

PYRIMIDINE BASES AND THEIR REACTIVITY

ISBN: 978-93-90753-38-3



Authors:
H. NURBOYEV,
K. KHALIKOV,
M. ISAKULOVA,
D. TOSHMURODOV,
F. Oripov

Published by



**NOVATEUR
PUBLICATION**

We Publish Innovations...

466, Sadashiv Peth, M.S.India-411030

novateurpublication.com

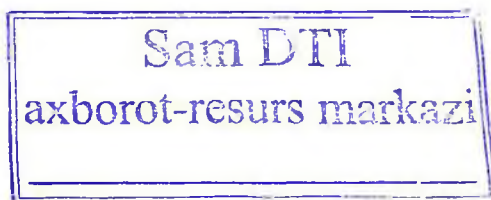
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН

САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ

Х.НУРБОЕВ, К.ХАЛИКОВ, М. ИСАКУЛОВА, Д.ТОШМУРОДОВ,
Ф.ОРИПОВ

ПИРИМИДИНОВЫЕ ОСНОВАНИЯ
И ИХ РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ

МОНОГРАФИЯ



Индия-2021

Авторы:

Нурбоев Х.И. к.х.н., ассистент кафедры биологической химии СамМИ.

Халиков К.М. к.м.н., доцент, заведующий кафедры биологической химии СамМИ.

Исакулова М.М., ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики ФПДО СамМИ

Тошмуродов Д.А., ассистент кафедры биологической химии СамМИ

Орипов Ф.С., Доктор медицинских наук, в.б. Профессор

Рецензенты:

Захидов К.А. к.х.н., доцент Самаркандский Государственный Университет, химический факультет, кафедра органический синтез и биоорганическая химия.

Холмуродова Д.К. с.н.с. Ph(D) заведующий кафедры медицинской химии.

Mr. Thabani Nyoni

Employers Confederation of Zimbabwe (EMCOZ), 21 Smit Crescent

Eastlea, Harare, Zimbabwe

В данной монографии авторы систематизировали проанализировали пиримидиновые соединения, научную литературу и итоги собственных исследований в области тонкого органического синтеза новых производных пиримидинового основания содержащих оксо-, тио-, амино-, метил-, и селеноксопиримидинонов-4. Кроме того авторами показано что большинство рассмотренных соединений проявляют различные гербицидные, фунгицидные и дефолиантные свойства. Многие из них рекомендованы к применению в различных отраслях науки, в том числе медицины, сельского и народного хозяйства. Монография будет полезна для преподавателей химических и медицинских вузов а также, научных сотрудников, магистров и докторантов.

-4-

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---------------|---|
| ВВЕДЕНИЕ..... | 6 |
|---------------|---|

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

| | |
|--|----|
| 1.1. Алкилирование 2Н(АЛКИЛ)-замещенных пириимидинонов-4..... | 7 |
| 1.2. АЛКИЛИРОВАНИЕ ПИРИМИДИНОНОВ-2..... | 14 |
| 1.3. АЛКИЛИРОВАНИЕ 6-ЗАМЕЩЕННЫХ 2-ОКСО-, тиюксо-, селеноксо-, АМИНОПИРИМИДИНОНОВ-4..... | 17 |
| 1.3.1. 2-Оксопириимидиноны-4..... | 18 |
| 1.3.2. 2-Тиюксопириимидиноны..... | 25 |
| 1.3.3. 2-Селеноксопириимидиноны-4..... | 32 |
| 1.3.4. 2-Аминопириимидиноны-4..... | 35 |

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

| | |
|---|----|
| 2.1. Синтез исходных соединений..... | 40 |
| 2.2. АЛКИЛИРОВАНИЕ 2-ОКСО-, -ТИОКСО-, -СЕЛЕНОКСО-, -АМИНО-, МЕТИЛПИРИМИДИНОНОВ-4, 6-ФЕНИЛ-2-ТИОКСОПИРИМИДИНОНА-4 АЛКИЛГАЛОГЕНИДАМИ C ₄ -C ₉ | 41 |
| 2.2.1. 2-ОКСО-6-МЕТИЛПИРИМИДИНОН-4..... | 42 |
| 2.2.2. 2-тиюксо-6-метил-, -Фенилпириимидиноны-4..... | 48 |
| 2.2.3. 2-МЕТИЛТИО-6-МЕТИЛПИРИМИДИНОН-4..... | 57 |
| 2.2.4. 2-СЕЛЕНОКСО-6-МЕТИЛПИРИМИДИНОН-4..... | 61 |
| 2.2.5. 2-АМИНО-6-МЕТИЛПИРИМИДИНОН-4..... | 63 |

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.

| | |
|---|----|
| 4.1. Получение исходных соединений..... | 67 |
| 4.2. АЛКИЛИРОВАНИЕ 2-ОКСО-, ТИОКСО-, СЕЛЕНОКСО-, МЕТИЛТИО-6-МЕТИЛ (ФЕНИЛ) ПИРИМИДИНОНОВ-4..... | 71 |

| | |
|---|----|
| 4. 3. СИНТЕЗ 2-АМИНО-6-МЕТИЛПИРИМИДИНОНА-4..... | 75 |
|---|----|

-5-

| | |
|---|----|
| 4. 4. СИНТЕЗ 2-СЕЛЕНОКСО-6-МЕТИЛПИРИМИДИНОНА-4..... | 78 |
|---|----|

| | |
|--|----|
| 4. 5. СИНТЕЗ 2-ТИОКСО-6-ФЕНИЛПИРИМИДИНОНА-4..... | 79 |
|--|----|

| | |
|---|----|
| 4. 6. СИНТЕЗ 2--МЕТИЛТИО-6-МЕТИЛПИРИМИДИНОНА-4..... | 84 |
|---|----|

| | |
|-----------------|-------|
| ЛИТЕРАТУРА..... | 88-97 |
|-----------------|-------|

В В Е Д Е Н И Е

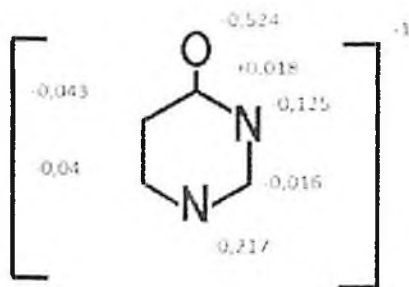
Производные пириимидина представляют как практический, так и теоретический интерес. Пириимидиновые основания играют огромную роль в жизненных процессах. Они входят в состав нуклеиновых кислот, витаминов и алкалоидов и широко распространены в природе. Соединения пириимидинового ряда являются одним из наиболее важных гетероциклических систем в связи с высокой эффективностью лекарственных препаратов на их основе. Производные пириимидина применяют также и используются в качестве гербицидов, фунгицидов, красителей, ускорителей вулканизации, стабилизаторов, средств для отбеливания тканей. Пириимидины, имеющие в положениях 2 и 4 различные гетероатомы, рассматриваются как амбифункциональные соединения. Соли 2-оксо-, -тиоксо-, -селеноксо-, -аминопириимидинон-4, в реакциях метилирования проявляют множественную реакционную способность, а их анионы обладают амбидентными или полиидентными. Алкилирование этих соединений, а также некоторых их производных (например, 2-метилтио-6-метилпириимидинон-4) алкилгалогенидами C4-C9 известны в литературе, хотя в данных реакциях они могут вести себя своеобразно. Поэтому исследование реакции алкилирования этих многоцентровых систем, выявление особенностей их поведения, закономерностей изменения направления реакции, сравнение полученных данных с известными результатами по их метилированию, а также с конденсированными с бензольным кольцом аналогами-2-оксо-, -тиоксо-, -селеноксо-, метилтио-, аминохиназоны и поиск биологически активных соединений этого ряда является актуальной задачей.

Глава 1. Литературный обзор. I.

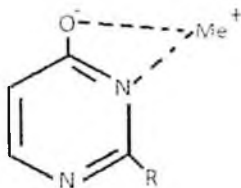
1.1. Алкилирование 2Н(АЛКИЛ)-замещенных пириимидионов-4

Первый представитель пириимидинов, содержащий гидроксильную группу в положении 4 -пириимидион-4 и его 2-алкил(метил-, этил-, трифторметил) замещенные относятся к простым амбидентным системам этого ряда. В этих соединениях отрицательный заряд локализован на атоме кислорода [1].

Однако в этом случае имеется еще один значительный фактор, имеющий важную роль в реакциях алкилирования- это поляризуемость атома азота в 3-м положении. На основании спектральных данных было предположено, что отрицательный заряд наряду с атомом кислорода локализован также на атоме N-3 [2-4]. Распределение электронов, приведенное ниже для пириимидиона-4, показывает, что атом азота является более поляризуемым, чем кислород. Вычисления показывают, что приблизительно 75% отрицательного заряда в анионе пириимидиона-4 распределяется между N-3 и атомом кислорода.

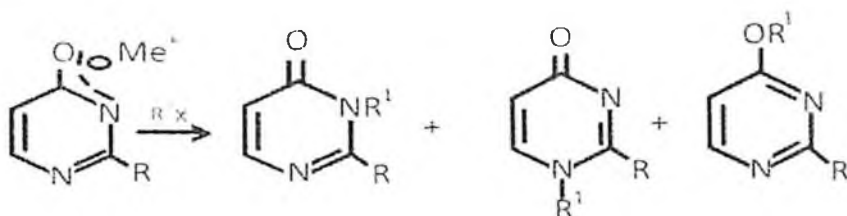


Для указанных соединений авторы (1) допустили существование анионов с участием гидроксильной группы т.е. координацию металла с кислородом, хотя здесь следовало бы допускать



R=H, CH₃, C₂H₅, CF₃

образование амбидентного аниона с привлечением O--C--N системы. При алкилировании этих анионов реакции может идти по трем направлениям: по атому кислорода, N² и N¹.



Реакция алкилирования пиридинона-4, 2-метил-, -этил-,

трифторметилпиридинонов-4 с метил,этил,изопропилнолидами имеет второй порядок и константы скорости были:

3, 34 (R=H, R¹ = CH₃), 1, 84 (R= R¹ =CH₃), 1, 41 (R=C₂ H₅, R¹ =CH₃),

2, 28 (R=H, R¹ = C₂H₅) 1, 70 (R=H, R¹ =изо-C₃H₇,) л. Мол⁻¹. ссек⁻¹ x10³.

Из этих данных видно, что скорость алкилирования уменьшается с увеличением объема алкильной группы алкилирующего агента, а также заместителя в положении 2. На основании этих данных авторы пришли к заключению, что процесс является бимолекулярным, изменение SN₂ -SN₁, характера переходного состояния не играет существенную роль и соотношение изомеров определяется другими факторами.

Метилирование пириимидинона-4, 2-метил-, -этилпириимидинона-4 подистым метилом в ДМФА при 40°C дает продукты по атомам азота N³ и N¹, причем количественное соотношение

N³/N¹-производных составляет 4, 5:1 (R=H), 4:1 (R=CH₃).

4, 3: 1 (R=C₂H₅). Такое поведение анионов этих соединений согласуется с данными, полученными при вычислении отрицательных зарядов на гетероатомах. Так, метилирование пириимидинона-4 подистым метилом в ДМФА дает как уже отмечалось выше соотношение N³/N¹ продуктов составляет 4, 5:1, что соответствует распределению зарядов

(75% заряда находится на N³ и O⁴).

Реакция же 2-трифторметилпириимидинона-4 подистым метилом идет в другом направлении с затрагиванием N³ и O-центров. Соотношение O/N³ продуктов было 3: 2. Алкилирование атома кислорода 2H, -метил-, -этилпириимидионов-4 происходит уже при переходе к бромистому этилу; при этом образуется смесь, состоящая из трех продуктов. Изомерный состав

(O/N³/N¹) составляет 2, 4: 6, 6: 1 (R=H), 1, 4: 2, 4: 1 (R=CH₃).

3, 8: 2, 9: 1 (R=C₂H₅) соответственно.

В случае же алкилирования 2-трифторметилпириимидинона-4 реакция идет исключительно по атому кислорода.

Таким образом с увеличением объема заместителя алкильной группы алкилирующего агента направление реакции меняется в сторону образования продукта 0-алкилирования. Так, при взаимодействии с изопропилбромидом даже в случае незамещенного пириимидинона-4 образуется 55% 4-изопропилоксипириимидина. При этом были получены также 32% 3- и 13% 1-изопропилпириимидиноны-4.

Реакция 2-метил- и -этилпириимидинона-4 с изопропилбромидом

Идет исключительно по атому кислорода.

Для объяснения предположительного образования продуктов алкилирования по N³ авторы [1] допустили, что в переходном состоянии реализуется следующая структура, включающая "свободный" анион пириимидина и алкилирующего агента.

Поскольку атом азота, как уже указывалось, является более поляризованным, образование N-C связи облегчается, т. е. алкилированию подвергается преимущественно атом N-3.

Подобные результаты были получены при бутилировании натриевой соли пиридинона-2 [5]. Эти авторы пришли к такому заключению на основании того, что давление не оказывает влияние на распределение продуктов при алкилировании амбидентных анионов.

В случае 2-метил- и -этилпиридинонов-4 алкильная группа в той или иной степени оказывает влияние на количественный состав изомеров, т. е. при этом сказывается пространственный эффект заместителей в положении 2. Для трифторметильной группы, объем которой не так уж велик по сравнению с метильной группой, вступает в силу другой фактор, т. е. ее электроотрицательность. Последняя оказывает сильное действие на нуклеофильность атомов азота. Её эффект становится более сильным, чем таковой "мета" кислорода. Поэтому алкилирование 2-трифторметилпиридинона-4 идет преимущественно $[C_2H_5I]$ или исключительно (C_2H_5Br) по атому кислорода.

Природа растворителя резко меняет направление реакции алкилирования пиридинонов-4.

Растворители, способствующие образованию свободных ионов (ДМФА, диглим метанол) одинаково влияют на распределение

изомеров при алкилировании натриевых, калиевых, литиевых солей изучаемых пиридинонов-4 (см. табл. 1).

Это становится ясным, если учесть, что эффект катиона минимален, поскольку он ионизирован растворителем.

Аналогичные результаты были получены при изучении реакции алкилирования пиридоина-2 и пиридинона-2 [6, 7].

Влияние природы растворителя на соотношение изомеров при алкилировании натриевой соли 2-метилпиридинона-4 этилбромидом (0, 45M, 40° C)

Таблица 1

| NH | Растворитель | Время реакции, час | Изомерный состав | | |
|----|--------------|--------------------|------------------|----------------|----------------|
| | | | O | N ³ | N ¹ |
| 1 | ДМФА | 17 | 29 | 50 | 21 |
| 2 | Метанол | 13 | 25 | 59 | 16 |
| 3 | Изо-Пропанол | 5 | 17 | 47 | 36 |
| 4 | Этилацетат | 24 | 5 | 5 | 90 |

Как видно из данных, приведенных в таблице 1, использование этилацетата резко меняет направление реакции,

т. е. она идет предпочтительно по атому N-1.

Этот факт объясняется тем, что в этом растворителе натриевая соль пиримидинона-4 плохо растворяется, поэтому роль катиона при этом существенна. Алкилирование серебряной соли пиримидинона-4 в

Бензоле даст продукты по атому кислорода и N-3 в соотношении 5:1.

Влияние природы растворителя хорошо иллюстрируется при метилировании 2-метилпиримидинона-4 йодистым метилом (см, табл, 2).

Метилирование в ионизирующих растворителях дает предпочтительно 2, 3-диметилпиримидинон-4 (80% в ДМФА, 84% в ДМСО, 66% в CH₃ OH) .

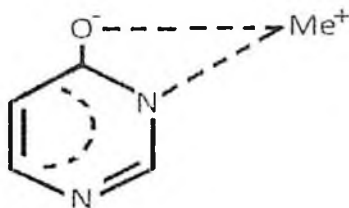
Метилирование натриевой соли 2-метилпиримидинона-4 йодистым метилом (0,45 м, 40°C).

Таблица 2

| NN | Растворитель | Время реакции час | Изомерный состав | |
|----|---|-------------------|------------------|----------------|
| | | | N ³ | N ¹ |
| 1 | HCONH ₂ | 7 | 53 | 47 |
| 2 | H ₂ O | 2 | 45 | 55 |
| 3 | DMCO | 7 | 80 | 20 |
| 4 | CH ₃ OH | 5 | 66 | 34 |
| 5 | CH ₃ OCH ₃ | 11 | 38 | 62 |
| 6 | H-C ₃ H ₇ -OH | 8 | 46 | 54 |
| 7 | Изо-C ₃ H ₇ -OH | 8 | 53 | 47 |
| 8 | Терт-C ₄ H ₉ -OH | 60 | 36 | 64 |
| 9 | CH ₃ COO C ₂ H ₅ | 8 | 12 | 88 |
| 10 | ТГФ | 240 | | 100 |

Метилирование же в тетрагидрофуране дает только

1-метилпиримидин-4, т. е. при этом алкилированию подвергается атом азота в положении 1. Таким образом растворители с низкой сольватирующей способностью наряду с координацией катиона с атомом кислорода блокируют атом азота N-3 как показано на нижеприведенной структуре:



Поэтому в таких растворителях реакция идет по атому N-1. Важное значение в реакциях алкилирования имеет гомогенность реакционной среды. Так, её роль была показана на примере феноксид-ионов [8].

Алкилирование 2-метилпиримидинона-4 иодистые метилом в ДМСО и метаноле от начала до конца протекает в гомогенной среде [1]. В случае же ДМФА вначале оно идет в гетерогенной фазе, постепенно

-13-

превращаясь в гомогенную. Реакция в ДМФА и ДМСО заканчивается в основном за 5-10 мин при комнатной температуре. В метаноле для ее завершения требуется 1 час.

Алкилирование в таких растворителях как изопропиловый спирт, н-бутанол, ацетон показало, что при этом реакция начинается гетерогенно. Затем как и в случае ДМФА, она гомогенизуется. В случае этилацетата реакция идет полностью в гетерогенных условиях.

Таким образом, с увеличением диэлектрической постоянной растворителя соли становятся более растворимыми и реакция идет быстрее, и наоборот ее уменьшение приводит к снижению скорости реакции.

Для того, чтобы определить возможность превращения одного продукта в другой во время реакции был исследован состав реакционной смеси в течение длительного времени. Полученные результаты позволили заключить, что равновесие продуктов в реакционной среде не имеет место.

Для выяснения влияния концентрации субстрата на изомерный состав продуктов алкилирования было изучено взаимодействие нагретой соли пиримидинона-4 с иодистым этилом в изопропиловом спирте. Соотношение N^3/N^1 было 0,85:1 при проведении в концентрации 0,45М и 1,3:1 в концентрации 0,03 М.

Разница этих значений является относительно небольшой и увеличение доли N^3 продукта с уменьшением концентрации объясняется молекулярным состоянием субстрата или образующейся ионной пары в растворе. Аналогично при алкилировании пиримидинона-4 с иодистым метилом и этилом в метаноле было показано, что концентрация

(0,45 М 0,35 М) не влияет на соотношение изомеров. Роль уходящей группы на изомерный состав незначителен в таких растворителях как метанол, где реакционная среда является хорошей.

Её значение сказывается в этилацетате (см. табл. 3), где реакционная среда гетерогенна от начала до конца.

Из данных, приведенных в таблице 3 видно, что при переходе от подистого метила к метилтозилату доля продукта алкилирования N³ увеличивается.

Влияние уходящей группы на изомерный состав при метилировании пиримидинона-4 в этилацетате.

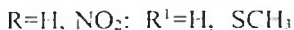
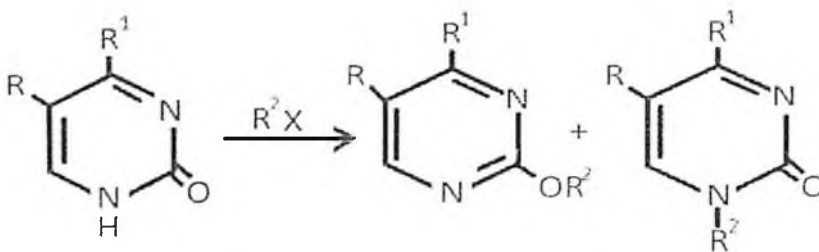
| №Н | Алкилирующий Агент | Катион | Уходящая группа | Изомерный состав | |
|----|----------------------|--------|-----------------|------------------|-----|
| | | | | N ³ | N1 |
| 1 | Пиримидинон-4 | Li | I | 36 | 64 |
| 2 | " - - " | --- | OTS | 54 | 46 |
| 3 | 2-Метилпиримидинон-4 | --- | I | 43 | 57 |
| 4 | " - - " | --- | OTS | 53 | 47 |
| 5 | Пиримидинон-4 | Na | I | - | 100 |
| 6 | " - - - " | --- | OTS | 72 | 28 |
| 7 | 2-Метилпиримидинон-4 | --- | I | -- | 100 |
| 8 | " - - - " | --- | OTS | 25 | 75 |
| 9 | Пиримидинон-4 | K | I | 57 | 43 |
| 10 | " - - - " | --- | OTS | 83* | 13 |
| 11 | 2-Метилпиримидинон-4 | --- | I | 60 | 40 |
| 12 | " - - - " | --- | OTS | 77** | 16 |

*Выделено 4% продукта 0-фкилирования

**Выделено 7% продукта 0-метилирования

1.2. АЛКИЛИРОВАНИЕ ПИРИМИДИНОВ-2

Изучено алкилирование изомерных пиримидинонам-4 соединений- пиримидинона-2, 5-нитропиримидинона-2, 4-метилтиопиримидинона-2 алкилгалогенидами, хлористым бензилом, тозилатами [7]. В качестве соеобразователей 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-метилпиридинона-2 возможно также образование еще одного изомера-продукта алкилирования атома

N^3 , однако следует сразу отметить, что ни в одном случае не был зафиксирован 3-алкил-4-метилпиридинон-2.

Соотношение продуктов N и O-алкилирования зависит прежде всего от природы алкилирующего агента (см. табл. 4). Как видно из данных таблицы 4, доля продукта O-алкилирования увеличивается с ростом размера алкильной группы, и особенно её разветвлением. Так, если в случае алкилирования пиридинона-2 подистым метилом соотношение N/O было 49:1, а для подистого этила - 5, 25: 1, то для йодистого или бромистого изопропила оно составляет 2: 1. Аналогичные данные были получены и для 5-нитропиридинона-2. При алкилировании

4-метилпиридинона-2 йодистым изопропилом количество 2-изопропилокси-4-метилпиридинона превосходит продукт

N-алкилирования. Полученные результаты позволяют заключить, что с увеличением объема заместителей алкилирующего агента доля продукта алкилирования по N-3 постепенно снижается. Однако такой

заместитель как бензильная группа не так сильно влияет на изомерный состав. Соотношение N/O резко меняется при переходе от n-пропильного остатка к изопропильному (4, 2: 1 и 1: 1, 4 соответственно).

Все это указывает на то, что реакциях алкилирования наибольшее влияние на изомерный состав оказывает стерический фактор.

Влияние природы алкилирующего агента на соотношение N/O изомеров при алкилировании пиридинонов-2 в ДМФА.

Таблица 4

| N/N | Алкилирующий Агент | Алкилирующий агент | Соотношение N/O |
|-----|----------------------|--|-----------------|
| 1 | Пиримидинон-2 | CH ₃ I | 49:1 |
| 2 | " - - - - " | C ₂ H ₅ I | 5,25:1 |
| 3 | " - - - - " | Изо-C ₃ H ₇ -Br | 2:1 |
| 4 | " - - - - " | Изо-C ₃ H ₇ -I | 2:1 |
| 5 | " - - - - " | C ₆ H ₅ CH ₂ Cl | 49:1 |
| 6 | " - - - - " | C ₆ H ₅ CH ₂ Br | 33:1 |
| 7 | " - - - - " | C ₆ H ₅ CH ₂ I | 49:1 |
| 8 | 5-Нитропиримидинон-2 | CH ₃ I | 32:1 |
| 9 | " - - - - " | C ₂ H ₅ I | 23:1 |
| 10 | " - - - - " | Изо-C ₃ H ₇ -Br | 2.4:1 |
| 11 | " - - - - " | Изо-C ₃ H ₇ -I | 2.2:1 |
| 12 | " - - - - " | Изо-C ₃ H ₇ -OTS | 1.6:1 |
| 13 | 4-Метилпиримидинон-2 | CH ₃ I | 93:1 |
| 14 | " - - - - " | C ₂ H ₅ I | 5.8:1 |
| 15 | " - - - - " | И-C ₃ H ₇ -Br | 4.2:1 |
| 16 | " - - - - " | 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 щелочно-земельных металлов азотсодержащих гетероциклов способствуют 0-алкилированию [9]. Однако, этилирование пиримидинона-2 этилбромидом в ДМФА дает продукты 0-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. Влияние природы растворителя на соотношение изомеров приблизительно таково, как при алкилировании пиримидинона-4 и его 2-замещенных (см. выше).

