрокси-3,6-диметилурацила **8** (схема 3), синтезированных по методикам [11, 12].

Как видно из кинетических кривых (рис. 3), в водной щелочной среде в присутствии эквимольного количества КОН расходуются соединения **1** (кривая б) и **8** (кривая 5), а концентрации 5-метоксипроизводных **4–7** не изменяются. Начальная скорость расходования соединения **8** значительно меньше начальной скорости расходования 5-гидрокси-6-метилурацил **1**. Следовательно, расходование соединения **1** обусловлено образованием анионной формы по гидроксильной группе.

Таким образом, в щелочном водном растворе 5-гидрокси-6-метилурацил нестабилен: его анионная форма реагирует с кислородом, при этом скорость реакции возрастает с увеличением концентрации щелочи и температуры.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В качестве исходного вещества использовали 5-гидрокси-6-метилурацил, синтезированный по методике [12], с чистотой более 95% (ВЭЖХ [13]). Гидроксид калия квалификации ХЧ (Реахим) использовали без дополнительной очистки. Для приготовления растворов и элюента применяли бидистиллированную воду и ацетонитрил квалификации ОСЧ (Криохром, Россия), которые фильтровали через мембранный фильтр ФМПА-0.45-47 (ВЛАДиСАРТ, Россия).

Реакцию соединения **1** в водно-щелочной среде проводили в двугорлом термостатируемом реакторе. К 7.5 мл раствора соединения **1** (4×10^{-3} моль/л) добавляли 0.75–7.5 мл раствора гидроксида калия (4×10^{-2} моль/л). Исходную концентрацию щелочи определяли кислотно-основным титрованием фиксаналом HCl (0.01–0.1 моль/л) с использованием индикатора – фенолфталеина. С целью устра-

Таблица 2. Температурная зависимость начальной скорости расходования 5-гидрокси-6-метилурацила^а

$T, ^\circ\text{C}$	$w_0 \times 10^7, \text{ моль}/(\text{л}\cdot\text{с})$	$k_{\text{eff}} \times 10^4, \text{ с}^{-1}$
40	0.84 ± 0.03	0.84
50	1.16 ± 0.07	1.16
60	1.38 ± 0.11	1.38
70	1.65 ± 0.10	1.65

^а $[1]_0 = 1 \times 10^{-3}$ моль/л, $[\text{KOH}]_0 = 2 \times 10^{-3}$ моль/л, $k_{\text{eff}} = w_0/[1]_0$.

нения влияния следовых количеств 3d-металлов добавляли 7.5 мл трилона Б (Уралхиминвест) (8×10^{-4} моль/л). Через определенные промежутки времени из реакционной смеси отбирали пробы и спектрофотометрически определяли концентрацию соединения **1** на максимуме длины волны полосы поглощения (λ 278 нм). Спектры поглощения снимали на спектрофотометре Shimadzu UV-1800 в области 200–340 нм в кварцевых кюветках толщиной 0.1 см, растворитель – бидистиллированная вода.

Аналогично проводили опыты в атмосфере аргона и кислорода, при этом предварительно пропуская аргон или кислород через растворы соединения **1** и щелочи в течение 15 мин. Опыты проводили в интервале температур 40–70°C при атмосферном давлении. Температуру поддерживали постоянной с помощью термостата LOIP LT-205 (Россия).

За расходованием соединений **1, 4–8** в водной щелочной среде следили методом ВЭЖХ на хро-

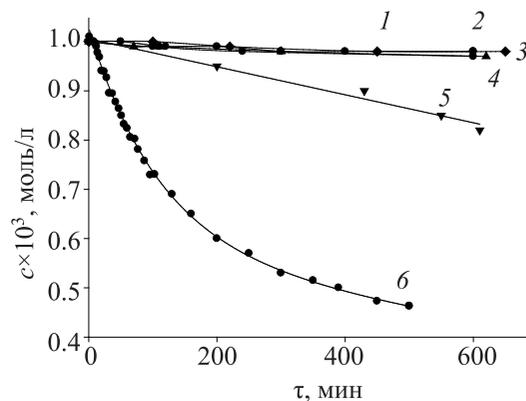
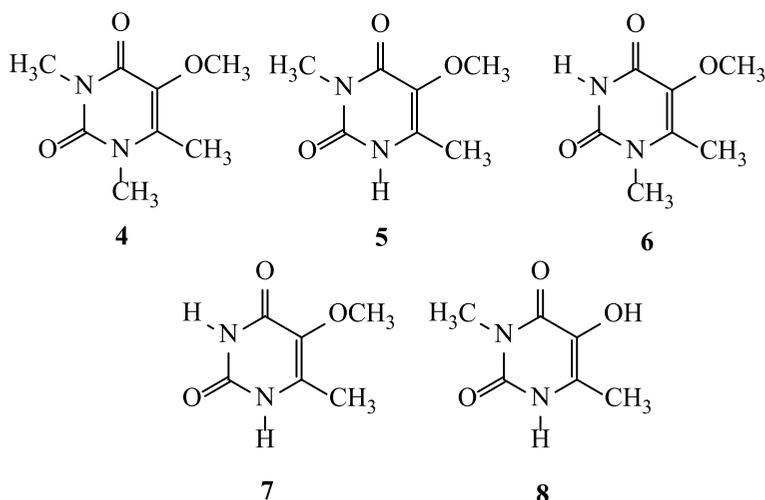


