

Алкилирование 2-Оксо-6-Метилпиримидин-4-Она Алкилгалогенидами C4 - C9

Хамидулло Ирисбоевич Нурбаев

Самаркандский государственный медицинский университет кафедра Биологической химии

Аннотация: Проведено алкилирование 2-оксо-6-метилпиримидин-4-она алкилгалогенидами C4-C9. Показано, что в зависимости от условий реакции и соотношения реагентов дает продукты N3-моно- N1, N3-диалкилирования. Найдено, что в отличие от метилиодида, метилтозилата, алкилирование 2-оксо-6-метилпиримидин-4-она алкилгалогенидами C4-C9 в абсолютном спирте идет с образованием смеси изомерных N3 и O4 - алкилиродуктов.

Ключевые слова: Оксо, растворитель, спектр, продукт, алкилгалогенид, алкил.

Актуальность. Актуальность изучения алкилирования 2-оксо-6-метилпиримидин-4-она алкилгалогенидами обусловлена несколькими важными аспектами:

Синтез новых соединений: Алкилирование является ключевым методом в органическом синтезе, позволяющим создавать новые молекулы с полезными свойствами. 2-Оксо-6-метилпиримидин-4-он и его производные интересны с точки зрения создания новых лекарственных препаратов, так как они могут проявлять различные биологические активности.

Медицинские приложения: Соединения, содержащие пиримидиновые ядра, часто используются в фармацевтической индустрии. Они могут обладать противовирусной, противоопухолевой, противовоспалительной и другими видами активности. Изучение методов их модификации, включая алкилирование, важно для разработки новых лекарств.

Фундаментальные исследования: Алкилирование алкилгалогенидами — это важная реакция для понимания реакционной способности различных функциональных групп. Изучение механизмов и условий этой реакции помогает углубить знания в области органической химии.

Потенциал для промышленного применения: Разработка эффективных и экологически безопасных методов алкилирования имеет значение для промышленного производства фармацевтических препаратов, агрохимикатов и других химических продуктов.

Исследование алкилирования 2-оксо-6-метилпиримидин-4-она алкилгалогенидами является актуальной задачей как с научной, так и с прикладной точки зрения

Выявление двойственной (множественной) реакционной способности амидов, тио-, селеноамидов и амидинов представляет несомненный теоретический интерес в органической химии. В этом аспекте ранее подвергались изучению - 2-оксо-, -тиоксо-, -селеноксо-, -аминохиназолин-4-оны, пиримидин-4-оны и тиено[2,3-d]пиримидин-4-оны [1-8]. Были выявлены основные факторы (эффект среды, природа алкилирующего агента, температура, продолжительность), влияющие на направление реакции и соотношение образующихся изомерных соединений. Исследование реакции метилирования 2-оксо-, -тиоксо-, -селеноксо-, -аминопиримидин-4-онов показало, что ход реакции и изомерный состав также зависит от

природы гетероатома в положении 2, растворителя, заместителя в положении 6, а также от «жесткости» или «мягкости» алкилирующего агента и т. д. [1-5, 8].

Метилирование 2-оксо-6-метилпиримидин-4-она йодистым метилом, метилтозилатом [10] или диметилсульфатом идет по атомам азота N1 и N3, по обоим атомам одновременно или по атому азота и кислорода, а также по двум атомам кислорода [9,10]. Введение электроотрицательных (нитро) групп в положение 5 способствует протеканию реакции по N^o - центру. 2 - Оксопиримидин-4-оны при солеобразовании образуют анионы с координацией металла на атоме кислорода.

Такое перераспределение электронной плотности способствует протеканию реакции по разным реакционным центрам. В литературе известно также этилирование, бензилирование 2- оксопи-римидин-4-онов [1-5].

В связи с этим, а также продолжая систематические исследования в этом направлении и для выяснения факторов, влияющих на направление реакции, мы решили впервые изучить алкилирование 2-оксо-6-метилпиримидин 4-она (1) алкилгалогенидами C4 - C9, нормального и изостроения.

Алкилирование соединения 1 проводили н-бутилиодидом, втор-бутилбромидом,

➤ гексилбромидом, -гептил-, -октил, -нонилиодидами [10]. Реакции были проведены нагреванием эквимольных количеств реагентов в присутствии едкого кали в водном спирте (70%) в течение 3 часов. Оказалось, что реакция идет по атому азота в положении 3 и приводит к 2-оксо-3-алкил-6-метилпиримидин-4-онам(2-9) с хорошими выходами.