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

Важную роль играет стерический фактор заместителей как в алкилируемом, как в алкилируемом, так и алкилирующем агенте. Разветвленные алкильные остатки способствуют протеканию реакции по атому кислорода, малополярные растворители по атому N-1 для пиридинонов-4.

В приведенных соединениях в реакциях алкилирования могут участвовать два или три гетероатома, т. е, N-1, N-3 и O.

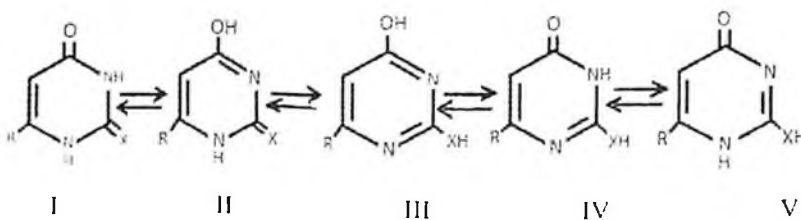
Введение еще одного гетероатома создает еще один центр для электрофильной атаки. Такими системами могут служить 2-замещенные (оксо-, тиоксо-, селеноксо-, аминопиридиноны-4. Анионы этих соединений в отличие от пиридинона-2 и пиридинонов-4 могут иметь полиидентный характер и являются очень интересным объектом для изучения их реакций с электрофильными реагентами. На основании изложенного рассмотрим реакции алкилирования 2-оксо-, -тиоксо-, -селеноксо-, -аминопиридинонов-4, в молекуле которых сочетаются функциональные группы как пиридинонов-4, так и пиридинонов-2.

1. 3. Алкилирование 6-замещенных 2-оксо-, тиоксо-, селеноксо-, аминопиридинонов-4

Замещенные 2-оксо-, тиоксо-, селеноксо-, аминопиридиноны-4 могут существовать в виде нескольких таутомерных форм

[15] как и в случае конденсированных с бензольным [10,11], тиофеновым [12,13], пиридиновым [14] кольцами пиридинонами-4.

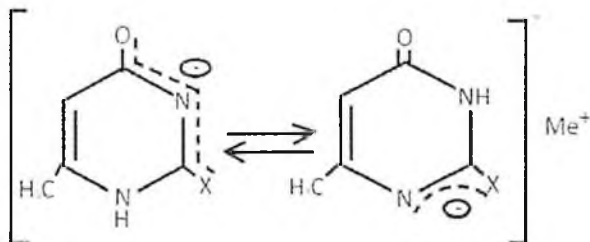
В случае 2-оксо-, -тиоксо-, -селеноксо-аминопиридинонов-4 одна из 5-ти возможных таутомеров или каждая из них совокупности участвуют в образовании соли [16].



X=O, S, Se, NH₂



Наиболее термодинамически устойчивой формой является таутомер I, в котором атом водорода у N³ очень подвижен, а сама молекула симметрична. В солях I отрицательный заряд атома N³ частично копланирован за счет электроположительных углеродных атомов в положениях 2 и 4, что определяет наибольшую предпочтительность таутомера I. В анионах этих соединений отрицательный заряд может быть делокализован с участием нескольких реакционных центров.



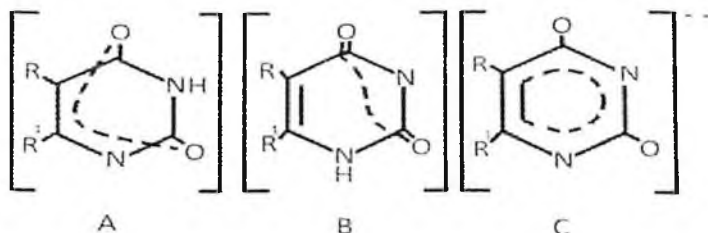
Поэтому направление реакции алкилирования 2-замещенных пиримидинонов-4 алкилирующими агентами зависит от природы алкилгалогенида, заместителей в положении 6, гетероатома у С-2, эффекта среды и т. д.

1. 3. 1. 2-Оксопиримидиноны-4

В литературе известно, что в 2-оксопиримидинонах-4 атомы водорода в положениях 1 и 3 подвижны. Исследование констант диссоциации большого количества 5, 6-замещенных

2-оксо пиримидинонов-4 показывает, что протонаходящийся у N³ является, более подвижным, чем у N¹ [17].

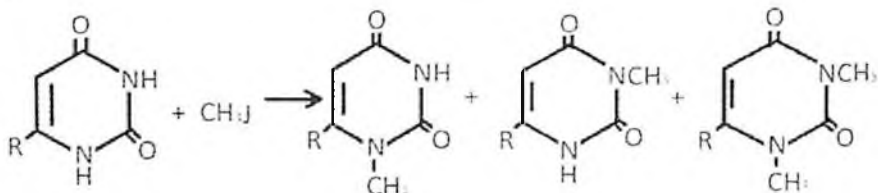
Моноанионы замещенных 2-оксопиримидинонов-4 в зависимости от природы заместителя могут существовать в следующих таутомерных формах [18]. А и В, дианион- в виде таутомера С.



В связи с этим 2-оксопиримидиноны-4 [10] могут алкилироваться

В положениях 1 и 3 или по обоим центрам. Так, метилирование калиевых солей 1-нодиетным металлом в диоксане или толуоле приводит к образованию 1-метил-2-оксопиримидинонов-4 [19], т.е.

Реакция идет только по атому азота в положении 1.



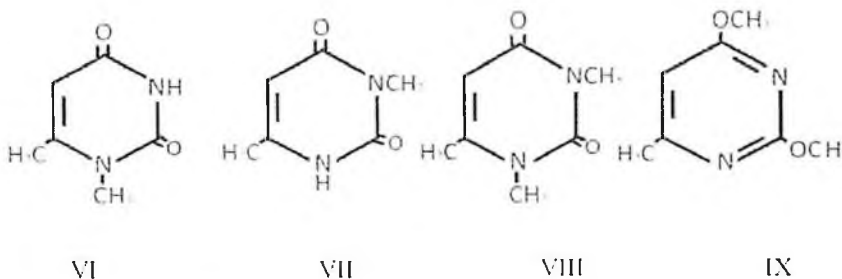
Изучено метилирование натревой соли 6-метил-

2-оксопиримидинона-4. Реакция проведена "МЯГКИМ" алкилирующим агентом-нодиетным метилом, и "жестким" метилтозилатом в безводных растворителях при комнатной температуре или при нагревании. Гидрид натрия был использован как солеобразующий агент.

В качестве растворителей использованы такие диполярные апротонные растворители как диметилформамид (ДМФА), диметилсульфоксид (ДМСО), ацетонитрил (CH₃CN), неполярный-диоксан, также протонный- спирт. Метилирование 1 (R=CH₃, X=O) нодиетным метилом в спиртовом растворе при комнатной температуре дает смесь 1, 6-диметил- и

3, 6-диметилпиримидинонов-4 (VI, VII) в соотношении 1, 2: 1. Проведение этой реакции при нагревании приводит к образованию продукта деметилирования, т. е. 1, 3, 6-триметил-2-оксопиримидинона-4(VIII, соотношение VI: VII: VIII 2, 6: 1: 1, 1). При метилировании метилтозилатом при комнатной температуре доля N1 - продукта- VI увеличивается

(VI: VII-2:1). При нагревании же реакционной смеси была получена смесь VI: VII: VIII(5, 4: 2: 1), как и в случае йодистого метила .



Метилирование 6-метил-2-оксопиримидинона-4 в диоксане подистым метилом как при комнатной температуре, так и при нагревании дает продукты VI и VIII в соотношении 1: 3, 3 и 1: 2, 2 соответственно. При переходе с метилтозилату количество изомера VII уменьшается ($N^1 / N^3 = 1:1,9$ и $1:1,5$).

Образование 1, 3, 6-триметил-2-оксопиримидинона-4 наряду с другими изомерами наблюдается и при метилировании

6-метил-2-оксопиримидинона-4 как с подистым метилом, так и метилтозилатом в ДМФА и ДМСО. Доля его незначительна при проведении реакции с подистым метилом при комнатной температуре (до 2%). Нагревание же реакционной смеси или использование метилтозилата увеличивает количество VIII. При этом соотношение VI: VII: VIII было 6: 4, 2: 1 (CH_3 I, 90-95°C, ДМФА),

12: 7: 1 (CH_2OTS , 20°C ДМФА).

4, 3: 1, 3: 1 (CH_3 OTS, 90-95°C ДМФА).

3, 2: 1, 3: 1 (CH_3 I 90-95°C, ДМСО).

5, 5: 1, 6: 1 (CH_3 , OTS, 20°C, ДМСО) и 4: 1: 1 (CH_3 _OTS, 90-95°C, ДМСО).

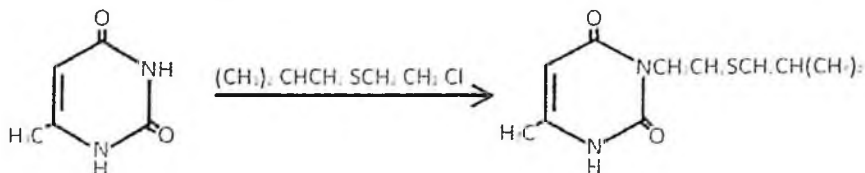
Эти данные показывают, что применение ДМСО в большей степени способствует образованию продукта деалкилирования, что связано с его относительно большей катион сольватирующей способностью. Полученные результаты также дают возможность вывести заключение том, что -центр является более "жестким" по сравнению с другим атомом азота и атомами кислорода. Поэтому в указанных выше растворителях ни в одном случае не происходит алкилирование по ним.

Другая картина наблюдается при метилировании 6-метил-2-оксопиримидинона-4 в ацетонитриле. Так, в присутствии этого растворителя во всех случаях было наблюено образование смеси четырех изомеров. Метилирование его подктым метилом при комнатной температуре дает смесь VI, VII, VIII и 2, 4-диметокси-6-метилпиримидина (IX) в соотношении 3: 12: 2: 1. Доля последнего увеличивается при проведении реакции при нагревании (соотношение 2: 5: 4: 2). При переходе к метилтозилату, особенно при 90-95°C наблюдается увеличение количества IX. При этом указанное соотношение было 2, 3: 1, 7: 1: 1 (20°C) и 2, 7: 1: 1, 7: 1, 3.

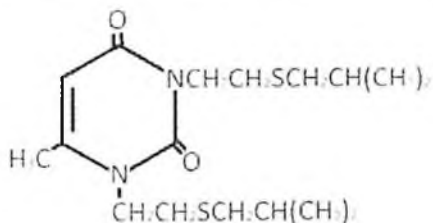
Приведенный литературный материал позволяет заключить, что основным фактором, влияющим на направленные реакции метилирования является эффект среды и природа алкилирующего агента. Исследование реакции метилирования 2-оксопиримидинона-4 и его метилзамещенных диазометаном показало, что она идет одновременно как по N¹ и N³ так и по N¹ 0-центрам, а также с затрагиванием обонх атомов кислорода. При этом была получена смесь 1, 3-диметил-2-оксопиримидинона-4, 3-метил-2-метоксипиримидинона-4,

1-метил-4-метокси-2-оксопиримидина и 2, 4-диметоксипиримидина. Доля последнего была незначительной [20]. Метилирование 1-метил-2-оксопиримидинона-4 в ДМФА идет по N³-центру, однако при метилировании 3-метил-2-оксопиримидинона-4 была получена смесь 3-метил-2-метоксипиримидинона-4 и 1, 3-диметилпиримидинона-4 в соотношении 1:2:6.

Алкилирование моно-натриевой соли 5-метил-2-оксопиримидинона-4 *B*-хлорэтилизобутилсульфидом в водно-бензольном растворе при 90-100°C при соотношении реагентов 1:1:1 приводит к образованию только -алкилпродукта [21], хотя с выходом до 50%.



В то же время алкилирование 2-оксо-6-метилпиримидинона-4 тем же реагентом в водно-спиртовом растворе в присутствии щелочи (соотношение 1: 2: 2) идет одновременно по N¹ и N³-атомам с образованием 1, 3-бис-(изобутилатиотетия) -2-оксо-6-метилпиримидинона-4 [22].

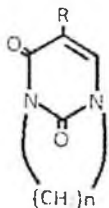
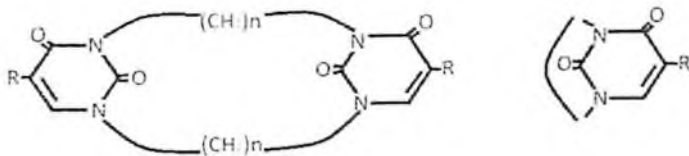


Пиримидинофаны нижеприведенной структуры образуются при алкилировании 2-оксопиримидинона-4,

5-фтор-2-оксопиримидинона-4, а также тимина

a, ω-дигалогидалканами общей формулой X (CH₂)_n (X=Br, I, n=5-12)

в ДМФА в присутствии гидроксида натрия [23].



Замещенные 2-оксопиримидиноны-4 алкилируются алкилгалогенидами с затрагиванием N¹-центра [24]. Таким образом идет этилирование 5-изопропил-6-метилпиримидинона-4 бромистым этилом (K₂CO₃, ацетон) [25].

Введение же электроотрицательной нитрогруппы в положение

5 вместо изопропиловой изменяет направление реакции [26], т. е. она идет по N³-центру с образованием 3-алкил-6-замещенных

5-нитро-2-оксопиримидинов-4. Аналогичная картина наблюдается при метилировании 6-метил-5-нитро- и -5-изопропил-2-оксопиримидинов-4 диметилсульфатом [25, 26]. В этих случаях также были получены соответствующие 3-метилзамещенные пиримидиноны-4.

При алкилировании 2-оксопиримидинона-4 триметилсульфатом образуется смесь N-метилпродуктов [27]. Использование

триалкилфосфатов для алкилирования 2-оксопиримидинона-4 дает смесь N¹-моно- и , N³-диалкилпиримидинов-4 [28].

Затрагивание №-центра при алкилировании наблюдается и

при взаимодействии 5-нитро-2-оксопиримидинона-4

с бензилхлоридом в ацетонитриле в присутствии катализаторов межфазного переноса, где главным продуктом является 1-бензил-5-нитро-2-оксопиримидинон-4 [29].

Алкилирование же калиевой соли дает смесь соответствующих

3-бензил- и 1, 3-добензилпиримидинов-4. Исключительное образование последних наблюдается при бензилировании вышеуказанного соединения в ДМФА присутствии K₂CO₃. Замена карбоната калия на тетрабутиламмонийхлорид приводит к изменению направления реакции. Так, при алкилировании 5-нитро-2-оксопиримидинона-4 бензилхлоридом образуется смесь N¹- , N³-бензил- и N¹-N³-добензил-5-нитро-2-оксопиримидинов-4.

Введение заместителей в положение 1 приводит к замещению атома водорода у N³.

Так, метилирование серебряной соли

6-метил-1-фенил-2-оксопиримидинона-4 дает N³-метилпродукт [30]. Аналогичное явление наблюдается и при алкилировании его йодистым изопропилом. Однако взаимодействие последнего с броммагневой солью 6-метил-1-фенил-2-оксопиримидинона-4 приводит к образованию исключительно 6-метил-1-фенил-4-изопропил-оксипиримидина.

В противоположность этому идет алкилирование натриевой соли; при этом был получен продукт алкилирования N3 -центра.

2-Оксопиримидинон-4 реагирует с акрилонитрилом с образованием 2-оксопиримидинон-4-ил-N¹ -пропониотрила [31].

1-Бензил-2-оксопиримидинон-4 алкилируется акрилонитрилом по атому N³ [32].

Бензилхлорид аналогично алкилирует атом азота в 3-ем положении

1-цианэтил-2-оксопиримидинона-4, однако реакция сопровождается отщеплением молекулы акрилонитрила и образованием 3-бензил-2-оксопиримидинона-4. 2-

Оксопиримидинон-4 присоединяется по тройной связи ацетилина и образует смесь N¹-моно-и N¹, N³-дивинил-2-оксопиримидинов-4 [33].

Реакция 2-оксопиримидинонов-4 с 2, 3-дигидрофуранами,

приводящая к N¹ -алкилпроизводным идет присутствии

краун-эфиров [34]. Изучено алкилирование натриевых солей 2-оксопиримидинонов-4 хлоралкилсульфонамидами [35] и

хлорметилфосфорной кислотой [35]. Алкилирование натриевых солей 2-оксопиримидинона-4 и его замещенных с большим избытком 1, 3- и

1, 4-дигалогеналканов в ДМФА сопровождается введением сразу двух алкильных групп. При этом также были получены продукты

N³ -алкилирования, хотя и в небольших количествах. Закрепление положения 1 или 3 метильной группой позволяет получить N¹ - или -N³ моно (и-бромалкил) -2-оксопиримидиноны-4 с хорошими выходами

[36]. Бис-(2-оксопиримидинон-4-ил) алканы образуются при алкилировании натриевых солей 2-оксопиримидинонов-4 дихлоралканами [37, 38]. Алкилирование атома азота в положении происходит при взаимодействии α -хлорэфиров α -хлордиэфиров

5-фтор-2, 4-бис (триметилсилил) пиримидином. В данном случае

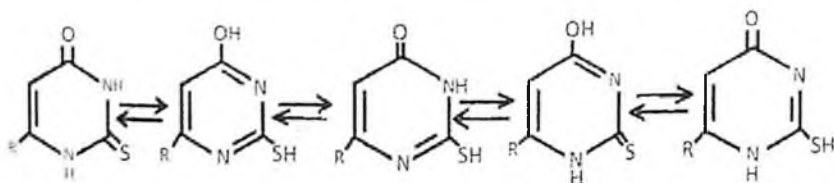
были получены 1-алкоксилалкил- или -алкоксиэтилметил-5-фтор-2-оксопиримидиноны-4 [39]. Аналогично идет оксиэтилирование 3, 6-диметил-2-

оксопиримидинона-4 [40] 2-Оксо-5Н, -фтор-,

-метилпиримидиноны-4 подвергаются алкилированию замещенными бромацетилфуранами по атому N¹ [41]. Алкилирование 2-оксопиримидинона-4 хлоралкиловыми эфирами алифатических кислот идет аналогичным образом [42]. Основания Манниха также служат как алкилирующие агенты. Так, *N*-диметиламинометилдиол и *α*-диметиламиноэтилбензол алкилируют 2-оксо-пиримидиноны-4 в положение 1 [43]. В случае 2-диметиламинометил-6-метилфенола алкилированию подвергаются оба атома азота. В противоположность алкилированию 3, 6-диметил-2-оксопиримидинона-4 окисью этилена (из этиленхлоргидрина и гидроксида натрия), где реакция идет по N¹-центру [40], взаимодействие производных 2-оксопиримидинона-4 с этиленимином дает продукты N³-аминоэтилирования [44]. 2-Оксопиримидиноны-4 реагируют *N*-метилоламидами кислот, образуя 1-амидоалкил-2-оксо-пиримидиноны-4 [45].

1. 3. 2. 2-Тиюксопиримидиноны-4

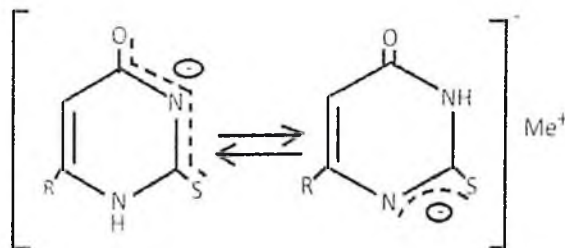
Замена атома кислорода во втором положении 2-оксопиримидинонов-4 сравнительно менее электроотрицательным атомом серы сильно влияет на реакционную способность и на направление реакции 2-тиюксопиримидинонов-4. Последние как и 2-оксопиримидиноны-4 могут существовать в нескольких таутомерных формах:



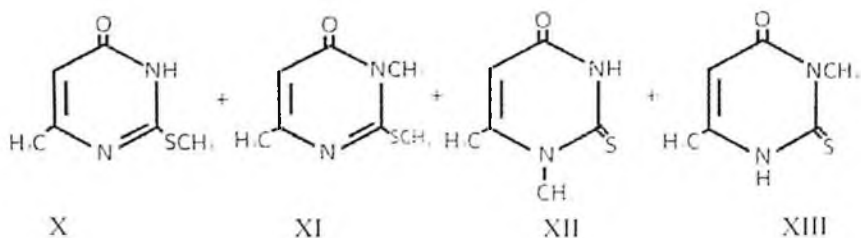
R=H, CH₃, C₆H₅, и другие

Существование 2-тиюксопиримидинонов-4 в той или иной форме сильно зависит от природы заместителя в положении 6.

Так, алкильные группы, находящиеся у этого атома, своим положительным индуктивным эффектом, увеличивают основность реакционных центров. В то же время арильная группа, находясь в сопряжении с пириимидиновым циклом, в зависимости от эффекта заместителей, имеющихся в нем, по-разному влияет на устойчивость того или иного таутомера. В работе [16] было показано, что катион металла координирован с атомом кислорода 6-метил-2-тиоксопириимидинона-4 и образующийся анион существует в нижеследующих формах.



Отрицательный заряд в них делокализован по системе O-C-N-C-S или N-C--S. Поскольку вышеуказанные анионы имеют несколько потенциальных реакционных центров, то алкилирование их может происходить по атомам N¹, N³, S, O. С другой стороны, атом серы 6-метил-2-тиоксопириимидинона-4 сильно поляризован. Поэтому в отличие от 6-метил-2-оксопириимидинона-4 алкилирование 2-тиоксопириимидинона-4 происходит именно по этому атому. Так, при алкилировании натриевой соли 6-метил-2-тиоксопириимидинона-4 с подистым метилом в спиртом растворе образуется в основном 6-метро-2-метилтиопириимидинон-4 (X); при этом продукт деалкилирования -3, 6-диметил-2-метилтиопириимидинон-4 (XI) был получен только при проведении реакции при комнатной температуре (до 9%).



Алкилирование по атому серы происходит при взаимодействии 6-метил-2-тиоксопиримидинона-4 с другими алкилирующими агентами [16]. Метилирование других замещенных пиримидинонов-4, например, 5-(2-гидроксиэтил)-2-тиоксопиримидинона-4 также идет с образованием 2-метилтиопродукта [46].

2-Алкилтиопродукты образуются из 5-бензилзамещенных 6-метил-2-тиоксопиримидинонов-4 и алкилоидов [47]. Метилирование 6-метил-2-тиоксопиримидинона-4 метилтозилатом в спирте при комнатной температуре дает кроме соединений X и XI также XII [16]. Соотношение X: XI: XII при этом составляет 3, 9: 1, 4: 1, 0. При проведении же реакции при нагревании не происходит образование изомера XII. Наряду с веществами X и XI образуется соединение XIII-продукт метилирования атома азота N³ (до 8%).

Алкилирование 6-метил-2-тиоксопиримидинона-4 как с подистим метилом так и метилтиозилат в ацетонитриле при комнатной температуре и при нагревании дает только продукт метилирования атома серы- X. При использовании диоксана наряду с ним образуется S, N³ диметилпроизводное XI, за исключением реакции с метилтозилатом при комнатной температуре. Соотношение X: XI было 4, 6: 1, 0 (CH₃I, 20°C), 1, 8: 1, 0 (CH₃O-Ts, 90-95°C).

Алкилирование 5-метокси-2-тиоксопиримидинона-4 метиловым эфиром бензолсульфокислоты также идет с затрагиванием S-центра с образованием 5-метокси-2-метилтиопиримидинона-4 [48, 49].

