

# СИНТЕЗ И СВОЙСТВА N-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПУРПУРОВОЙ КИСЛОТЫ И ИХ 2-ТИОАНАЛОГОВ

© 2024 г. К. А. Краснов<sup>1,\*</sup>, К. А. Феклистова<sup>1</sup>, А. А. Краснова<sup>1</sup>, В. Т. Папп<sup>1</sup>, С. С. Гафт<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-клинический центр токсикологии имени академика С. Н. Голикова  
Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург, 192019 Россия

\*e-mail: institute@toxicology.ru

Поступило в редакцию 25 сентября 2024 г.

После доработки 6 декабря 2024 г.

Принято к печати 10 декабря 2024 г.

Разработан новый метод синтеза N-замещенных производных пурпуровой кислоты на основе конденсации метиленактивных барбитуровых кислот с соответствующими производными 5-оксииминобарбитуровой кислоты. Аналогичным методом впервые получены 2-тиоаналоги пурпуровой кислоты. Изучены спектральные свойства и гидролитическая устойчивость синтезированных пурпуратов.

**Ключевые слова:** пурпуровая кислота, мурексид, 2-тиоаналоги пурпуровой кислоты, 5-оксииминобарбитуровые кислоты

DOI: 10.31857/S0044460X24090029, EDN: ROZXFJ

## ВВЕДЕНИЕ

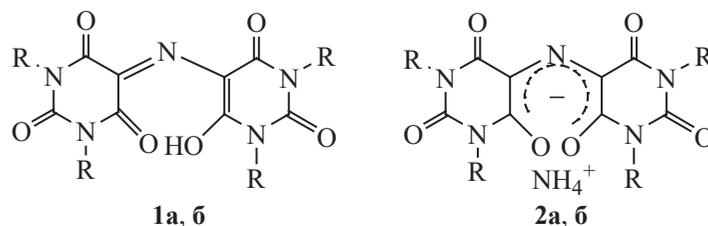
Пурпуровая кислота **1a** в виде солей используется в органической химии очень давно. Пурпурат аммония **2a** (мурексид, схема 1), впервые полученный в 1830 г., стал одним из первых синтетических красителей [1].

В свое время мурексид широко применялся в аналитической химии в качестве комплексонометрического индикатора для определения катионов

кальция, магния, меди, никеля, кобальта и других металлов [2–7]. В биохимическом анализе тест «мурексидная проба» до сих пор используется для обнаружения пуриновых веществ [8].

Роль мурексида как индикатора в настоящее время снижается, однако как комплексоны пурпуровые кислоты могут быть интересны для биологии. Так, различные комплексообразующие средства находят применение в медицине для выведения тяжелых

Схема 1.



металлов и радионуклидов из организма [9], а в последние годы у подобных веществ обнаруживаются новые интересные свойства [10, 11]. Например, молекулы, хелатирующие железо, вызывают внимание как противоопухолевые агенты [12]. Некоторые комплексоны снижают нейтротоксичность катионов железа, марганца и меди [13], в связи с чем рассматриваются как потенциальные средства терапии нейродегенеративных расстройств [14, 15]. Имеются данные о том, что хелатирующие агенты способны усиливать действие антимикробных средств [16]. В связи с этим, производные пурпуровой кислоты, как комплексоны, структурно родственные природным пиримидиновым основаниям, могут представлять серьезный интерес для биологических исследований.

Однако структурная база пурпуратов ограничена всего двумя примерами. Так, к настоящему времени описаны соли незамещенной кислоты **1** и ее N,N,N,N-тетраметилпроизводного **2**, но методы синтеза других производных не отработаны. Мурексид **2а** получают обработкой аллоксана аммиаком [17], окислением пуриновых веществ [8, 18], или окислением урамила [19]. Аналогичными путями можно получить тетраметилмурексид **2б**, но для синтеза других N-замещенных пурпуратов и их 2-тиоаналогов данные подходы неудобны из-за труднодоступности исходных соединений. Еще можно упомянуть, что пурпуровые кислоты обнаруживались в качестве примесей в составе продуктов нитрозирования барбитуровой или 2-тиобарбитуровой кислот [20], однако такие примеси не выделялись.

