

КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА 6-МЕТИЛУРАЦИЛ-5-КАРБОНИТРИЛА И ЕГО N-МЕТИЛПРОИЗВОДНЫХ

© 2022 г. А. А. Ахияров, А. Н. Лобов, И. Б. Черникова, С. П. Иванов*

Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук,
пр. Октября 71, Уфа, 450054 Россия

*e-mail: ivanov_sp@anrb.ru

Поступило в Редакцию 18 октября 2021 г.

После доработки 17 ноября 2021 г.

Принято к печати 18 ноября 2021 г.

Спектрофотометрическим методом определены константы кислотно-основного равновесия 6-метилурацил-5-карбонитрила в воде. Впервые получены 1,6-диметилурацил-5-карбонитрил и 3,6-диметилурацил-5-карбонитрил, их строение доказано методами спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{15}N . На основе полученных значений pK_a всех трех соединений определена последовательность диссоциации в молекуле 6-метилурацил-5-карбонитрила в щелочных водных растворах.

Ключевые слова: производные урацила, кислотно-основное равновесие, 6-метилурацил-5-карбонитрил, алкилирование

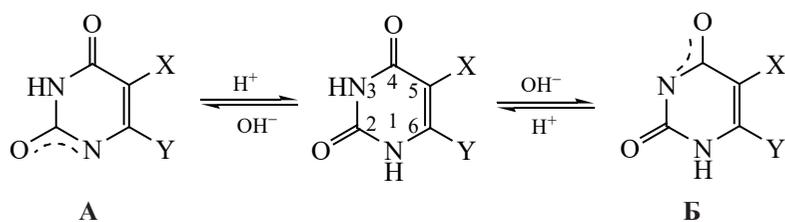
DOI: 10.31857/S0044460X22020032

6-Метилурацил – широко известное и применяемое лекарственное средство [1]. Его химическая модификация по положениям C^5 или C^6 гетероциклического кольца может привести к улучшению известных и появлению новых биологических свойств. Так, например, соединения с амино- или гидроксигруппой в положении C^5 6-метилурацила относятся к перспективным антиоксидантам [2–5]. Нитрильная группа [6] может быть использована

для картирования белков в качестве вибрационного зонда биомолекулы. Изучение производных 5-цианурацила [7, 8] показало, что нитрильная группа в пиримидиновом кольце может использоваться как вибрационный зонд в ИК спектроскопии при исследовании олигомеров ДНК.

Урацил и его C^5 и/или C^6 замещенные относятся к слабым двухосновным кислотам [9]. При их взаимодействии с основаниями в водных рас-

Схема 1.



X = Y = H – урацил; X = CH₃, Y = H – тимин; X = H, Y = CH₃ – 6-метилурацил; X = Br, Y = H – 5-бромуррацил; X = NO₂, Y = H – 5-нитроурацил; X = NO₂, Y = CH₃ – 6-метил-5-нитроурацил; X = OCH₃, Y = CH₃ – 5-метокси-6-метилурацил; X = H, Y = NH₂ – 6-аминоурацил; X = NH₂, Y = NH₂ – 5,6-диаминоурацил.

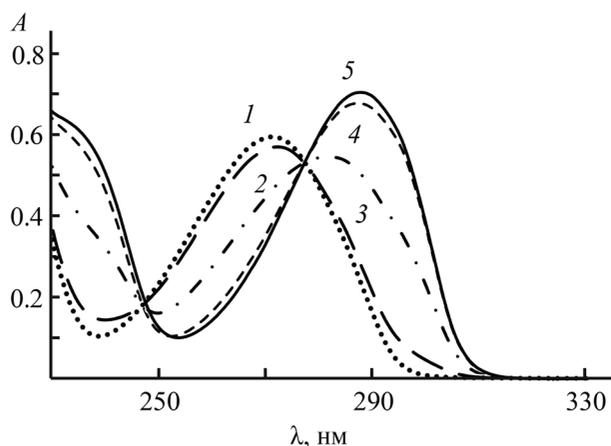


Рис. 1. УФ спектры водных растворов 6-метилурацил-5-карбонитрила 1 при pH 2.8 (1), 5.9 (2), 7.0 (3), 7.9 (4), 11.0 (5).

творях протон отрывается от атома N¹ или N³ (схема 1) с образованием анионов А или Б соответственно. Место депротонирования по первой ступени зависит от природы заместителей при атомах углерода C⁵ и C⁶ пиримидинового кольца [10–12].