Алкилированием 6-метил-2-тиоксо-3-аминопиримидинон-4 бром(хлор) уксусной кислотой или его эфирами получены 2-карбокс(карбалкокс) метилтио-3-амино-6-метилпиримидиноны-4 [50].



R=H, алкил, NH₂

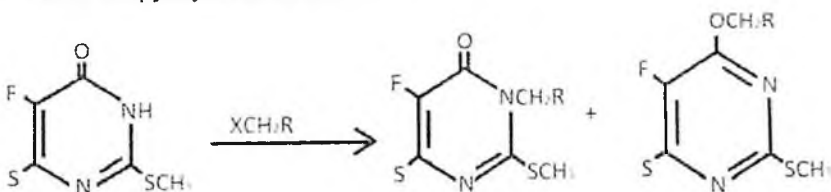
Алкилирование N³ и O-атомов происходит при взаимодействии

5-фтор-2-метилтиопиримидинона-4 с 3-бромпропанолом [37].

При алкилировании его в диметилформамиде в присутствии едкого кали при 100°C реакция идет по атому кислорода с образованием

4-(3-гидроксипропилокси)-5-фтор-2-метилтиопиримидинона-4. Аналогично идет алкилирование указанного соединения

бензиламидом хлоруксусной кислоты.



R=HOCH₂, C₆H₅NHCO

Направление реакции алкилирования 6-метил-2-метилтиопи-

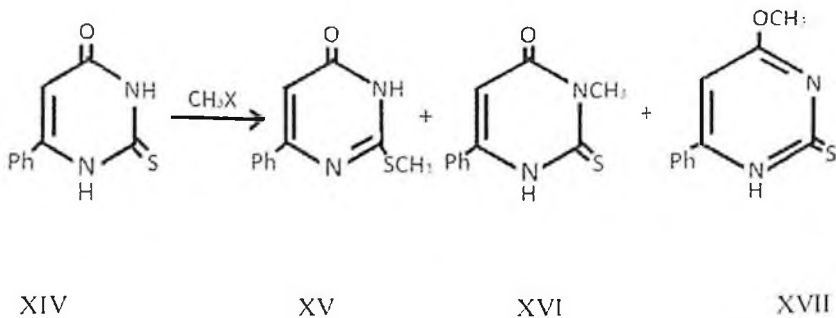
римидинона-4 зависит от эффекта среды. Так, при взаимодействии его с хлорацетонитрилом в гексаметаноле образуется продукт O-алкилирования -6-метил-2-метилтио-4-цианметилоксипиримидин. В диоксане и ТГФ был

получен 6-метил-2-метил-тио-3-цианметилпиримидинон-4, т. е. при этом происходит алкилирование N³-атома азота [51].

Аналогичное алкилирование 2-метоксипиримидинона-4 триметилфосфатом приводит к образованию смеси продуктов метилирования по N³ - и O⁴ -центрам, т. е. к 3-метил-2-метоксипиримидинону-4 и 2, 4-диметоксипиримидину [10] в соотношении 6:1.

Алкилирование натриевых солей 6-амино-, -метил-2-метилтиопиримидинонов-4 *o*-бромацетофеноном и его 4-нитрозамещенным дает исключительно продукты 0-алкилирования. При взаимодействии же натриевой соли 6-амино-2-метилтиопиримидинона-4 был получен N³ алкилпродукт [52]. В другом направлении идет алкилирование 2-бензилтиопиримидинона-4 аллилхлоридом [53], образуя N¹ - и N⁴-алкилпроизводные. Натриевая соль 6-метил-2-тиоксопиримидинона-4 реагирует с *a, m*-бис-дигалоидалканами и приводит к *a, m*-бис- (6-метилпиримидин-4-он-2-тио)алканам. Взаимодействие его с 1, 2-дибромэтаном и 1,3-дибромпропаном сопровождается образованием бициклических тиазоло-и тиазепинопиримидинонов-4, т.е. одновременным алкилированием атомов серы и N³.

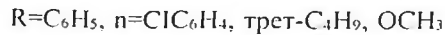
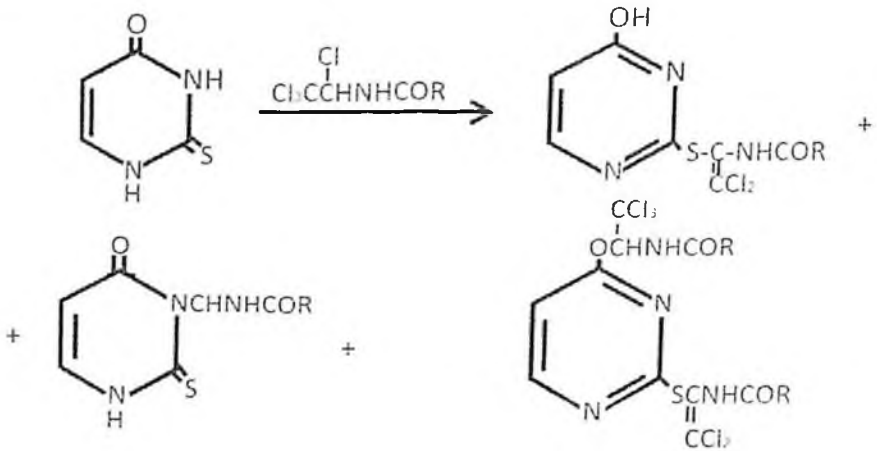
Для сравнения реакционной способности 6-метил- и -фенил-2-тиоксопиримидинонов-4 и выявления отличительных особенностей протекания реакции авторы [16] изучили алкилирование 6-фенил-2-тиоксопиримидинона-4. При метилировании его иодистым метилом в спиртовом растворе при различных температурах реакция идет исключительно по атому серы. Направление реакции практически не меняется при алкилировании 6-фенил-2-тиоксопиримидинона-4 (XIV) метилтозилатом при комнатной температуре в том же растворителе. Однако она резко меняется при проведении ее при нагревании.



При этом была получена смесь соединений XV, XVI, XVII в соотношении 17:16:1. Метилирование XIV подистым метилом в ДМФА как при комнатной температуре, так и при нагревании дает продукты по S и N³-центром в соотношении 16: 1 (20°C) и 2. 3: 1 (90-95° С). При использовании метилтозилата меняется соотношение изомеров XV: XVII. Вместе с этим наблюдается образование довольно значительного количества продукта о-металлирования XVIII(до15%). Следует отметить, что при метилировании 6-фенил-2-тиоксопиримидинона-4 ни в одном случае не был обнаружен продукт алкилирования атома азота N¹. Сравнение направления реакции алкилирования, 6-метил- и -фенил-2-тиоксопиримидинонов-4 позволяет заключить на существенную роль метильной и фенильной групп. Действительно бензольное кольцо, как было отмечено выше, находится в сопряжении с пиримидиновым циклом и поэтому меняет электронную плотность реакционных центров в той или иной мере и следовательно протекание реакции по тому или иному реакционному центру. В отличие от других растворителей при алкилировании 6-метил-2-тиоксопиримидинона-4 метилтозилатом в ДМФА происходит образование значительного количества (до 20%) N¹-метилпродукта XII, хотя при использовании CH₃I в качестве алкилирующего агента его содержание было низкое (6% при 20°C). Соотношение X: XII составляет 2: 1 при 20°C и 9: 1 при 90-95°C. Изучено алкилирование 6-метил-5-этил-2-тиоксопиримидинона-4 бромистым этилом [54], 5,6-диметил-2-тиоксопиримидинона-4 подистым

этилом [55], 5-(4-алкоксибензил) -6-метил-2-тиоксопиримидинон-4 алкилиодидами [48], приводящие к 2-алкилтиопроизводным. Алкилирование же 4-метокси-5-амино-6-тиоксопиримидина 3-галогенипропионитрилом, а также акрилонитрилом идет по атому азота в положении 1 [12].

Изучено амидоалкилирование 2-тиоксопиримидинона-4 N-1, 2, 2, 2-тетрахлорэтиламидами кислот (бензойной, п-хлорбензойной, трет-бутилмуравьиной, метилкарбамниновой), приводящее к продуктам S, N³-моно- и S, O диалкилирования.

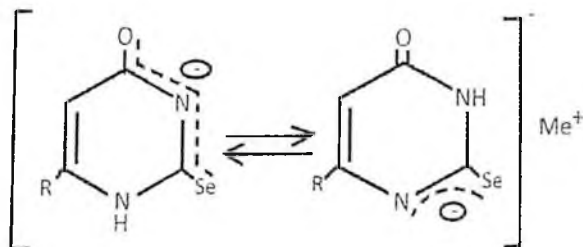


Диалкилирование 2-тиоксопиримидинон-4 наблюдается при взаимодействии 6-замещенных 2-тиоксопиримидинон-4 1-арил-1-трифторметилхлорметилизоцианатами общей формулы $CF_3 CCl(Ar)NCO$, образуя S, O-ди(изоцианатоалкил)пиримидины [14]. Замещенные в 6-ом положении 2-тиоксопиримидиноны-4 метилируются под действием диметилсульфата [56].

В случае применения избытка алкилирующего агента были получены 2-метилтио-3-метилпроизводные. Образование продуктов S, N³-бис-алкилирования происходит через первоначальное алкилирование S-центра. Далее идет замещение либо у N3-атома, либо у атома кислорода. Протекание реакции в таком направлении подтверждается данными, полученными при метилировании 6-метил-2-метилтиопиримидинона-4 [30]. Так, алкилирование натривой соли этого соединения подистым метилом дает N³-метилпродукт, т. е. образуется 3, 6-диметил-2-метилтиопиримидинон-4.

1.3.3. 2-Селеноксопиримидиноны-4

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 у атома N¹ во втором фрагмента, когда в делокализации отрицательного заряда участвует система N-C--Se [16].

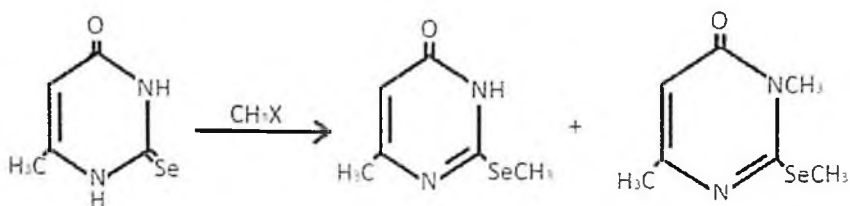


Распределение электронной плотности оказывает сильное влияние на основность реакционных центров и определяет направление реакции. В этом отношении существенную роль играет природа гетероатома во 2-м положении пиримидинонов-4, т.е. в данном случае атом кислорода, серы и селена. В этом аспекте 2-селеноксопиримидиноны-4 как нуклеофильные агенты в реакциях алкилирования представляют несомненный интерес.

Метилирование 6-метил-2-селеноксопиримидинона-4 подистым метилом и метилтозилатом в спирте, диоксане, ацетонитриле, ДМФА, ДМСО как при комнатной температуре, так и при нагревании приводит к образованию исключительно 6-метил-2-метилселенопиримидинона-4 за исключением алкилирования его подистым метилом в ДМФА при нагревании.

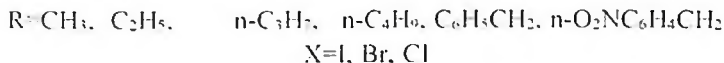
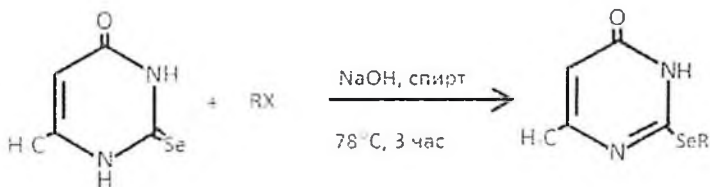
При этом был получен наряду с продуктом Se-алкилирования и 3,6-диметил-2-метилселенопиримидинон-4, т. е. продукт диметилирования.

Образование последнего является результатом алкилирования первоначально образующегося 6-метил-2-метилселенопиримидинона-4 другой молекулой подистого метила.



Соотношение их составляло 1,7:1. Образование продуктов диметилирования часто происходит при алкилировании 2-замещенных пиридинонов-4, особенно в случае 2-тиоксопиримидинонов-4. Такое последовательное протекание реакции косвенно подтверждается тем, что метилирование 2-метокси-, -метилтиопиримидинонов-4 идет по атому азота в положении 3.

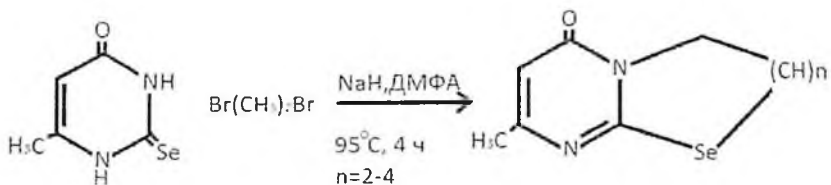
Аналогично метилированию идет алкилирование 6-метил-2-селеноксопиримидинона-4 алкил(бензил)галогенидами [16], приводящее к Se-алкилпроизводным. В качестве алкилирующих агентов были исследованы: подистый этил, пропи́л, бромистый бутил, бензилхлорид и 4-нитробензилхлорид. Реакция была проведена в спирте в присутствии едкого натра.



При алкилировании 6-метил-2-селеноксопиримидинона-4 как с подиетым метилом, метилтозилатом в протонных и апротонных диполярных растворителях, так и алкил(бензил) галогенидами в спирте ни в одном случае не образуется продукт алкилирования по атому азота N³ или O⁴-центру. Такие же результаты были получены при изучении реакции метилирования 6-метил-2-тиоксопиримидинона-4, что показывает сходство атомов селена и серы в этих системах.

Изучено алкилирование 6-метил-2-селеноксопиримидинона-4

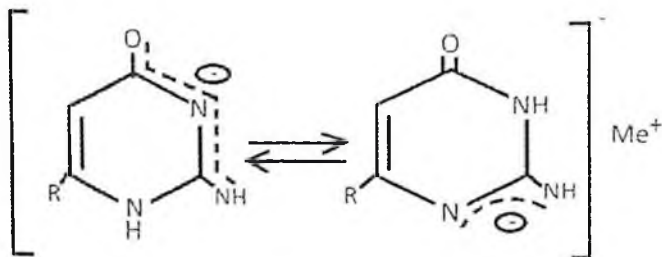
α, *ω*-дибромалканами в ДМФА. В качестве аннообразующего агента был использован гидрид натрия. Реакция проведена при соотношении реагентов пиримидинон-4: алкилирующий агент 1:4. В результате были синтезированы бициклические селенсодержащие пиримидиноны-4.



Так, реакция 6-метил-2-селеноксопиримидинона-4 1, 2-дибромэтаном даст 7-метил-2,3,4,5-тетрагидроселеназоло [3,2-а] пиримидинон-5 (n=2), с 1,3-дибмиропаном-8-метил-3,4,5,6-тетегидро-2Н-пиримидино [2,1-б] селеназиннон(n=3), с 1, 4-дибромбутаном-9-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидропиримидо[2,3-а] селеназиннон-7 (n=4).

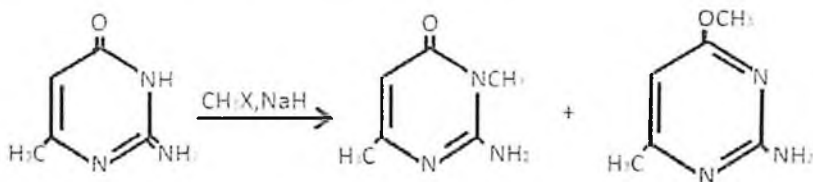
1.3.4. 2-АМИНОПИРИМИДИНОНЫ-4

В отличие от 2-оксо-, -тиоксо-, -селеноксопириимидинонов-4, в которых гетероатомы во-втором положении находятся в виде $C=X$ ($X=O, S, Se$), в молекуле 2-аминопириимидинонов-4 двойная связь закреплена между атомами N^1 и C^2 а экзоциклический атом азота находится в аминной форме. Однако в анионах 2-аминопириимидинонов-4 отрицательный заряд как и в случае 2-оксо-, -тиоксо-, -селеноксопириимидинонов-4 делокализован по системе сопряженных связей $O=C-N=C-N^2$ или $-N^1-C-N^2$ [16]. Поэтому и в данной системе потенциальными конкурентными реакционными центрами являются O, N^3, N^1, N^2 -гетероатомы. Вместе с этим нахождение 2-аминопириимидинонов-4 в аминной форме и разность электроотрицательности гетероатомов способствует по разному вести себя этих гетероциклов. Координация металла для данной системы также осуществляется по атому кислорода.

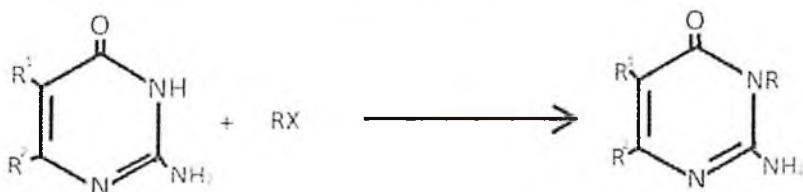


В работе [16] подробно изучение метилирование 2-амино-6-метилпириимидинона-4 иодистыми метилом и метилтозилатом в различных растворителях с различными диэлектрическими постоянными (спирт, диоксан, ацетонитрил, ДМФА, ДМСО). Алкилирование его протекает в основном по N^3 -центру. При этом был получен 3, 6-диметил-2-аминопириимидинон-4. В случае применения спирта в качестве растворителя только при реакции его с иодистым метилом при комнатной температуре образуется продукт по O -центру, хотя и низким выходом (5%).

Увеличение доли 0-продукта в некоторой степени наблюдается при проведении реакции с подкислым метилом в ацетонитриле при нагревании (соотношение N³:0 равно 9:1). В остальных случаях не были обнаружены как продукт 0-метилирования, так и изомеры по N¹ и N²-центром.



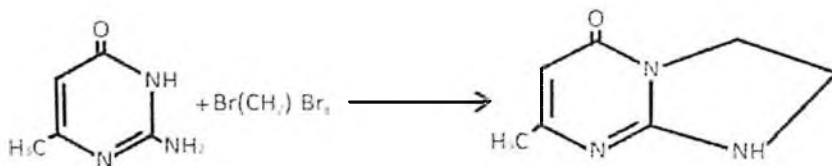
Алкилирование 2-аминопиридинонов-4 различными алкилирующими агентами протекает аналогично [57] и дает 2-амино-3-алкилпиридиноны-



4.

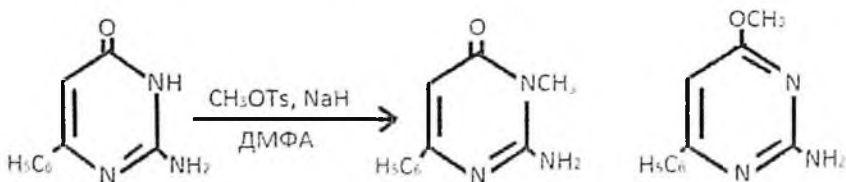
В отличие от приведенных примеров алкилирование 2-амино-пиридинона-4 с бромацетофеноном протекает по атому азота N¹.

Полученный продукт при циклизации превращается в имидо 30[1,2-а]пиридин [58]. *α, ω*-Дигалоидалканы реагируют с 2-аминопиридинонами-4, образуя смесь продуктов [16]. Так, при реакции натривой соли 2-амино-6-метилпиридинона-4 с избытком 1, 4-дибромэтана был выделен бициклический продукт-9-метилпиримидо [2, 3-а] пергидро-1, 6-дiazепинон-7, хотя очень низким выходом.

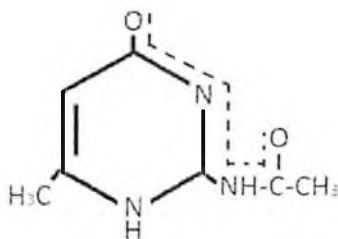


Аналогичная реакция 2-тиоксо-, -селеноксо-6-метилпиримидинонов-4 с α , ω -дигалоидальканами, кало указано выше, происходит гладко и дает циклические продукты с хорошими выходами [16].

Наличие бензольного кольца в 6-м положении вместо метильной группы 2-аминопиримидинона-4 не оказывает сильное влияние на направление реакции алкилирования. Так, метилирование 2-амино-6-фенилпиримидинона-4 под действием метилом и метилтозилатом дает в основном 2-амино-3-метил-6-фенилпиримидинон-4. Эти данные были получены при проведении реакции обоими алкилирующими агентами в спирте при комнатной температуре и при нагревании и под действием метилом в ДМФА. При метилировании же метилтозилатом при комнатной температуре образуется следы 0-метилпродукта. Количество пос. едного достигает 6% при проведении реакции при нагревании.



Изучена реакция алкилирования 2-ацетиламино-6-метилпиримидинона-4 и его N^2 -метилпроизводного [16]. В молекуле первого соединения имеются дополнительные реакционные центры, участвующие в делокализации отрицательного заряда их анниона, т.е. реакция может идти и по другим направлениям.

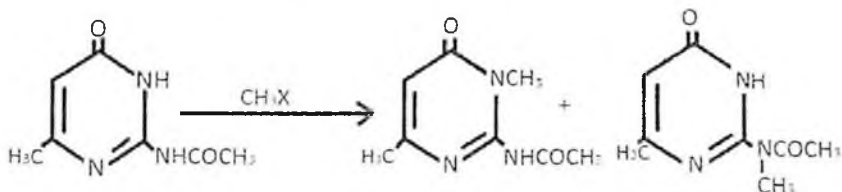


Кроме того, наличие ацетильного остатка у экзациклической аминогруппы облегчает отщепление протона от последней в частности, и в целом сильно изменяет основность всех реакционных центров. Метилирование 2-ацетиламино-6-метилпиримидинона-4 подистым метилом и метилтозилатом в спиртовом растворе даже при варьировании температуры реакционной смеси дает исключительно 2-ацетиламино-3,6-диметилпиримидинон-4, т. е. реакция идет по N³-центру [16]. При переходе к ДМФА даже при метилировании подистым метилом обнаруживается продукт алкилирования экзациклического атома азота

(2-4%). Использование же метилтозилата в качестве алкилирующего агента резко меняет направление реакции, причем доля 2-(N-Метил-N-ацетил) амино-6-метилпиримидинона-4 растет с повышением температуры реакции. Соотношение 2-ацетиламино-3,6-диметилпиримидинон-4:

2-(N-метил, N-ацетил)-6-метилпиримидинон-4 составляет 5, 2: 1

(при комнатной температуре) и 4: 1 (при нагревании).



Следует отметить, что автор [36] не обнаружил продукт 0-, N¹ -алкилирования и N² N³ (или N² O⁴ или N¹ , N³) - диметилирования.

Алкилирование соли 2-(N-метил, N-ацетил) амино-6-метилпириимидинона-4, в которой экзотрициклический атом азота закреплен

метильной группой, йодистым метилом в спирте идет по N¹-центру с образованием 2-(N-метил, N-ацетил) амино-3, 6-диметилпириимидинона-4 [16]. Таким образом в литературе имеется достаточный материал

по алкилированию, и особенно по метилированию пириимидинонов-2 и пириимидинонов-4. Метилирование 2-оксо-, -тиоксо-, -селеноксо-, -амино-, -ацетиламинопириимидинонов-4 изучено систематически и выявлены факторы, влияющие на направление реакции. Взаимодействие пириимидинонов-4, в частности 2-замещенных пириимидинонов-4, с другими алкилирующими агентами изучено недостаточно. Имеющиеся данные разрознены, реакции проведены в различных условиях в присутствии разных солеобразующих агентов и с алкилирующими агентами разного гомологического ряда. В литературе отсутствуют сведения относительно систематических исследований реакции алкилирования с высшими алкилгалогенидами как нормального, так и изостроения. Они представляют несомненный интерес с теоретической

точки зрения, поскольку выявление общих закономерностей протекания реакций является одним из важных вопросов органической химии.

Эти исследования интересны еще и тем, что на направление реакции алкилирования других гетероциклических амбидентных(полиидентных) систем, например 2-замещенных хиначолонов-4, существенное влияние оказывает наряду с природой заместителей в положении 2 или ароматическом кольце и характера алкилирующего агента. В этой связи мы решили впервые изучить и систематизировать реакцию алкилирования

2-оксо-, -тиоксо-, -селеноксо-, -амино-, -метилтио-6-метил(фенил) пириимидинонов-4 с алкилгалогенидами C₄-C₉ нормальной и изоструктуры.

