

УДК 536.66:544.35

DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2021.3.16

РАСТВОРИМОСТЬ 6-АМИНОУРАЦИЛА И 1-МЕТИЛ-6-АМИНОУРАЦИЛА В ВОДЕ И НЕКОТОРЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЯХ

© А. А. Ахияров*, С. П. Иванов

Уфимский институт химии УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450054 г. Уфа, пр. Октября, 69.

Тел.: +7 (347) 235 60 96.

*Email: akhiyarovaydar@gmail.com

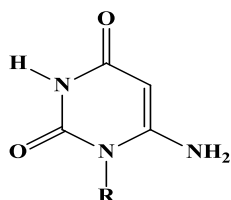
Спектрофотометрическим методом определена предельная растворимость 6-аминоурацила и 1-метил-6-аминоурацила в воде, диметилсульфоксиде, ацетоне, изопропиловом спирте. Результаты предельной растворимости (в мг/мл) для 6-аминоурацила и 1-метил-6-аминоурацила при 25 °С составляют: в воде (0.73 и 0.82), диметилсульфоксиде (28.47 и 8.05), ацетоне (1.25 и 1.48) и пропаноле-2 (0.64 и 0.08). Изучено влияние температуры на растворимость 6-аминоурацила и 1-метил-6-аминоурацила в воде. На основе полученных данных по растворимости при 15, 25, 35, 45 °С были рассчитаны термодинамические характеристики предельной растворимости 6-аминоурацила и 1-метил-6-аминоурацила в воде.

Ключевые слова: растворимость, 6-аминоурацил, 1-метил-6-аминоурацил, вода.

Введение

Растворимость органических веществ в растворителях различной природы определяется числом доступных для сольватации функциональных групп и гидрофобными свойствами органической части молекулы. Путем введения различных гидрофильных или гидрофобных групп можно изменять растворимость соединений в конкретном растворителе и соответственно область их возможного практического применения. Изучение взаимодействия растворенного вещества и растворителя для производных урацила заслуживает особого внимания. Соединения данной группы важны с точки зрения применения их в медицине [1–3]. Различные биологические свойства урацила и его производных напрямую связаны с растворимостью и биодоступностью. Многие из них имеют низкую растворимость в воде [4].

6-Аминоурацил и его производные представляют интерес как промежуточное соединение в синтезе биологически значимых соединений с содержанием таких функциональных групп, как пирано-, пиридо-, пиразоло-, пиримидо-, пиридазино- и т.д. [5]. Также обнаружено, что 6-аминоурацил [6] и 6-амино-замещенные производные тимина [7] являются конкурентными ингибиторами тимидинфосфорилазы человека. Некоторые производные 6-аминоурацила проявляют миорелаксирующие свойства [8]. Было установлено, что 6-аминоурацил ингибирует урацил-ДНК-гликозилазу [9] и ферменты дигидропиримидиндегидрогеназы [10].



R = H – 6-аминоурацил (6АУ);

R = CH₃ – 1-метил-6-аминоурацил (1М6АУ).

Целью данной работы является изучение предельной растворимости 6-аминоурацила (6АУ) и 1-метил-6-аминоурацила (1М6АУ) в протонных (вода и изопропиловый спирт (ИПС)) и апротонных (ацетон и диметилсульфоксид (ДМСО)) растворителях.

Экспериментальная часть

6-Аминоурацил с чистотой 98% (Реахим) и 1-метил-6-аминоурацил (98%) (Реахим) использовали без дополнительной перекристаллизации. Для приготовления растворов использовали дистиллированную воду, ДМСО (ЭКОС-1) «ч» дополнительно перегнаный над КОН, ацетон (Реахим) марки «осч», ИПС 99.8% (Chemsolute) для ВЭЖХ.