Квантово-химическими методами изучено влияние природы заместителей в положениях C⁵ и C⁶ пиримидинового кольца на кислотно-основные свойства производных урацила в воде [12]. В щелочных водных растворах для большинства рассмотренных производных урацила вероятность образования аниона А больше, чем аниона Б. Ранее нами были исследованы кислотно-основные

свойства 5-фтор-, 5-хлор- и 5-бромурацилов [13] в разных растворителях. Методом ЯМР было показано, что в водно-щелочном растворе 5-фторурацила образуются преимущественно анионы Б, а из 5-хлор- и 5-бромурацилов – анионы А, однако в диметилсульфоксиде при взаимодействии всех 5-галогенопроизводных урацила с эквимолярным количеством КОН образуется анионная форма А.

Поскольку существует вероятность параллельного образования обеих анионных форм производных урацила, для понимания механизма диссоциации необходимо исключить одновременный отрыв протона от атомов N¹ и N³. Константы диссоциации по первой и второй ступени можно определить исходя из значений pK_a модельных соединений – производных урацила, в которых атом водорода при N¹ или N³ пиримидинового кольца замещен метильной группой.

В ряде работ были экспериментально определены константы диссоциации урацила, модельных соединений, метилированных по атомам N¹ и N³ пиримидинового кольца урацила, и его некоторых C⁵- и/или C⁶-замещенных (табл. 1). Как видно из табл. 1, у большинства соединений разница в значениях pK_a N¹- и N³-метилпроизводных менее 0.5 ед. Исходя из этого можно предположить, что в щелочных водных растворах этих производных урацила одновременно могут образоваться анионы А и Б.

Из 5-нитроурацила, 6-аминоурацила и 6-метил-5-нитроурацила преимущественно образует-

Таблица 1. Значения pK_a урацила и его производных в водных растворах (20–25°C)

Соединение	Метод ^a	pK _a		ΔpK _a	Ссылка
		N ¹ CH ₃	N ³ CH ₃		
Урацил	СТ	9.72	9.85	0.13	[9]
Тимин (5-метилурацил)	СТ	10.09	10.52	0.43	[14]
5-Нитроурацил	СТ	7.34	5.65	1.69	[15]
5-Бромурацил	СТ	8.30	8.30	0	[16]
6-Метилурацил	КТ	10.06	10.13	0.07	[17]
6-Аминоурацил	СТ	11.00	8.63	2.37	[18]
5-Метокси-6-метилурацил	ПТ	9.38	9.62	0.24	[19]
5-Нитро-6-метилурацил	СТ	7.40	6.78	0.62	[15]
5,6-Диаминоурацил	ПТ	9.50	8.75	0.75	[20]

^a Методы определения: СТ – спектрофотометрическое титрование; КТ – кондуктометрическое титрование; ПТ – потенциометрическое титрование.

Таблица 2. Химические сдвиги 6-метилурацил-5-карбонитрила **1** в нейтральном и щелочном водном растворе в сравнении с химическими сдвигами соли **2** из первой фракции

№ атома	Химический сдвиг, м. д.		
	1	1-NaOH	2
C ²	149.81	157.86	156.76
C ⁴	161.83	166.78	164.26
C ⁵	86.48	84.20	80.87
C ⁶	163.83	173.04	171.24
C ⁷	114.90	117.28	118.88
C ⁸	18.45	20.87	22.43
N ¹	148.55	197.20	215.06

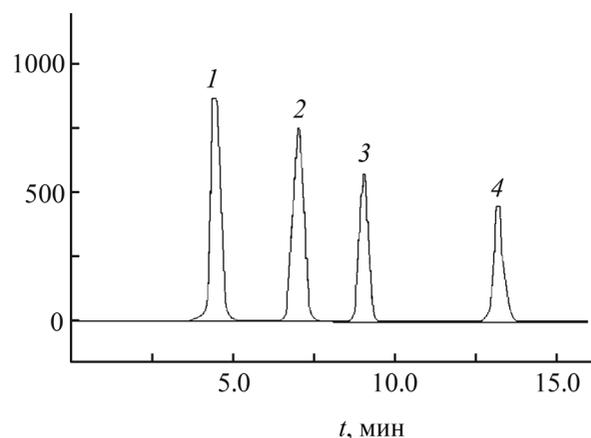


Рис. 2. Хроматограмма реакционной смеси после метилирования 6-метилурацил-5-карбонитрила **1** диметилсульфатом; пик **2** – исходное соединение **1**, **1** – его натриевая соль **2**, **3**, **4** – метилпроизводные **3**, **4**.

ся анион **A**, следовательно, введение различных функциональных групп в положения 5 и 6 пиримидинового кольца может существенно влиять на последовательность диссоциации производных урацила. Механизм диссоциации до конца не исследован, в связи с чем актуально изучение кислотно-основных свойств производных урацила.