Ожидалось, что проведение этой работы позволяет синтезировать замещенные в положениях 2 и 3 алкилпириимидиноны-4 и

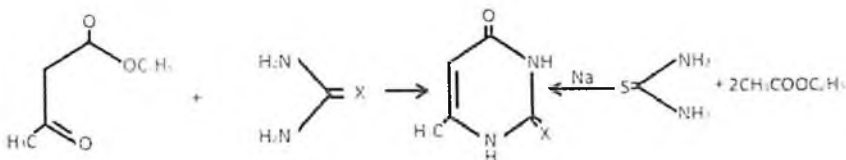
4-алкоксипириимидины, необходимые для поиска биологически активных соединений.

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Данная монография посвящена исследованию реакционной способности и выяснению направления реакции алкилирования 2-оксо-, -тиоксо-, -селеноксо-, -амино-, -метилтно- 6-метилпиримидинов-4 и 2-тиоксо-6-фенилпиримидинона-4 алкилгалогенидами C₁-C₆.

2. 1. Синтез исходных соединений.

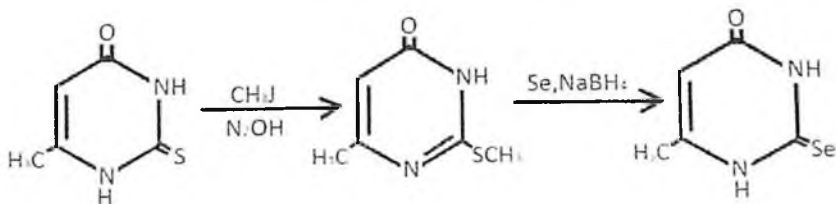
2-Оксо-6-метилпиримидинон-4 синтезирован из ацетоуксусного эфира (АУЭ) и мочевины [16], 2-тиоксо-6-метилпиримидинон-4 получен взаимодействием АУЭ с тиомочевинной в присутствии этилата натрия [59] или этилацетата мочевиной в присутствии натрия [60]



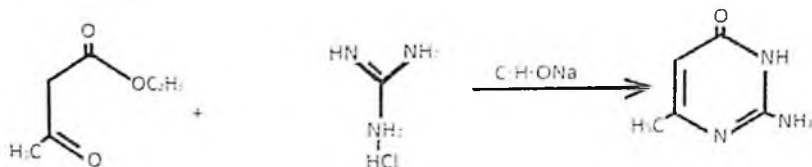
X=O, S:

2-Тиоксо-6-фенилпиримидинон-4 получен из бензоилуксусного эфира и тиомочевины в присутствии этилата натрия [61].

2-Метилтно-6-метилпиримидинон-4 образуется при метилировании 2-тиоксо-6-метилпиримидинон-4 с йодистым метилом в водном растворе щелочи [62]. Нуклеофильным замещением метилтногруппы указанного соединения гидроселенидом натрия в момент образования (из селена и борогидрида натрия) был осуществлен синтез 2-селеноксо- 6-метилпиримидинона-4 [63-65].



Взаимодействие АУЭ с хлористоводородным гуанидином в присутствии этилата натрия дает 2-амино-6-метилпиримидинон-4 с выходом 72% [16].



2.2. АЛКИЛИРОВАНИЕ 2-ОКСО-, -ТИОКСО-, -СЕЛЕНОКСО-, -АМИНО-, 6- МЕТИЛПИРИМИДИНОНОВ-4, 2-ТИОКСО-6-ФЕНИЛ ПИРИМИДИНОНА-4 АЛКИЛГАЛОГЕНИДАМИ C₄-C₉

В отделе органического синтеза института химии растительных веществ изучается множественная реакционная способность 2-оксо-, -тиоксо-, -селеноксо-аминохиназолонов-4, а также метилирования пиримидинонов-4 [66-72] и -тиена[2, 3-d] пиримидинонов-4 [69-88]. Были выявлены основные факторы (эффект среды, природа алкилирующего агента, температура, продолжительность), влияющие на направление реакции

и соотношение изомеров. Исследование реакции метилирования

2-оксо-, -тиоксо-, селеноксо-, -аминопиримидинонов-4 показало, что ход реакции и изомерный состав сильно зависит от природы гетероатома в положении 2(оксо-со-, селеноксо-,амино-, ацетиламино), растворителя, заместителя в положении 6 (метильная или фенильная группа),

"жесткости" или "мягкости" алкилирующего агента и т. д. [36,69-72].

В вышеуказанных работах в качестве алкилирующего агента

были использованы иодистый метил и метилтозилат. Алкилирование высшими алкилирующими агентами, особенно алкилгалогенидами C₄-C₉ не изучено, хотя они представляют несомненный интерес для выяснения роли их объема на направление реакции и соотношение N³, N¹, O⁴, N². Существенное влияние природы заместителя и объема его было показано в работах [1-3, 89-92] на примере 2-замещенных хиначолонов-4, имеющих различные заместители (алкильные-,амино-, -алкил-, аралкиламино,

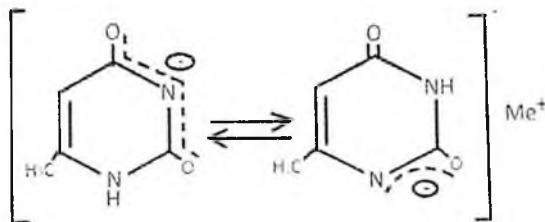
алкокси-, арилокси-группы). Объем их был разным. Исследование влияния объема алкильной группы алкилгалогенидов для замещенных в положении 2 пириимидинопов-4 ранее не проводилось. В этой связи в данной работе мы приводим полученные нами результаты по алкилированию 2-оксо-, -тиоксо-, -селеноксо-, -амино-, -метилтиопириимидинопов-4 алкилгалогенидами C_1-C_9 .

2. 2. 1. 2-Оксо-6-метилпириимидинон-4.

Как видно из данных, приведенных в литературном обзоре, направление реакции алкилирования 2-оксопириимидинопов-4 зависит от природы алкилирующего агента, заместителей в положениях 5 и 6, растворителя и т. д. Метилирование его подистым метилом или метилтозилатом [64] или диметилсульфатом идет по атомам азота N4 и N3, по обоим атомам одновременно или по атому азота и кислорода, а также по двум атомам кислорода [19]. Образование того или иного изомера зависит от природы растворителя, температурного фактора. Введение электроотрицательных (нитро)групп в положение 5 способствует протеканию реакции по N³-центру [25,26].

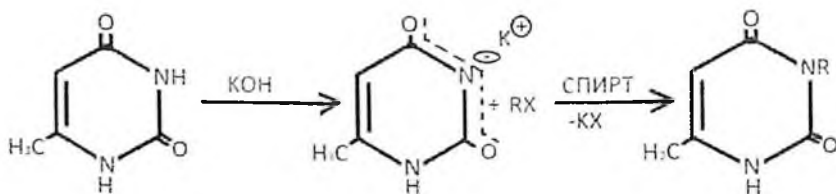
2-Оксопириимидиноны-4 ведут себя разнообразно и при алкилировании их другими алкилгалогенидами [29, 30, 31, 32]. Такое поведение 2-оксопириимидинопов-4 в реакциях алкилирования

обусловлено возможностью их существования в пяти таутомерных формах. Последние при солеобразовании образуют анионы с координацией металла на атоме кислорода. Отрицательный заряд в этих анионах делокализован по системе сопряжения как изображено ниже на примере 2-оксо-6-метилпириимидинона-4 [94].



Такое перераспределение электронной плотности способствует протеканию реакции по тому или иному реакционному центру. Кроме метилирования в литературе известно этилирование, бензилирование 2-оксопиримидинов-4 [29, 32, 25]. Что же касается других алкилгалогенидов, то в ней не имеются данные по алкилированию ими.

В связи с этим, а также для проведения систематических исследований в этом направлении и выяснения факторов, влияющих на направление реакции, мы решили впервые изучить алкилирование 2-оксо-6-метилпиримидина-4 алкилгалогенидами C₄-C₉ нормального и изостроения. Наряду с решением указанных задач эти исследования позволят синтезировать соединения с возможной биологической активностью. Алкилирование 2-оксо-6-метилпиримидина-4 (I) проводили n-бутилбромидом, втор.-бутиллиодидом, изо-бутилхлоридом, n-пентил-, гексилбромидами, -гептил-, -октил-, -нонллиодидами [93-94] Реакции были проведены нагреванием эквимолярных количеств реагентов в присутствии едкого кали в водном спирте (70%) в течение 3 часов.



I

II-IX

R=H-C₄H₉ (III): втор. -C₄H₉ (IV): изо-C₄H₉ (V): H-C₅H₁₁ (VI):

H-C₆H₁₃ (VII) H-C₇H₁₅ (VIII): H-C₈H₁₇(IX): H-C₉H₁₉(X):

Оказалось, что реакция идет по атому азота в положении 3 и приводит к 2-оксо-3-алкил-6-метилпиримидинам-4 (II-IX) с хорошими выходами. Некоторые физико-химические характеристики синтезированных соединений приведены в таблице 5

Некоторые физико-химические характеристики

2-оксо-3-этил-6-метилпиримидинов-4

| № | Алкилирующий агент | Продукт реакции | Выход в % | Т. пл. °С | R ₁ | Найдено в % | | | Брутто формула | Вычислено в % | | |
|---|--------------------------------------|-----------------|-----------|-----------|----------------|-------------|------|------|---|---------------|------|------|
| | | | | | | С | Н | N | | С | Н | N |
| 1 | H-C ₂ H ₅ Br | III | 70 | 228-30 | 0,80 | 59,2 | 7,68 | 15,3 | C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₂ | 59,3 | 7,69 | 15,3 |
| 2 | BT. C ₂ H ₅ I | IV | 57 | 238-40 | 0,59 | 59,2 | 7,68 | 15,3 | — | 59,3 | 7,69 | 15,3 |
| 3 | ИЗО-C ₃ H ₇ Cl | V | 39 | 245-48 | 0,76 | 59,2 | 7,68 | 15,3 | — | 59,3 | 7,68 | 15,3 |
| 4 | H-C ₃ H ₇ Br | VI | 48 | 235-37 | 0,69 | 61,1 | 8,15 | 14,2 | C ₉ H ₁₄ N ₂ O ₂ | 61,2 | 8,16 | 14,2 |
| 5 | C ₆ H ₅ Br | VII | 42 | 230-32 | 0,78 | 62,7 | 8,56 | 13,1 | C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O ₂ | 62,8 | 8,57 | 13,2 |
| 6 | C ₇ H ₁₅ I | VIII | 89 | 220-22 | 0,82 | 64,2 | 8,91 | 12,4 | C ₁₁ H ₁₈ N ₂ O ₂ | 64,2 | 8,92 | 12,5 |
| 7 | C ₆ H ₅ I | IX | 72 | 230-33 | 0,81 | 65,4 | 9,24 | 11,6 | C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O ₂ | 65,5 | 9,24 | 11,7 |
| 8 | C ₅ H ₁₁ I | X | 80 | 230-32 | 0,82 | 66,5 | 9,51 | 11,0 | C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O ₂ | 66,6 | 9,52 | 11,1 |

*Значение R₁ определен в системе хлороформ : спирт, в пластинках Sinfal UV-251

седных карбоксильных групп. Если сравнить данные, полученные при алкилировании 2-оксо-6-метилпиримидинона-4 с таковыми по метилированию иодистым метилом в спиртовом растворе [16] при комнатной температуре, то можно отметить, что в последнем случае была получена 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-оксопиримидинон-4 (соотношении 2,5:1:1). При метилировании 2-оксо-6-метилпиримидинона-4 метилтозилатом соотношение изомеров N¹;N³ меняется и составляет

2: 1. Эти данные указывают, что при алкилировании 2-оксо-6-метилпиримидинона-4 алкилгалогенидами C₄-C₉ реакция идет главным образом в сторону образования N³ - продукта, что объясняется доступностью N³-центра. отличие от этого N¹ -центр становится сравнительно труднодоступным из-за увеличения объема алкильной группы алкилирующего агента. Алкилирование атома азота было наблюденно и на примере конденсированного с бензольным кольцом

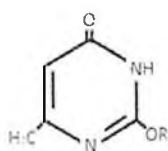
пиримидинона-4-2-оксохиазолона-4 [95-105] различными алкилгалогенидами [98-103]. Так ведут себя 2-оксохиазолоны-4 даже при метилировании диметилсульфатом [101]. Алкилирование атома азота N₃ происходит при использовании эквимолярных количеств реагентов. В случае же использования двухкратного избытка алкилирующего агента наряду с продуктами N-алкилирования происходит образование N¹ N³ - диалкилпроизводных. При алкилировании 2-оксохиазолонов-4, имеющих заместители в положении 1, реакция идет также по N³-центру [103]. Строение синтезированных 2-оксо-3-алкил-6-метилпиримидинонов-4 подтверждено данными элементного анализа,

ИК, ПМР-, Масс-спектров. Интересные данные были получены при алкировании 2-оксо-6-метилпиримидинона-4 алкилгалогенидами абсолютном пирте (например, с n-бутил- и n-гексилбромидами) в присутствии едкого кали.

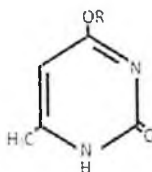
Следует отметить, что конверсия исходного вещества в продукт реакции небольшая (15% и 10% соответственно) и основное количество начального соединения возвращается. Однако при этом в отличие от алкилирования 2-оксо-6-метилпиримидинона-4 в водно-спиртовом растворе образуется смесь 2-алкокси-6-метилпиримидина на-4 и

4-алкокси-2-оксо-6-метилпиримидина в соотношении 1,2:1 в случае *n*-бутилбромида и 1. 4: 1 для *n*-гексилбромида.

Для доказательства строения образующихся продуктов был проведен тщательный анализ их спектров ПМР, исходных соединений и эталонов.



R=H-C₃H₇,



H=C₆H₁₃

Так, в спектре ПМР 2-оксо-6-метилпиримидинона-4 метильная группа при С-6 проявляется в виде уширенного трехпротонного синглета при 1. 96 м. д.

При 5,67 м. д. имеется однопротонный, также в виде уширенного синглета, сигнал от Н-5. Уширение этих сигналов обусловлено спинспиновым взаимодействием протонов этих групп через 4 связи. В случае же 2-оксо-3, 6-диметилпиримидинона-4, где в положение 3 молекулы 2-оксо-6-метилпиримидинона-4 введена метильная группа, резонансный сигнал N-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-триметилпиримидинона-4 (1, 3-диметильного производного 2-оксо-6-метилпиримидинона-4)

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- и 1,3-диметил-2-оксо-6-метилпиримидинон-4 с таковыми самого 2-оксо-6-метилпиримидин-4 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-диметилпиримидинона-4 эта разность составляет 0,1 м.д. При алкилировании 2-оксо-6-метилпиримидинона-4 возможно образование продуктов алкилирования атомов кислорода при С-2 и С-4. Рассмотрим спектр ПМР 2,4-диметокси-6-метилпиримидина. В его спектре все сигналы протонов носят синглетный характер и проявляются при 2, 17 (С₆-СН₃) 3, 84 и 3, 90 (О-СН₃ при С₂ и С₄) и 6, 25 м. д. (Н-5). В спектре ПМР продуктов алкилирования 2-оксо-6-метилпиримидинона-4 *n*-бутил- и *n*-гексилбромидами имеются трехпротонные сигналы метильных групп у С-6 при 1,90 и 1,92 м.д. (для *n*-бутилбромида) и 1, 92 и 1, 96 м. д. (для гексилбромида). Сигналы протонов Н-5 проявляются в виде синглета при 5,52 и 5,60 м. д. (для *n*-бутилбромида) и 5,50 и 5,58 м.д. (для гексилбромида) соответственно. Триплеты метильной группы при 0.70 и 0.72 м. д. в продукте алкилирования *n*-бутилбромидом относятся к концевой метильной группе бутильного 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 4,1 м. д. (для *n*-бутилбромида) и 3,64 и 4,02 м. д. (для *n*-гексилбромида).

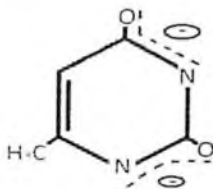
Разница химических сдвигов состав. яст 0,39 и 0,38 м. д. i Эти данные показывают, что при алкилировании 2-оксо-6-метилпиримидинона-4 п-бутил- и -гексилбромидами образуется смесь N-3 и 0-4 алкилпродуктов, причем соотношение N/0 составляет 45:55% (для бутилбромида) и 58:42% (для гексилбромида) соответственно.

Такое аномальное поведение 2-оксо-6-метилпиримидинона-4,

т. е. протекание реакции по и 0-центрам в абсолютном растворителе объясняется, по-видимому, образованием днапиона из молекулы 2-оксо-6-метилпиримидинона-4, в котором атом азота в положении 3 или 1 наряду с атомом кислорода координирован металлом.

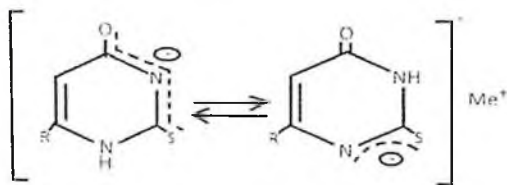
Поэтому замещение идет у более электроотрицательного атома кислорода.

Также ведут себя в этих реакциях и другие 2-замещенно пиримидиноны-4 (см.ниже)



2.2.2. 2-Тioxо-6-метил-, -фенилпиримидиноны-4

Реакция алкилирования 2-тиоксопиримидионов-4 как и в случае их 2-оксоаналогов идет 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) пиримидионов-4 аналогично 2-оксо-6-метилпиримидинону-4 имеют полиидентный характер, отрицательный заряд в которых делокализован от атома кислорода в сторону других гетероатомов[94].



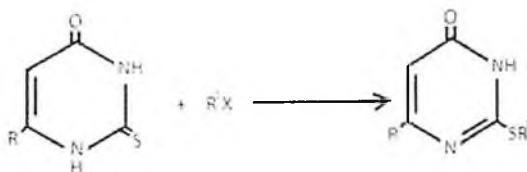
Существование анионов 2-тиоксо-6-метилпиримидинона-4 в указанных выше формах было подтверждено сравнительным изучением ИК-спектров нейтральной молекулы и его натривой соли, где в случае соли полоса поглощения карбонильной группы при 1680 см⁻¹ исчезает, что указывает на координацию металла с атомом кислорода [16].

Известно, что в отличие от кислородных аналогов 2-тиоксопиримидиноны-4 метилируются в основном по S-центру [16], что объясняется более сильной поляризацией C=S связи.

2-Тиоксопиримидиноны-4, имеющие различные заместители в положении 5, кроме таковых у С-6, также метилируются по s-центру [62, 53, 106]. Подобным образом ведут себя эти соединения при алкилировании с другими алкилирующими агентами [62, 47, 54, 53, 55, 48]. Продукты алкилирования по другим атомам (N³, N¹, O⁴) были обнаружены только в случае метилирования 2-тиоксо-6-метилпиримидинона-4 "жёстким" алкилирующим агентом-метилтозилатом в различных растворителях [16].

При метилировании же 2-тиоксо-6-фенилпиримидинона-4 водистым 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. Такое разнообразное поведение 2-тиоксопиримидионов-4 при метилировании требует проведение исследований по алкилированию этих соединений высшими алкилгалогенидами. Вместе с этим 2-тиоксо-6-метил- и -фенилпиримидиноны-4 как уже отмечалось ведут себя поразному в реакциях метилирования.

В связи с вышесказанным мы провели алкилирование 2-тиоксо-6-метил(фенил) пириимидинонов-4 алкилгалогенидами C_1-C_9 . В подобных для 2-оксо-6-метилпириимидинона-4 условиях (KOH, водный-спирт, нагревание 3 ч). Оказалось, что реакция идет гладко при соотношении реагентов 1:1 и даст 2-алкилтио-6-метил-, -фенилпириимидиноны-4 с хорошими выходами [93-94].



X-XXVI

$R=CH_3$ (X-XVII); $R^1 = H-C_4H_9$ (XI); $BT-C_4H_9$ (XII);

$изо-C_4H_9$ (XIII); $H-C_5H_{11}$ (XIV); $H-C_6H_{13}$ (XV); $H-C_7H_{15}$ (XVI);

$H-C_8H_{17}$ (XVII); $H-C_9H_{19}$ (XVIII)

$R=C_6H_5$ (XIX-XXVI); $R^1 = H-C_4H_9$ (XIX); $BT-C_4H_9$ (XX); $изо-C_4H_9$ (XXI);

$H-C_5H_{11}$ (XXII); $H-C_6H_{13}$ (XXIII); $H-C_7H_{15}$ (XXIV); $H-C_8H_{17}$ (XXV);

$H-C_9H_{19}$ (XXVI);

Выходы и некоторые физико-химические характеристики полученных соединений приведены в таблице 6.

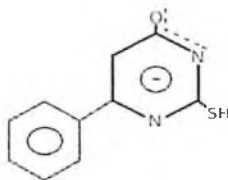
Как видно из данных, приведенных в табл. 6, выходы продуктов реакции как и в случае 2-оксо-6-метилпириимидинона-4 меняются в зависимости от природы алкильного остатка и уходящей X^- -группы.

Выходы и некоторые физико-химические характеристики
2-алкоил-6-метил-4-бензилпиримидинов-4

| № | Алкоголь-бензил-эфир | Продукт реакции | R | Выход, % | Т.пл., °С | K | Нйденность | | | Сортная | Элементарный | | | | |
|----|------------------------------------|-----------------|---------------------------------|----------|-----------|------|------------|------|------|---------|---|------|------|------|------|
| | | | | | | | C | H | N | | C | H | N | | |
| 1 | н-С ₄ H ₉ Эт | XI | н-С ₄ H ₉ | 70,0 | 318-20 | 0,76 | 54,7 | 7,50 | 14,2 | 18,1 | С ₁₇ H ₁₇ N ₂ O ₂ | 54,8 | 7,46 | 14,2 | 16,2 |
| 2 | ЭтСн-1 | XII | ЭтСн | 99,0 | 282-84 | 0,80 | 54,7 | 7,50 | 14,2 | 16,1 | — | 54,8 | 7,46 | 14,2 | 16,2 |
| 3 | КСОСн-Сн | XIII | КСОСн | 37,0 | 218-40 | 0,70 | 54,7 | 7,50 | 14,2 | 16,1 | — | 54,8 | 7,46 | 14,2 | 16,2 |
| 4 | н-С ₄ H ₉ Бр | XIV | н-С ₄ H ₉ | 94,0 | 379-61 | 0,81 | 56,6 | 7,52 | 13,1 | 15,0 | С ₁₇ H ₁₇ N ₂ O ₂ | 56,6 | 7,54 | 13,2 | 15,0 |
| 5 | н-С ₄ H ₉ Бр | XV | н-С ₄ H ₉ | 111,0 | 282-84 | 0,79 | 56,5 | 7,55 | 12,3 | 14,1 | С ₁₇ H ₁₇ N ₂ O ₂ | 56,1 | 7,56 | 12,5 | 14,8 |
| 6 | н-С ₄ H ₉ Эт | XVI | н-С ₄ H ₉ | 99,0 | 258-60 | 0,76 | 59,0 | 8,31 | 11,5 | 13,2 | С ₁₇ H ₁₇ N ₂ O ₂ | 60,0 | 8,33 | 11,6 | 13,1 |
| 7 | н-С ₄ H ₉ Эт | XVII | н-С ₄ H ₉ | 71,0 | 218-21 | 0,78 | 61,5 | 8,66 | 11,0 | 12,4 | С ₁₇ H ₁₇ N ₂ O ₂ | 61,4 | 8,66 | 11,0 | 12,5 |
| 8 | н-С ₄ H ₉ Эт | XVIII | н-С ₄ H ₉ | 65,0 | 230-22 | 0,59 | 62,5 | 8,94 | 10,4 | 11,6 | С ₁₇ H ₁₇ N ₂ O ₂ | 62,6 | 8,95 | 10,4 | 11,9 |
| 9 | н-С ₄ H ₉ Бр | XIX | н-С ₄ H ₉ | 92,0 | 158-86 | 0,90 | 64,7 | 6,17 | 10,1 | 12,2 | С ₁₇ H ₁₇ N ₂ O ₂ | 64,9 | 6,17 | 10,2 | 11,3 |
| 10 | ЭтСнЭт | XX | — | 90,0 | 190-62 | 0,55 | 64,7 | 6,17 | 10,1 | 12,2 | — | 64,8 | 6,17 | 10,2 | 11,3 |
| 11 | КСОСн-Сн | XI | — | 11,0 | 365 | 0,30 | 64,7 | 6,17 | 10,1 | 12,2 | — | 64,8 | 6,17 | 10,2 | 11,3 |
| 12 | н-С ₄ H ₉ Бр | XII | н-С ₄ H ₉ | 35,0 | 158-86 | 0,76 | 65,5 | 6,66 | 10,3 | 11,5 | С ₁₇ H ₁₇ N ₂ O ₂ | 65,4 | 6,66 | 10,2 | 11,6 |
| 13 | н-С ₄ H ₉ Бр | XIII | н-С ₄ H ₉ | 61,0 | 140-44 | 0,81 | 66,5 | 6,92 | 9,71 | 11,1 | С ₁₇ H ₁₇ N ₂ O ₂ | 66,6 | 6,92 | 9,71 | 11,1 |
| 14 | н-С ₄ H ₉ Эт | XIV | н-С ₄ H ₉ | 100,0 | 288-80 | 0,82 | 67,5 | 7,27 | 9,76 | 10,5 | С ₁₇ H ₁₇ N ₂ O ₂ | 67,6 | 7,26 | 9,71 | 10,5 |
| 15 | н-С ₄ H ₉ Эт | XV | н-С ₄ H ₉ | 70,0 | 122-24 | 0,69 | 68,2 | 7,58 | 8,66 | 10,0 | С ₁₇ H ₁₇ N ₂ O ₂ | 68,0 | 7,59 | 8,66 | 10,1 |
| 16 | н-С ₄ H ₉ Эт | XVI | н-С ₄ H ₉ | 79,0 | 120-22 | 0,90 | 69,0 | 7,66 | 8,43 | 9,68 | С ₁₇ H ₁₇ N ₂ O ₂ | 69,0 | 7,67 | 8,46 | 9,68 |

*Значения в скобках относятся к смеси веществ, полученной в результате синтеза.