Целью настоящего исследования состояла в разработке удобного подхода к синтезу N-замещенных пурпуратов и их 2-тиоаналогов, представляющих потенциальный интерес для биоскрининга.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Мы установили, что производные 5-оксииминобарбитуровой (виолуровой) кислоты **3** в присутствии ацетата аммония в мягких условиях взаимодействуют с метиленактивными барбитуровыми кислотами **4**, образуя аммониевые соли соответствующих пурпуровых кислот **2**, **5** (схема 2).

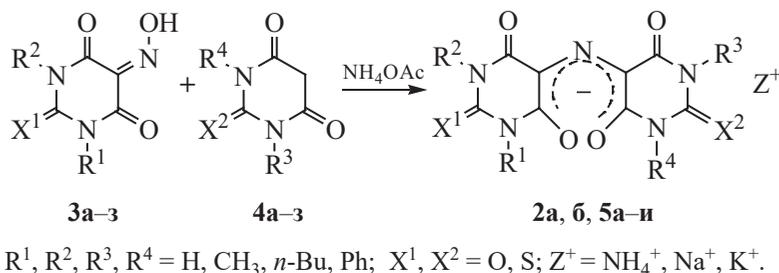
Данная реакция, очевидно, имеет общий характер, учитывая, что в нее вступают как кислородные виолуровые кислоты, так и их 2-тиоаналоги. Характер замещения при атомах азота не оказывает существенного влияния на скорость процесса.

Реакции проводили в ДМСО при 40–70°C, конечные продукты – производные пурпуровой и тиопурпуровой кислот выделяли в виде аммониевых, натриевых или калиевых солей (табл. 1).

Выходы симметрично замещенных N-алкилпурпуратов **2а**, **2б**, **5а**, **5в**, **5д–ж** достаточно высоки (50–80%), но при получении асимметрично замещенных продуктов, таких как соединения **5б** и **5и**, требовалась дополнительная очистка, что существенно снижало конечный выход (табл. 1). Образование примесей в данном случае связано с побочной реакцией обмена, протекающей между исходным субстратом **4** и конечным продуктом (пурпуратом). Также низкий выход получен в случае N,N'-дифенилзамещенного тиопурпурата **5з**, что обусловлено повышенной гидролитической лабильностью этого соединения.

Все пурпураты представляют собой ярко окрашенные вещества, в электронных спектрах которых присутствуют характерные полосы поглощения: А ( $\lambda_{\max} = 245\text{--}250$  нм), В ( $\lambda_{\max} = 315\text{--}340$  нм) и С ( $\lambda_{\max} = 530\text{--}570$  нм) (рис. 1, табл. 2).

Схема 2.



**Таблица 1.** Структура и выход производных пурпуровой и 2-тиопурпуровой кислот **2, 5**.

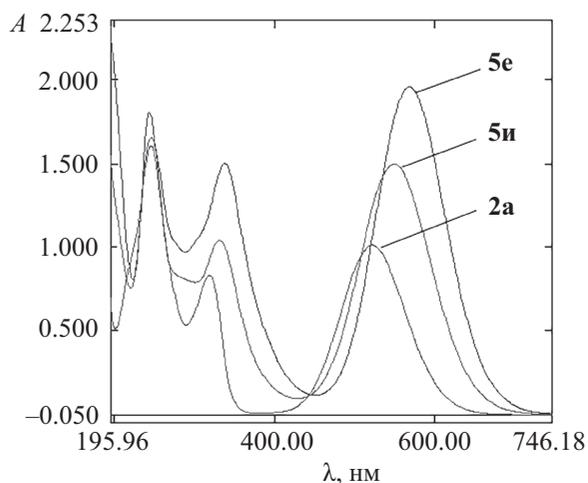
Продукт	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	Z <sup>+</sup>	Выход, %	Исходные соединения	
<b>2а</b>	H	H	H	H	O	O	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	71	<b>3а</b>	<b>4а</b>
<b>2б</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	O	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	82	<b>3б</b>	<b>4б</b>
<b>5а</b>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	O	O	Na <sup>+</sup>	64	<b>3в</b>	<b>4в</b>
<b>5б</b>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	O	Na <sup>+</sup>	22 <sup>а</sup>	<b>3а</b>	<b>4б</b>
<b>5в</b>	H	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	H	O	O	K <sup>+</sup>	49	<b>3г</b>	<b>4г</b>
<b>5г</b>	H	H	<i>n</i> -Bu	H	O	O	Na <sup>+</sup>	31 <sup>а</sup>	<b>3а</b>	<b>4г</b>
<b>5д</b>	H	Ph	Ph	H	O	O	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	66	<b>3д</b>	<b>4д</b>
<b>5е</b>	H	H	H	H	S	S	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	70	<b>3е</b>	<b>4е</b>
<b>5ж</b>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	S	S	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	50	<b>3ж</b>	<b>4ж</b>
<b>5з</b>	H	Ph	Ph	H	S	S	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	25	<b>3з</b>	<b>4з</b>
<b>5и</b>	H	H	H	H	S	O	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	33 <sup>а</sup>	<b>3е</b>	<b>4а</b>

<sup>а</sup> Выход указан после повторной кристаллизации.