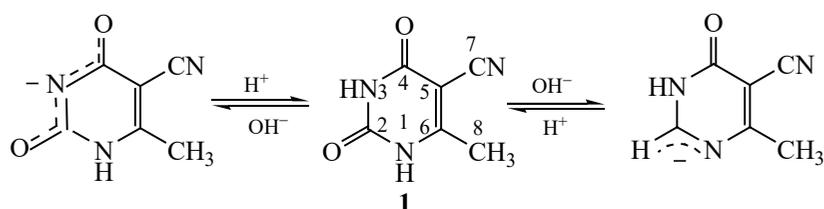
Для исследования кислотно-основных свойств 6-метилурацил-5-карбонитрила **1** были записаны спектры поглощения его водных растворов при различных значениях pH (рис. 1). При возрастании pH наблюдается увеличение интенсивности полосы поглощения при 271 нм с bathochromным смещением на 16 нм. Это обусловлено, вероятно, образованием анионных форм соединения **1** или его таутомерной перегруппировкой в водных растворах с pH > 7.

С целью изучения структурных изменений соединения **1** в щелочных водных растворах были

записаны спектры ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁵N исходного соединения и образца **1-NaOH** в водном растворе. При добавлении к водному раствору соединения **1** гидроксида натрия в мольном соотношении 1:1 происходит существенное смещение в слабое поле сигналов атомов C², C⁴ и C⁶, а также N¹ (табл. 2). Такие изменения в спектрах ЯМР свидетельствуют, видимо, об образовании анионных форм с отрывом протонов от атомов N¹ и N³ пиримидинового кольца (схема 2).

Для изучения механизма депротонирования соединения **1** в водных растворах были синтезированы его N¹- и N³-метилпроизводные. Ход реакции контролировали методом ВЭЖХ. На рис. 2 приведена хроматограмма продуктов реакции метилирования. Как видно из рис. 2, образуются три новых соединения, при этом в реакционной смеси присутствует неизрасходованное исходное соединение.

Схема 2.