Рис. 3. Кинетические кривые расходования соединений **1, 4–8** ($[1, 4-8]_0 = 1 \times 10^{-3}$ моль/л, $[\text{KOH}]_0 = 1 \times 10^{-3}$ моль/л, 50°C): 1 – 4; 2 – 5; 3 – 6; 4 – 7; 5 – 8; 6 – 1.

Схема 3.



матографе Waters Breeze (США) со спектрофотометрическим детектором при λ 215 нм. Использовали колонку Zorbax RX C18 250×4.6 мм, 5 мкм (Agilent, США), подвижная фаза – элюент $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$, 3:97 (об%), скорость потока – 1 мл/мин. Реакции проводили при 50°C. К 7.5 мл раствора соединения **1**, **4–8** (4×10^{-3} моль/л) добавляли 7.5 мл раствора гидроксида калия (4×10^{-3} моль/л) и 15 мл бидистиллированной воды. Концентрацию соединений **1**, **4–8** определяли по градуировочным графикам. Например, для построения градуировочного графика навески 12.5, 5 и 3.6 мг соединения **1** переносили в мерные колбы на 25 мл. Добавляли 15 мл элюента ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$, 3:97, об%) и растворяли при перемешивании. Доводили объем растворителем до метки. Для полученных растворов с концентрациями 3.5×10^{-3} , 1.4×10^{-3} и 1.0×10^{-3} моль/л записывали хроматограммы. По средним значениям площадей пиков соединения **1** для каждой концентрации строили градуировочный график.

Определение количества поглощенного кислорода при окислении соединения **1** в щелочном водном растворе проводили на универсальной манометрической дифференциальной установке [14, 15], коэффициент Генри 0.0256 [16]. Изменение давления регистрировали в автоматическом режиме. К 3.3 мл термостатированного раствора соединения **1** (1.2×10^{-2} моль/л) в воде добавляли 0.065–0.6 мл раствора гидроксида калия (0.6 моль/л) и 0.1 мл трилона Б (0.1 моль/л). Об-

щий объем раствора 4 мл. Кинетику скорости поглощения кислорода рассчитывали дифференцированием сглаженной усреднением кинетической кривой, после повторного сглаживания находили скорость на начальный момент времени.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственных заданий Министерства науки и высшего образования (№ АААА-А20-120012090029-0 и АААА-А20-120012090025-2) с использованием оборудования Центров коллективного пользования «Химия» и «Агидель» Уфимского федерального исследовательского центра РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мышкин В.А., Бакиров А.Б. Оксиметилурацил (Очерки экспериментальной фармакологии). Уфа: ДАР, 2001. 218 с.
2. Гимадиева А.Р., Чернышенко Ю.Н., Абдрахманов И.Б., Мустафин А.Г. Синтез, модификации и биологическая активность урацилов. Уфа: Гилем, 2013. 176 с.
3. Петрова С.Ф., Остахов С.С., Иванов С.П., Нугуманов Т.Р., Муринов Ю.И., Хурсан С.Л. // Химия высоких энергий. 2018. Т. 52. Вып. 6. С. 468; Petrova S.F., Ostakhov S.S., Ivanov S.P., Nugumanov T.R., Muri-nov Y.I., Khursan S.L. // High Energy Chem. 2018. Vol. 52. N 6. P. 480. doi 10.1134/ S0023119318060116

