

## Изучение реакции алкилирования 2-х замещённых пиримидинонов-4

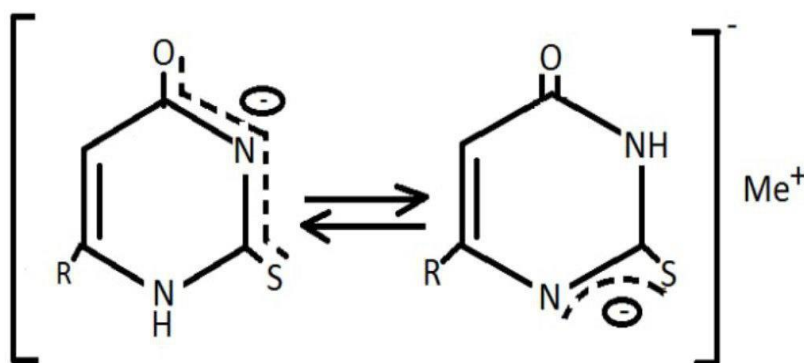
**Х.И. Нурбаев**

Самаркандский государственный медицинский университет  
Самарканд, Узбекистан

**Аннотация:** Проведено алкилирование 2-тиоксо-6-фенилпиримидин-4-она с высшими алкилгалогенидами. Показано, что в зависимости от условий реакции и соотношения реагентов образуются продукты  $N^3$ -алкилирования. Найдено, что в отличии от метилиодида и метилтозилата алкилирование 2-тиоксо-6-фенилпиримидин-4-она с высшими алкилгалогенидами в абсолютном спирте идёт с образованием смеси изомерных  $N^3$  и  $O^4$ -алкилпродуктов.

**Ключевые слова:** пиримидинон, алкилирования, фенил, тиоксо, тозилат, продукт, спектр, триплет.

Реакция алкилирования 2-тиоксопиримидинонов-4 как и в случае их 2-оксоаналогов идёт в разных направлениях. Имеется также различие в направлении реакции между этими двумя системами. Это обусловлено различной электроотрицательностью атомов кислорода и серы, хотя анионы 2-тиоксо-6-метил(фенил)пиримидинонов-4 аналогично 2-тиоксо-6-метилпиримидинону-4 имеют полидентный характер, отрицательный заряд в которых делокализован от атома кислорода в сторону других гетероатомов [1].



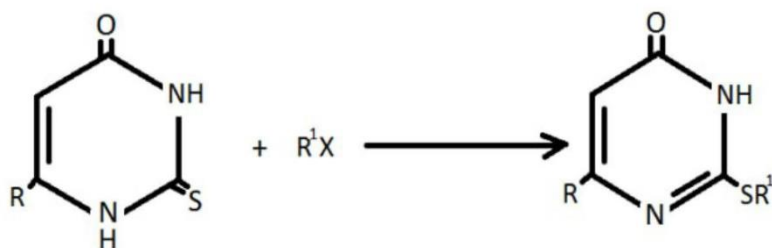
$R = \text{CH}_3; \text{C}_6\text{H}_5$

Существование анионов 2-тиоксо-6-метилпиримидинона-4 в указанных выше формах было подтверждено сравнительным изучением ИК-спектров нейтральной молекулы и его натриевой соли, где в случае соли полоса поглощения карбонильной группы при  $1680\text{cm}^{-1}$  исчезает, что указывает на координацию металла с атомом кислорода [2].

При метилировании же 2-тиоксо-6-фенилпиримидинона-4 иодистым метилом и метилтозилатом в ДМФА алкилирующий агент направляется кроме S-центра и по атому азота в положении 3. Алкилирование атома кислорода 2-тиоксо-6-фенилпиримидинона-4 наблюдалось и при метилировании метилтозилатом в ДМФА.

Вместе с этим 2-тиоксо-6-метил-и фенилпиримидиноны-4 уже отмечалось ведут себя по-разному в реакциях метилирования. В связи с вышеизложенным мы провели алкилирование 2-тиоксо-6-метил(фенил)пиримидинонов-4 алкилгалогенидами C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub> в подобных для 2-тиоксо-6-метилпиримидинона-4- условиях (KOH, водный спирт, нагревание 3 часа.)