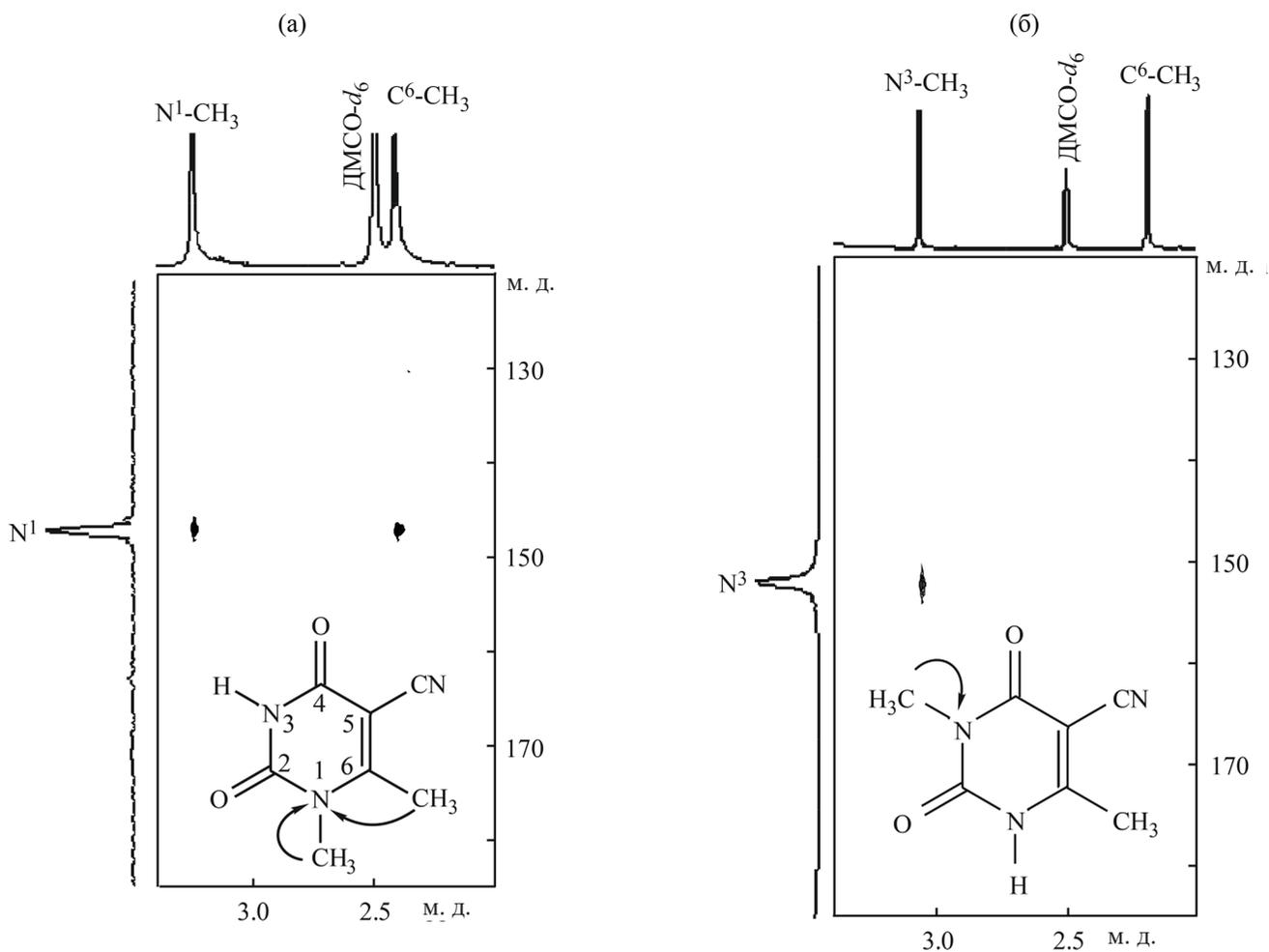


Рис. 3. Корреляционные спектры ЯМР $\{^1\text{H}, ^{15}\text{N}\}$ НМВС соединений из 3-й (а) и 4-й (б) фракций.

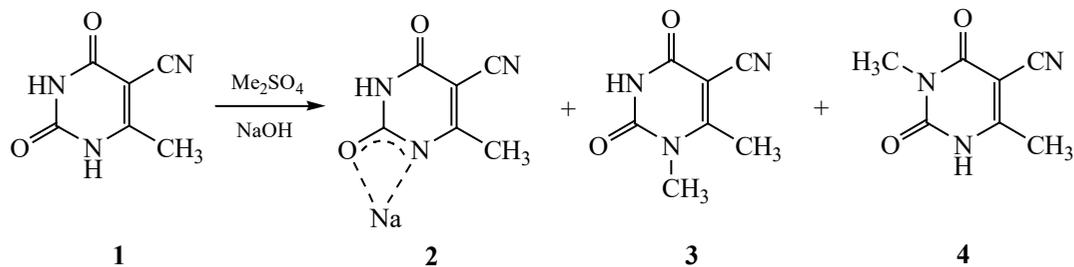
Синтезированные вещества фракционировали методом полупрепаративной ВЭЖХ. Номера фракций соответствуют пикам на хроматограмме (рис. 2). При идентификации соединений методом ЯМР спектроскопии установлено, что химические сдвиги атомов углерода в спектре ЯМР ^{13}C соединения из 1-й фракции близки по значениям с химическими сдвигами смеси соединения **1** с NaOH в соотношении 1:1 (табл. 2). По сравнению с нейтральной формой соединения **1** (фракция 2) в обоих спектрах наибольшие изменения происходят у сигналов атомов C², C⁶ и N¹, сигнал атома C⁴ изменяется в меньшей степени. Эти результаты свидетельствуют об образовании натриевой соли 6-метилурацил-5-карбонитрила **2** (фракция 1) с преимущественным отрывом протона от атома N¹

и в незначительной степени – с отрывом протона от атома N³ (табл. 2).

Данные спектров $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ НМВС 3-й фракции, в которых сигнал протонов метильной группы при 3.25 м. д. коррелирует с сигналами углеродных атомов C² (152.53 м. д.) и C⁶ (167.63 м. д.), свидетельствуют об образовании 1,6-диметурацил-5-карбонитрила **3**. Это подтверждается корреляциями в спектре $\{^1\text{H}, ^{15}\text{N}\}$ НМВС сигналов протонов обеих метильных групп (2.45 и 3.25 м. д.) с сигналом атома N¹ (147.06 м. д.) (рис. 3а).

Анализ 4-й фракции методом спектроскопии ЯМР показал в спектрах $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ НМВС взаимодействие между протонами метильной группы (3.05 м. д.) при атоме N³ и атомами углерода C² (154.05) и C⁴ (162.28 м. д.), а также протонов

Схема 3.



метильной группы при атоме C^6 (2.26 м. д.) с нитрильной группой (117.42 м. д.) и атомом C^5 (82.74 м. д.). В спектре ЯМР $\{^1\text{H}, ^{15}\text{N}\}$ НМВС наблюдается корреляция между протонами метильной группы (3.05 м. д.) и атомом N^3 (151.92 м. д.) (рис. 3б). Следовательно, в 4-й фракции находится 3,6-диметилурацил-5-карбонитрил **4**.