Протекание реакции исключительно по атому азота в положении 3 объясняется, по-видимому сравнительно легкой диссоциацией водорода у этого атома вследствие наличия двух соседних карбонильных групп.

Если сравнить данные, полученные при алкилировании 2-оксо-6-метилпиримидин-4-она 6 таковыми по метилированию с йодистым метилом в спиртовом растворе при комнатной температуре, то можно отметить, что в последнем случае образуется смесь почти одинаковых количеств N1- N3-продуктов; при проведении же реакции при нагревании наряду с ними был получен продукт диметилирования - 1,3,6-триметил-2-оксопиримидин-4-он при соотношении 2,5:1:1. При метилировании 2-оксо-6-метилпиримидин- 4-она метилтозилатом соотношение изомеров составляет 2:1.

Эти данные указывают, что при алкилировании соединения 1 алкилгалогенидами

C4 - C9 реакция идет главным образом в сторону образования N1-продукта, что объясняется доступностью N3-центра. В отличие от этого N1-центр становится сравнительно труднодоступным из-за увеличения объема алкильной группы алкилирующего агента.

Отметим, что алкилирование атома азота N3 наблюдалось и на примере конденсированного с бензольным кольцом пиримидин-4-она-2-оксохиназолин-4-она [8] различными алкилгалогенидами. Так ведут себя 2-оксохиназолин-4-оны при метилировании диметилсульфатом [9].

Известно, что при алкилировании 2-оксохиназолин-4-онов, имеющих заместители в положении 1, реакция также идет по N3- центру [10].

Интересные данные были получены при алкилировании 2-оксо-6-метилпиримидин-4-она с высшими алкилгалогенидами (например, с н-бутил- и н-гексилбромидами) в абсолютном спирте в присутствии едкого кали. Здесь необходимо указать, что конверсия исходного вещества в продукт реакции небольшая (15% и 10% соответственно) и основное количество исходного соединения возвращается. Такая низкая конверсия исходного соединения связана, по-видимому, с плохой растворимостью его в абсолютном растворителе. При этом образуется смесь 2-оксо-1,6-диметил-3-алкилпиримидин-4-ОНА и 4-алкокси-2-оксо-6-метилпиримидина (10,11) в соотношении 1,2:1 (в случае н-бутилбромида) и 1,4:1 (для н-гексилбромида).

Для доказательства строения образующихся продуктов был проведен тщательный анализ спектров ПМР их исходных соединений и эталонов. Так, в спектре ПМР 2-оксо-6-метилпиримидин-4-она (1) метильная группа при С-6 проявляется в виде уширенного трехпротонного синглета при 1,96 м.д. При 5,67 м.д. имеется однопротонный (уширенный синглет) сигнал от Н-5. Уширение этих сигналов обусловлено спин-спиновым взаимодействием протонов этих групп через 4 связи. В случае же 2-оксо-3,6-диметилпиримидин-4-она, где в положение 3 молекулы 2-оксо-6-метилпиримидин-4-она введена ещё одна метильная группа, резонансный сигнал N3-CH₃ группы проявляется в виде трехпротонного синглета при 3,12 м.д., а протоны метильной группы при С-6 - в виде уширенного синглета при 1,95 м.д., протон Н-5 резонирует при 5,77 м.д. и ему принадлежит сигнал в виде синглета. В спектре ПМР 2-оксо-1,3,6-триметилпиримидин-4-она (13) протоны двух метильных групп резонируют при 3,16 м. д. и 3,12 м. д., а протоны метильной группы С-6 - при 2,05 м. д. При 5,87 м. д. имеется сигнал протона Н-5. Сравнение характеристик спектров ПМР 3-метил-(12) и 1,3-диметил-2-оксо-6-метилпиримидин-4-онов (13) с таковыми исходного соединения 1 показывает большее смещение сигнала Н-5 в сторону слабого поля на 0,2 м.д. в случае диметилпроизводного, в то время как для 2-оксо-3,6-диметилпиримидин-4-она (12) эта разность составляет 0,1 м. д.