она частично уменьшает поляризуемость C=S-связи. В случае же фенильной группы бензольное кольцо находится в сопряжении с пириимидиновым циклом в общем, и амидным карбонилем, в частности. В результате образуется анион, который сравнительно легко подвергается атаке карбокатионом алкильной группы.

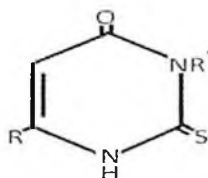


Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК-, ПМР-, масс-спектров. В ИК-спектре соединений X-XVII имеются полосы поглощения карбонильной группы в области 1659-1677 cm^{-1} полосы поглощения при 2903-3400 cm^{-1} характеризует ^1NH .

В спектре же 2-алкилтио-6-фенилпириимидинов-4(XVII-XXVI) присутствуют полосы поглощения $\nu\text{C}=\text{O}$ - группы в области 1664-1677 cm^{-1} , а валентные колебания NH-группы проявляются в области 2902-3051 cm^{-1} .

Алкилирование 2-тиоксо-6-метилпириимидинона-4 *n*-бутилбромидом в ДМФА, CH_2CN при 20°C, *n*-гептил-иониллиодидами в спирте при 80°C и 20°C приводит в основном к образованию продукта -алкилирования.

2-Тиоксо-4-нониллосен-6-метилпириимидин образуется только при алкилировании 2-тиоксо-6-метилпириимидинона-4 *n*-нониллиодидом в спирте при 20°C, хотя его доля не превышает 7%. Интересно отметить, что ни в одном случае не происходило алкилирование наиболее поляризуемого атома серы. Как в случае 2-оксо-6-метилпириимидинона-4 конверсия исходного соединения в продукт реакции была сравнительно низкой (от 10% до 50%).



В спектре ПМР 2-тиоксо-6-метил-3-н-бутилпиримидинона-4 сигналы протонов концевых метильных групп проявляются в виде триплета при 0,70 м. д., протоны двух метиленовых групп также в виде триплета в области 1,20-1,70 м. д., метильная группа у С-6 при 2,07 м. д. (синглет), метиленовые протоны атома азота у N³ дают триплет с центром 3,10 м. д., протон при Н-5 имеет хим. сдвиг 6,12 м. д. (синглет). В спектре ПМР продукта алкилирования 2-тиоксо-6-метилпиримидинона-4

н-нонилодидом имеются следующие резонансные линии при: 0,71 (уширенный триплет, CH₃-CH₂), 1,67 (уширенный мультиплет, 4-CH₂), 1,06 (уширенный триплет CH₂) 2,07 (синглет, C₆-CH₃), 3,12 (триплет N-CH₂),

6,15 (Н-5). Как уже отмечалось, алкилирование атома кислорода используемыми алкилгалогенидами практически не идет: только в случае взаимодействия 2-тиоксо-6-метилпиримидинона-4 с

н-нонилодидом был обнаружен подобный продукт (до 5-7%). Спектр ПМР реакционной смеси состоит из двух продуктов. Первый из них (>93%) соответствует продукту алкилирования атома азота при N-3. Резонансная линия в виде уширенного триплета при 0,72 м. д. отвечает концевой метильной группе (CH₃-CH₂). Двенадцать протонов шести метиленовых групп проявляются в виде уширенного триплета при 1,12 м. д.; при 1,62

м. д. обнаруживается также уширенный триплет метиленовой группы, сигнал при 2,06 м. д. (синглет) характеризует протоны метильной группы при С-6, триплет при 3,15 м. д. как и в случае 2-тиоксо-3-н-бутил-

6-метилпиримидинона-4, отвечает метиленовым протонам N-CH₂; имеет также сигнал протона Н-5 при 6,15 м. д. Второй продукт соответствует 0-нонилпроизводному. Так, его спектре ПМР проявляются следующие сигналы при: 0,72 (уширенный триплет, CH₃-CH₂), 1,12 (уширенный мультиплет, 6CH₂), 1,62 (уширенный триплет, CH₂) 2,17 (синглет, C₆-CH₃) 4,27 (триплет, O-CH₂) и 6,25 м. д. (Н-5).

Для однозначного отнесения сигналов протонов приводим данные спектров ПМР 2-тиоксо-6-метилпиримидинона-4,

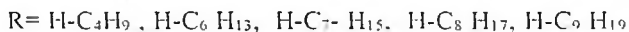
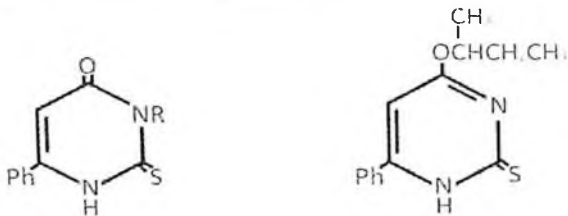
3-метил-, 2-метилтио-6метилпиримидионов-4.

В спектре ПМР 2-тиоксо-6-метилпиримидинона-4 метильная группа при С-6 проявляется при 2,17 м. д., протон у Н-5 имеет хим. сдвиг 6,20 м.д. Спектр ПМР 2-метилтио-6-метилпиримидинона-4 описывается резонансными линиями при: 2,12 (синглет, 3Н, С₆-СН₃), 2,48(синглет, 3Н, S-СН₃) и 6,28 м. д. (синглет, 1Н, Н-5). В спектре ПМР 2-тиоксо-3,6-диметилпиримидинона-4 имеются следующие сигналы: лет, 3Н, -СН₃ 3,39 (синглет, 3Н, N-СН₃) и 5,82 м. д. (синглет, Н-5). Для сравнения был снят спектр ПМР n-бутилбромид. В нем имеются сигналы при : 0,64 (триплет, СН₃-СН₂), 1,20 и 1,56 (протоны метиленовых групп) и 3,30 м. д. (триплет 3Н СН₂-Br). Анализ этих данных полностью подтверждает, что алкилирование 2-тиоксо-6-метилпиримидинона-4 идет по атомам N³ и O⁴

Алкилирование 2-тиоксо-6-фенилпиримидинона-4 n-бутилбромидом в абсолютном спирте идет с образованием 2-тиоксо-3-n-бутил-6-фенилпиримидинона-4. Аналогичные данные были получены при проведении реакции в СН₃CN в присутствии гидрида натрия. В его спектре ПМР имеется сигнал протонов при 3,25 м. д. в виде триплета, характерный для № -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. Метильный протон при Н5 проявляется в виде синглета при 6,92 м. д. и значительно сдвинут в сторону слабого поля по сравнению с таковым для 2-тиоксо-3-n-бутил-6-фенилпиримидинона-4 (6,13 м. д. Протоны бензольного кольца наблюдаются в области 7,40 и 8,12 м. д. (мультиплеты). Аналогично идет алкилирование калиевой соли 2-тиоксо-6-фенилпиримидинона-4 n-гексилбромидом, -гептил-, -октил-, -нонилдидами в абсолютном спирте. В спектрах ПМР -октил-, -нонилпиримидинона-4 имеются следующие резонансные сигналы при: 0,72(уширенный триплет, СН₃), 1,07-1,17 и 1,65-1,70(уширенные мультиплеты, 4СН₂), 3,25(триплет N-СН₂), 6,92(Н-5), 7,40 и 8,12 м. д. (мультиплеты, Ar). Эти данные также указывают на протекание реакции по атому азота в третьем положении.

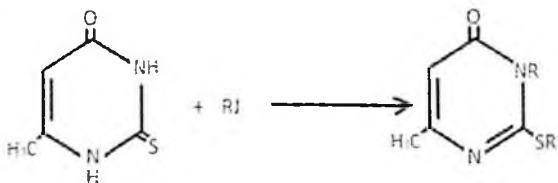
При переходе от алкилгалогенидов нормального строения к алкилгалогенидам изостроения направление реакции резко меняется.

Так, алкилирование натриевой соли 2-тиоксо-6-фенилпиримидинона-4 вт. -бутилодидом как в спирте, так и в ДМФА приводит к образованию исключительно 2-тиоксо-4-вт. бутилокси-6-фенилпиримидину.



В спектре ПМР этого соединения характерные сигналы 0-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 в виде мультиплета. Метильный 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. При алкилировании же 2-тиоксо-6-метилпиримидинона-4

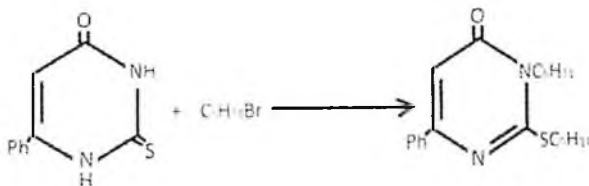
н-гептили -октилодидами в соотношении реагентов 1:5 в спирте или ДМФА были получены диалкилпродукты- 2-н-гептил-, -октилтио-3-н-гептил-, -октил-6-метилпиримидиноны-4.



В их ИК-спектре наблюдается полосы поглощения в области 1677 ($\nu_{C=O}$) см⁻¹, 1636 ($\nu_{C=N}$) см⁻¹ и отсутствуют полосы поглощения в области 3100-3300 (ν_{NH}) см⁻¹ исходного соединения.

В масс-спектре их проявляются пики молекулярных ионов с m/z 338 и 366, отвечающие молекулярным ионам. В дальнейшем фрагментация M^+ идет с отщеплением этильного радикала (m/z 309 и 337), SH-остатка (M^+ -305 и 333) и т. д. Фрагмент с отщеплением 33 m/z , по видимому является результатом переструктурировки и присутствует во всех спектрах алкилтиопиримидинов-4.

Алкилирование 2-тиоксо-6-фенилпиримидинона-4 с избытком *n*-пентилбромида в ДМФА так же дает продукт диалкилирования- 2-*n*-пентилтио-3-*n*-пентил-6-фенилпиримидинон-4.



Структура его подтверждена данными ИК-, масс-спектров.

В его ИК-спектре присутствуют полосы поглощения $\nu_{C=O}$ при 1682 cm^{-1} , ν_{C-N} - при 1625 cm^{-1} и исчезает полоса поглощения ν_{NH} при 3100 cm^{-1} . Масс спектр продукта характеризуется наличием пика молекулярного иона с m/z 316. В дальнейшем появляются пики ионов m/z 288(M^+ -28), 260(M^+ -56), 232(M^+ -84), 204(M^+ -112), т. е. фрагментации подвергается алкильная группа. Сравнение полученных данных по алкилированию

2-тиоксо-6-метил- и -фенилпиримидинонов-4 алкилгалогенидами C_4-C_9

с их метилированием показывает, что в случае последнего реакция идет по атомам серы, N^3 , N^4 , однако всегда преобладает продукт

S-алкилирования. Метилирование его йодистым метилом идет по S и N^3 центру, в то время как при метилировании метилтозилатом образуется смесь обоих продуктов, а также 1,6-диметил-2-тиоксопиримидинона-4 [16]. Образование изомера N^3 объясняется сольватацией катиона растворителем. При алкилировании же 2-тиоксо-6-метилпиримидинона-4 *n*-бутилбромидом, в ДМФА, CH_3CN , *n*-гептил-, *n*-нонилодидами в спирте,

как указывалось выше, реакция идет по N-3 реакционному центру. Такое резкое различие в направлении реакции указывает на существенную роль объема алкильного остатка алкилирующего агента и объясняется, по видимому тем, что при этом алкильная группа атакует N³ -центр как "жесткий" агент. Образование некоторого количества 2-тиоксо-4-нонилокси-6-метилпиримидинона-4 при алкилировании указанного соединения n-нонилдидом также объясняется атакой "жесткого" центра "жестким" алкилирующим агентом.

Алкилирование 2-тиоксо-6-фенилпиримидинона-4 подистым метилом в спирте также идет в основном по атому азота. При переходе с метилтозилату была получена смесь S- и N³ -продуктов почти в равных количествах. При этом был также получен продукт алкилирования атома кислорода (2%). Доля этого продукта увеличивается при проведении реакции 2-тиоксо-6-фенилпиримидинона-4 к метилтозилатом в

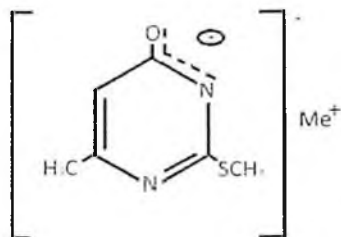
ДМФА(до 10-15%). В отличие от этого алкилирование 2-тиоксо-6-фенилпиримидинона-4 n-гексилбромидом, гептил-, -октил-, -нонилдидами идет по атому N-3. При переходе же от алкилгалогенидов нормального строения к изоаналогам алкилированию подвергается атом кислорода в положении 4 (например, в случае т. -бутилдидом). Эти данные также подтверждают вышесказанное о роли пространственного эффекта в изученных реакциях алкилирования.

Алкилирование 2-тиоксо-6-метил-, -фенилпиримидинонов-4 с избытком алкилгалогенидов приводит к образованию бис-продуктов, т. е. реакция идет с затрагиванием одновременно S- и N-3 центров.

2. 2. 3. 2-МЕТИЛТИО-6-МЕТИЛПИРИМИДИНОН-4

Алкилирование 2-метилтио-6-метилпиримидинона-4 не изучено даже с подистым метилом и метилтозилатом. В отличие от 2-оксо-, -тиоксо-, -селеноксопиримидинонов-4 тиогруппа закреплена метильной, поэтому молекула 2-метилтио-6-метилпиримидинона-4 приобретает термодинамически устойчивую форму, где двойная связь находится между N¹ и C² атомами пиримидинового цикла.

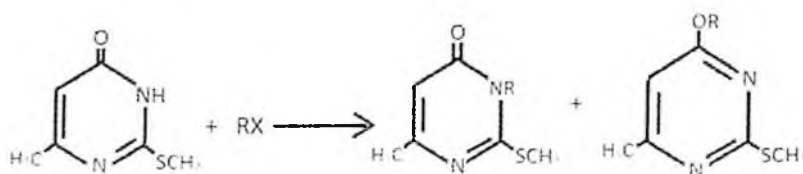
В результате эти атомы не могут вступить в реакцию с электрофильными реагентами, в частности с алкилирующими агентами, а основными реакционными центрами являются N^3 и O^4 атомы, способные образовывать типичную амбидентную систему. В аннотации 2-метилтио-6-метилпиримидинона-4 электронная плотность делокализована между N^3 и O^4 с образованием системы N^3-C-O^4 . Координация металла, как и случае 2-метилтиохинозона-4 [80] происходит с более электроотрицательным атомом кислорода. В ИК-спектре натриевой или калиевой соли 2-метилтио-6-метилпиримидинона-4 исчезает интенсивная полоса поглощения при 1685 см^{-1} , относящаяся к валентным колебаниям $C=O$ связи субстрата. Присутствие полосы поглощения при 1615 см^{-1} ($\nu_{C=N}$), как и в ИК-спектре исходного соединения позволяет приписать для соли 2-метилтио-6-метилпиримидинона-4 следующую структуру:



Ранее было показано, что 2-метилтиохинозона-4 резко отличается по своему поведению от 2-тиоксохинозолонов-4 [108]. Поэтому для сопоставления закономерности протекания реакции 2-тиоксо-6-метилпиримидинона-4 с 2-метилтио-6-метилпиримидиноном-4 и была изучена его реакция с алкилгалогенидами C_4-C_6 в среде различных растворителей и присутствии разных солеобразующих агентов [93]. Алкилирование 2-метилтио-6-метилпиримидинона-4 осуществлено в абсолютном спирте, ацетонитриле, ДМФА. В качестве представителей алкилирующих агентов были взяты и *n*-бутилбромид, третбутилбромид, *n*-октилйодид.

Оказалось, что при взаимодействии его с *n*-бутилбромидом в ацетонитриле образуется исключительно продукт алкилирования по N-3 алкилирования 2-метилтио-3-*n*-бутил-6-метилпиримидин-4. Его спектр ПМР характеризуется наличием сигналов протонов метиленовой группы у N-3 в виде триплет с центром при 3, 12 м. д. протоны концевой метильной группы наблюдаются при 0,70 м. д. (триплет), метиленовые - при 1,22 и 1,50 м. д. (мультиплет, 2CH₂), протон метильной группы C₆-CH₃ проявляются при 2,07 м. д. (синглет), а S-CH₃ - при 2,41 М. Д. (синглет), метинный протон у Н-5 имеет хим. сдвиг 6,12 м.д.

Следует отметить, что спектр ПМР исходного 2-метилтио-6-метилпиримидина-4 описывается следующими резонансными сигналами при: 2, 12 (синглет, 3H C₆-CH₃), 2,48 (синглет, 3H, S-CH₃) и 6,28 м.д. (1H, C-5), что хорошо согласуется с полученными данными. Алкилирование калиевой соли 2-метилтио-6-метилпиримидина-4 *n*-бутилбромидом в абсолютном спирте приводит к образованию, наряду с продуктом N³-алкилирования и 2-метилтио-4-*n*-бутилокси-6-метилпиримидина, хотя доля последнего составляет менее 7%. Данные спектров ПМР реакционной смеси показывают, что практически все сигналы протонов продукта алкилирования N-3 атома совпадают с таковыми при алкилировании *n*-бутилбромидом в ацетонитриле. В отличие от последнего в смеси имеются сигналы протонов при 4, 12 м. д. характерные для протонов 4-OR-группы.



При алкилировании натриевой соли 2-метилтио-6-метилпиримидина-4 *n*-бутилбромидом в ДМФА происходит увеличение количества продукта 0-алкилирования. Соотношение изомеров N³/O⁴ при этом достигает 3,5:1.

Метиленовые протоны, связанных с N^3 и O^4 *n*-бутильными остатками в спектре ¹HМР проявляются соответственно при 3, 12 (триплет N-CH₂) и 3, 96 м. д. (триплет, O-CH₂).

Алкилирование 2-метилтио-6-метилпиримидинона-4

n-октилтиодидом дает смесь N^3, O^4 -продуктов. Доля последнего составляет 21%. В спектре ПМР смеси изомеров имеются следующие резонансные линии при: 0, 80 (CH₂-CH₃), 1, 07 (CH₂) и 62 (CH₂), 1, 91 (C₆-CH₃), 2, 09 (C₆-CH₃), 3, 14 (CH₂-N), 4, 06 (CH₂-O), 5, 55 (H-5), 6, 15 м. д. (H-5). Сигналы среди перечисленных: при 1, 07 (уширенный синглет, 5 CH₂ 1, 62 (уширенный мультиплет, CH₂), 1, 91 (синглет), 4, 06 (триплет) и 5, 55 м. д. (синглет) отвечают продукту 0-алкилирования.

При взаимодействии 2-метилтио-5-метилпиримидинона-4 с

трет-бутилбромидом в ДМФА была получена смесь трех продуктов

алкилирования. Однако, точно расшифровать полученные данные

не удалось из-за сложности спектров. Таким образом, алкилирование натривой или

калиевой соли 2-метилтио-6-метилпиримидинона-4 алкилгалогенидами в абсолютном спирте или ДМФА приводит к образованию N^3 и O^4 -алкилпродуктов.

Соотношение изомеров при этом меняется в зависимости от природы растворителя.

При переходе от спирта к ДМФА доля продукта 0-алкилирования возрастает и

достигает почти до 30%. Следует отметить, что метилирование 2-метилтиохиназолон-4

подистым метилом и метилтозилатом в спирте идет

исключительно по

атому азота в положении 3. Такое же явление наблюдается и при метилировании его

подистым метилом в ДМФА.

Алкилирование же его метилтозилатом в ДМФА приводит к образованию продукта

метилирования O^4 -атоднако его доля не

превышает 5-6% [108]. Образование O^4 -алкилпродукта в небольшом количестве

авторы объясняют термодинамической неустойчи-

востью 2-метилтио-4-метоксихиназолина.

В нашем же случае образовавшиеся в результате алкилирования 4-алкокси-2-метилтиопиримидины сравнительно термодинамически более устойчивы, чем их хинолиновые аналоги, поэтому их доля намного

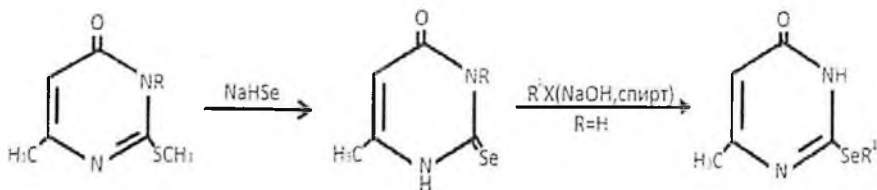
превышает таковую последних. Возможно также допустить то, что ионы металлов в солях 2-метилтио-6-метилпиримидинон-4 координированы в основном с атомом кислорода, однако они диссоциированы на ионные пары, особенно в ДМФА. В связи с этим в данном случае атака 0- и

N-центра алкилирующим агентом почти равновероятно с атомом N³-центра.

2. 2. 4. 2-СЕЛЕНОКСО-6-МЕТИЛПИРИМИДИНОН-4

Для изучения реакции алкилирования 2-селеноксо-6-метилпиримидинона-4 и сравнения полученных данных с его оксо- и тиоксоаналогами мы провели алкилирование его алкилгалогенидами C₄-C₉ в различных растворителях [94]. Алкилирование 2-селеноксо-6-метилпиримидинона-4 различными алкилирующими агентами в водно-спиртовом растворе щелочи протекает с образованием продуктов алкилирования по атому селена-2-алкилселено-6-метилпиримидинон-4 [64, 65]. В качестве алкилирующих агентов были взяты алкилгалогениды

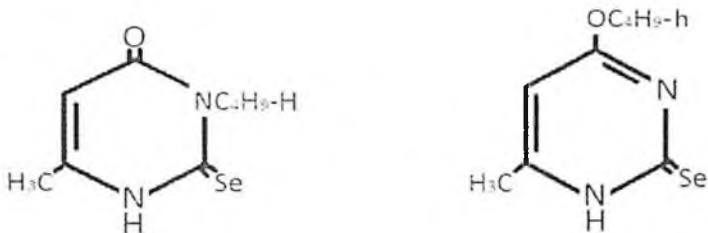
C₁-C₄, а также бензил- и п-нитробензилхлориды.