Оказалось, что реакция идёт гладко при соотношении реагентов 1:1 и даёт 2-алкилтио-6-метил-, фенилпиримидиноны-4 с хорошими выходами [3].



R = CH<sub>3</sub>; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

R<sup>1</sup> = н-С<sub>4</sub>Н<sub>9</sub>, вт.С<sub>4</sub>Н<sub>9</sub>, изо-С<sub>4</sub>Н<sub>9</sub>, н-С<sub>5</sub>Н<sub>11</sub>, н-С<sub>6</sub>Н<sub>13</sub>, н-С<sub>7</sub>Н<sub>15</sub>, н-С<sub>8</sub>Н<sub>17</sub>, н-С<sub>9</sub>Н<sub>19</sub>.

Выходы и некоторые физико-химические характеристики полученных соединений приведены в таблице №1

Таблица-1

Выходы и некоторые физико-химические характеристики 2-алкилтио-6-метил-, фенилпиримидин-4-онов

№	Алкилирующий агент	Продукт реакции	R <sup>1</sup>	Выход в%	Т.пл°С	R <sub>f</sub> **	Найдено в %				Брутто формула	Вычислено в%			
							C	H	N	S		C	H	N	S
1	н-С <sub>4</sub> Н <sub>9</sub> Br	3	н-С <sub>4</sub> Н <sub>9</sub>	92	158-160	0,90	64,7	6,17	10,1	12,2	C <sub>14</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> OS	64,8	6,17	10,2	12,3
2	вт.С <sub>4</sub> Н <sub>9</sub> I	4	вт.С <sub>4</sub> Н <sub>9</sub>	60	190-192	0,83	64,7	6,17	10,1	12,2	C <sub>14</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> OS	64,8	6,17	10,2	12,3
3	изо-С <sub>4</sub> Н <sub>9</sub> Cl	5	изо-С <sub>4</sub> Н <sub>9</sub>	31	194-196	0,30	64,7	6,17	10,1	12,2	C <sub>14</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> OS	64,8	6,17	10,2	12,3
4	н-С <sub>5</sub> Н <sub>11</sub> Br	6	н-С <sub>5</sub> Н <sub>11</sub>	92	158-160	0,78	65,5	6,56	10,2	11,5	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> OS	65,6	6,56	10,2	11,6
5	н-С <sub>6</sub> Н <sub>13</sub> Br	7	н-С <sub>6</sub> Н <sub>13</sub>	83	142-144	0,81	66,5	6,92	9,71	11,1	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> OS	66,6	6,94	9,72	11,1
6	н-С <sub>7</sub> Н <sub>15</sub> I	8	н-С <sub>7</sub> Н <sub>15</sub>	60	78-80	0,92	67,5	7,27	9,26	10,5	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> OS	67,5	7,28	9,27	10,5
7	н-С <sub>8</sub> Н <sub>17</sub> I	9	н-С <sub>8</sub> Н <sub>17</sub>	70	122-124	0,69	68,2	7,58	8,86	10,0	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> OS	68,3	7,59	8,86	10,1
8	н-С <sub>9</sub> Н <sub>19</sub> I	10	н-С <sub>9</sub> Н <sub>19</sub>	79	120-122	0,90	69,0	7,36	8,47	9,68	C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> OS	69,0	7,87	8,48	9,69

\*Соединения 3-10 перекристаллизовали из гексана.

\*\*Значения R<sub>f</sub> - определены в системе хлороформ: спирт, на пластинках Silufol UV-254

Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК-, ПМР-, Масс-спектров. В ИК-спектре полосы поглощения карбонильной группы в области 1659-1677  $\text{cm}^{-1}$ , полосы поглощения при 2903-3400  $\text{cm}^{-1}$  характеризует  $\nu$  NH

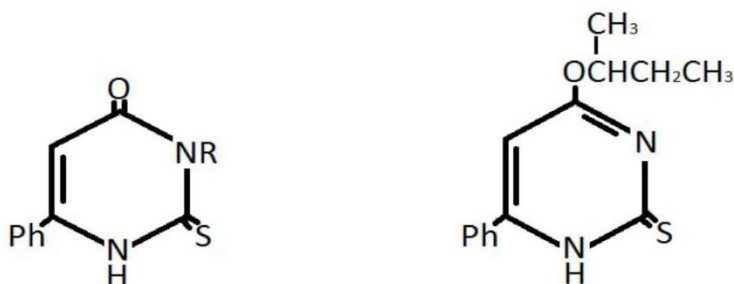
В спектре же 2-тиоксо-6-фенилпиримидинон-4 присутствуют полосы поглощения  $\nu$  СО-группы в области 1664-1677  $\text{cm}^{-1}$ , а валентные колебания NH-группы проявляются в области 2902-3051  $\text{cm}^{-1}$ .