Поскольку при алкилировании 2-оксо-6-метилпиримидин-4-она возможно образование продуктов алкилирования атомов кислорода при С-2 и С-4 приводим спектр ПМР 2,4-диметокси-6-метилпиримидина (15). В его спектре все сигналы протонов носят синглетный характер и проявляются при 2,17 (С6-CH₃), 3,84 и 3,90 (О-СН, при С2 и С4) и 6,25 (Н-5).м. д.

В спектре ПМР продуктов алкилирования 2-оксо-6-метилпиримидин-4-она н-бутил- и -гексилоронидами имеются трехпротонные сигналы метильных групп у С-6 при 1,90 и 1,92 м. д. (для н-бутилбромида) и 1,92 и 1,96 м. д. (для гексилбромида). Сигналы протонов Н-5 проявляются в виде синглета при 5,52 и 5,6 м. д. (для н-бутилбромида) и 5,50 и 5,58 м. д. (для гексилбромида) соответственно. Триплеты метильной группы при 0,70 и 0,72 м. д. в продуктах алкилирования относятся к концевой метильной группе алкильного остатка. Сложный мультиплет в пределах 0,87-1,90 м. д. отвечает протонам двух метиленовых групп бутильного остатка. В случае гексильного производного эти протоны имеют вид уширенного мультиплета и проявляются в области 0,86-1,8 м. д. Протоны метильной группы гексильного остатка имеют сигнал при 0,67 м. д. Сигналы метиленовых групп, связанных с гетероатомом, проявляются в виде двухпротонного триплета при 3,62 и 4,02 м. д. (для н-гексилбромида). Разница химических сдвигов составляет 0,39 и 0,38 м. д. Эти данные показывают, что при алкилировании 2-оксо-6-метилпиримидин-4-она н-бутил- и -гексилбромидами образуется смесь N-3 и 0-4 алкилпродуктов, причем соотношение N/O составляет 45:55% (для бутилбромида) и 58:42% (для гексилбромида) соответственно.

Такое аномальное поведение 2-оксо-6-метилпиримидин-4-она в абсолютном спирте объясняется, по-видимому, образованием дианиона из молекулы 2-оксо-6-метилпиримидин-4-она, в котором атом азота в положении 3 или 1 наряду с атомом кислорода координирован с катионом металла. Потому замещение идет у более электроотрицательного атома кислорода в положении 4. Однако фрагмент N1=C2=O₂ в данной реакции не участвует.

Экспериментальная часть. ИК-спектры сняты на спектрофотометре UR-20 в таблетках KBr и на приборе PERKIN ELMER System 2000 FT-IR, масс-спектры - на спектрофотометре MX-1303, MX-1321, MX-1310 и хроматомасс-спектрометре MS25RS, спектры ПМР- на приборе JNM-4H-100 и Tesla BS-567A (внутренний стандарт - ТМС, ГМДС, шкала). Значения R_f определены на пластинках "Silufol" UV-254 (ЧССР).

Проявитель: пары иода.

Растворители (ацетонитрил, спирт, ДМФА, ДМСО) очищены и абсолютированы по стандартной методике.

Общая методика алкилирования 2-оксо-6-метилпиримидин-4-она. К раствору 0,32 г (2,5ммоль) 2-оксо-6-метилпиримидин-4-она в 10 мл абсолютного растворителя добавили 0,06г (2,5ммоль) гидрида натрия или 0,14 г (2,5 ммоль) едкого калия и 2,5 ммоль C4 - C9, алкилирующего агента в 2 мл того же растворителя. Реакции проводили в течение 24 часов (при комнатной температуре) или 4 часа на кипящей водяной бане. Реакционную смесь разлагали 50 мл холодной воды: образовавшийся осадок отфильтровали; в тех случаях, когда осадок не выпадает, продукт извлекали хлороформом. Экстракт сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли, остаток промывали эфиром. Количество изомерных алкилпродуктов из выпавшего осадка или остатка после отгонки растворителя определяли с помощью метода спектроскопии ПМР.

Алкилирование 2-оксо-6-метилпиримидин-4-она н-бутилиодидом.

