

## Пиримидины как лекарственные препараты.

**Х.И. Нурбаев**

*Самаркандский государственный медицинский университет  
Самарканд, Узбекистан*

**Аннотация:** Производные пиримидина широко распространено в области органической химии и медицине. Среди производных урацила можно привести пример фторурацил (противораковый препарат), метилурацил (анаболическая, антикатаболическая активность). Калий оротат (при заболевании печени, дистрофии миокарда).

**Ключевые слова:** Урацил, метилурацил, пиримидин, пиримидинон, антибиотик, алкалоид, тиамин, теофиллин, барбитурат, ядро.

Пиримидины входят в состав рибонуклеиновых кислот ( РНК ) ( урацил ) , дезоксирибонуклеиновых кислот (ДНК) (тимин) или в оба типа нуклеиновых кислот (цитозин). Известно , что ДНК присутствует во всех живых клетках и является носителем генетической информации , в то время РНК выполняет роль матрицы для синтеза белка . В состав ДНК входят также пуриновые ( имидозолопиримидины) основания , причем пиримидиновые и пуриновые звенья расположены в определенной последовательности и ответственны за конкретную информацию. Соотношение азотистых оснований в молекуле ДНК подчиняется определенной закономерностей : число остатков тимина равно количеству аденина; такая же взаимосвязь установлена для цитозина и гуанина . В природе имеются так же пиримидины , конденсированные с пиразиновым ( птеридины ) , имидазольным ( пурины ) , хиноксалиновым ( аллоказины) ядром . Среди производных птеридина следует отметить фолиевую кислоту - природный фактор роста , необходимый для жизнедеятельности всех высших животных , участвующий в превращении серино в глицин и гомоцистеина в метионин . [ 1 ] Другой представитель птеридинового ряда рибофлавин ( витамин В<sub>2</sub> ) входят в молекулу окислительных ферментов организма человека и животных , встречается в фосфорилированной форме в проросшем зерне , молоке и яйцах. Скелет пиримидина присутствует также во многих природных соединениях , например в витамине В<sub>1</sub> ( тиамине ) , алкалоидах ( бензпиримидины) и др .. , является основой многих синтетических лекарственных препаратов ( барбитураты )

Химических средств защиты растений и т.д. Производные окси и аминопуринов , наряду с исключительным биологическим значением в составе нуклеиновых кислот, относятся к ряду других жизненно важных веществ , таких как аденозинтрифосфат (АТФ) –переносчик энергии в биологических реакциях и фосфолирующий агент . Огромная роль в обмене веществ в организме принадлежит аденину , гуанину и гипоксантину, образующих в сочетании с рибозой и фосфорной кислотой нуклеотиды и их производные (адениловая кислота, АТФ). [ 2 ]

Алкалоиды пуринового ряда кофеин (возбудитель нервной системы, стимулятор работы сердца ), теофиллин, теобромин (диуритические, сосудорасширяющие средства) широко используются

в медицинской практике. Фурфуриламинопурин (кинетин) ускоряет рост растений из-за усиления деления клеток. В ряду производных бензпиримидина (хинозолина) широкое медицинское применение получили метакволон (седативное средство), празозин для лечения гипертонической болезни, дезоксипеганин (антихолинэстеразное средство).

К замещенным пиримидинам относится витамин В<sub>1</sub> (тиамин бромид), используемый в гипо- и авитаминозе В<sub>1</sub>, радикулите, невралгии и периферических параличах.

Производные пиримидина обладают широким спектром биологического действия; среди них найдены регуляторы роста растений (анцимидол), гербициды (ленацил, тербацил, сульфометурон -метил и др.). Фунгициды (диметиримол, этаримол, бупиримат), зооциды (кастрикс). [3]

Все сказанное свидетельствует об огромной роли пиримидиновых оснований в жизненных процессах. В месте с этими в отличие от ароматических, шестичленных гетероциклических соединений с одним гетероатомом (пиридины, пираны, тиопираны), двумя одинаковыми (пиридазины, пиазины) или разными гетероатомами (тиазины, оксазины) пиримидины и их конденсированные с тиофеновым, бензольным, пиридиновым и другими кольцами производные из-за специфичности их молекул ведут себя по другому в отношении кислотных, основных свойств, химических превращений и т.д. При наличии гетероатомов (кислород, сера, селен, экзоциклический атом азота и т.д.) или метиленовой группы в положениях 2,4 или одновременно в обоих углеродных атомах возможно существование их в двух и более таутомерных формах. Например, урацил, цитозин, барбитуровая кислота, ксантин и другие вещества существуют в кетонной форме как в твердом состоянии, так и в растворе. [4]

Представление о таутомерии этих производных пиримидина чрезвычайно важно для понимания природы водородных связей в нуклеиновых кислотах. Урацил и тимин существуют в кетоформе в составе нуклеозидов уридина и дезокситимидина, что весьма важно для образования сильной водородной связи между остатками тимина и аденина в ДНК. В кетоформе находится и цитидин: трикетонформа устойчива и для барбитуровой кислоты.

Производные пиримидинов, их конденсированные с фурановым, пиррольным, тиофеновым, имидазольным, бензольными, пиридиновым и другими кольцами аналоги представляют огромный интерес с точки зрения таутомерных превращений и являются объектом данной статьи.

### Экспериментальная часть

Tesla BS - 567A (внутренний стандарт ТМС, ГМДС, шкала  $\delta$ ), Значения R<sub>f</sub> определены на пластинках Silufol " UV-254 (ЧССР). Проявитель: пары йода.