Алкилирование 2-тиоксо-6-фенилпиримидинона-4 н-бутилбромидом в абсолютном спирте идёт с образованием 2-тиоксо-3-н-бутил-6-фенилпиримидинона-4.

Аналогичные данные были получены при проведении реакции в  $\text{CH}_3\text{CN}$  в присутствии гидрида натрия. В его спектре ПМР имеется сигнал протонов при 3,25 м.д. в виде триплета, характерный для  $\text{N}^3$ -метиленовой группы. Протоны концевой метильной группы дают триплет с центром при 0,75 м.д. а протоны метиленовых групп обнаруживаются в виде двух мультиплетов в области 1,25 и 1,65 м.д. метинный протон при Н-5 проявляется в виде синглета при 6,92 м.д. и значительно сдвинут в сторону слабого поля по сравнению с таковым для 2-тиоксо-3-н-бутил-6-фенилпиримидинона-4 (6,13 м.д.).

Протоны бензольного кольца наблюдаются в области 7,40 и 8,12 м.д. (мультиплеты).

При переходе от алкилгалогенидов нормального строения к алкилгалогенидам изостроения направление реакции резко меняется. Так, алкилирование натриевой соли 2-тиоксо-6-фенилпиримидинона-4 вт.-бутилиодидом как в спирте, так и в ДМФА приводит к образованию исключительно 2-тиоксо -4-вт.бутилокси-6-фенилпиримидину.



$\text{R}=\text{H}-\text{C}_4\text{H}_9$ ,  $\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{13}$ ,  $\text{H}-\text{C}_7\text{H}_{15}$ ,  $\text{H}-\text{C}_8\text{H}_{17}$ ,  $\text{H}-\text{C}_9\text{H}_{19}$

В спектре ПМР этого соединения характерные сигналы О-метиленовых протонов проявляются в виде мультиплета с центром при 4,02 м.д., концевая метильная группа при 0,87 м.д. (триплет), а метильные протоны вт.-бутильного остатка при 1,32 м.д., метиленовый протон вт. бутильной группы дает резонансную линию при 1,62 м.д. в виде мультиплета метинный протон при Н-5 имеет значение хим.сдвиг при 6,92 м.д. (синглет), а протоны бензольного кольца – 7,40 и 8,12 м.д.

Эти данные также подтверждают вышесказанное о роли пространственного эффекта в изученных реакциях алкилирования.

#### Экспериментальная часть.

Tesla BS-567 А (внутренний стандарт – ТМС, ГМДС, шкала  $\delta$ ). Значения  $R_f$  определены на пластинках «Silufol» UV – 254 (ЧССР). Проявитель: пары иода. Растворители (ацетонитрил, спирт, ДМФА, ДМСО) очищены и абсолютированы по методике [4].

#### Общая методика реакций алкилирования $\text{C}_4$ - $\text{C}_9$ в различных растворителях.

В трехгорлую колбу, снабженную капельной воронкой, механической мешалкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой. Помещают 10 ммоль 2-оксо-, -тиоксо-, селеноксо-амино-, метилтиопиримидинона-4.

Вещество растворяют или суспензируют в 45 мл абс.растворителя и при перемешивании прибавляют 0,06 г (2,5 ммоль) гидрида натрия.