4. Иванов С.П., Конкина И.Г., Байкова И.П., Спирихин Л.В., Муринов Ю.И. // ХГС. 2002. № 11. С. 1609; Ivanov S.P., Konkina I.G., Baikova I.P., Spirikhin L.V., Murinov Yu.I. // Chem. Heterocycl. Compd. 2002. N 11. P. 1424. doi 10.1002/chin.200327138.
5. Петрова С.Ф., Нугуманов Т.Р., Лобов А.Н., Иванов С.П., Муринов Ю.И. // Вестн. Баш. унив. 2016. Т. 21. Вып. 3. С. 626.
6. Garreth E., Nestleran H.J., Somodi A. // J. Org. Chem. 1968. Vol. 33. N 9. P. 3460. doi 10.1021/jo01273a022
7. Legay R., Massou S., Azéma J., Martino R., Malet-Martino M. // J. Pharm. Biomed. Anal. 2014. Vol. 98. P. 446. doi 10.1016/j.jpba.2014.06.015
8. Otter B.A., Falco E.A., Fox J.J. // J. Org. Chem. 1969. Vol. 34. N 9. P. 2636. doi 10.1021/jo01261a032
9. Петрова С.Ф., Нугуманов Т.Р., Хазимуллина Ю.З., Гимадиева А.Р., Иванов С.П. // ЖОХ. 2020. Т. 90. Вып. 5. С. 690; Petrova S.F., Nugumanov T.R., Khazimullina Yu.Z., Gimadieva A.R., Ivanov S.P. // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 5. P. 690. doi10.1134/S1070363220050059
10. Петрова С.Ф., Нугуманов Т.Р., Спирихин Л.В., Муринов Ю.И., Иванов С.П. // ЖОХ. 2018. Т. 88. Вып. 6. С. 895; Petrova S.F., Nugumanov T.R., Spirikhin L.V., Murinov Y.I., Ivanov S.P. // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. N 6. P. 1076. doi 10.1134/S107036321806004X
11. Кривоногов В.П., Толстиков Г.А., Муринов Ю.И., Зарудий Ф.А., Лазарева Д.Н., Исмагилова А.Ф., Волкова С.С., Сахаутдинова Г.М., Спирихин Л.В., Абдрахманов И.Б., Кривоногова И.И. // Хим.-фарм. ж. 1993. Т. 27. № 2. С. 38; Krivonogov V.P., Tolstikov G.A., Murinov Yu.I., Zarudii F.S., Lazareva D.N., Ismagilova A.F., Volkova S.S., Sakhautdinova G.M., Spirikhin L.V., Abdrakhmanov I.B., Krivonogova I.I. // Pharm. Chem. J. 1993. Vol. 27. N 2. P. 112. doi 10.1007/BF00781072
12. Петрова С.Ф., Нугуманов Т.Р., Лобов А.Н., Спирихин Л.В., Муринов Ю.И., Иванов С.П. // ЖОХ. 2018. Т. 88. Вып. 1. С. 143; Petrova S.F., Nugumanov T.R., Lobov A.N., Spirikhin L.V., Murinov Y.I., Ivanov S.P. // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. N 1. P. 143. doi 10.1134/S1070363218010231
13. Иванов С.П., Нугуманов Т.Р., Муринов Ю.И. // Баш. хим. ж. 2007. Т. 14. Вып. 1. С. 42.
14. Эмануэль Н.М., Денисов Е.Т., Майзус З.К. Цепные реакции окисления углеводов в жидкой фазе. М.: Наука, 1965. 369 с.
15. Эмануэль Н.М., Галл Д. Окисление этилбензола. М.: Наука, 1984. 376 с.
16. Коган В.Б., Фридман В.М., Кафаров В.В. Справочник по растворимости. М.: АН СССР, 1961. Т. 1. Кн. 1. 970 с.

Oxidation of 5-Hydroxy-6-methyluracil in Alkaline Aqueous Solutions

S. F. Petrova*, T. R. Nugumanov, A. V. Antipin, N. N. Kabal'nova,
Yu. I. Murinov, and S. P. Ivanov

Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054 Russia
*e-mail: petrova_sf89@anrb.ru

Received December 18, 2020; revised December 18, 2020; accepted December 30, 2020

5-Hydroxy-6-methyluracil was found to be oxidized by molecular oxygen in an alkaline aqueous solution. The effect of temperature, concentration of alkali and oxygen on the reaction rate was revealed by UV spectroscopy and differential manometry. The reaction stoichiometry with respect to oxygen approaches 1 with an increase in the alkali concentration. Using methylated model compounds, it was shown that the consumption of 5-hydroxy-6-methyluracil in an aqueous alkaline medium is associated with the formation of the anionic form at the hydroxyl group.

Keywords: 5-hydroxy-6-methyluracil, oxidation, molecular oxygen, alkaline aqueous solution