Растворители (ацетонитрил, спирт, ДМФА, ДМСО) Очищены и абсолютированы по методике. [5]

### Получение исходных соединений.

#### Синтез 2 - оксо - 6 - метилпиримидинона - 4 .

В фарфоровую чашку помещали 250 мл (2,0 моль) ацетоуксусного эфира (АУЭ), 125 г (2 ммоль) мочевины, 200 мл абсолютного спирта, 5 мл концентрированной соляной кислоты и перемешивали. Чашку помещали в вакуум-эксикатор конц. серной кислотой на 2-5 суток, до высыхания реакционной массы. При хорошем перемешивании вносили стакан с нагретым до 90<sup>0</sup>С содержащим 125 г гидроксида калия 1,5 л воды. Перемешивали до полного растворения реакционной массы. Раствор охлаждали до 50<sup>0</sup>С и нейтрализовали конц. соляной кислотой до pH= 5-7. Выпавший осадок отфильтровали, промывали водой, 2% ной уксусной кислотой, спиртом и эфиром. Перекристаллизовали из воды. Выход 125г (60%) Тпл. = 310<sup>0</sup>С

### **Общая методика реакций алкилирования**

В трехгорлую колбу, снабженную капельной воронкой, механической мешалкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой помещают 10 ммоль 2 - оксо-, -тиоксо-, -амино-, -метилпириимидинона-4. Вещество растворяют или суспензируют в 45 мл абсолютного растворителя и при перемещивании прибавляют 0,06г ( 2,5 ммоль ) гидрида натрия . Перемешивают 30 минут и в образовавшийся раствор натриевой соли соединения при перемешивании и по каплям прибавляют 11 ммоль алкилирующего агента в 2 мл растворителя. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 24 часа или нагревали на кипящей водяной бане на 4 часа. [6] .

По окончании реакции содержимое колбы разлагают 150 мл холодной воды .

#### **Алкилирование 2 - оксо - 6 - метилпириимидинона - 4 вт ор. бутилиодидом.**

В колбу емкостью 100 мл помещали 10 мл абсолютного спирта , 0,14<sub>2</sub> ( 2,5 ммоль ) КОН и перемешивали до полного растворения едкого калия. Потом добавляли 0,32 г ( 2,5 ммоль ) исходного вещества перемешивали 30 минут при комнатной температуре. После этого в реакционную смесь добавили 0,27 мл ( 2,5 ммоль ) алкилирующего агента и нагревали на водяной бане 4 часа . Охлаждали, экстрагировали хлороформом , сушили над безводным сульфатом натрия. Хлороформ отгоняли . Выпавший осадок отфильтровывали .

Выход 0,29г ( 57 % ) Тпл . = 238-240<sup>0</sup>С ( гексан ) . ИК - спектр : 1719 , 1676 (  $\gamma$  = CO ) , 1506 (  $\gamma$  = C = C ) .

#### **3 - гексил - 2 - оксо - 6 - метилпириимидинон - 4 ,**

Аналогично вышеописанному из раствора с 10 мл абсолютного спирта , 0,28г ( 5,0ммоль ) КОН , 0,63 г ( 5,0 ммоль ) исходного вещества и 0,7 мл ( 5,0 ммоль ) н - бромистым гексилом получили 0,43 г ( 42 % ) продукта с тпл . = 230-232<sup>0</sup>С ( гексан ) , ИК - спектр : 1719 , 1687 (  $\gamma$  = CO ) , 1615 , 1507 (  $\gamma$  C = C ) . Масс - Спектр : m /z ( I отн . % ) : 127 ( M<sup>+</sup> -83 ; 100 ) , 126 ( M<sup>+</sup> 84 ; 83 ) , 140 ( M<sup>+</sup> -70 ; 33 ) , 195 ( M<sup>+</sup> - 15 ; 58 ) , 210 ( M<sup>+</sup>: 41 ) .

#### **3 - н - Гептил - 2 - оксо - 6 - метилпириимидинон - 4**

Аналогично вышеописанному из раствора 10 мл абсолютного спирта , 0,28г ( 5.0 ммоль ) КОН 0,63г ( 5,0 ммоль ) исходного вещества и 0,8 мл ( 5,0 ммоль ) йодистым гептилом получили 0,99 г ( 89 % ) продукта Т.пл. 220-222 <sup>0</sup>С ( гексан ) .

ИК - спектр : 1650 (  $\gamma$  = CO ) , 1600, 1630 (  $\gamma$  C = C ) .

#### **3-н - октил - 2 - оксо - 6 - метилпириимидинон - 4 .**

Аналогично вышеописанному из раствора с 10 мл абсолютного спирта , 0,28г ( 5,0ммоль ) КОН, 0,63 г ( 5,0 ммоль ) исходного вещества и 0,9 мл ( 5,0 ммоль ) октил йодида получили 0,85г ( 72% ) продукта с Т.пл. = 230-233<sup>0</sup> с ( гексан ) .

ИК – спектр: 1704 , (  $\gamma$  = CO ) .

**Заключение :** В данной статье приведены некоторые алкилирующие реакции 2 - оксо -6 – метилпириимидин-4-она. Которые используются для получение лекарственных средств , используемых в терапии различных заболеваний в медицине, ветеринарии и других сфер сельского хозяйства.

#### **Использованная литература :**

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