Готовили перенасыщенные растворы для каждого вещества в данном растворителе и непрерывно перемешивали в течение 7 ч при температуре 25.0 ± 0.1 °С. Концентрацию регистрировали по истечении 1, 3, 5, 7 ч. Температуру поддерживали при помощи термостата LOIP LT-205. После завершения эксперимента образец центрифугировали и отбирали надосадочную жидкость. Далее разбавляли раствор до пределов детектирования и определяли концентрацию полученного раствора спектрофотометрически. Анализ растворов проводили методом УФ-спектрофотометрии на спектрофотометре Shimadzu UV-1800 по методике [11]. Для каждого соединения строили градуировочный график в координатах оптическая плотность – концентрация реагента, по которому рассчитывали концентрацию вещества с учетом разбавления. Исходя из полученных данных рассчитывали его растворимость. Оптическую плотность измеряли при 263 нм для 6АУ и 266 нм для 1М6АУ в кювете с толщиной поглощающего слоя 10 мм. Для определения термодинамических характеристик были выбраны значения молярной концентрации, выраженные через растворимость S при 15, 25, 35, 45 °С. Термодинамические характеристики определены по формуле [12]:

$$\ln S = -\frac{\Delta H^\circ}{RT} + \frac{\Delta S^\circ}{R}$$

где S – растворимость в воде, моль/л.

Обсуждение результатов

Спектры поглощения 6АУ и 1М6АУ в воде приведены на *рис. 1*. Максимумы поглощения для водных растворов 6АУ и 1М6АУ составляют 263 и 266 нм соответственно.

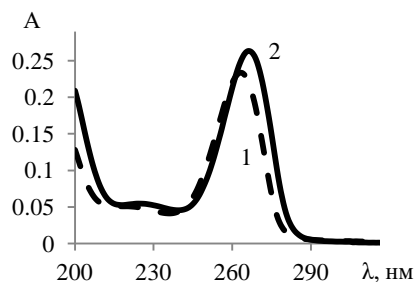


Рис. 1. УФ-спектр водного раствора 6АУ (1) и 1М6АУ (2).

Величины растворимостей 6-аминоурацила и 1-метил-6-аминоурацила в четырех растворителях, определенные спектрофотометрически, приведены в *табл. 1*.

Таблица 1

Растворимость 6АУ и 1М6АУ в воде и некоторых органических растворителях при 25 °С, мг/мл

Соединение	Вода	ДМСО	Ацетон	ИПС
6АУ	0.73±0.01	28.47±0.18	1.25±0.04	0.64±0.01
1М6АУ	0.82±0.01	8.05±0.16	1.48±0.01	0.080±0.005

Из *табл. 1* видно, что наибольшая растворимость как у 6АУ, так и у 1М6АУ наблюдается в ДМСО. При этом замена протона у азота N1 на метильную группу приводит к уменьшению растворимости в данном растворителе примерно в 3 раза. Еще более заметное уменьшение (в 8 раз) происходит при сравнении растворимости 6АУ и 1М6АУ в ИПС. С другой стороны, растворимость в воде и ацетоне N-метилзамещенного производного 6-аминоурацила при 25 °С имеет близкие значения с 6АУ. Данные результаты, очевидно, связаны с особенностями кристаллических решеток 6АУ и 1М6АУ. В работе [13] отмечается, что в кристаллической структуре 6АУ имеются межмолекулярные водородные связи с участием N–H и карбонильных групп, а также аминогруппы. Согласно исследованиям [14], наличие метильных групп в N1 и N3 положении приводит к уплотнению упаковки молекул в кристаллической решетке. Несмотря на меньшее количество водородных связей в кристалле 1,3-диметил-6-аминоурацила, уплотнение упаковки по сравнению с кристаллической решеткой 6-аминоурацила достигается за счет образования слоистой структуры с большим количеством стэкинг-взаимодействий. В связи с отсутствием в литературе данных о кристаллической структуре 1-ме-

тил-6-аминоурацила можно предположить, что наличие метильной группы у азота N1 должно приводить к более упорядоченным структурам, более похожим на ассоциаты 1,3-диметил-6-аминоурацила, чем 6-АУ.

С целью изучения влияния температуры на растворимость были определены предельные значения концентрации в водном растворе при 15, 25, 35 и 45 °С, представленные в *табл. 2*. Переход 6АУ из твердого состояния в сольватированную форму с повышением температуры происходит эффективнее, в отличие от его метилзамещенного производного. По-видимому, это обусловлено различием кристаллических решеток данных соединений.