R=H, R=CH₃; R=CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉; C₆H₅CH₂, p-NO₂C₆H₄CH₂; X=Cl, Br, I

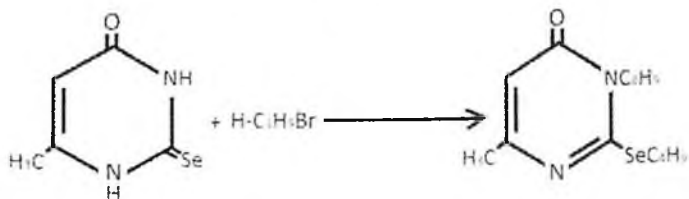
В отличие от этого алкилирования указанного соединения n-бутилбромидом в абсолютном спирте дает смесь продуктов по атому азота при N-3 и кислорода. Количество 2-селеноксо-4-n-бутилокси-6-метилпиримидина составляет 6-8%. В спектре ПМР реакционной смеси имеются сигналы протонов метиленовой группы у N-3 при 3,15 м. д. (триплет, CH₂-N) и метиленоксигруппы продукта 04-алкилирования -при 4,15 м. д. (триплет, O-CH₂). Протоны концевой метильной группы проявляются при 0,70 м. д., метиленовые протоны- при 1,25 и 1,62 м. д.

(мультиплет, 2-CH₂), протоны метильной группы C-6- при 2,06 м. д. (синглет), а H-5 -при 6, 15 м.д. (синглет).



Отнесение этих продуктов к N-3 и 0-4 изомерам было основано на сравнении характеристик их спектров ПМР с таковыми для 2-селеноксо-3, 6-диметил-, 2-метилселено-6-метилпиримидинов-4. Спектр ПМР 2-селеноксо-3, характеризуется наличием трех резонансных линий при: 1,93(C₆-CH₃, 3H, синглет), 3,45(N-CH₂, 3H, синглет) и 5,87 м.д. (H-5, 1H, синглет). Спектр ПМР 2-метилно-6-метилпиримидинона-4 состоит из трех синглетных сигналов при 2, 07 (C₆-CH₃, 3H), 2, 42 (SeCH₃, 3H) и 6, 12 м. д. (H-5, 1H)

Алкилирование 2-селеноксо-6-метилпиримидинона-4 избытком алкилгалогенидов приводит к образованию продуктов диалкилирования. Так; при взаимодействии указанного субстрата н-бутилбромидом в спирте при соотношении реагентов 1:5 был получен 2-н-бутилселено-3-н-бутил-6-метилпиримидинон-4.



В ИК-спектре его имеются полосы поглощения при 1678 см⁻¹ (ν_{с=о}), 1630 см⁻¹ (ν_{с-н}). Полоса поглощения, характерная для ν_{нн} исходного соединения при 3115 см⁻¹ отсутствует.

В его масс-спектре обнаруживается пик молекулярного иона с m/z 300/302 (M^+). Дальнейший распад M^+ идет с отщеплением в основном алкильной группы. Таким образом направление реакции алкилирования

2-селеноксо-6-метилпиримидинона-4 зависит от объема алкилирующего агента, соотношения реагентов. В отличие от N- алкилирования

2-селеноксо-6-метилпиримидинона-4 н-бутилбромидом метилирование его подиством метилом или метилтозилатом в различных растворителях

(спирт, ацетонитрил, диоксан, ДМФА, ДМСО) идет исключительно по атому селена.

Продукт алкилирования N^1 -атома азота наблюдается только при метилировании его подиством метилом в ДМФА при нагревании [16].

Такое различие обусловлено как уже отмечалось выше пространственным эффектом алкильной группы в алкилирующем агенте, а также сольватацией N^3 -центра протонным растворителем. Образование O^4 -метилпродукта без затрагивания S-центра, т.е. 4-метокси-2-тиоксопроизводного в смеси с S- и N^3 -изомерами было

наблюдено при метилировании 2-тиоксо-6-фенилпиримидинона-4 метилтозилатом в ДМФА. Такое же явление наблюдалось и при

алкилировании 2-селеноксохиназолона-4 подиством метилом в спирте [73]; при этом

была получена смесь изомеров по "мягкому", более поляризуемому атому селена и по

"жесткому" реакционному центру N^3 . Проведение реакции в апротонном диполярном растворителе - ДМФА приводило к увеличению доли продукта по N^3 -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. Вместе с этим при этом происходит образование продукта

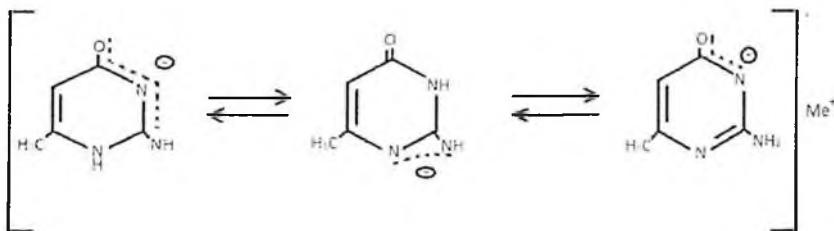
алкилирования по атому кислорода-4-метокси-2-селеноксохиназолина-4 (4-н-бутилокси-2-селеноксо-6-метилпиримидина в нашем

случае).

2. 2. 5. 2-АМИНО-6-МЕТИЛПИРИМИДИНОН-4

Известно, что в отличие от 2-оксо-, -тиоксо-, -селеноксопиримидинонов-4 водороды аминогруппы 2-амино-6-метилпиримидинона-4

преимущественно находятся у экзациклического атома азота, т. е. он находится в аминформе. Поэтому двойная связь расположена между атомами N⁴ и C² цикла, протон прикреплен к атому азота в положении 3. В солях 2-амино-6-метилпиримидинона-4 электронная плотность аниона делокализована между несколькими атомами и эта система является полиидентной [16]. В делокализации электронной плотности участвуют пять (фрагмент O⁴=C¹-N⁴=C²=N²) или три (фрагменты N²-C²-N² или O⁴-C⁴-N³) атома пиримидинового кольца с образованием таутомерных анионов. Для данной системы существует 4-потенциальных реакционных центра: N³, N², N¹, O⁴.



В ИК-спектре натриевой соли 2-амино-6-метилпиримидинона-4 отсутствует полоса поглощения при 1680 см⁻¹, характерная для νC=O исходной нейтральной молекулы. Это показывает о координации металла с атомом кислорода, т. е. в солеобразовании принимает участие карбонильная группа и поэтому реализуется первая структура аниона [16]. Изучение реакции метилирования солей 2-амино-6-метилпиримидинона-4 показало, что она идет в основном по атому азота в положении 3 [93] и только в некоторых случаях был обнаружен продукт алкилирования атома кислорода у C-4- 2-амино-4-метокси-6-метилпиримидин (выходы до 5-10%). На основании сказанного выше представлял интерес изучение алкилирования 2-амино-6-метилпиримидинона-4 с различными алкилгалогенидами.

Исследование этой реакции с *n*-бутил-, -гексилбромидами и *n*-гептилодидом показало, что во всех случаях происходит образование продуктов O^4 -алкилирования 2-амино-4-алкокси-6-метилпиримидинов. Их спектр ПМР характеризуется наличием тришестного сигнала протонов с центром от 3,92 до 4, 12 м. д. которого можно отнести к $O-CH_2$ -протонам.

В спектре ПМР 2-амино-4-гексил(гептил)оксип-6-метилпиримидинов имеется сигнал протонов концевой метильной группы в виде триплета при 0, 60 (0, 64), уширенный синглет 3-х CH_2 - групп при 1,00(1,00), уширенный мультиплет при 1,64(1,67), синглет C_6-CH_3 - группы при 2,02(2,00), метиленовых протонов $O-CH_2$ - группы при 4, 10(4, 12) в виде дублет-дублет и протона Н-5 в виде синглета при 5, 91 (5, 90) м. д.

Аналогичные результаты были получены при алкилировании

2-амино-6-метилпиримидинона-4 втор. бутилодидом. Его спектр

ПМР в основном совпадает с таковым для продуктов алкилирования алкилгалогенидами нормального строения и имели следующие значения: 0, 80 м. д. (триплет, концевая CH_3), 1,25(дублет, $CH-CH_3$ 1, 50 (мультиплет, CH_2 2, 08 м. д. (C^6-CH_3 3,92(мультиплет, OCH_2), 6,12 м. д. (Н-5). Значение химического сдвига мультиплета при 3,92 м. д. указывает на нахождение

вт. -бутильного остатка у атома кислорода у С-4. Интерпретация спектров ПМР продуктов алкилирования 2-амино-6-метилпиримидинона-4 алкилгалогенидами подтверждается данными, полученными для 2-аминопиримидинонов-4, имеющих метильную группу в различных положениях. Так, если в самом 2-амино-6-метилпиримидиноне-4

метильная группа дает сигнал при 1,97 м.д. а протон Н-5- при 5,70 м. д. то значения ХС метильных групп 2-амино-3,6-диметилпиримидинона-4 были при 1, 99 м. д. и 5, 82 м. д. соответственно. Протоны метильной группы у N-3 проявляются при 3, 22 м. д. В случае же 2-метиламино-6-метилпиримидинона-4 эти значения были таковыми: 1,90 м. д. (C_6-CH_3 , синглет), 5, 81 м. д. (Н-5, синглет). Протоны метильной группы, находящиеся у экзоциклической аминогруппы наблюдаются в виде синглета при 3, 13 м. д.

Сравнение направления реакции алкилирования 2-амино-6-метилпиримидинона-4 с метилированием его подистым метилом и метилтозилатом показывает, что они между собой резко отличаются. В случае подистого метила и метилтозилата реакция идет преимущественно по атому № 6. В отличие от этого при алкилировании его алкилгалогенидами C_4-C_6 реакция идет предпочтительно по атому кислорода O^4 , что показывает на существенную роль объема алкильного остатка, а также его структуры. В отличие от алкилирования 2-амино-6-метилпиримидинона-4 подистым метилом и метилтозилатом в различных растворителях, где происходит преимущественное N^3 -алкилирование, при метилировании 2-амино-6-фенил-пиримидинона-4 обнаруживается образование O^4 -метилпродукта (реакция с метилтозилатом в ДМФА). Этот факт авторы [16] объясняют термодинамической контролируемостью процесса O -алкилирования. Этим же можно объяснить преимущественное O -алкилирование в нашем случае при взаимодействии 2-амино-6-метилпиримидинона-4 с алкилгалогенидами C_4-C_6 . Исключительное N^3 -метилирование происходит при алкилировании 2-аминопиримидинона-4, конденсированного с бензольным кольцом-2-аминохинолоном-4 в различных растворителях [109, 110]. Увеличение полярности растворителя или "жесткости" алкилирующего агента и условий реакции приводит к увеличению выхода продукта N^3 -алкилирования, не меняя направление реакции. В данном случае также основным фактором, определяющим направление реакции, как и в других случаях, является термодинамическая устойчивость O^4 -продукта [108].

Введение как электронодонорных, так и электроотрицательных заместителей, а также заместителей с $-I$ -эффектом в молекулу 2-аминохинолона-4, меняя основность реакционных центров, изменяет направление реакции и приводит к образованию смеси N^3 и O^4 -метилпродуктов [106]. Таким образом, сравнение полученных данных по алкилированию 2-амино-6-метилпиримидинона-4 алкилгалогенидами C_4-C_6 , с результатами его

метилирования, а также данными, полученными при метилировании 2-аминохиназолона-4 показывает, что его преимущественное 04-алкилирование зависит от термодинамической устойчивости полученных 2-амино-4-алкокси-6-метилпиримидинов, обусловленной объемом алкильной группы.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

4. 1. Получение исходных соединений.

Синтез 2-Оксо-6-метилпиримидинона-4

2-Оксо-6-метилпиримидинон-4 получен по методике [16].

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

Алкилирование 2-оксо-6-метилпиримидинона-4 вт-бутиллиодидом.

В колбу емкостью 100 мл помещали 10 мл абсолютного спирта, 0, 14 г(2, 5 ммоль) КОН и перемешивали до полного растворения едкого калия. Потом добавляли 0,32 г(2,5 ммоль) 2-Оксо-6-метилпиримидинона-4 и перемешивали 30 мин при комнатной температуре. После этого в реакционную смесь добавили 0,27 мл(2,5ммоль) 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%).

Т. пл. =238-240° С (гексан) .

ИК-спектр: 1719, 1676($\nu=\text{C}=\text{O}$), 1506 ($\nu=\text{C}=\text{C}$).

3-н-Бутил-2-оксо-6-метилпиримидинон-4

Аналогично вышеописанному из раствора с 10 мл абсолютного спирта, 0,28 г (5,0 ммоль) КОН, 0,63 г (5,0 ммоль) 2-оксо-6-метилпиримидинона-4 и 0,52 мл (5,0 ммоль) н-бромистым бутилом получили 0,98 г (70%) продукта с т. пл. 228-230° С (гексан). ИК-спектр: 1709, 1659 (ν =CO), 1602, 1519 (ν C=C).

3-н-Гексил-2-оксо-6-метилпиримидинон-4

Аналогично вышеописанному из раствора с 10 мл абсолютного спирта, 0,28 г (5,0 ммоль) КОН, 0,63 г (5,0 ммоль) 2-оксо-6-метилпиримидинона-4 и 0,7 мл (5,0 ммоль) н-бромистым гексеном получили 0,43 г (42%) продукта с т. пл. =230-232°С(гексан). ИК-спектр: 1719, 1687 (ν =CO), 1615, 1507 (ν C=C).

Масс-спектр, m/z (100%): 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-метилпиримидинон-4

Аналогично вышеописанному из раствора с 10 мл абсолютного спирта, 0,28 г (5,0 ммоль) кон, 0,63 г (5,0 ммоль) 2-оксо-6-метилпиримидинон-4 и 0,8 мл (5,0 ммоль) иодистым гептилом получили 0,99 г (89%) продукта с т.пл. =220-222° С (гексан). ИК-спектр: 1650(ν =CO), 1600,1630(ν C=C).

3-н-Октил-2-оксо-6-метилпиримидинон-4

Аналогично вышеописанному из раствора с 10 мл абсолютного спирта, 0,28 г (5,0 ммоль) кон, 0,63 г (5,0 ммоль) 2-оксо-6-метилпиримидинона-4 и 0,9 мл (5,0 ммоль) октил иодида получили 0,85 г (72%) продукта с т. пл. =230-233° С (гексан). ИК-спектр: 1704, (ν =CO).

3-н-Нонил-2-оксо-6-метилпиримидинон-4

Аналогично вышеописанному из раствора с 10 мл абсолютного спирта, 0,28 г (5,0 ммоль) КОН, 0,63 г (5,0 ммоль) 2-оксо-6-метилпиримидинона-4 и 0,97 мл (5,0 ммоль) нонил иодида получили 1,008 г (80%) продукта с т. пл. =130-132°С(гексан). ИК-спектр: 1700, 1701 (ν =CO), 1608(ν C=C).

Синтез-2-тиоксо-6-метилпиримидинона-4

2-Тиюксо-6-метилпиримидинон-4 получен из этилацетата и тиомочевинны по методике [16]. Смесь 200 г (2,0 моль) этилацетата и 25 г (1,0 моль) натрия кипятили до полного растворения последнего, прибавляли 81 г (1,0 моль) тиомочевинны и продолжали кипятить 3 часа. откинули-6-гоняли летучие фракции, остаток растворяли в 450-500 мл воды и подкисляли 30-40 мл конц. соляной кислоты. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали теплой водой. Получили 128 г (85%) продукта с т.пл. 300°C (гексан).

**Алкилирование 2-тиоксо-6-метилпиримидинона-4
n-бутилбромидом**

Аналогично вышеописанному из раствора с 10 мл абсолютного спирта, 0, 28г(5, 0 ммоль) кон, 0,71 г (5, 0 ммоль)

2-тиоксо-6-метилпиримидинона-4 и 0,52 мл(5,0 ммоль) бромистого бутила получили 0, 68 г(70%) продукта с т. пл. =318-320° С (гексан).

ИК-спектр: 1664(ν =CO), 1567(ν C=N).

2-Метилтио-6-метилпиримидинон-4

Аналогично вышеописанному из раствора с 10 мл абсолютного спирта, 0, 14 г(2, 5 ммоль) КОН, 0, 36 г (2, 5 ммоль)

2-тиоксо-6-метилпиримидинона-4 и 0, 16 мл(2, 5 ммоль) иодистого метила получили 0, 38 г(47%) продукта с т. пл. =208-209° С (гексан) .

2-изо-Бутилтио-6-метилпиримидинон-4

Аналогично вышеописанному из раствора с 10 мл абсолютного спирта, 0,28 г(5, 0 ммоль) КОН, 0,71 г (5, 0 ммоль)

2-тиоксо-6-метилпиримидинона-4 и 0,52 мл(5,0 ммоль) хлористого изо-бутила получили 0, 98 г (37%) продукта с

т. пл. =238-240° С (гексан) .ИК-спектр: 1702(ν =C=O), 1600, (ν C=C), 1608 (ν C=N).

2-n-Пентилтио-6-метилпиримидинон-4

Аналогично вышеописанному из раствора с 10 мл абсолютного спирта, 0,28 г(5, 0 ммоль) кон, 0,71 г (5,0 ммоль)

2-тиоксо-6-метилпиримидинона-4 и 0,6 мл(5,0 ммоль) хлористого пентила получили 0, 57 г(54%) продукта с т. пл. =278-281°C(гексан).

ИК-спектр: 1642(ν =CO), 1542(ν C=C).

2-Гексилтио-6-метилпиримидинон-4

Аналогично вышеописанному из раствора с 10 мл абсолютного спирта, 0,28 г (5,0 ммоль) КОН, 0,71 г (5,0 ммоль)

2-тиоксо-6-метилпиримидинона-4 и 0,7 мл (5,0 ммоль) хлористого гексена получили 0,48 г (44%) продукта с т. пл. =282-284°C (гексан).

ИК-спектр: 1606(ν =CN), 1508(ν C=C).

2-Гептилтио-6-метилпиримидинон-4

Аналогично вышеописанному из раствора с 10 мл абсолютного спирта, 0,28 г (5,0 ммоль) КОН, 0,71 г (5,0 ммоль)

2-тиоксо-6-метилпиримидинона-4 и 0,85 мл (5,0 ммоль) нодистого гептила получили 0,95 г (79%) продукта с т. пл. =258-260°C (гексан).

240 (M⁺; 10), 211 (M⁺-29; 12),

Масс-спектр, m/z (I_{отн}%), 240 (M⁺; 10), 211 (M⁺-29; 12),

207 (M⁺-33; 21), 197 (M⁺-43; 21), 193 (M⁺-47; 100), 184 (M⁺-56; 21),

179 (M⁺-61; 21), 169 (M⁺-71; 31), 156 (M⁺-84; 21), 142 (M⁺-98; 29),

137 (M⁺-103; 31), 110 (M⁺-130; 27) 126 (M⁺-114; 27).

Алкилирование 2-тиоксо-6-метилпиримидинона-4 с избытком нодистого гептила

Аналогично вышеописанному из раствора с 10 мл абсолютного спирта, 0,28 г (5,0 ммоль) кон, 0,7 г (5,0 ммоль) 2-тиоксо-6-метилпиримидинона-4 и 4,2 мл (2,5 ммоль) нодистого гептила получили 20 мг (14%) продукта

с т. пл. =85-87°C (гексан).

Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 338 (M⁺; 39), 309 (M⁺-29; 15),

305 (M⁺-33; 27), 295 (M⁺-43; 15), 292 (M⁺-46; 12), 282 (M⁺-56; 15)

277 (M⁺-61; 15), 267 (M⁺-71; 45), 242 (M⁺-96; 39), 240 (M⁺-98; 36),

207 (M⁺-131; 15), 193 (M⁺-145; 90), 169 (M⁺-169; 100),

156 (M⁺-182; 60), 142 (M⁺-196; 42).

2-н-Октилтио-6-метилпиримидинон-4

Аналогично вышеописанному из раствора с 10 мл абсолютного спирта, 0,28 г (5,0 ммоль) КОН, 0,71 г (5,0 ммоль) 2-тиоксо-6-метилпиримидинона-4

и 0,85 мл (5,0 ммоль) нодистого октила получили 0,28 г (10%) продукта

с т. пл. =85-87°C (гексан).

Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 338 (M⁺; 39), 309 (M⁺-29; 15),

305 (M⁺-33; 27), 295 (M⁺-43; 15), 292 (M⁺-46; 12), 282 (M⁺-56; 15)

277 (M⁺-61; 15), 267 (M⁺-71; 45), 242 (M⁺-96; 39), 240 (M⁺-98; 36),

207 (M⁺-131; 15), 193 (M⁺-145; 90), 169 (M⁺-169; 100),

156 (M⁺-182; 60), 142 (M⁺-196; 42).

на-4 и 0,9 мл(5,0 ммоль) йодистого октила получили 0,91 г(72%) продукта с т. пл. =218-221° С (гексан) ИК-спектр: 1660, 1680(ν =CO), 1500, 1580(ν C=C).

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 254 (M^+ ; 55), 207 (M^+ -47; 40),

169 (M^+ -85; 40), 156 (M^+ -98; 50), 143 (M^+ -111; 80), 142 (M^+ -112; 100),

137 (M^+ -117; 20), 110 (M^+ -144; 20).

Алкилирование 2-тиоксо-6-метилпиримидинона-4 с избытком нодистого октила

Аналогично вышеописанному из раствора с 10 мл абсолютного спирта, 0,28 г(5,0 ммоль) КОН, 0,71 г (5,0 ммоль)

2-тиоксо-6-метилпиримидин на-4 и 4,5 мл(25 ммоль) нодистого октила получили 10 мг(5%) продукта с т. пл. =72-75° С (гексан).

ИК-спектр: 1677, 1636(ν =CO), 1560(ν C=C).

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 366 (M^+ ; 21), 337 (M^+ -29; 91),

333 (M^+ -33; 100), 319 (M^+ -47; 30), 281 (M^+ -85 ; 21), 268 (M^+ -98 21),

259 (M^+ -107; 10), 254 (M^+ -112; 23), 249 (M^+ -117; 19),

221 (M^+ -145; 28), 207 (M^+ -159; 28), 193 (M^+ -173; 23),

184 (M^+ -182; 28), 170 (M^+ -196; 21), 169 (M^+ -197; 23),

142 (M^+ -224; 32).

2-н-Нонилтио-6-метилпиримидинон-4

Аналогично вышеописанному из раствора с 10 мл абсолютного спирта, 0,28 г(5,0 ммоль) КОН, 0,71 г (5,0 ммоль)

2-тиоксо-6-метилпиримидин на-4 и 0,97 мл(5,0 ммоль) нодистого нонила получили 0,87 г(65%) продукта с т. пл. =220-222° С (гексан).

ИК-спектр: 1649 (ν =CO), 1541 (ν C=C).

4.2. АЛКИЛИРОВАНИЕ 2-ОКСО-6- ТИОКСО-, -СЕЛЕНОКСО-, -АМИНО-, -МЕТИЛТИО-6-МЕТИЛ (ФЕНИЛ) ПИРИМИДИНОВ-4

Общая методика реакций алкилированС4-С9 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 абсолютного 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 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 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.

АЛКИЛИРОВАНИЕ 2-ОКСО-6-МЕТИЛПИРИМИДИНОНА-4

Реакции проводили по вышеописанной методике. К раствору 0,32 г (2,5 ммоль) 2-оксо-6-метилпиримидинона-4 в 10 мл абсолютного растворителя добавили 0,06 г (2,5 ммоль) гидрида натрия или 0,14 г (2,5 ммоль) едкого калия и 2,5 ммоль C_4-C_9 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 C_4-C_9 алкилирования извлекали хлороформом, сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли, остаток промывали эфиром, количество алкилпродукта определяют методом спектроскопии ПМР.

АЛКИЛИРОВАНИЕ 2-ТНОКСО-6-МЕТИЛПИРИМИДИНОНА-4

Реакцию проводили по вышеописанной методике. К раствору 0,32 г (2,5 ммоль) 2-Тноксо-6-метилпиримидинона-4 в 10 мл абс. растворителя добавили 0,06 г (2,5 ммоль) гидрида натрия или 0,14 г (2,5 ммоль) едкого калия и 2,5 ммоль C_4-C_9 алкилирующего агента в 2 мл того же растворителя.