3-н-Бутилпиримидин-4-он, выход 0,98 г (70%). $T_{пл}=228-230^{\circ}\text{C}$ (гексан). ИК- спектр: 1709, 1659 ($\nu=\text{CO}$), 1602, 1519 ($\nu=\text{C}=\text{C}$)

3-вт.-Бутил-2-оксо-6-метилпиримидин-4-он. Выход 57%. $T_{пл}=238-240^{\circ}\text{C}$ (гексан). ИК-спектр: 1719, 1676 ($\nu=\text{CO}$), 1506 ($\nu=\text{C}-\text{C}$)

3-н-Гексил-2-оксо-6-метилпиримидин-4-он. Выход 42%. $T_{пл}=230-232^{\circ}\text{C}$ (гексан). ИК-спектр 1719, 1687 ($\nu=\text{C}=\text{C}$). Масс-спектр, m/z (10, %): 127 ($M+ -83$; 100), 126 ($M^* -84$; 83), 140 ($M+ -70$; 33),

195 ($M+ -15$; 58), 210 ($M+ ; 41$).

3-н-Гептил-2-оксо-6- метилпиримидин-4-он. Выход 89% продукта с т. пл. $=220-222^{\circ}\text{C}$ (гексан). ИК-спектр: 1650 ($\nu=\text{CO}$), 1600, 1630 ($\nu=\text{C}=\text{C}$).

3-н-Октил-2-оксо-6- метилпиримидин-4-он. Выход 72%. $T_{пл}=230-233^{\circ}\text{C}$ (гексан). ИК-спектр: 1704 ($\nu=\text{CO}$),

3-н-Нонил-2-оксо-6- метилпиримидин-4-он. Выход 80% продукт $T_{пл}=130-132^{\circ}\text{C}$ (гексан). ИК-спектр: 1700, 1701 ($\nu=\text{CO}$), 1608 ($\nu=\text{C}=\text{C}$).

Вывод. Нами было изучено реакции алкилирования 2- оксопиримидинонов-4 с высшими алкилгалогенидами в различных растворителях. Показано, что в зависимости от условий реакции и соотношения реагентов дает продукты N-3- моно N-1, N-3 диалкилирования.

Использованная литература

1. Нурбаев Х. И. и др. Алкилирование 2-оксо-6-метилпиримидинонов-4 //Химия природ. соед. – 1997. – С. 35-36.
2. Nurbaev H. I. Synthesis of selenium-containing alkyl products //Texas Journal of Engineering and Technology. – 2023. – Т. 17. – С. 33-35.
3. Нурбаев Х. И., Муртазаева Н. К. Изучение Реакции Алкилирования 2-Тиоксо-6-Фенилпиримидин-4-Она С Высшимиалкилгалогенидами //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2022. – Т. 3. – №. 2. – С. 443-447.
4. Нурбоев Х. И. Производные пиримидина и их применение в медицине //Boshqaruv va etika qoidalari onlayn ilmiy jurnali. – 2022. – Т. 2. – №. 4. – С. 32-35.
5. Ruziyev E. A., Qosimov S. E., Nurboyev H. I. Qishloq xo 'jaligi mahsulotlari yetishtiriladigan tuproq namunalarining radioaktivlik xususiyatlarini spektrometrik va mineral tarkibini nazorat qilish //Talqin va tadqiqotlar ilmiy-uslubiy jurnali. – 2022. – Т. 1. – №. 4. – С. 150-154.
6. Нурбоев Х. И. Реакция Алкилирования Пиримидинового Кольца С Различными Алкилгалогенидами //AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMIY JURNALI. – 2023. – Т. 2. – №. 5. – С. 45-49.
7. HI N. Synthesis of Starting Compounds and Their Alkylation Reactions in Different Solvents. – 2023.

8. Нурбаев Х. И. АЛКИЛИРОВАНИЯ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ АМИНОПИРИМИДИН-4-ОНА С ВТОРИЧНЫМ БУТИЛЙОДИДОМ //Innovations in Technology and Science Education. – 2023. – Т. 2. – №. 7. – С. 232-236.
9. Нурбаев Х. И., Муртазаева Н. К. Изучение Реакции Алкилирования 2-Тиоксо-6-Фенилпиримидин-4-Она С Высшимиалкилгалогенидами //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2022. – Т. 3. – №. 2. – С. 443-447.
10. Нурбоев Х. И. Производные пиримидина и их применение в медицине //Boshqaruv va etika qoidalari onlayn ilmiy jurnali. – 2022. – Т. 2. – №. 4. – С. 32-35.