Образования соединения с метильными группами при атомах N^1 и N^3 не наблюдалось. Реакция алкилирования соединения **1** диметилсульфатом в щелочном водном растворе приведена на схеме 3.

Для изучения последовательности диссоциации соединения **1** необходимо определить $\text{p}K_a$ его N-метилпроизводных. На рис. 4 представлены наиболее характерные для выделенных продуктов алкилирования УФ спектры в кислой, нейтральной и щелочной средах (растворитель – вода).

Максимум полосы поглощения в спектрах соединений **1** и **4** находится при 271 нм, при увеличении значений pH происходит смещение максимума на 16 и 17 нм соответственно (рис. 4а, в). В спектре водного раствора соединения **3** (рис. 4б), λ_{max} 279 нм, с увеличением pH интенсивность полосы поглощения уменьшается. Так как отрыв протона в соединении **4** возможен только от атома

N^1 , сходство УФ спектров соединений **1** и **4** при увеличении pH их водных растворов подтверждает образование анионной формы соединения **1** с отрывом протона от атома азота N^1 .

Методом спектрофотометрического титрования определены $\text{p}K_a$ соединения **1** и его моно-N-метилзамещенных (табл. 3) в водных растворах. Поскольку константы диссоциации соединения **1** определены впервые, сравнить их с литературными данными не представляется возможным, однако у близкого соединения – 2'-дезоксисуридин-5-карбонитрила – $\text{p}K_a$ 6.47 [21], что немного меньше полученного нами значения $\text{p}K_a$ для соединения **1**.

Исходя из полученных значений $\text{p}K_a$ (табл. 3) можно предположить порядок диссоциации соединения **1**: отрыв протона по первой ступени происходит от атома N^1 , по второй – от атома N^3 , $\text{p}K_a$ 7.23 и 7.87 соответственно.

Полученные константы диссоциации соединения **1** и его метилпроизводных можно использовать при определении соотношения анионных форм соединения **1** по системе уравнений (1) [22].

$$\begin{cases} \text{p}K_a(\mathbf{3})x_1 + \text{p}K_a(\mathbf{4})x_2 = \text{p}K_a(\mathbf{1}) \\ x_1 + x_2 = 1 \end{cases} \quad (1)$$

Здесь $\text{p}K_a(\mathbf{3})$, $\text{p}K_a(\mathbf{4})$ – константы диссоциации соединений **3** и **4** – метилированных форм соединения **1**; $\text{p}K_a(\mathbf{1})$ – константа диссоциации 6-метилурацил-5-карбонитрила; x_1 и x_2 – мольные доли анионных форм, образующиеся при диссоциации метилпроизводных. Рассчитанные доли анионных форм, образующиеся при отрыве протона от атомов N^1 и N^3 , составляют 0.64 и 0.36 соответственно.

Таблица 3. Значения $\text{p}K_a$ соединений **1**, **3**, **4**, найденные спектрофотометрическим методом в воде при 25°C

Соединение	$\text{p}K_a$	$\lambda_{\text{max}}^{\text{HA}} \rightarrow \lambda_{\text{max}}^{\text{A}^-}$
1	7.00±0.02	271 → 287
3	7.87±0.04	279 → 279
4	7.23±0.06	271 → 288