Реакцию 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 проду C_4-C_9 алкилирования извлекали хлороформом, сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли, остаток промывали эфиром. Соотношение алкилпродуктов определяли вышеописанному методу.

АЛКИЛИРОВАНИЕ 2-СЕЛЕНОКСО-6-МЕТИЛПИРИМИДИНОНА-4

К раствору 0,49 г (2,5 ммоль) 2-селеноксо-6-метилпиримидинона-4 в 10 мл абсолютного растворителя (спирт) добавили 0,06 г (2,5 ммоль) гидрида натрия или 0,14 г (2,5 ммоль) едкого калия и 0,27 мл (2,5 ммоль) C_4-C_9 алкилирующего агента в 2 мл растворителя. Реакции проводились перемешивании в комнатной температуре (24 часа) или на кипящей водяной бане (4 часа). Реакционную смесь охлаждали, разлагали 50 мл холодной воды. Образовавшийся осадок отфильтровали, а если осадок не выпадает, то экстрагировали хлороформом, сушили над безводным сульфата натрия. Хлороформ отгоняли, остаток промывали эфиром. Соотношение изомерных C_4-C_9 алкилпродуктов определяли вышеописанным методом.

АЛКИЛИРОВАНИЕ 2-ТИОКСО-6-ФЕНИЛПИРИМИДИНОНА-4

К раствору 0,53 г (2,5 ммоль) 2-тиоксо-6-фенилпиримидинона-4 в 10 мл абсолютного растворителя (спирт) добавили 0,06 г (2,5 ммоль) гидрида натрия или 0,14 г (2,5 ммоль) едкого калия и 0,27 мл (2,5 ммоль) C_4-C_9 алкилирующего агента в 2 мл растворителя. Реакции проводились при перемешивании в комнатной температуре (24 часа) или на кипящей водяной бане (4 часа). Реакционную смесь охлаждали, разлагали 50 мл холодной воды. Выпавший осадок отфильтровали, а если осадок не выпадает, то экстрагировали хлороформом, сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли, остаток промывали эфиром. C_4-C_9 алкилпродукты определяли по вышеописанной методике.

АЛКИЛИРОВАНИЕ 2-МЕТИЛТИО-6-МЕТИЛПИРИМИДИНОНА-4

К раствору 0,39 г (2,5 ммоль) 2-метилтио-6-мети.пиримидинона-4 в 10 мл абсолютного растворителя (спирт, ДМФА, ацетонитрил) добавили 0,06 г (2,5 ммоль) гидрида натрия или 0,14 г (2,5 ммоль) едкого калия и (2,5 ммоль) алкилирующего агента в 2 мл растворителя. Реакции проводили при перемешивании в комнатной температуре (24 часа) или на кипящей водяной бане (4 часа). Реакционную смесь охлаждали, разлагали 50 мл холодной воды. Выпавший осадок отфильтровали, а если осадок не выпадает, то экстрагировали хлороформом, сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли, остаток промывали эфиром. С₄-С₉ алкилипродукты определяли вышеописанному методу.

**АЛКИЛИРОВАНИЕ 2-ТИОКСО-6-МЕТИЛПИРИМИДИНОНА-4
n-БРОМИСТЫМ БУТИЛОМ В ПРИСУТСТВИИ
ГИДРИДА НАТРИЯ В АЦЕТОНИТРИЛЕ**

В колбу емкостью 100 мл поместили 0,71 г (5,0 ммоль) 2-тиоксо-6-метилпиримидинона-4, 20 мл абсолютного ацетонитрила, 0,12 г (5,0 ммоль) гидрида натрия и перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Потом к реакционной смеси добавили 5,0 ммоль алкилирующего агента, потом продолжали перемешивание при комнатной температуре (24 часа). После этого реакционную смесь разлагали в 75 мл холодной воды, экстрагировали хлороформом, сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли, выпавший осадок отфильтровали.

Выход 0,49 г (50%) продукта с т.пл. = 78-80°С (гексан).

**АЛКИЛИРОВАНИЕ 2-ТИОКСО-6-МЕТИЛПИРИМИДИНОНА-4
n-БРОМИСТЫМ БУТИЛОМ В ПРИСУТСТВИИ
ГИДРИДА НАТРИЯ В ДМФА (24 часа)**

Аналогично вышеописанному из раствора 20 мл абсолютного ДМФА 0,71 г (5,0 ммоль) 2-тиоксо-6-метилпиримидинона-4, 0,12 г (5,0 ммоль) гидрида натрия и 0,52 мл (5,0 ммоль) n-бромистого бутила, получили 0,67 г (69%) продукта с т.пл. = 82-84°С (гексан).

АЛКИЛИРОВАНИЕ 2-ТИОКСО-6-МЕТИЛПИРИМИДИНОНА-4 втор. ЙОДИСТЫМ БУТИЛОМ В ПРИСУТСТВИИ ГИДРИДА НАТРИЯ В АЦЕТОНИТРИЛЕ

Аналогично вышеописанному из раствора 20 мл абсолютного ДМФА 0,71 г (5,0 ммоль) 2-тиоксо-6-метилпиримидинона-4, 0,12 г (5,0 ммоль) гидрида натрия и 0,60 мл (5,0 ммоль) втор. Бутил йодида, получили 0,40 г (40%) продукта с т. пл. =237-239° С (гексан) .

4. 3. СИНТЕЗ 2-АМИНО-6-МЕТИЛПИРИМИДИНОНА-4

2-Амино-6-метилпиримидинон-4.

К раствору этилата натрия (из 4,6 г натрия и 120 мл абсолютного этанола) прибавляли 26 г (0,2 моль) ацетоуксусного эфира. К другому раствору, приготовленному из 4,6 г (0,2 моль) натрия и 60 мл абсолютного этанола, добавляли 1,92 г (0,2 моль) хлоргидрата гуанидина и нагревали на кипящей водяной бане в течение 30 мин с обратным холодильником. Выпавший хлористый натрий отфильтровали, а фильтрат, содержащий свободный гуанидин, прибавляли к раствору натриевого производного ацетоуксусного эфира. Реакционную смесь нагревали при перемешивании 3 часа. Отгоняли спирт, к остатку добавили 50 мл кипящей воды, нейтрализовали ледяной уксусной кислотой до $\text{pH}=5$. Охлаждали, выпавший осадок отфильтровали, промывали водой, спиртом, а затем эфиром. Получили продукт с выходом 18 г (72%). Т. пл. =260°С (этанол).

АЛКИЛИРОВАНИЕ 2-АМИНО-6-МЕТИЛПИРИМИДИНОНА-4

К раствору 0,35 г (2,8 ммоль) 2-амино-6-метилпиримидинона-4 в 10 мл абсолютного растворителя (спирт, ДМФА, ацетонитрил) добавили 0,06 г (2,5 ммоль) гидрида натрия или 0,14 г (2,5 ммоль) едкого калия и 0,25 мл (1,8 ммоль) алкилирующего агента в 2 мл растворителя. Реакции проводили при комнатной температуре (24 часа) или на кипящей водяной бане (4 часа). Реакционную смесь охлаждали, разлагали 50 мл холодной воды.

Образовавшийся осадок отфильтровали, а если осадок не выпадает, то экстрагировали хлороформом, сушили над безводным сульфатом натрия. Хлороформ отгоняли остаток промывали эфиром. C_4 - C_9 алкилпродукты определяли по вышеописанному методу.

АЛКИЛИРОВАНИЕ 2-АМИНО-6-МЕТИЛПИРИМИДИНОНА-4 втор. ЙОДИСТЫМ БУТИЛОМ

В колбу емкостью 100 мл поместили 20 мл абсолютного спирта 0, 28 г (5, 0 ммоль) КОН перемешивали до полного растворения едкого калия. Потом добавили 0,64 г (5,0 ммоль)

2-амино-6-метилпиримидинона-4 и перемешивали 30 минут при комнатной температуре.

После этого к реакционной смеси добавили 5,0 ммоль алкилирующего агента и нагревали на кипящей водяной бане 4 часа. Охлаждали, экстрагировали хлороформом, сушили безводным сульфатом натрия. Хлороформ отгоняли, выпавший осадок отфильтровали. Выход 0, 80 (89%). Т. пл. =160-162° С (этанол) .

3-изо-Бутил-2-аминопиримидинон-4.

Аналогично вышеописанному из раствора с 10 мл абсолютного спирта, 0, 28 г (5, 0 ммоль) едкого калия, 0, 64 г (8ммоль)

2-амино-6-метилпиримидинона-4 и 0,52 мл (5, 0 ммоль)

изо-бутилхлорида, получили 0,02 г (15%) продукта с

т. пл. =360° С (этанол). ИК-спектр: 1650(ν =C=O), 1610(ν =C=C).

3-п-Пентил-2-амино-6-метилпиримидинон-4.

Аналогично вышеописанному из раствора с 18 мл абсолютного спирта, 0,28 г (5,0 ммоль) едкого калия, 0,64 г (5,0ммоль) исходного соединения, и 0,5 мл (4,0 ммоль) хлористого пентила, получили 0, 53 г (52%) продукта т. пл. =220-222° С (этанол) . ИК-спектр: 1650(ν =CO).

3-п-Гексил-2-амино-6-метилпиримидинон-4.

Аналогично вышеописанному из раствора с 18 мл абсолютного спирта, 0,28 г (5,0 ммоль) едкого калия, 0,64 г (5,0 ммоль) исходного соединения, и 0,7 мл (5, 0 ммоль) хлористого гексила, получили

т. пл. =150-152° С (этанол).

ИК-спектр: 1647 (ν =C=O), 1518 (ν =C=C), 1588 (ν =C=N), 3378, 3098 (ν NH)

3-н-Гептил-2-амино-6-метилпиримидинон-4

Аналогично вышеописанному из раствора с 18 мл абсолютного спирта, 0,28 г (5,0 ммоль) едкого калия, 0,64 г (5,0 ммоль) исходного соединения, и 0,8 мл (5,0 ммоль) иодистого гептила, получили 0,98 г (100%) продукта с т. пл. = 138-140° С (этанол). ИК-спектр: 1647(ν =CO), 1520(ν C=C), 1587 (ν C=N), 3376, 3357 (ν NH).

Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 223(M⁺; 23), 206 (M⁺-17;7),

194 (M⁺-29;20), 180 (M⁺-43; 21), 152 (M⁺-71; 49), 149 (M⁺-74; 30),

140 (M⁺-83; 10), 138(M⁺-85; 43), 129 (M⁺-94; 16), 125 (M⁺-98; 100), 109 (M⁺-114; 23.)

**АЛКИЛИРОВАНИЕ 2-АМИНО-6-МЕТИЛПИРИМИДИНОНА-4
втор. ИОДИСТЫМ БУТИЛОМ В ПРИСУТСТВИИ ГИДРИДА
НАТРИЯ В АЦЕТОНИТРИЛЕ**

В колбу емкостью 100 мл поместили 0,64 г (5,0 ммоль) исходного соединения, 20 мл абсолютного ацетонитрила: образовалась суспензия. Добавили 0,12 г (5,0 ммоль) гидрида натрия

• Перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Потом к реакционной смеси прибавляли 0,57 мл (5,0 ммоль) втор. бутилиодида, перемешивании при комнатной температуре (24 часа).

После этого реакционную смесь разлагали 75 мл холодной воды.

экстрагировали хлороформом, сушили над безводным сульфатом

натрия. Растворитель отгоняли, выпавший осадок отфильтровали. Выход: 0,57 г (69%) продукта с т. пл. 238-240°С (этанол) .

АЛКИЛИРОВАНИЕ 2-АМИНО-6-МЕТИЛПИРИМИДИНОНА-4 втор.**ИОДИСТЫМ БУТИЛОМ В ПРИСУТСТВИИ ГИДРИДА НАТРИЯ В ДМФА**

Аналогично вышеописанному из раствора с 20 мл абсолютного растворителя, и 0,64 г (5,0 ммоль) исходного соединения, 0,12 г (5,0 ммоль) гидрида натрия и 0,57 мл (5,0 ммоль) втор. иодистого бутила, получили 0,58 г (65%) продукта т. пл. =98-100° С (этанол) .

4.4. 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 перемешивали в атмосфере азота 20 минут. Затем добавили 3,04г(82 ммоль) борогидрида натрия по порциям. После добавления всего количества NaBH₄ перемешивали еще 20 мин при комнатной температуре и 1 час при 40°С.

Охлаждали и добавили 3,1 г(20 ммоль) 2-метилтио-6-метилпиримидинона-4 нагревали 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, перекристаллизовализ (ДМФА+Вода).

Выход: 0,16 г (84%). Т. пл. =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 моль) КОН, перемешивали до полного растворения едкого кали. Потом добавили 1,0 г(5,3 ммоль) 2-селено-6метилпиримидинона-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 ИЗБЫТКОМ n-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)

n-бутилбромида и нагревали на водяной бане 4 часа. Охлаждали, экстрагировали хлороформом, сушили над безводным сульфатом натрия.

Хлороформ отгоняли. Выпавший осадок отфильтровали и перекристаллизовали из смеси ДМФА+воды. Получили 20 мг(15%)

2-n-бутилселено-3-n-бутил-6-метилпиримидинона-4
с т.пл. =82-85° С.

Масс-спектр, m/z (I_{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 спирта, 0,30 г (5,3 ммоль) едкого кали, 1,0 г (5,3 ммоль) исходного соединения и 0,59 мл (5,2 ммоль) трет-бромистого бутила получили т. пл. =282-284°C (ДМФА+вода).

ИК-спектр: 1637(ν =CO), 1557 (ν C=N).

Синтез 2-п-нонилселено-6-метилпиримидинона-4

Аналогично вышеописанному из раствора с 10 мл абсолютного спирта, 0,30 г (5,3 ммоль) едкого кали, 1,0 г (5,3 ммоль)

исходного соединения и 1 мл (5,0 ммоль) п-нодистого нонила

получили 0,02 г (16%) продукта с т. пл. =75-77° С (ДМФА+вода).

ИК-спектр: 1677(ν =CO), 1560(ν C=N).

Получение 2-трет-Бутилселено-6-метилпиримидинона-4

Аналогично вышеописанному из раствора с 10 мл абсолютного ДМФА, 0,30 г (5,3 ммоль) едкого кали, 1,0 г (5,3 ммоль)

исходного соединения и 0,59 мл (5,2 ммоль) трет-бромистого

бутила получили 0,05 г (22%) продуктас т. пл. =258-261° С (этанол).

ИК-спектр: 1642(ν =CO), 1559(ν C=N).

4.5. СИНТЕЗ 2-ТИОКСО-6-ФЕНИЛПИРИМИДИНОНА-4

В двухгорлую колбу снабженную механической мешалкой,

обратным холодильником помещали 130 мл абсолютного спирта,

7,5 г (0,32 моль) металлического натрия. 82 мл бензоил уксусного эфира и 24 г 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 ацетон и хлороформом.

Вывод: 14 г (65%). Т.пл.=253-255°C (гексан).

АЛКИЛИРОВАНИЕ 2-ТИОКСО-6-ФЕНИЛПИРИМИДИНОНА-4

В колбу емкостью 100 мл поместили 20 мл абсолютного спирта (этанол), 0,14 г (2,5 ммоль) КОН и перемешивали до полного растворения едкого калия. Потом добавили 0,51 г (2,5 ммоль) 2-тиоксо-6-фенилпиримидинона-4 и перемешивали 30 минут при комнатной температуре. После этого в реакционную смесь добавили 0,27 мл (2,5 ммоль) алкилирующего агента,

нагревали на водяной бане 4 часа. Реакционную смесь охлаждали, разлагали 50 мл холодной воды, экстрагировали хлороформом, сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли, выпавший осадок отфильтровали. Выход 0,6 г (92%) продукта с т. пл. =158-160° С (гексан).

Получение 2-втор. -Бутилтио-6-фенилпиримидинона-4

Аналогично вышеописанному из раствора с 20 мл абсолютного спирта, 0,10 г (2,5 ммоль) едкого натрия, 0,51 г (2,5 ммоль) исходного соединения, и 0,3 мл (2,5 ммоль) втор. иодистого бутила получили 0,73 г (60%) продукта с т. пл. =190-192° (гексан). ИК-спектр: 1667($\nu=\text{CO}$), 1544($\nu\text{C}=\text{C}$), 1566($\nu\text{C}=\text{N}$).

Масс-спектр, m/z (Югн. %): 260 (M^+ ; 21), 245 (M^+-15 ; 13),

132(M^+-28 ;53), 227 (M^+-33 ; 40), 204 (M^+-56 ; 100), 199 (M^+-61 ; 14), 176 (M^+-84 ;33),

171 (M^+-89 ; 22), 146 (M^+-114 ; 80), 116 (M^+-144 ; 88), 103 (M^+-157 ; 94).

Получение 2-изо-Бутилтио-6-фенилпиримидинона-4

Аналогично вышеописанному из раствора с 0,14 г (2,5 ммоль) едкого калия, 0,51 г (2,5 ммоль) 2-тиоксо-6-фенилпиримидинона-4 и 0,25 мл

(2,4 ммоль) хлористого изо-бутила в 20 мл абсолютного

спирта получили 0,43 г (34%) продукта с т. пл. =>360°C (гексан).

Аналогично вышеописанному из раствора с 20 мл абсолютного спирта, 0, 14 г (2, 5 ммоль) едкого калия, 0, 51 г(2, 5ммоль) исходного соединения, и 0, 3 мл(2, 5 ммоль) бромистого пентила получили 0,65 г (95%) продуктам с т. пл. =158-160° (гексан) . ИК-спектр: 1659(ν =C=O), 1549(ν C=C), 1566(ν C=N).

Алкилирование 2-тиоксо-6-фенилпиримидинона-4 с избытком вт. бутилдиоксида

Аналогично вышеописанному из 0, 10 г (2, 5 ммоль) едкого натра, 0, 51 г(2, 5 ммоль) 2-тиоксо-6-фенилпиримидинона-4 и 1,5 мл(12,0 ммоль) втор. бутилдиоксида в 20 мл абсолютного ДМФА получили 0, 81 г (66%) продукта с т. пл. = 188-190° (гексан) .

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 316 (M^+ ; 30), 288 (M^+ -28; 38), 283 (M^+ -33;28), 260 (M^+ -56; 28) , 245 (M^+ -71; 30), 232 (M^+ -84; 69), 227 (M^+ -89; 48), 204 (M^+ -112; 100), 199 (M^+ -117; 19), 187 (M^+ -129; 15), 172 (M^+ -144; 56) 160 (M^+ -156; 100), 146 (M^+ -170; 26), 128 (M^+ -188; 25).

Алкилирование 2-тиоксо-6-фенилпиримидинона-4 с избытком n-пентилбромидом

Аналогично вышеописанному из раствора 20 мл абсолютного ДМФА, 0, 14 г (5, 0 ммоль) едкого кали, 0,51г(2,5ммоль) исходного соединения и 1,5 мл(12, 0ммоль) бромистого пентила получили 0, 02 г (14%) продукта с т. пл. = 138-141°С(гексан).

ИК-спектр: 1672(ν =CO), 1540, 1510(ν C=C), 1568(ν C=N).

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 344 (M^+ ; 12), 301 (M^+ -43; 25).

288 (M^+ -56;29), 274 (M^+ -70; 42), 241 (M^+ -103; 27), 231 (M^+ -113; 53), 214 (M^+ -130; 19), 204 (M^+ -140; 100), 172 (M^+ -172; 21), 171 (M^+ -173; 21), 146 (M^+ -198;36), 117 (M^+ -227; 25), 105 (M^+ -239; 19), 104 (M^+ -240; 31).

Получение 2-п-Гексилтио-6-фенилпиримидинона-4

Аналогично вышеописанному из раствора с 0,14 г (2,5ммоль) едкого калия, 0,51 г(2,5 ммоль) исходного соединения и 0,36 мл(2,5 ммоль) п-гексил бромида в 20 мл абсолютного спирта получили 0,60 г(83%) продукта с т. пл. =142-144°C(гексан). ИК-спектр: 1661(ν =CO), 1543(ν C=C), 1566(ν C=N).

Получение 2-п-Гептилтио-6-фенилпиримидинона-4

Аналогично вышеописанному из раствора с 20 мл абсолютного спирта, 0,14 г (2,5 ммоль) едкого калия, 0,51 г(2,5ммоль) исходного соединения, и 0,4 мл(2,5 ммоль) п-гептил иодида получили 0,45 г(60%) продукта с т. пл. = 78-80°C(гексан). ИК-спектр: 1660(ν =CO), 1507 (ν C=C), 1606 (ν C=N). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 302 (M^+ : 13), 273 (M^+ -29; 13), 269 (M^+ -33;17), 255 (M^+ -47; 56), 230 (M^+ -72; 43), 217 (M^+ -85;400), 203 (M^+ -99; 60), 192(M^+ -110; 56), 155 (M^+ -147; 65), 141 (M^+ -161; 65).

Получение 2-п-Октилтио-6-фенилпиримидинона-4

Аналогично вышеописанному из раствора с 0,14 г (2,5ммоль) едкого калия, 0,5 г(2,5 ммоль) исходного соединения и 0,5 мл(2,5 ммоль) п-октил иодида в 20 мл абсолютного спирта получили 0,02 г(13%) продукта с т. пл. =122-124°C(гексан). ИК-спектр: 1507(ν C=C), 1602,1605(ν C=N). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 316 (M^+ : 100), 283 (M^+ -33; 66), 269 (M^+ -47; 93), 259 (M^+ -57; 40), 255(M^+ -62;33), 246 (M^+ -70;703), 239 (M^+ -77; 86), 218 (M^+ -98; 93), 204 (M^+ -112; 80), 176 (M^+ -140; 86), 172(M^+ -144;73), 129(M^+ -187; 33), 116(M^+ -200;73), 104 (M^+ -211; 80).

Получение 2-п-Нонилтио-6-фенилпиримидинона-4

Аналогично вышеописанному из раствора с 20 мл абсолютного спирта, 0,14 г (2,5 ммоль) едкого калия, 0,51 г(2,5ммоль) исходного соединения, и 0,5 мл(2,5 ммоль) п-нонил иодида получили 0,65 г(79%) продукта с т. пл. = 120-122°C(гексан). ИК-спектр: 1660(ν =CO).

АЛКИЛИРОВАНИЕ 2-ТНОКСО-6-ФЕНИЛПИРИМИДИНОНА-4 БРОМИСТЫМ

БУТИЛОМ В ПРИСУТСТВИИ ГИДРИДА НАТРИЯ В АЦЕТОНИТРИЛЕ

В колбу емкостью 100 мл поместили 0,5 г (2,5 ммоль) исходного соединения, 20 мл абсолютного ацетонитрила: образовалась суспензия. Добавили 0,06 г (2,5 ммоль) гидрида натрия. Перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Потом к реакционной смеси прибавляли 0,27 мл (2,5 ммоль) алкилирующего агента, потом продолжали перемешивание при комнатной температуре (24 часа). После этого реакционную смесь разлагали 75 мл холодной воды. Экстрагировали хлороформом, сушили над безводным сульфатом натрия. Отгоняли растворитель, выпавший осадок отфильтровали. Выход: 0,51 г (79%) продукта с т. пл. 158-160°C (гексан).

АЛКИЛИРОВАНИЕ 2-ТНОКСО-6-ФЕНИЛПИРИМИДИНОНА-4 втор. -ЙОДИСТЫМ БУТИЛОМ В ПРИСУТСТВИИ ГИДРИДА НАТРИЯ В АЦЕТОНИТРИЛЕ

Аналогично вышеописанному из раствора с 20 мл абсолютного ацетонитрила, 0,5 г (2,5 ммоль) исходного соединения, 0,06 г (2,5 ммоль) гидрида натрия 0,30 мл (2,5 ммоль) втор. иодистого бутила получили 0,38 г (60%) продукта с т. пл. =238-240° (гексан) .

Алкилирование 2-тиоксо-6-фенилпиримидинона-4 н-бромистым бутилом в присутствии гидрида натрия в ДМФА

Аналогично вышеописанному из раствора с 0,5 г (2,5 ммоль) исходного соединения и 0,06 г (2,5 ммоль) гидрида натрия и 0,27 мл (2,5 ммоль) н-бромистого бутила в 20 мл абсолютного растворителя получили 0,49 г (78%) продукта с т.пл. =78-80° С (гексан).

