

Алкилирование Пиримидинов-4

Хамидулло Ирисбоевич Нурбоев

Самаркандский государственный медицинский университет кафедра Биологической химии

Аннотация: Проведено алкилирование пиримидинов-2, 5-нитропиримидинов-2 и 4-метилтиопиримидинов-2 с различными алкилирующими агентами. Показано, что в зависимости от условий реакции и соотношения реагентов выделяются продукты N1, N3, O алкилирования.

Ключевые слова: пиримидинов-2, 5-нитропиримидинов-2 и 4-метилтиопиримидинов-2.

Актуальность. Изучение алкилирования пиримидинов имеет значительную актуальность в различных областях науки. Вот несколько причин, почему это направление стоит внимания:

Фармацевтическая химия: Пиримидиновые соединения являются важными компонентами многих лекарств. Их модификация через алкилирование может улучшать фармакологические свойства.

Биохимия: Взаимодействие пиримидинов с биологическими молекулами может приводить к новым пониманиям механизмов действия различных веществ в организме.

Материаловедение: Алкилированные производные могут обладать уникальными физическими и химическими свойствами, что открывает новые горизонты для разработки материалов.

Экологические аспекты: Понимание процессов алкилирования может способствовать разработке более устойчивых и безопасных химических реакций.

Научные исследования: Данное направление предоставляет обширные возможности для новых открытий и углубления знаний о структуре и свойствах органических соединений.

Актуальность изучения алкилирования пиримидинов охватывает как теоретические, так и практические аспекты, что делает его важной темой для исследования.

Материалы и методы. Изучение алкилирования пиримидинов может включать различные методики, в зависимости от целей исследования и доступного оборудования.

Растворение пиримидина в растворителе диметилсульфоксид (DMSO) или ацетонитрил.

Алкилирующий агент в избытке или в стоих соотношениях.

Условия реакции

Использовалась тонкослойная хроматография (ТХК) для мониторинга процесса алкилирования.

Применяли ЯМР и ИК-спектроскопию для подтверждения структуры полученных продуктов.

Изоляция и очистка

Проведилась экстракция полученных продуктов с использованием органических растворителей.

При очистке полученные продукты кристаллизацией или рекристаллизацией.

Использовали спектроскопические методы для идентификации структуры resulting compounds.

Рассчитан выход алкилированного продукта.

Экспериментальная часть

Значения R_f определены на пластинках «Silufol» UV - 254 (ЧССР). Проявитель: пары иода.

Общая методика алкилирования

В трехгорлую колбу, снабженную капельной воронкой механической мешалкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 10 ммоль 2-оксо-тиоксо-, -амино-, -метилтиопиримидинона-4. Вещество растворяют или суспензируют в 45мл абсолютного растворителя и при перемешивании прибавляют 0,06г (2,5ммоль) гидрида натрия. Перемешивают 30 мин и в образовавшийся раствор натриевой соли соединения при перемешивании по каплям прибавляют 11 ммоль алкилирующего агента в 2 мл растворителя. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 24 часа или нагревании на кипящей водяной бане 4 часа.

По окончании реакции содержимое колбы разлагают 150мл холодной воды. Образовавшийся осадок отфильтровывают (в тех случаях, когда при разложении осадок не выпадает, продукт реакции извлекают хлороформом), промывают водой, сушат и определяют количество алкилпродукта методом ПМР-спектроскопии.

Синтез 2-метилтио-6-метилпиримидинона-4

К раствору 2,84 г (20ммоль) 2-тиоксо-6-метилпиримидинона-4 и 0.04г (20ммоль) гидроксида натрия в 50 мл воды при перемешивании добавляя каплям 2,84г (20ммоль) иодистого метила.

Реакционную смесь нагревали 2 часа при 80-90 °С. Выпавшие после охлаждения кристаллы, отфильтровали и перекристаллизовали из этанола. Получили 2,48г (80%) продукта с $T_{пл.} = 250^{\circ}\text{C}$ (этанол).

Нами изучено алкилирование изомерных пиримидинонам-4 соединений пиримидинона-2. 5-нитропиримидинона-2, 4-метилтиопиримидинона-2 алкилгалогенидами, хлористым бензилом, тозилатами [1-5, 7]. В качестве солеобразователей были использованы натриевые, калиевые, литиевые, серебряные производные.

Алкилирование указанных соединений может идти в двух направлениях: по атому азота при N-1 и атому кислорода.