По данным спектрофотометрии, замена водорода при атомах азота в соединении **2а** на алкильные или арильные заместители сопровождается гиперхромным эффектом. При замене кислорода на серу в положениях 2(2') гиперхромный эффект еще более выражен, при этом наблюдается также батохромный сдвиг длинноволновой полосы С (табл. 2).

Характеризуя свойства синтезированных соединений, важно оценить их гидролитическую устойчивость в водных растворах. Как известно, мурексид в подкисленных растворах разрушается на аллоксан и урамил, гидролиз ускоряется с пони-

жением pH среды [21]. Аналогичная зависимость прослеживается и для пурпуратов **5**, при этом скорость гидролиза зависит также и от структуры заместителя. Константа скорости гидролиза мурексида  $K_r = 1.9 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ , для его N-алкилпроизводных **5а**, **5в**  $K_r = 1 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$  (pH = 2.7, 25°C), т. е. последние почти в 2 раза устойчивее мурексида в данных условиях. Дифенилпроизводное **5д** в кислой среде еще более устойчиво ( $K_r = 3 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$  при pH = 2.7), однако в слабощелочных растворах (pH = 8) оно гидролизовалось быстрее, чем мурексид и его N-алкилпроизводные **5а**, **5в**. 2,2'-Дитиоаналоги



**Рис. 1.** Спектры поглощения соединений **2а**, **5е**, **5и** в концентрации  $1 \cdot 10^{-4}$  моль/л (вода, pH = 7).

**Таблица 2.** Максимумы поглощения ( $\lambda_{\text{max}}$ ) и молярные коэффициенты экстинкции ( $\epsilon$ ) производных пурпуровой и 2-тиопурпуровой кислот **2, 5**.

Соединение	$\lambda_{\text{max}}$ , нм ( $\epsilon \times 10^{-4}$ )		
	A	B	C
<b>2а</b>	246.5 (1.60)	320.0 (0.83)	521.0 (1.04)
<b>2б</b>	252.0 (1.69)	317.0 (1.19)	529.5 (1.36)
<b>5а</b>	249.0 (1.62)	321.5 (0.77)	525.5 (1.33)
<b>5б</b>	247.5 (1.83)	322.0 (0.86)	525.5 (1.44)
<b>5в</b>	250.0 (1.58)	322.0 (0.95)	528.5 (1.29)
<b>5г</b>	247.5 (1.55)	323.0 (0.75)	525.0 (1.21)
<b>5д</b>	248.0 (1.66)	321.0 (0.82)	526.5 (1.38)
<b>5е</b>	244.5 (1.80)	337.0 (1.50)	568.5 (1.95)
<b>5ж</b>	243.0 (2.54)	339.0 (2.27)	571.5 (2.68)
<b>5з</b>	246.0 (2.16)	339.5 (1.74)	572.0 (1.81)
<b>5и</b>	246.5 (1.65)	331.0 (1.04)	549.5 (1.50)