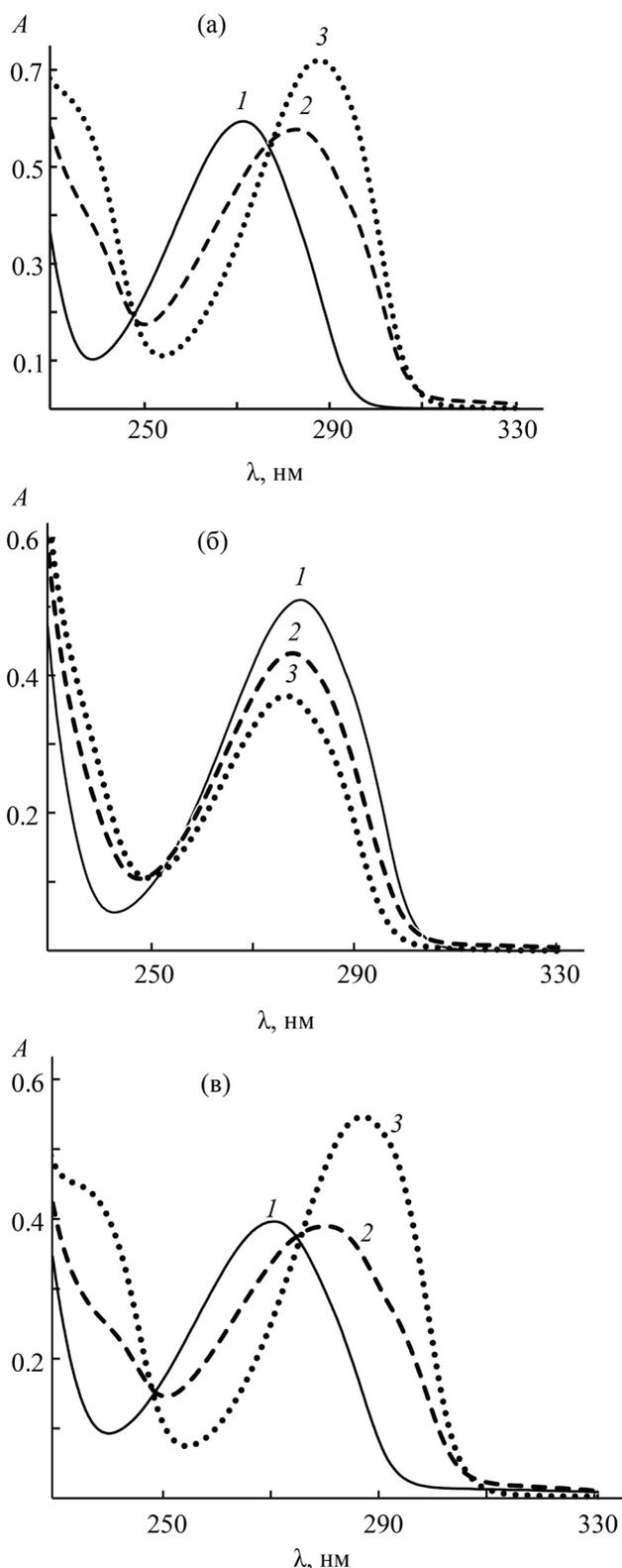


Рис. 4. УФ спектры водных растворов соединений: (а) 1, 1 – рН 3.1, 2 – рН 7.0, 3 – рН 11.1; (б) 3, 1 – рН 3.0, 2 – рН 7.9, 3 – рН 11.0; (в) 4, 1 – рН 3.1, 2 – рН 7.1, 3 – рН 11.2.

Таким образом, при исследовании кислотно-основного равновесия 6-метилурацил-5-карбонитрила в водно-щелочных растворах методами УФ и ЯМР спектроскопии с использованием синтезированных N-метилзамещенных производных было установлено, что по первой ступени происходит отрыв протона от атома азота N¹, по второй ступени – от атома азота N³. При этом соотношение анионных форм составляет 2:1.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали реактивы: NaOH (Ч, 1310-58-3, Реахим), фиксажный 0.1 М. раствор HCl, KH₂PO₄ квалификации ХЧ (7778-77-0, ОАО «Реатэкс») и Na₂B₄O₇ (ХЧ, 12045-88-4, ОАО «Реатэкс»). 6-Метилурацил-5-карбонитрил 1 синтезирован по методике [23, 24] с чистотой более 95% (ВЭЖХ).

Алкилирование соединения 1 диметилсульфатом проводили в водно-щелочных растворах по методике [25]. За ходом реакции следили методом ВЭЖХ. После прекращения реакции продукты алкилирования фракционировали методом препаративной ВЭЖХ на хроматографе Стайер (Аквилон, Россия) с использованием колонки Pursuit C18 250×10.0 мм, 10 мкм. Элюент – CH₃CN–H₂O, 10:90 (об.), скорость потока – 3 мл/мин. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записывали на импульсном спектрометре Bruker Avance III, рабочие частоты: 500.13 (¹H), 125.47 (¹³C) и 50.67 МГц (¹⁵N) с использованием 5 мм датчика с Z-градиентом РАВВО при постоянной температуре (298 К) образца в ДМСО-*d*₆. Химические сдвиги приведены относительно сигналов растворителя. Химические сдвиги ЯМР ¹⁵N приведены относительно сигнала внешнего стандарта – жидкого аммиака. Спектры поглощения в водных растворах при различных рН записаны на спектрофотометре Shimadzu UV-1800 в диапазоне 230–330 нм, кварцевые кюветы с толщиной поглощающего слоя 1 см.

Значения рK_a определяли спектрофотометрическим методом [26] по формуле (2).

$$pK_a = pH + \lg \frac{A^{A^-} - A}{A - A^{HA}} \quad (2)$$

Здесь A – оптическая плотность смеси нейтральной молекулы и аниона; A^{A^-} – оптическая плотность анионной формы молекулы; A^{HA} – оптическая плотность нейтральной формы молекулы.