Таблица 2

Концентрация насыщенных растворов 6АУ и 1М6АУ в воде в зависимости от температуры, $C \cdot 10^{-3}$, моль/л

Температура, °С	6АУ	1М6АУ
15	4.6±0.1	4.6±0.3
25	6.0±0.1	5.3±0.1
35	8.6±0.2	7.3±0.1
45	13.6±0.4	8.4±0.5

Из приведенных данных видно, что при 15 и 25 °С растворимость в воде 6АУ и 1М6АУ практически одинакова, однако при последующем увеличении температуры она увеличивается значительно быстрее у 6-аминоурацила, чем у его N-метилзамещенного производного (*рис. 2*).

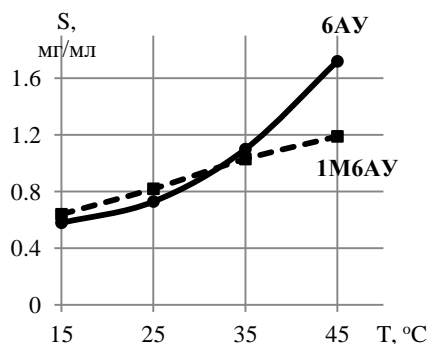


Рис. 2. Кривые растворимости 6АУ и 1М6АУ в воде в зависимости от температуры.

Таблица 3

Термодинамические характеристики предельной растворимости для 6-аминоурацила и 1-метил-6-аминоурацила в воде

Соединение	ΔG^{298} , кДж·моль ⁻¹	ΔH , кДж·моль ⁻¹	ΔS^{298} , Дж·моль ⁻¹ ·К ⁻¹
6АУ	12.7±0.3	26.3±0.3	45.9±0.4
1М6АУ	26.1±0.2	61.3±0.9	118.4±0.6

Экспоненциальный вид кривой растворимости 6-аминоурацила с повышением температуры, вероятно, связан с разрывом межмолекулярных водородных связей в его кристаллической решетке при

нагревании. Рост растворимости наблюдается и у 1М6АУ, однако, в отличие от 6АУ, вид кривой растворимости 1М6АУ линейный.

Изучение влияния температуры на растворение 6АУ и 1М6АУ в воде дает возможность оценить термодинамические характеристики процесса растворения, приведенные в *табл. 3*.

Как видно из *табл. 3*, растворение данных соединений в воде энергетически не выгодно, причем вклад энтальпийного фактора в величину ΔG является определяющим. Порядок полученных термодинамических характеристик предельной растворимости хорошо согласуется с литературными данными для 5 и 6 замещенных производных урацила [11].

Таким образом, изучена предельная растворимость 6-аминоурацила и 1-метил-6-аминоурацила в протонных (вода и изопропиловый спирт) и апротонных (ацетон и диметилсульфоксид) растворителях. Установлено, что максимальная растворимость среди изученных растворителей у 6-аминоурацила и 1-метил-6-аминоурацила наблюдается в ДМСО. Полученные результаты предельной растворимости 6АУ и 1М6АУ в воде, ДМСО, ацетоне и ИПС свидетельствуют о существенном влиянии природы растворителя: наибольшая растворимость наблюдается в растворителях с большим дипольным моментом. Показано влияние температуры на растворимость 6АУ и 1М6АУ в воде. На основе полученных данных по растворимости 6АУ и 1М6АУ при 15, 25, 35, 45 °С были рассчитаны термодинамические характеристики предельной растворимости их водных растворов.

Спектры записаны с использованием оборудования ЦКП «Химия» УфИХ УФИЦ РАН и РЦКП «Агидель» УФИЦ РАН.

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства образования и науки РФ (№АААА-А20-120012090029-0).