пурпуровой кислоты **5е**, **5ж**, **5з** гидролитически менее устойчивы, чем соответствующие кислородные производные, особенно соединение **5з** ( $K_r = 0.01 \text{ с}^{-1}$  при  $\text{pH} = 2.7$  и  $K_r = 2 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$  при  $\text{pH} = 8$ ). В целом, можно отметить, что пурпураты наиболее устойчивы в нейтральных растворах, а сдвиг  $\text{pH}$  как в кислую, так и в щелочную область приводит к ускорению гидролиза.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, найден простой и удобный подход к синтезу N-замещенных производных пурпуровой кислоты и их 2-тиоаналогов. Полученные соединения представляют интерес для биологического тестирования. В частности, по прогнозу, сделанному с помощью программы PASS Online, они с высокой (0.98) вероятностью могут быть перспективны как средства для лечения синдрома непереносимости глютена, а также как ингибиторы тестостерон-17 $\beta$ -дегидрогеназы, птерин-деаминазы, транслгутаминазы-2 и ряда других ферментов.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В качестве стандарта использовали мурексид категории ЧДА с чистотой не менее 99%. Электронные спектры записаны на спектрофотометре Shimadzu UV-1800 с использованием стандартных кварцевых кювет. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  сняты в ДМСО- $d_6$  на приборе Bruker Avance 400WB при рабочей частоте 400 и 100 МГц соответственно. Чистоту синтезированных соединений контролировали методом ВЭЖХ на хроматографе Shimadzu LC-20 Prominence с СФ детектором диодно-матричного типа. Разделение проводили на обращенно-фазной колонке монолитного типа (Chromolit Performance-RP) длиной 10 см, в качестве подвижной фазы использовали ацетонитрил (фаза А) и водный раствор ацетата аммония 0.1% (фаза Б) в условиях градиентного элюирования.

Скорость гидролиза производных пурпуровой кислоты **2**, **5** в водных растворах оценивали спектрофотометрически по изменению оптической плотности в видимой области спектра с заданными значениями  $\text{pH}$  при 25°C, при концентрации исследуемых соединений от  $1 \cdot 10^{-4}$  до  $1 \cdot 10^{-5}$  моль/л.

Исходные барбитуровые кислоты **3** получены из замещенных мочевины и малонового эфира,

виолуровые кислоты **4** синтезированы нитрозированием соответствующих барбитуровых кислот **3** по методике, описанной в работе [22]. Все остальные реагенты коммерчески доступны.

**(5E)-5-[(6-Гидрокси-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имино]пиримидин-2,4,6-(1H,3H,5H)-триона аммониевая соль (мурексид) (2a)**. 0.005 моль (0.785 г) виолуровой кислоты **3a** и 0.005 моль (0.64 г) барбитуровой кислоты **4a** растворяли в 10 мл ДМСО при 50°C. К этому раствору при перемешивании добавляли 0.01 моль ацетата аммония, растворенного в 3 мл метанола. Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч, затем разбавляли ее 25 мл 3%-ного водного раствора ацетата аммония и выдерживали 1 ч при комнатной температуре для формирования осадка. Осадок отделяли на фильтре Шотта, промывали 20 мл 1%-ного водного раствора ацетата аммония, затем 10 мл воды и сушили на воздухе при 50°C. Получали 1.0 г соединения **2a** в виде темно-красного порошка с т. разл. свыше 250°C. Электронный спектр **2a** соответствует стандартному образцу и данным работы [23].

Аналогично получали соединения **5д–ж**, и.

**(5E)-5-[(6-Гидрокси-1-фенил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имино]-1-фенилпиримидин-(1H,3H,5H)-2,4,6-триона аммониевая соль (5д)** получали из 1-фенилвиолуровой кислоты **3д** и 1-фенилбарбитуровой кислоты **4д**. Темно-красный порошок с т. разл. >250°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 6.7–8.5 уш. с (4H,  $\text{NH}_4^+$ ), 7.23 м (4H, Ar), 7.39 м (6H, Ar), 10.0–11.0 уш. с (2H, 2NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 119.6 ( $\text{C}^5 + \text{C}^{5a}$ ), 127.7 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.6 ( $4\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.3 ( $4\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 136.1 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 150.0 ( $2\text{C}^2\text{O}$ ), 155–165 уш. ( $4\text{CO}$ ).

**(5E)-5-[(6-Гидрокси-2-тио-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имино]-1-пиримидин-(1H,3H,5H)-2-тио-4,6-диона аммониевая соль (5е)** получали из 2-тиовиолуровой кислоты **3е** и 2-тиобарбитуровой кислоты **4е**. Красно-фиолетовый порошок с т. разл. >200°C. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 121.8 ( $\text{C}^5 + \text{C}^{5a}$ ), 157.5 уш. ( $4\text{CO}$ ), 175.5 ( $2\text{CS}$ ).

