

Реакции алкилирования пиримидинона-4

Х.И.Нурбаев

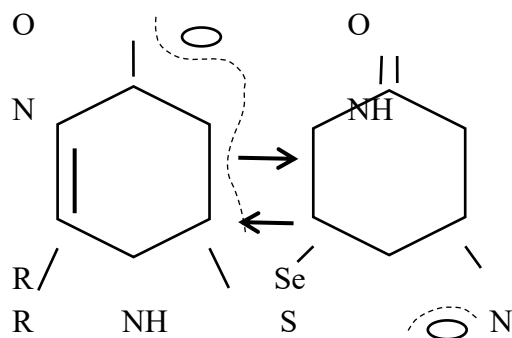
Самаркандский государственный медицинский университет.

Аннотация: Нами было изучено реакции алкилирования 2-селено-6-метилпиримидин-4-она с высшими алкилгалогенидами C4-C9. Показано, что реакция идет основном по N-3 и O-4 реакционному центру. Это мы доказали по физико-химическому методу анализа (ИК, ПМР, МАСС)

Ключевые слова: алкил, селеноксо, пиримидион, алкилпродукт, растворитель, спектр, плотность, электрон, нуклеофиль, гетероатом.

Актуальность

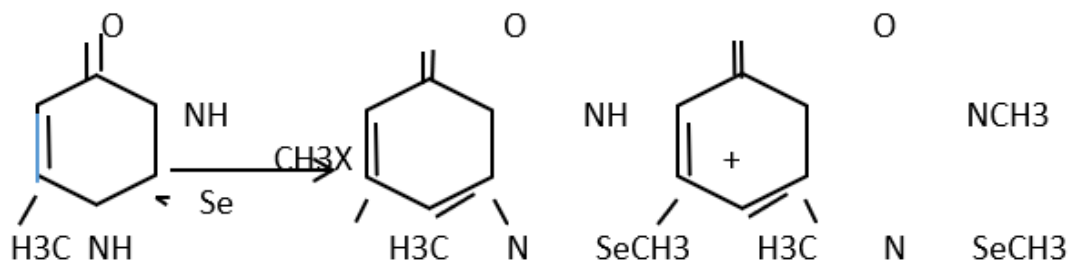
В молекуле 2-селеноксопиримидинонов-4 как и в случае 2-оксо-, -тиоксопиримидинонов-4 имеется четыре потенциальных реакционных центра. Отрицательный заряд в их анионах локализован на атоме кислорода, хотя он делокализован по системе сопряженных связей O-C-N-C-Se или атома N во втором фрагмента, когда в делокализации отрицательного заряда участвует система N-C-Se [1]



R=CH₃

Распределение электронной плотности оказывает сильное влияние на основность реакционных центров и определяет направление реакции. В этом отношении существенную роль играет природа гетероатома в 2-м положении пиримидинонов-4 т.е. в данном случае атом кислорода, серы и селена.

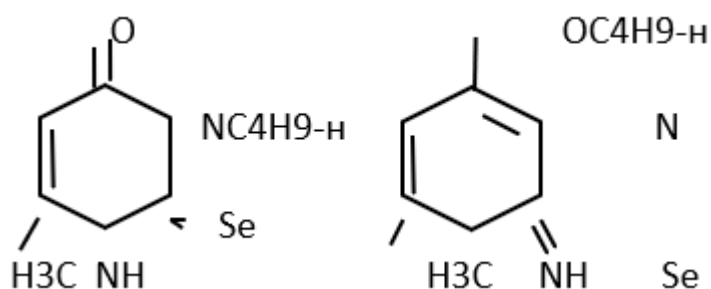
Метилирование 6-метил-2-метилселенопиримидинона-4 метилом в ДМФА при нагревании. Образование последнего является результатом алкилирования первоначального образующегося 6-метил-2-метил-селенопиримидинона-4 другой молекулой йодистого метила.



Соотношение их составляло 1,7:1. Образование продуктов диметилирования часто происходит при алкилировании 2-замещенных пиримидинов-4, особенно в случае 2-тиоксопиримидинов-4.

Для изучения реакции алкилирования 2-селеноксо-6-метилпиримидинона-4 и сравнения полученных данных с его оксо- и тиоксо- аналогами мы провели алкилирование его алкилгалогенидами C4-C9 в различных растворителях 2

Алкилирования н-бутилбромидом в абсолютном спирте дает смесь продуктов по атому азота при N-3 и кислорода. Количество 2-селеноксо-4-н-бутилокси-6-метилпиримидинона составляет 6-8 %. В спектре ПМР реакционной смеси имеются сигналы протонов метиленовой группы у N-3 при 3,15 м.д. (синглет), а н-5 при 6,15 м.д. (синглет)



Отношение этих продуктов к N-3 и O-4 изомером было основано на сравнении характеристик их спектров ПМР с таковыми для 2-селеноксо-3,6-диметил-2-метилселено-6-метилпиримидинонов-4. Спектр ПМР 2-селеноксо-3,6-диметилпиримидинона-4 характеризуется наличием трех резонансных линий при 1,93 (C6-C11 3н, синглет), 3,45 (N-сы, 3н, синглет) и 5,87 м.д. (н-5, 1н, синглет). Спектр ПМР 2-метилтио-6-метилпиримидинона-4 состоит из трех синглетных сигналов при 2,07 м.д. (н-5, 1н).