Для определения констант диссоциации использовали буферные растворы, приготовленные смешиванием 0.1 М. раствора KH_2PO_4 и 0.05 М. раствора $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$. Значения pH регистрировали на pH-метре pH-150МИ с использованием комбинированного стеклянного электрода ЭСК-10307. Настройку электрода проводили методом двухточечной калибровки с использованием фиксальных стандартных буферных растворов, pH 6.86 и 9.18 (ЗАО НПП «Уралхиминвест»), растворитель – бидистиллят.

Натриевая соль 6-метилурацил-5-карбонитрила (2). Выход 0.011 г (11%). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.26 с (3H, C^6CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 22.43 (C^6CH_3), 80.87 (C^5), 118.88 (C^7), 156.76 (C^2), 164.26 (C^4) 171.24 (C^6). Спектр ЯМР ^{15}N (ДМСО- d_6): δ_{N} 215.06 м. д. (N^1).

1,6-Диметилурацил-5-карбонитрил (3). Выход 0.005 г (5%). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.45 с (3H, C^6CH_3), 3.25 с (3H, N^1CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 21.10 (C^6CH_3), 33.52 (N^1CH_3), 89.60 (C^5), 117.05 (C^7), 153.53 (C^2), 164.69 (C^4) 167.63 (C^6). Спектр ЯМР ^{15}N (ДМСО- d_6): δ_{N} 147.06 м. д. (N^1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 163.9 (100) [M] $^-$.

3,6-Диметилурацил-5-карбонитрил (4). Выход 0.010 г (10%). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.26 с (3H, C^6CH_3), 3.05 с (3H, N^3CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 20.81 (C^6CH_3), 26.82 (N^3CH_3), 82.74 (C^5), 117.42 (C^7), 154.05 (C^2), 162.28 (C^4) 166.28 (C^6). Спектр ЯМР ^{15}N (ДМСО- d_6): δ_{N} 151.92 м. д. (N^3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 163.9 (100) [M] $^-$.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ахияров Айдар Айратович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5852-8447>

Лобов Александр Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9223-508X>

Черникова Инна Борисовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1773-855X>

Иванов Сергей Петрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1918-7210>

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственных заданий Министерства науки и высшего образования (№ АААА-А20-120012090029-0 и АААА-А20-120012090026-9) 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., Мышкин В.А., Мустафин А.Г., Чернышенко Ю.Н., Фаттахов А.Х., Абдрахманов И.Б., Толстиков Г.А. // Докл. АН. 2013. Т. 448. № 4. С. 484. doi 10.7868/S0869565213040294; Gimadieva A.R., Mustafin A.G., Chernyschenko Y.N., Fattakhov A.K., Abdrakhmanov I.B., Myshkin V.A., Tolstikov G.A. // Doklady Biol. Sci. 2013. Vol. 448. N 1. P. 7. doi 10.1134/S0012496613010110
3. Кабальнова Н.Н., Грабовский С.А., Нугуманов Т.Р., Иванов С.П., Муринов Ю.И. // Изв. АН. Сер. хим. 2008. № 11. С. 2223; Kabalnova N.N., Grabovskiy S.A., Nugumanov T.R., Ivanov S.P., Murinov Y.I. // Russ. Chem. Bull. 2008. Vol. 57. N 11. P. 2265. doi 10.1007/s11172-008-0318-y
4. Якупова Л.Р., Насибуллина Р.А., Гимадиева А.Р., Сафиуллин Р.Л. // Кинетика и катализ. 2019. Т. 60. № 6. С. 763; Yakupova L.R., Nasibullina R.A., Gimadieva A.R., Safullin R.L. // Kinet. Catal. 2019. Vol. 60. N 6. P. 783. doi 10.1134/S0453881119060169
5. Гимадиева А.Р., Чернышенко Ю.Н., Абрахманов И.Б., Мустафин А.Г. Синтез, модификации и биологическая активность урацилов, Уфа: Гилем, 2013. 176 с.
6. Snydam I.T., Boxer S.G. // Biochem. 2003. N 42. P. 12050. doi 10.1021/bi0352926
7. Watson M.D., Gai X.S., Gillies A.T., Brewer S.H., Fenlon E.E. // J. Phys. Chem. (B). 2008. Vol. 112. N 42. P. 13188. doi 10.1021/jp8067238