**(5E)-5-[(6-Гидрокси-1-метил-2-тио-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имино]-1-метилпиримидин-(1H,3H,5H)-2-тио-4,6-диона аммониевая соль (5ж)** получали из 1-метил-2-тиовиолуровой кислоты **3ж** и 1-метил-2-тиобарби-

туровой кислоты **4ж**. Темно-фиолетовый порошок с т. разл.  $>200^{\circ}\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 3.53 с (6H, NCH<sub>3</sub>), 8.0–10.0 уш. с (6H, 2NH + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 33.7 (2CH<sub>3</sub>), 121.9 (C<sup>5</sup> + C<sup>5a</sup>), 157.0 уш. (4CO), 176.5 (2CS).

**(5E)-5-[(6-Гидрокси-2-тио-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имино]-1-пиримидин-(1H,3H,5H)-2-тио-4,6-диона аммониевая соль (5и)** получали из 2-тиовиолуровой кислоты **3е** и барбитуровой кислоты **4а**. Темно-красный порошок с т. разл.  $>200^{\circ}\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 118.9 (C<sup>5</sup>), 121.8 (C<sup>5a</sup>), 150.0 (C<sup>2O</sup>), 156.1 уш. (2CO), 162.3 уш. (2CO), 175.0 (CS).

**(5E)-5-[(6-гидрокси-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имино]-1,3-диметилпиримидин-2,4,6-(1H,3H,5H)-триона аммониевая соль (мурексид) (2б)**. 0.005 моль 1,3-диметилвиолуровой кислоты **3б** и 0.005 моль 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **4б** растворяли в 7 мл ДМСО при  $40^{\circ}\text{C}$ . К этому раствору при перемешивании добавляли 0.01 моль (0.77 г) ацетата аммония, растворенного в 3 мл метанола. Полученную смесь перемешивали при  $50^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч, затем разбавляли ее 25 мл 3%-ного метанольного раствора ацетата аммония и выдерживали 2 ч при  $10^{\circ}\text{C}$ . Выделившийся осадок отделяли на фильтре Шотта, промывали 20 мл 1%-ного водного раствора ацетата аммония, затем 10 мл воды и сушили на воздухе при  $50^{\circ}\text{C}$ . Получали 1.43 г соединения **2б** в виде темно-красного порошка с т. разл.  $>250^{\circ}\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 3.17 с (12H, NCH<sub>3</sub>), 7.0–8.0 уш. с (4H, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 27.6 (4CH<sub>3</sub>), 117.5 (C<sup>5</sup> + C<sup>5a</sup>), 150.1 (2C<sup>2O</sup>) 159.0 уш. (4CO).

**(5E)-5-[(6-Гидрокси-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имино]-1-метилпиримидин-(1H,3H,5H)-2,4,6-триона натриевая соль (5а)**. 0.005 моль 1-метилвиолуровой кислоты **3в** и 0.005 моль 1-метилбарбитуровой кислоты **4в** растворяли в 8 мл ДМСО при  $40^{\circ}\text{C}$ . К этому раствору при перемешивании добавляли раствор 0.01 моль (0.77 г) ацетата аммония, растворенного в 3 мл метанола. Полученную смесь перемешивали при  $50^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч и затем разбавляли 30 мл 3%-ного водного раствора гидрокарбоната натрия. Реакционную смесь выдерживали 2 ч при комнатной температуре для формирования осадка. Осадок

отделяли на фильтре, промывали 20 мл 1%-ного водного раствора NaHCO<sub>3</sub>, затем 10 мл воды и сушили на воздухе при  $40^{\circ}\text{C}$ . Получали 0.99 г соединения **5а** в виде темно-красного порошка с т. разл.  $>250^{\circ}\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 3.14 с (6H, NCH<sub>3</sub>), 10.94 уш. с (2H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 27.2 (2CH<sub>3</sub>), 117.6 (C<sup>5</sup> + C<sup>5a</sup>), 150.4 (2C<sup>2O</sup>), 155.0 уш. (2CO), 163.3 уш. (2CO).

Аналогично получали соединения **5б–г**.

**(5E)-5-[(6-Гидрокси-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имино]-пиримидин-(1H,3H,5H)-2,4,6-триона натриевая соль (5б)** получали из виолуровой кислоты **3а** и 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **4б**. Темно-красный порошок с т. разл.  $>250^{\circ}\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 3.17 с (6H, NCH<sub>3</sub>), 8.47 уш. с (2H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 27.9 (CH<sub>3</sub>), 28.0 (CH<sub>3</sub>), 118.2 (C<sup>5</sup>), 119.6 (C<sup>5a</sup>), 150.0 (C<sup>2O</sup>), 151.0 (C<sup>2aO</sup>), 156.0 уш. (2CO), 162.8 уш. (2CO).