Образование O-метилпродукта без затрагивания S центра, т.е. 4-метокси-2-тиоксопроизводного в смеси с S- и N3. Изомерами было наблюено при метилировании 2-тиоксо-6-фенилпиримидинона-4 метилтозилатом в ДМФА.

Проведение реакции в протонном диполярном растворителе ДМФА приводило к увеличению доли продукта по N3-центру. Такая же картина имела место и при увеличении "жесткости" алкилирующего агента как и в нашем случае алкилировании 2-селеноксо-6-метилпиримидинона-4 н-бутилбромидом.

Экспериментальная часть

Tesla BS-567A (внутренний стандарт ТМС, ГМДС, шкала δ значения Rf на пластинках "Silufol" UV-254 (ЧССР). Проявитель: пары йода

Растворители (ацетонитрис, спирт (этиловый) ДМФА ,ДМСО) очищены и абсолютированы по методике [3]

Синтез 2-селеноксо-6-метилпиримидинона-4.

В 4-х горлую колбу емкостью 250 мл ,снабженную механической мешалкой ,обратным холодильником с термометром и трубкой для подачи азота помещали 3,16 г селена (Se) и 52 мл воды и перемещивали в атмосфере азота 20 минут .Затем добавили 3,04 г (82 ммоль) , боргидрида натрия по порциям.После добавления всего количества NaBr перемешивали еще 20 минут при комнатной температуре и 1 час при 40 С . Охлаждали и добавили 3,12 г(20 ммоль) 2-метилтио-6-метилпиримидинона-4нагревали на кипящей водяной бане в течение 2-х часов .Охлаждали выпавший осадок (смесь селена и 2-метилтио-6-метилпиримидинона-4),отфильтровали (2,4 г),фильтрат подкисляли ледяной уксусной кислотой до pH=7.Выпавший осадок красноватого цвета отфильтровали .Перекристализовали из (ДМФА+вода).Выход:0,16 г (84%) Тпл.=235 - 240 С.

Общая методика алкилирования .2-селеноксо-6-метилпиримидинона-4

В колбу емкостью 100 мл поместили 10 мл абсолютного спирта , 0,28 г (5,0 ммоль) КОН,перемешивали до полного растворения едкого калия.Потом добавили 1,0 г (5,3 ммоль) 2-селено-6-метилпиримидинона -4 и перемешивали 30 минут при комнатной температуре .После этого к реакционной смеси добавили 5,3 ммоль алкилирующего агента и нагревали на водяной бане 4 часа.Охлаждали,экстрагировали хлороформом,сушили над безводным сульфатом натрия.Хлороформ отгоняли ,остаток анализировали методом ПМР-спектроскопии.

Алкилирование 2 селеноксо-6-метилпиримидинона-4 с избытком н-бутил бромидом .

К раствору 0,30 г (5,3 ммоль) КОН в 10 мл абсолютного спирта добавили 1,0 г (5,3 ммоль) 2-селеноксо-6-метилпиримидинона-4, перемешивали 30 минут при комнатной температуре , добавили 5,0 мл (47 ммоль) н-бутилбромида и нагревали на водяной бане 4 часа .Охлаждали ,экстаргировали хлороформом сушили на безводным сульфатом натрия .Хлороформ отгоняли .Выпавший осадок отфильтровали и перекристализовали из смеси ДМФА+вода.Получили 20 мг (15%) 2-н-бутилселено-3-н-бутил-6-метилпиримидинон-4 с Тпл.=82-85 С.

Масс-спектр- m/z (Y отн.%) : 301(M+ 25), 273(M+- 28: 100), 246(M+-53: 33), 237 (M+- 64: 33), 204(M+ -97: 33), 202(M+- 99:33), 191(M+ -110, 91), 189 (M+ -112: 50) 166(M+- 135 : 75), 152 (M+-149 : 33) 143(M+- 158: 33) 128(M+- 173 : 41) 111 (M+-180: 58) ,110 (M+-191:83)

Получение 2 -трет-бутилселено-6-метилпиримидинона-4.

Аналогично вышеописанному из раствора с 10 мл абсолютного ДМФА, 0,30 г (5,3 ммоль) едкого калия , 1,0 г (5,3ммоль) исходного соединения и 0,59 мл (5,2 ммоль)трет-бромистого бутила получили 0,05 г (22%) продукта с Тпл.=258-261 С (этанол)
ИК-спектр :1642(γ =CO),1559 (γ C=N)

Получение 2-н-нонилселено-6-метилпиримидинона-4.

Аналогично вышеописанному из раствора с 10 мл абсолютного спирта, 0,30 г (5,3 ммоль) едкого калия, 1,0 г (5,3 ммоль) исходного соединения и 1 мл (5,0 ммоль) н-иодистого нонила получили 0,02 г (16%) продукта с $T_{пл.} = 75-77\text{ }^{\circ}\text{C}$ (ДМФА+Вода)
ИК-спектр :1677($\text{C}=\text{O}$),1560 ($\text{C}=\text{N}$)

Заключение: В данной статье приведены некоторые алкилирующие реакции 2-селеноксо-6-метилпиримидин-4-она с высшими алкилгалогенидами, а также показано, что синтезированные алкилпродукты и их некоторые физико-химические параметры, которые могут найти применение в медицине в качестве противоопухолевых лекарственных веществ.

Использованная литература

1. Нурбаев Х. И. и др. Алкилирование 2-оксотиюксо-пиримидинонов-4 //Химия природ. соедин. – 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-Тиюксо-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 namunalarning 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-Тиюксо-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.