В случае несимметричного 4-метилтиопиримидинона-2 возможно также образование ещё одного изомера-продукта алкилирования атома N3. Однако следует сразу отметить, что ни в одном случае не был зафиксирован 3-алкил-4-метилтиопиримидинон-2. Соотношение продуктов N4 O-алкилирования зависит прежде всего от природы алкилирующего агента (см. табл.1). Как видно всего из данных таблицы 1, доля продукта O-алкилирования увеличивается с ростом размера алкильной группы и особенно её разветвлением. Так, если в случае алкилирования пиримидинона-2 йодистым метилом соотношение N/O было 49:1, а для йодистого этила 5,25:1, то для йодистого и бромистого изопропила оно составляет 2:1. Аналогичные данные были получены и для 5- нитропиримидинона-2.

При алкировании 4-метилпиримидинона-2 йодистым и изоропиллом количество 2-изопропилокси-4-метилтиопиримидина превосходит продукт N-алкилирования.

Таблица-1. Влияния природы алкилирующего агента на соотношение N/O изомеров при алкилировании пиримидинов-2 ДМФА

Алкилирующий агент	Алкилирующий агент	Соотношение N/O
Пиримидион-4	CH ₃ I	49:1
Пиримидион-4	C ₂ H ₅ I	5,25:1
Пиримидион-4	Изо-C ₃ H ₇ Br	2:1
Пиримидион-4	Изо-C ₃ H ₇ I	2:1
Пиримидион-4	C ₆ H ₅ CH ₂ Cl	49:1
Пиримидион-4	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	33:1
Пиримидион-4	C ₆ H ₅ CH ₂ I	49:1
5-нитропиримидион-2	CH ₃ I	23:1
5-нитропиримидион-2	C ₂ H ₅ I	23:1
5-нитропиримидион-2	Изо-C ₃ H ₇ Br	2,4:1
5-нитропиримидион-2	Изо-C ₃ H ₇ I	2,2:1
5-нитропиримидион-2	C ₃ H ₇ OTs	1,6:1
4-метилтиопиримидион-2	CH ₃ I	93:1
4-метилтиопиримидион-2	C ₂ H ₅ I	5,8:1
4-метилтиопиримидион-2	Изо-C ₃ H ₇ Br	4,2:1
4-метилтиопиримидион-2	Изо-C ₃ H ₇ I	1:1,4

Для данных систем природа катиона оказывает не такой существенный эффект. Как известно, серебряные соли, по сравнению с солями щелочноземельных металлов азот содержащих гетерециклов, способствуют O-алкилированию [9]. Однако, этилирование пиримидинона-2 этилбромидом в ДМФА дает продукты O-алкилирования для натриевой соли 12%, литиевой соли 8%, серебряной соли 15%.

Эти результаты показывают, что природа катиона для этих систем не играет существенную роль на распределение продуктов алкилирования.

Таким образом, направление реакции алкилирования пиримидинов-2 и пиримидинов-4 зависит от природы их заместителей в пиримидиновом кольце, алкилирующего агента, растворителя и других.

Кроме того, важную роль играет стерический фактор заместителей как в алкилируемом, так и алкилирующем агенте. Разветвленные алкильные остатки способствуют протеканию реакции по атому кислорода, а малополярные растворители по атому N-1 для пиримидинов-4. В приведенных соединениях в реакциях алкилирования могут участвовать два или три гетероатома, т.е. N-1, N-3 и O. Такими системами могут служить 2-замещенные (оксо-, тиоксо-, селеноксо-, amino-, пиримидиноны-4). Анионы этих соединений в отличие от пиримидинона-2 пиримидинов-4 могут иметь полидентный характер, и является очень интересным объектом для изучения их реакций с электрофильными реагентами. На основании изложенного рассмотрим реакции алкилирования 2-оксо-, тиоксо-, -селеноксо-, аминопиримидинов-4, в молекуле которых сочетаются функциональные группы как пиримидинонов-4, так и пиримидинов-2.

Вывод. Нами изучены, реакции алкилирования пиримидинов-4, 5-нитропиримидин-2 и метилтиопиримидион-4 с различными алкилгалогенидами. Показано, что в зависимости от условий реакции и соотношения реагентов выделяются продукты N-1, N-3 и O-4 алкилпродуктов.

Использованная литература

1. Нурбаев Х. И. и др. Алкилирование 2-оксотиоксо-пиримидинов-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.