**(5E)-5-[(6-Гидрокси-1-бутил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имино]-1-бутилпиримидин-(1H,3H,5H)-2,4,6-триона калиевая соль (5в)** получали из 1-бутилвиолуровой кислоты **3г** и 1-бутилбарбитуровой кислоты **4г**. Темно-красный порошок с т. разл.  $>250^{\circ}\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.89 т (6H, CH<sub>3</sub>,  $J$  7.2 Гц), 1.28 м (4H, CH<sub>2</sub>), 1.50 м (4H, CH<sub>2</sub>), 3.72 к (4H, NCH<sub>2</sub>,  $J$  7.2 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 13.7 (2CH<sub>3</sub>), 19.6 (2CH<sub>2</sub>), 30.0 (2CH<sub>2</sub>), 79.1 (2CH<sub>2</sub>N), 118.1 (C<sup>5</sup> + C<sup>5a</sup>), 150.8 (2C<sup>2O</sup>), 156.6 уш. (2CO), 162.5 уш. (2CO).

**(5E)-5-[(6-Гидрокси-1-бутил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имино]пиримидин-(1H,3H,5H)-2,4,6-триона натриевая соль (5г)** получали из виолуровой кислоты **3а** и 1-бутилбарбитуровой кислоты **4г**. Темно-красный порошок с т. разл.  $>250^{\circ}\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.89 т (3H, CH<sub>3</sub>,  $J$  7.2 Гц), 1.28 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.49 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.72 к (4H, NCH<sub>2</sub>,  $J$  7.2 Гц), 4.5 уш. с (2H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 13.7 (CH<sub>3</sub>), 19.6 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 79.1 (CH<sub>2</sub>N), 119.3 (C<sup>5</sup> + C<sup>5a</sup>), 150.2 (2C<sup>2O</sup>) 155.5 уш. (2CO), 162.2 уш. (2CO).

**(5E)-5-[(6-Гидрокси-1-фенил-2-тио-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имино]-1-фенилпиримидин-(1H,3H,5H)-2-тио-4,6-диона калиевая соль (5з)**. 1.24 г (0.005 моль) 1-фенил-2-тиовиолуровой кислоты **3з** и 1.1 г (0.005 моль) 1-фенил-2-тиобарбитуровой кислоты **4з** растворяли

в 10 мл ДМСО при 40°C. К реакционной смеси при перемешивании добавляли 0.77 г (0.01 моль) ацетата аммония, растертого с 3 мл ДМСО. Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 10 мин и затем разбавляли 30 мл 3%-ного водного раствора  $\text{KHCO}_3$  с добавкой 0.1 мл уксусной кислоты. Реакционную смесь выдерживали 20 мин при 10°C до формирования осадка. Осадок отделяли на фильтре Шотта, промывали 10 мл 1%-ного водного раствора  $\text{KHCO}_3$ , затем 5 мл воды и сушили на воздухе при комнатной температуре. Получали 0.56 г соединения **5з** в виде красно-фиолетового порошка с т. разл. >200°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 7.23 м (4H, Ar), 7.38 м (6H, Ar), 12.28 уш. с (2H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 119.6 ( $\text{C}^5 + \text{C}^{5a}$ ), 127.7 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.6 ( $4\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.3 ( $4\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 136.1 ( $2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 150.0 ( $2\text{C}^2\text{O}$ ), 155–165 уш. ( $4\text{CO}$ ).

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Краснов Константин Андреевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1503-2243>

Феклистова Кристина Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3670-2145>

Краснова Александра Андреевна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1666-2161>

Гафт Семен Самуилович, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5092-8161>

#### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания Научно-клинического центра токсикологии им. С. Н. Голикова ФМБА России на 2024–2026 г.г. (шифр «Виолурат»).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Morris P.J.T., Travis A.S. // *Am. Dyest. Rep.* 1991. Vol. 81. N 11. P. 59.
- Lewis M.J. // *Int. J. Dairy Technol.* 2011. Vol. 64. P. 1. doi 10.1111/j.1471-0307.2010.00639.x
- Kohn R. // *Chem. Zvesti.* 1969. Vol. 23. P. 721.
- Fathi M.R., Shamsipur M. // *Spectrosc. Lett.* 1993. Vol. 26. N 9. P. 1797. doi 10.1080/00387019308010777
- Masoud M.S., Kassem T.S., Shaker M.A., Ali A.E. // *J. Therm. Anal. Calorim.* 2006. Vol. 84. N 3. P. 549. doi 10.1007/s10973-005-9991-3
- Grochala W., Bukowska J. // *Vib. Spectrosc.* 1998. Vol. 17. N 2. P. 145. doi 10.1016/S0924-2031(98)00024-1
- Khaled M.E., Fatma M.N., Abdunaser M.E.-A., Noor el Huda E. // *Chem. J.* 2020. Vol. 5. P. 40.
- Бидоленко В.В., Попов А.С., Иванова И.С., Чухно А.С. // *Международ. научно-иссл. ж.* 2022. Вып. 4(118). Ч. 2. С. 167. doi 10.23670/IRJ.2022.118.4.103
- Машиковский М.Д. *Лекарственные средства*. М.: Новая Волна, 2006. С. 751.
- Ковтун В.Ю., Гладких В.Д., Давидович Ю.А., Жорова Е.С., Огородникова В.В., Беляев И.К., Краснюк В.И. // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2015. Т. 60. Вып. 1. С. 45.
- Kontoghiorghes G.J. // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21. N 7. P. 2499. doi 10.3390/ijms21072499
- Ibrahim O., O'Sullivan J. // *Biometals.* 2020. Vol. 33. N 4. P. 201. doi 10.1007/s10534-020-00243-3
- Aaseth J.O., Nurchi V.M. // *Biomolecules.* 2022. Vol. 12. N 11. P. 1713. doi 10.3390/biom12111713
- Chaudhari V., Bagwe-Parab S., Buttar H.S., Gupta S., Vora A., Kaur G. // *Neurotox. Res.* 2023. Vol. 41. N 3. P. 270. doi 10.1007/s12640-023-00634-7
- Ward R.J., Dexter D.T., Martin-Bastida A., Crichton R.R. // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. N 7. P. 3338. doi 10.3390/ijms22073338
- Галынкин В.А., Еникеев А.Х., Подольская Е.П., Гладчук А.С., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В., Догонадзе М.З., Краснов К.А. // *Медицина экстремальных ситуаций*. 2022. Т. 24. Вып. 1. С. 43. doi 10.47183/mes.2022.002
- Hartley W.N. // *J. Chem. Soc.* 1905. Vol. 87. P. 1791.
- Кептэнару К. *Органическая химия*. Б.: Кишинэу, 2021. С. 394.
- Dhahri R., Guizani M., Yilmaz M., Mechi L., Alsukaitbi A.Kh.D., Alimi F., ben Salem R., Moussaoui Y. // *J. Chem.* 2022. P. 14. doi 10.1155/2022/9735071
- Левина Р.Я., Величко Ф.К. // *Усп. химии*. 1960. Т. 29. С. 929.
- Ramaiah N.A., Gupta S.I., Vishnu J. // *Z. Naturforsch. (B).* 1957. Vol. 12. P. 189. doi 10.1515/znB-1957-0311
- Пат. 2188196 (1998). РФ // Б. И. 2002. № 24.
- Birgi H.B., Djuric S., Dobler M., Dunitz J.D. // *Helv. Chim. Acta.* 1972. Vol. 55. P. 1771. doi 10.1002/hlca.19720550537

# Synthesis and Properties of *N*-Substituted Purpuric Acid Derivatives and Their 2-Thioanalogues

K. A. Krasnov<sup>1,\*</sup>, K. A. Feklistova<sup>1</sup>, A. A. Krasnova<sup>1</sup>, V. T. Papp<sup>1</sup>, and S. S. Gaff<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Scientific and Clinical Center of Toxicology named after Academician S. N. Golikov,  
Federal Medical and Biological Agency of Russia,  
St. Petersburg, 192019 Russia  
\*e-mail: institute@toxicology.ru*

Received September 25, 2024; revised December 6, 2024; accepted December 10, 2024

A new route was developed for the synthesis of *N*-substituted derivatives of purple acid based on the condensation of methylene-active barbituric acids with the corresponding derivatives of 5-hydroxyiminobarbituric acid. 2-Thioanalogs of purple acid were obtained for the first time using a similar method. The spectral properties and hydrolytic stability of the synthesized purpurates were studied.

**Keywords:** purple acid, murexide, purple acid 2-thioanalogues, 5-hydroxyiminobarbituric acids