Перемешивают 30 мин. и в образовавшийся раствор натриевой соли соединения при перемешивании по каплями 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 150 мл 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-тиоксо-6-фенилпиримидинона-4**

В двухгорлую колбу снабженную механической, обратным холодильником помещали 130 мл абс. спирта, 7,5г (0,32 моль) металлического натрия, 82мл бензол уксусного эфира и 24г тиомочевины. Реакционную смесь перемешивали до образования гомогенной смеси. Потом перемешивали на водяной бане в течение 6 часов, отгоняли спирт, оставшийся остаток растворяли в воде и реакционную смесь подкисляли 50%ной уксусной кислотой до  $\text{pH}=5$ . Выпавший осадок отфильтровали, промывали ацетоном и хлороформом. Выход: 14г (65%)  $T_{\text{пл}}=253-255^{\circ}\text{C}$  (гексан).

### **Получение 2-втор.-бутилтио-6-фенилпиримидинона-4**

Аналогично вышеописанному из раствора с 20мл абсолютного спирта, 0,10г (2,5 ммоль) едкого натрия, 0,51г (2,5ммоль) исходного соединения, и 0,3мл (2,5 ммоль) втор. иодистого бутила получили 0,73г (60%) продукта с  $t_{\text{пл.}}=190-192^{\circ}\text{C}$  (гексан).

ИК-спектр: 1667 ( $\nu =\text{CO}$ ), 1544 ( $\nu \text{C}=\text{C}$ ), 1566 ( $\nu \text{C}=\text{N}$ )

Масс-спектр:  $m/z$  ( $J_{\text{отн}}\%$ ): 260( $\text{M}^+$ ;21), 245 ( $\text{M}^+$ -15;13), 132( $\text{M}^+$ -28;53), 227( $\text{M}^+$ -33;40), 204( $\text{M}^+$ -56;100), 199( $\text{M}^+$ -61;14) 176( $\text{M}^+$ -84;33), 171 ( $\text{M}^+$ -89;22), 146 ( $\text{M}^+$ -114;80), 116 ( $\text{M}^+$ -144;88), 103 ( $\text{M}^+$ -157;94).

### **Алкилирование 2-тиоксо-6-фенилпиримидинона-4 с избытком вт. бутилиодида.**

Аналогично вышеописанному из 0,10г (2,5 ммоль) едкого натра, 0,51г (2,5 ммоль) в исходного соединения и 1,5 мл (12,0 ммоль) втор. бутилиодида в 20 мл абсолютного ДМФА получили 0,81г (66%) продукта с  $t_{\text{пл.}}=188-190^{\circ}\text{C}$  (гексан).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $J_{\text{отн}}\%$ ): 316( $\text{M}^+$ ;30), 288 ( $\text{M}^+$ -28;38), 283( $\text{M}^+$ -33;28), 260( $\text{M}^+$ -56;28), 245( $\text{M}^+$ -71;30), 232( $\text{M}^+$ -84;69) 227( $\text{M}^+$ -89;48), 204 ( $\text{M}^+$ -112;100), 199 ( $\text{M}^+$ -117;19), 187 ( $\text{M}^+$ -129;15), 172 ( $\text{M}^+$ -114;56) 160 ( $\text{M}^+$ -156;100) 146 ( $\text{M}^+$ -170;26) 128 ( $\text{M}^+$ -188;25).

### **Получение 2-н-гексилтио-6-фенилпиримидинона-4**

Аналогично вышеописанному из раствора с 0,14г (2,5 ммоль) едкого калия 0,51г (2,5 ммоль) исходного соединения и 0,36 мл (2,5 ммоль) н-гексил бромид в 20 мл абсолютного спирта получили 0,60г (83%) продукта с  $t_{\text{пл.}}=142-144^{\circ}\text{C}$ . (гексан)

ИК-спектр: 1661 ( $\nu =\text{CO}$ ), 1543 ( $\nu \text{C}=\text{C}$ ), 1566 ( $\nu \text{C}=\text{N}$ ).

### **Заключение:**

В данной статье приведены некоторые алкилирующие реакции 2-тиоксо-6-фенилпиримидин-4-она с высшими алкилгалогенидами, а также показано, что синтезированные алкилпродукты и их некоторые физико-химические параметры которые нашли применение в сельскохозяйственной промышленности в качестве дефолиантов; и медицине в качестве противоопухолевых лекарственных веществ.

### **Использованная литература:**

1. Нурбаев Х. И. и др. Алкилирование 2-оксотииоксо-пиримидинонов-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 namunalaring 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.