ЛИТЕРАТУРА

1. Sara J. D., Kaur J. Khodadadi R., Rehman M., Lobo R., Chakrabarti S., Herrmann J., Lerman A., Grothey A. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review // *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2018. Vol. 10. Pp.1–18.
2. Мышкин В. А. Оксиметилурацил (Очерки экспериментальной фармакологии) / В. А. Мышкин, А. Б. Бакиров. Уфа, 2001. 218 с.
3. Salimgareeva M. Kh., Farafontova E. I., Abdrakhimova G. S., Ivanov S. P., Yu. V. Vakhitova I. Synthesis, biological activity, and mechanism of action of mono-substituted 5-halouracil salts // *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2014. Vol. 48. No 4. Pp. 235–237.
4. Zielenkiewicz W., Poznan'ski J., Zielenkiewicz A. Partial Molar Volumes of Aqueous Solutions of Some Halo and Amino Derivatives of Uracil // *Journal of Solution Chemistry.* 2000. Vol. 29. No 8. Pp. 757–769.
5. Brown D. J. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* // Ed. A. R. Katritzky, C. W. Rees. Pergamon. New York: Oxford, 1984. Pp. 57–155.
6. Miszczak-Zaborska E., Wozniak K. The Activity of Thymidine Phosphorylase Obtained from Human Uterine Leiomyomas and Studied in the Presence of Pyrimidine Derivatives // *Z. Naturforsch. C.* 1997. Vol. 52. Pp. 670–675.
7. Langen P., Etzold G., Bärwolff D., Preussel B. Inhibition of thymidine phosphorylase by 6-aminothymine and derivatives of 6-aminouracil // *Biochem. Pharm.* 1967. Vol. 16. Pp. 1833–1837.
8. Mustafa A. A., Alhaider A. A., Hijazi A. A. Study on the renal and cardiovascular activities of aminouracil derivatives // *Pharmaceutical research.* 1989. Vol. 6. No 5. Pp. 394–398.
9. Mol C. D., Arvai A. S., Slupphaug G., Kavli B., Alseth I., Krokhan H. E., Tainer J. Crystal Structure and Mutational Analysis of Human Uracil-DNA Glycosylase: Structural Basis for Specificity and Catalysis // *J. Cell.* 1995. Vol. 80. Pp. 869–878.
10. Dobritzsch D., Scheider G., Schnackerz K., Lingvist Y. Crystal structure of dihydropyrimidine dehydrogenase, a major determinant of the pharmacokinetics of the anti-cancer drug 5-fluorouracil // *EMBO J.* 2001. Vol. 20. Pp. 650–660.
11. Szterner P. Solubilities in water of uracil and its halogenated derivatives // *J. Chem. Eng. Data.* 2008. Vol. 53. Pp. 1738–1744.
12. Червова А. А., Гавголенко Н. В., Фабинский П. В., Федорова В. А. Политермическая растворимость ферроцилкарбоновой и ферроцилдикарбоновой кислот в воде // *Журнал СФУ. Химия.* 2014. Т. 7. С. 134–138.
13. Golovina N. I., Nechiporenko G. N., Zyuzin I. N., Lempert D. B., Nemtsev G. G., Shilov G. V., Utenyshev A. N., Bozhenko K. V. Several aspects of intermolecular interactions between the carbonyl and imine groups in the crystals of compounds containing six-membered heterocycles // *Journal of Structural Chemistry.* 2008. Vol. 49. No 5. Pp. 909–916.
14. Binoy K. Saikia, Subrata Das, Balasubramaniam Sridhar, Ashim J. Thakur. An X-ray crystallographic study of C-5 and C-6 substituted 1,3-dimethyl-6-aminouracil architectures // *J. Chem. Crystallogr.* 2012. Vol. 42. Pp. 711–720.

Поступила в редакцию 13.05.2021 г.

**SOLUBILITY OF 6-AMINOOURACIL AND 1-METHYL-6-AMINOOURACIL
IN WATER AND SOME ORGANIC SOLVENTS**

© A. A. Akhiyarov*, S. P. Ivanov

*Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of RAS
69 Oktyabrya Avenue, 450054 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.**Phone: +7 (347) 235 60 96.***Email: akhiyarovaydar@gmail.com*