8. Schmitz A.J., Hogle D.G., Gai, X.S., Fenlon E.E., Brewer S.H., Tucker M.J. // *Phys. Chem. (B)*. 2016. Vol. 120. N 35. P. 9387. doi 10.1021/acs.jpcc.6b07212
9. Jonas J., Gut J. // *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1962. Vol. 27. N 3. P. 716. doi 10.1135/cccc19620716
10. Ilyina M.G., Khamitov E.M., Ivanov S.P., Mustafin A.G., Khursan S.L. // *J. Phys. Chem. (A)*. 2018. Vol. 122. N 1. P. 341. doi 10.1021/acs.jpca.7b09330
11. Pfeiderer W., Deiss H. // *Isr. J. Chem.* 1968. N 6. P. 603. doi 10.1002/ijch.196800078
12. Ilyina M.G., Khamitov E.M., Mustafin A.G., Khursan S.L. // *J. Mol. Graph. Model.* 2018. Vol. 79. P. 65. doi 10.1016/j.jmgm.2017.11.007
13. Abdrakhimova G.S., Ovchinnikov M.Yu., Lobov A.N., Spirikhin L.V., Khursan S.L., Ivanov S.P. // *J. Mol. Struct.* 2018. Vol. 1158. P. 51. doi 10.1016/j.molstruc.2018.01.013
14. Wittenburg E. // *Chem. Ber.* 1966. Bd 99. S. 2391. doi 10.1002/cber.19660990737
15. Blank H.U., Fox J.J. // *J. Heterocycl. Chem.* 1970. Vol. 7. N 3. P. 735. doi 10.1002/jhet.5570070351
16. Berens K., Shugar D. // *Acta biochim. Pol.* 1963. Vol. 10. N 1. P. 25.
17. Wood J.K. // *J. Chem. Soc. Trans.* 1906. Vol. 89. P. 1831.
18. Станкевич Э.И., Попелис Ю.Ю., Гринштейн Э.Э., Озола А.Я., Дубур Г.Я. // *ХГС*. 1970. Т. 6 № 1. С. 122; Stankevich E.I., Popelis Yu.Yu., Grinshtein E.E., Ozola A.Ya., Dubur G.Y. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 1970. Vol. 6. N 1. P. 116. doi 10.1007/BF00475441
19. 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
20. Pfeiderer W. // *Lieb. Ann. Chem.* 1971. Bd 747. S. 111. doi 10.1002/jlac.19717470113
21. Ishikawa R., Kojima C., Ono A., Kainosho M. // *Magn. Res. Chem.* 2001. Vol. 39. P. 159. doi 10.1002/mrc.941
22. Петрова С.Ф., Нугуманов Т.Р., Хазимуллина Ю.З., Гимадиева А.Р., Иванов С.П. // *ЖОХ*. 2020. Т. 90. Вып. 5. С. 690. doi 10.31857/S0044460X20050054; Petrova S.F., Nugumanov T.R., Khazimullina Y.Z., Gimadieva A.R., Ivanov S.P. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2020. Vol. 90. N 5. P. 794. doi 10.1134/S1070363220050059
23. Wiley R.H., Yamamoto Yu. // *J. Org. Chem.* 1960. Vol. 25. N 11. P. 1906. doi 10.1021/jo01081a020
24. Черникова И.Б., Сагадатова И.З., Юнусов М.С., Талипов Р.Ф. // *ЖОрХ*. 2019. Т. 55. Вып. 3. С. 380; Chernikova I.B., Sagadatova I.Z., Yunusov M.S., Talipov R.F. // *Russ. J. Org. Chem.* 2019. Vol. 55 N 3. P. 325. doi 10.1134/S1070428019030084
25. Кривоногов В.П., Толстиков Г.А., Муринов Ю.И., Зарудий Ф.С., Лазарева Д.Н., Исмагилова А.Ф., Волкова С.С., Сахаутдинова Г.М., Спирихин Л.В., Абдрахманов И.Б., Хисамутдинов Р.А., 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
26. Albert A., Serjeant E.P. *Ionization constants of acids and bases*. London: Wiley, 1962. P. 179.

Acid-Basic Properties of 6-Methyluracil-5-carbonitrile and Its *N*-Methyl Derivatives

A. A. Akhiyarov, A. N. Lobov, I. B. Chernikova, and S. P. Ivanov*

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

Received October 18, 2021; revised November 17, 2021; accepted November 18, 2021

The constants of acid-base equilibrium of 6-methyluracil-5-carbonitrile in water were determined spectrophotometrically. For the first time, 1,6-dimethyluracil-5-carbonitrile and 3,6-dimethyluracil-5-carbonitrile were obtained, their structures were proved by ^1H , ^{13}C and ^{15}N NMR spectroscopy. Based on the $\text{p}K_{\text{a}}$ values obtained for all three compounds, the sequence of dissociation in the 6-methyluracil-5-carbonitrile molecule in alkaline aqueous solutions was determined.

Keywords: uracil derivatives, acid-base equilibrium, 6-methyluracil-5-carbonitrile, alkylation