The various biological properties of uracil and its derivatives are directly related to solubility and bioavailability. Many of them have low water solubility. The aim of this work was to study the solubility of 6-aminouracil (6AU) and 1-methyl-6-aminouracil (1M6AU) in protic (water and propanol-2) and aprotic (acetone and dimethyl sulfoxide) solvents. The limiting solubility of 6AU and 1M6AU in the indicated solvents at 25 °C was determined spectrophotometrically. For this purpose, saturated solutions of 6AU and 1M6AU were prepared in each of the solvents, and their concentrations were determined using calibration curves. Based on the obtained data, the solubility was calculated. The results of the limiting solubility (in mg/ml) for 6AU and 1M6AU at 25 °C are 0.73 and 0.82 in water, 28.47 and 8.05 in dimethyl sulfoxide, 1.25 and 1.48 in acetone and 0.64 and 0.08 in propanol-2, which indicates a significant influence of the nature of the solvent. The effect of temperature on the solubility of an aqueous solution of 6AU and 1M6AU was studied. Based on the obtained data on solubility at 15, 25, 35, 45 °C, the thermodynamic characteristics of the limiting solubility of 6AU were calculated ($\Delta G^{298} = 12.7 \pm 0.3 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, $\Delta H = 26.3 \pm 0.3 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, $\Delta S^{298} = 45.9 \pm 0.4 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$) and 1M6AU ($\Delta G^{298} = 26.1 \pm 0.2 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, $\Delta H = 61.3 \pm 0.9 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, $\Delta S^{298} = 118.4 \pm 0.6 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$) in water. It is shown that the dissolution of these compounds in water is energetically unfavorable, and the contribution of the enthalpy factor to the value of ΔG is decisive.

Keywords: solubility, 6-aminouracil, 1-methyl-6-aminouracil, water.Published in Russian. Do not hesitate to contact us at bulletin_bsu@mail.ru if you need translation of the article.**REFERENCES**

1. Sara J. D., Kaur J., Khodadadi R., Rehman M., Lobo R., Chakrabarti S., Herrmann J., Lerman A., Grothey A. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2018. Vol. 10. Pp. 1–18.
2. Myshkin V. A. *Oksimetiluratsil (Ocherki eksperimen-tal'noi farmakologii) [Oxymethyluracil (Essays on experimental pharmacology)]* / V. A. Myshkin, A. B. Bakirov. Ufa, 2001.
3. Salimgareeva M. Kh., Farafontova E. I., Abdrakhimova G. S., Ivanov S. P., Yu. V. Vakhitova. *Synthesis, biological activity, and mechanism of action of mono-substituted 5-halouracil salts* // *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2014. Vol. 48. No 4. Pp. 235–237.
4. Zielenkiewicz W., Poznan' ski J., Zielenkiewicz A. *Journal of Solution Chemistry.* 2000. Vol. 29. No 8. Pp. 757–769.
5. Brown D. J. Ed. A. R. Katritzky, C. W. Rees. Pergamon. New York: Oxford, 1984. Pp. 57–155.
6. Miszczak-Zaborska E., Woz' niak K. Z. *Naturforsch.* 1997. Vol. 52. Pp. 670–675.
7. Langen P., Etzold G., Bärwolff D., Preussel B. *Biochem. Pharm.* 1967. Vol. 16. Pp. 1833–1837.
8. Mustafa A. A., Alhaider A. A., Hijazi A. A. *Pharmaceutical research.* 1989. Vol. 6. No 5. Pp. 394–398.
9. Mol C. D., Arvai A. S., Slupphaug G., Kavli B., Alseth I., Krokan H. E., Tainer J. J. *Cell.* 1995. Vol. 80. Pp. 869–878.
10. Dobritzsch D., Scheider G., Schnackerz K., Lingvist Y. *EMBO J.* 2001. Vol. 20. Pp. 650–660.
11. Szterner P. *J. Chem. Eng. Data.* 2008. Vol. 53. Pp. 1738–1744.
12. Chervova A. A., Gavgolenko N. V., Fabinskii P. V., Fedorova V. A. *Zhurnal SFU. Khimiya.* 2014. Vol. 7. Pp. 134–138.
13. Golovina N. I., Nechiporenko G. N., Zyuzin I. N., Lempert D. B., Nemtsev G. G., Shilov G. V., Utenyshev A. N., Bozhenko K. V. *Journal of Structural Chemistry.* 2008. Vol. 49. No 5. Pp. 909–916.
14. Binoy K. J. *Chem. Crystallogr.* 2012. Vol. 42. Pp. 711–720.

Received 13.05.2021.