Отнесение этих продуктов к N-3 и 0-4 изомерам 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-CH₃, 3H, синглет), 3,45 (N-CH₃, 3H, синглет) и

5, 87 м.д. (H-5, синглет). Спектр ПМР 2-метилтио-6-метилпиримидинона-4 состоит из трех синглетных сигналов при 2,07 (C₆-CH₃, 3H), 2,42 (SeCH₃, 3H) и 6,12 м.д. (H-5, 1H).

Алкилирование 2-селеноксо-6-метилпиримидинона-4 избытком алкилгалогенидов приводит к образованию продуктов диалкилирования. Так, при взаимодействии указанного субстрата n-бутилбромидом в спирте при соотношении реагентов 1:5 был получен 2-n-бутилселено-3-n-бутил-6-метилпиримидинон-4. В ИК-спектре его имеются полосы поглощения при 1678 см⁻¹ (ν_{с=с}), 1630 см⁻¹ (ν_{с-н}). Полоса поглощения, характерная

для ν_{нн} исходного соединения при 3115 см⁻¹ отсутствует. В его

масс-спектре обнаруживается пик молекулярного иона с m/z 300/302 (M⁺).

Дальнейший распад M⁺ идет с отщеплением в основном алкильной группы. Таким образом направление реакции алкилирования

2-селеноксо 6-метилпиримидинона-4 зависит от объема алкилирующего

Алкилирование 2-тиоксо-6-фенилпиримидинона-4 втор. нодистым бутилом в присутствии гидроксида натрия в ДМФА

Аналогично вышеописанному из раствора с 20 мл абсолютного растворителя, 0,5 г (2,5 ммоль) исходного соединения, 0,06 г (2,5 ммоль) гидроксида натрия и 0,30 мл (2,5 ммоль) втор. нодистого бутила получили 0,09 г (14,2%) продукта с т. пл. = 85-87°C (гексан).

4.6. СИНТЕЗ 2-МЕТИЛТИО-6-МЕТИЛПИРИМИДИНОНА-4

Синтез 2-метилтио-6-метилпиримидинона-4 по методике [7] к раствору 2,84 г (20 ммоль) 2-тиоксо-6-метилпиримидинона-4 и 0,8 г (20 ммоль) гидроксида натрия в 50 мл воды при перемешивании прикапывали 2,84 г (20 ммоль) нодистого метила. Реакционную смесь нагревали 2 ч при 85-90°C. Выпавшие после охлаждения кристаллы отфильтровали и перекристаллизовали из этанола. Получили 2,48 г (80%) продукта с т. пл. = 250° С (этанол).

Алкилирование 2-метилтио-6-метилпиримидинона-4 н-бутилбромидом

В колбу емкостью 100 мл поместили 20 мл абсолютного спирта, 0,14 г (2,5 ммоль) едкого калия и перемешивали до полного растворения щелочи. Потом добавили 0,40 г (2,5 ммоль) 2-метилтио-6-метилпиримидинона-4 и перемешивали 30 минут при комнатной температуре. После этого к реакционной смеси добавили 0,27 мл (2,5 ммоль) алкилирующего агента, нагревали на кипящий водяной бане в течение 4 часа. Реакционную смесь охлаждали, разлагали 25 мл холодной воды. Экстрагировали хлороформом, сушили над безводным сульфатом натрия. Отгоняли хлороформ, выпавший осадок отфильтровали. Выход: 0,15 г (21%) продукта с т. пл. = 178-180° С (этанол).

ИК-спектр: 1644(ν =CO), 1582(ν C=N).

Алкилирование 2-метилтио-6-метилпиримидинона-4 втор. бутил иодидом

Аналогично вышеописанному из раствора с 20 мл абсолютного спирта, 20 мл спирта, 0,14 г (2,5 ммоль) едкого калия, 0,40 г (2,5 ммоль) исходного соединения и 0,3 мл (2,5 ммоль) втор. Бутил иодида получили 0,2 г (46%) продукта с т. пл. 225--27° С (этанол).

ИК-спектр: 1643(ν =CO), 1584, 1547(ν C=C).

Алкилирование 2-метилтио-6-метилпиримидинона-4 изо-бутилхлоридом

Аналогично вышеописанному из раствора с 0,14 г (2,5 ммоль) едкого калия, 0,4 г (2,5 ммоль) исходного соединения и 0,27 мл (2,5 ммоль) хлористого бутила в 20 мл абсолютного спирта получили 0,03 г (23%) продукта с т. пл. = 180-182° С (этанол). ИК-спектр: 1643(ν =CO), 1544(ν C=C), 1582(ν C=N).

Алкилирование 2-метилтио-6-метилпиримидинона-4 трет-бутилбромидом

Аналогично вышеописанному из раствора с 20 мл абсолютного спирта, 0,14 г (2,5 ммоль) едкого калия 0,4 г (2,5 ммоль)

исходного соединения и 0,28 мл (2,5 ммоль) трет. бромистого бутила получили 0,03 г (23%) продукта с т. пл. 255-257°С (этанол). ИК-спектр: 1643(ν =CO), 1549(ν C=C), 1582(ν C=N).

Алкилирование 2-метилтио-6-метилпиримидинона-4 n-пентилбромидом

Аналогично вышеописанному из 0,14 г (2,5 ммоль) едкого калия, 0,4 г (2,5 ммоль) исходного соединения и 0,31 мл (2,5 ммоль) хлористого пентила в 20 мл абсолютного спирта получили 0,02 г (11%) продукта с т.пл.=150-152°С (этанол).

Алкилирование 2-метилтио-6-метилпиримидинона-4 n-октил iodидом

Аналогично вышеописанному из раствора с 20 мл абсолютного спирта, 0,14 г (2,5 ммоль) едкого калия 0,4 г (2,5 ммоль), исходного соединения и 0,46 мл (2,5 ммоль) иодистый октила получили 0,2 г (21%) продукта с т. пл. 178-180°С (этанол). ИК-спектр: 1660(ν =CO), 1537(ν C=C), 1580(ν C=N).

АЛКИЛИРОВАНИЕ 2-МЕТИЛТИО-6-МЕТИЛПИРИМИДИНОНА-4 n-БРОМИСТЫМ БУТИЛОМ В ПРИСУТСТВИИ ГИДРИДА НАТРИЯ В АЦЕТОНИТРИЛЕ

В колбу емкостью 100 мл поместили 0,4 г (2,5 ммоль) исходного соединения, 20 мл абсолютного ацетонитрила: образовалась суспензия. Добавили 0,06 г (2,5 ммоль) гидрида натрия. Переменчивали 30 мин при комнатной температуре. Потом к реакционной смеси прибавляли 0,27 мл (2,5 ммоль) алкилирующего агента, потом продолжали перемешивание при комнатной температуре 24 часа. После этого реакционную смесь разлагали 75 мл холодной воды. Экстрагировали хлороформом, сушили над безводным сульфатом натрия. Отгоняли растворитель, выпавший осадок отфильтровали. Выход: 0,49 г (92%) т. пл. 168-170°С (этанол).

ИК-спектр: 1647(ν =CO), 1524(ν C=C).

АЛКИЛИРОВАНИЕ 2-МЕТИЛТИО-6-МЕТИЛПИРИМИДИНОНА-4 n-БРОМИСТЫМ БУТИЛОМ В ПРИСУТСТВИИ ГИДРИДА НАТРИЯ В ДМФА

Аналогично вышеописанному из раствора с 20 мл абсолютного растворителя. 0,4 г (2,5 ммоль) исходного соединения, 0,06 г (2,5 ммоль) гидрида натрия и 0,27 мл (2,5 ммоль) n-бромистого бутила получили 0,48 г (90%) продукта с т. пл. = 98-100° С (этанол).

Алкилирование 2-метилтио-6-метилпиримидинона-4 втор. нодистым бутилом в присутствии гидрида натрия в ДМФА

Аналогично вышеописанному из раствора с 0,4 г (2,5 ммоль) исходного соединения, 0,06 г (2,5 ммоль) гидрида натрия и 0,30 мл (2,5 ммоль) вт. бутил иодида в 20 мл абсолютного растворителя получили 0,49 г (92%) продукта с т. пл. = 160-162° С (этанол).

Таким образом, авторы монографии постарались показать, что пиримидиновые азотосоединения представляют как практический, так и теоретический интерес. Пиримидины играют огромную роль в жизненных процессах, также используются в качестве дефолиантных средств.

В монографии показано, что 2-х замещенных пиримидинонов-4 алкилгалогенидами $C_4 - C_9$ алкильными группами. Данными, полученными при алкилировании 2-аминохиназолона-4 показывает, что его преимущественное O^4 -алкилирование зависит от термодинамической устойчивости полученных 2-амино-4-алкокси-6-метилпиримидинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Драминьски М. , Фишер Б. Константы диссоциации некоторых производных урацила. // Хим. гетероцикл. соедин. -1970. -№6. -С. 859.
2. Михайлопуло И. Я. , Гунар В. П. , Завьявлов С. И. Избирательное метилирование простейших урацилов.
//Изв. АН СССР. Сер. хим. н. -1965. -с. 1715.
3. Патент 2035456 Россия МКН с. 07. Д 239/62, А 61 К 31/505 / Кривоногов В. П. , Толстиков Г. А. , Муринов Ю. И.
3-Изобутилтиоэтил-6-метилурацил, обладающий иммунотропной активностью / 22. 057. П.
4. Алкилирование 6-метилурацила и его 5-гидроксипроизводного /Кривоногов В. П. , Толстиков Г. А. , Муринов Ю. И. , ЗаРУДИЙ Ф. С. Волкова С. С. //18 конф. по химии и технол. органич. соедин. серы [Казань]. 12-16 окт. 1992. Тез. докл. ч. 3. Казань 1992. с. 180 рус.
5. Патент 2401619 ФРГ. МКИ (С07Д 239/34). Chauvi Kailash Kumar. //Производные урацила, обладающие фунгистатическим действием и способ их получения. РЖХим. 1976. -70145.
6. Патент 395107 Швейцария. МКИ(16E461) /Prister R. способ получения производных урацила. РЖХим. 1967. -18Н248.
7. Мартиросян З. А., Гунар В. И., Завьявлов С. И. , Алкилирование амбидентных солей производных 4-оксипиримидина. //Известия АН СССР. сер. хим. 1972. N2. с. 404-407.
8. Новый синтез 1-винил- и 1,3-двинилурацилов. Степанова З.В. Скворцова Г. Г., Воронов В. К. Афонин А. В. //Химия гетероциклич. соедин. 1986. N4. -С. 567-568.
9. Патент 60162560 Япония. МКИ(С07Д 405/04). Способ получения урица / Ики Масами, Хаяси, Такэго Йодагава Сэйяку к. К. РЖХим. 1987. 24091П.

10. Резник В. С. , Швецов Ю. С. Синтез и некоторые превращения пиримидинил-алкилфосфоновых кислот. Сообщ. I. Взаимодействие некоторых оксипиримидинов с хлорметилфосфоновой кислотой //Изв. АН СССР. Сер. хим. 1970. N1С. 2254-2263.
11. Взаимодействие натриевых солей некоторых оксипиримидинов с *α*, *ω*-дигалогеналканами. Резник В. С. . Салихов Ш.И. Швецов Ю. С. , Ширшов, Бакулин В. С. , Иванов Б. Е. //Изв. АН СССР. Сер. хим. 1977. Т. 4. С. 880-884.
12. Амкуров Н. Г. Резник В. С. , Раевский О. А. Взаимодействие солей 2-оксипиримидинов с *α*, *ω*-дигалогеналканами. //Изв. АН СССР. Сер. хим. 1975. N2. С. 380-384.
13. Взаимодействие натриевых солей некоторых оксипиримидинов с *ω*, *ο*-дигалогеналканами. Салихов И. Ш. , Резник В. С. Швецов Ю. С. , Петрова Б. В. , Шагидуллин Р. Р. //Изв. АН СССР. Сер. хим. 1986. N5. С. 1173-1177.
14. Аналоги пиримидиннуклеозидов. Карнейский И. Я. , Михайлов С. М. , Циелитя А. С. , Зидерман А. А. , Кравченко И. М. , Лидак М. Д. Жук Р. А. //Химия гетероцикл. соедин. 1980. N11. с. 1541-1544.
15. Пашкуров Н.Г., Резник В.С. Синтез и некоторые химические превращения 1-N-(В-оксиптил)-3,6-диметилурацила //Изв. АН СССР. Сер. хим. 1972. N2. С. 422-488.
16. N4 - (Фурилл-2-метил) производные урацила и его 5-замещенные. Гиллер С. А. , Перконе А. Я., Гецова И. Н. Розенблнн гетероцикл. соедин. 1971. N9. А. Б. , Голендер В. Е. //Химия С. 1268-1270.
17. Негликозидные аналоги нуклеотидов. Сообщ. 3. Оксикальильные производные нуклеиновых оснований. Михайлов С.Н. колубушкина П. И. , Крицын А. М. , Родюкова Н. Ш. Флорентьев В. Л.//ИЗВ. АН СССР. Сер. хим. -1974. N11. С. 2582-2588.
18. Ароян А. А. , Крамер М. С. Синтез и некоторые реакции 5-(*n*-алкоксибензил)-6-метил-2-меркапто- и -аминопиримидинов //Армянский хим. журнал. 1967. Т. 20. С. 218-225.
19. Патент 59075 СРР, МКИ(C07D 51/36). Способ получения 2-метилтио-4-окси-5-метоксипиримидина //Banulescu Virginia, lessen Lania. РЖХим. 1978. 2076П.

20. Противовирусная активность производных пириимидинил-2-тиоуксусной кислоты. Кокшарова Т. Г., Волкова Н. В., Дианова Л. Н., Ильенко В. И., Платанов В. Г., Щербакова И. Р. //Хим. Фарм.ж. 1992.26.№3. С.57-59.
21. Сядяревичюте В., Вайнилавичюс П., Алкилирование 4-гидроксн-6-метил-2-метилтиопириимидина хлорацетонитрилом.//Химия гетерцикл. соед. 1992. N11. С. 1525-1527.
22. Иванов В. Б., Резник В. С., Иванов С. Анамальное алкилирование натриевых солей 2-метилтио-4-окснпириимидинов с α -галондкетонами. //Изв. АН СССР. Сер. Хим. 1981. N4. С. 926.
23. Патент 3214430 США МКИ(C1 260-256, 4). 3, 5-Dialkyl-2-amino-6-aryl-4(3H) Pyrimidinones Н. А. -С. А. -1966. -V. 63. -P. 3568.ыкиспирования.
24. Патент 57646. СРР. МКИ (с 07 d 51/30) Proceden Pentru prepararea uracilului marcat in pozitia 2 CU 14 с. /Teodora Helena, Avramescu Ana. РЖХим. 1976. -14Н240.
25. Шевельев С. А. Двойственная реакционная способность амбидентных анионов //Успехи химии -1970. -Т. 39. -Вып. 10. -С. 1773-1800
26. Захидов К. А. Синтез 2-оксо-, -тиоксо-, -селеноксо-, Амиопириимидинонов-4 и алкилирование их полиидентных анионов;Дис.канд.хим.наук. -Т..., -1993.
27. Oripov E. O., Nurbaev H. I., Buranov A. U. Synthesis and plural reactionary capabilities of the 2-seleniumo-xy-4-pyrimidinones. // Thirty-Fifth National Organic Chemistry Symposium. Trinity University San Antonio. Texas, 1997. -P. 31.
28. Захидов К. А., Орипов Э. О., Нурбаев Х. И., Самиев Р. А., Шахидоятов Х. М. Поиск биологически активных соединений среди 2-замещенных пириимидинов-4.//Тезисы докл. "Проблемы изыскания, синтеза и производства новых препаратов для ветеринарии". -Самарканд, 1994. -С. 35.
29. Нурбаев Х. И., Захидов К. А., Орипов Э. О. Самиев Р. А., Шахидоятов Х. М. Таутомерия и реакционная способность замещенных пириимидинов. 5. Синтез и

алкилирование 6-метил-2-селеноксопиримидинона-4 // Узб. хим. ж. -1996. -N1-2.-С. 96-101.

30. Захидов К. А. , Орипов Э. 0., Шахидоятов Х. М. Синтез 2-амино-6-метил(фенил) пиримидинонов-4 на основе ацето(бензонил)укеусных эфиров // Всесоюз, конф. Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов: Тез. докл. - Саратов, 1992. -С. 76.

31. Захидов К. А. , Орипов Э. 0., Шахидоятов Х. М. Синтез новых селеносодержащих гетероциклов // Там же -С. 77.

32. Захидов К. А. , Орипов Э. 0., Шахидоятов Х. М. Множественная реакционная способность 6-метил-2-тиоксопиримидинона-4 в реакциях метилирования // 18-ая Конф. по химии и технологии органических соединений серы. -Казань, 1992. -С. 69.

33. Захидов К. А. , Орипов Э. 0. Синтез четвертичных солей 2,4-дихлор-6-метил(фенил)пиримидина // Семинар совещание-5 "Потребители и производители органических реактивов": Тезисы докл. -Дилижан, 1991. -С. 65.

34. Орипов Э. 0., Захидов К. А., Самиев Р.А., Шахидоятов Х. М. Множественная реакционная способность 6-метилурацила в реакциях метилирования // V Всесоюзная конф. по химии азотсодержащих гетероциклических соединений. Черногловка. 1991.-С. 299.

35. Юн Л. М. Синтез 2-оксо-, -тиоксо-селеноксо-аминохиназолонов и алкилирование их полидентных (амбидентных) анионов: Дис. д-ра химических наук. -М. , -1990. -94-136с.

36. Ураков Б. А. , Юн Л. М. , Абдуллаев Н. Д. Шахидоятов Х. М. Алкилирование хиначолидинона-2,4 // Докл. АН УзССР. -1989. -N1. -С. 37-39.

37. Янгибаев С. Взаимодействие 2-тиоксо(амино) хиначолидинонов-4 и их производных с электрофильными реагентами: Дис...канд.хим. наук.-Т.,-1985.

38. Шахидоятов Х. М. , Янгибаев С. , Юн Л. М. , Кадыров Ч. Ш.

- синтез, алкилирование 2-меркаптохиназолона-4 и Фунгицидная активность полученных соединений. //Химия природ. соедин. -1982. -С. 112-118.
39. 61. Самиев Р. А. , Юн Л. М. , Ураков Б. А. , Абдуллаев Н. Д. Шахидоятов Х. М. 2-Замещенные хиразолоны-4 в реакциях алкилирования //Тезисы докл. конф. Азотсодержащие гетероциклы. Новосибирск. -1987. -2-5 сентября.
40. Самиев Р. А. , Юн Л. М. , Ураков Б. А. , Шахидоятов Х. М. Изыскание пестицидов в ряду 2-замещенных хиразолонов-4 //Тезисы докл. XIV. Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. -1989. -Ташкент.
41. Юн Л. М. , Самиев Р. А. , Ураков Б. А. , Шахидоятов Х. М. Изыскание пестицидов в ряду 2-замещенных хиразолонов-4. // Тезисы докл. Всесоюзного семинара "Химия физиологически активных соединений" -1989. -13-15 ноября. Черноголовка.
42. Метилпрование солей хиразолонов-4 в твердой фазе //Рублева О. Г. Дымшиц В. А. , Самиев Р. А. , Ураков Б. А. Л. М. , Шахидоятов Х. М. //Узб. хим. журнал. -1990. -N3.-С. 38-40.
43. Юн Л. М. , Шахидоятов Х. М. Химические превращения метоксикарбониламинохиназолона-4 и его производных // Пестициды. -Ташкент: ФАН. 1987. -С. 131-162.
44. Шахидоятов Х. М. , Шодиев М. , Аминов З. Р. Синтез и алкилирование 5, 6-диметилгнено [2, 3-d] пиримидин-4-оксо-2-тиона. //Докл. АН УЗССР. -1990. -N. 10. -С. 32.
45. Шодиев М. , Шахидоятов Х. М. Синтез новых 2-алкилтиотиено- [2, 3-d] пиримидин-4-онов //Третье региональное совещание республик Средней Азии и Казахстана по химическим реактивам. Тезисы докл. Ташкент. 1990. -С. 183.
46. Шодиев М. , Шахидоятов Х. М. Синтез и метилпрование 5,6-диметил-2-оксо-, -тиоксотieno [2, 3-d] пиримидин-4-онов // Семинар совещание-5 "Потребители и производители органических реактивов": Тезисы докл. -Дилижан, 1991. -С. 102.

47. Шодиев М., Шахидоятов Х. М. Анноны 2-тиоксотриена[2, 3-d] пиримидинона-4 как нуклеофилы в реакциях замещения // Совещание "Механизмы нуклеофильного замещения": Тезисы докл. -Донецк. 1991. -С. 224.
48. Шодиев М., Шахидоятов Х. М. Синтез и метилирование циклогексано [11, 21: 2, 3] триено [4, 5-e]-2-оксо-, -триенопиримидинонов-4 // Конф. молодых ученых : Тез. докл. -Т., 1991. – С.41-42.
49. Шодиев М., Ураков Б. А., Махмудов С. А., Шахидоятов Х. М. Синтез 5, 6-диметил-2-селеноксо-, -аминотриено [2, 3-d] пиримидинов-4 и изучение двойственной реакционной способности их амбидентных аннонов // Конф. молодых ученых: Тез. докл. -Т., 1992. -С. 43-44.
50. Шодиев М., Ураков Б. А., Шахидоятов Х. М. Изучение реакции электрофильного замещения 5,6-диметил-2-оксо-, -тиоксо- триено [2, 3-d] пиримидинонов-4: новые примеры нпсо-замещения/Конф. Молодых ученых: Тез. докл.-Т., 1992.-С.57-58.
51. Нурбоев Х.И., Орипов Э. О., Шахидоятов Х. М. Поиск биологически активных соединений среди 2-замещенных пиримидинонов-4. // Тезисы докл. "Научное обеспечение ветеринарного благополучия животноводства Узбекистана". -Самарканд, 1996. -С. 112.
52. Нурбаев Х. И., Орипов Э.О., Абдуллаев Н. Д., Шахидоятов Х.М. Алкилирование 2-оксо-, -тиоксопиримидинонов-4. //Химия природ. соедин. -1997. Спецвыпуск. -С. 35-36.
53. Ураков Б. А. Множественная реакционная способность 2-оксо-, -тиоксо-, -ацетиламино-, метоксикарбонилламино-4-оксихиназолонов в реакциях метилирования. дис... канд. хим. Наук.-Ташкент. 1990 .
54. Махмудов С. А. Взаимодействие 2-аминохиназолонов-4 с электрофильными реагентами: . Дис... канд. хим. наук. -Т. 1993.
55. Алкилирование 6-замещённых пиримидинов-4 и их таутомерных форм. Научный вестник СамГУ. №5 2017г. Х.И.Нурбоев Коржавов А.Р. Советов К.Т. Рузнев Э.А.

56. Получение биологически активных соединений пиримидиновых оснований
Научный вестник СамГУ. 2018г. №1 (107) . Х.И.Нурбоев Коржавов А.Р. Рузиев Э.А.
57. Моно и диалкилирование 2-тиоксо-6-фенилпиримидин-4-она с
n-пентилбромидом Научный вестник СамГУ. 2018г, №3 (109)
Х.И.Нурбоев Коржавов А.Р. Рузиев Э.А.
58. Роль производных пиримидинового основания Биоорганик кимё фани
муаммолари. IX Республика ёш кимёгарлар конференцияси материаллари. II-том,
2019 йил 26-27 апрель. НамДУ
Х.И.Нурбоев Рузиев Э.А.
59. Синтез дефолиантных активных веществ ХН-7,ХН-8,ХН-9,ХН-10,
ХН-11,ХН-12, Научный вестник СамГУ №5(123) 2020 г
Х.И.Нурбоев Рузиев Э.А.
60. Полидентные анионы 2-тиоксо 6-фенилпиримидин 4-она в реакции С4-С9
алкилирования Узбекский химический журнал 2014 г №2
Х.И.Нурбоев А.О.Насруллаев Х.М.Шахидоятов
61. Алкилирование амбидентных анионов 2-метилтио-6-метилпиримидин-4 она
изомерными бутилгалогенидами и
n-октилгалогенидами Узбекский химический журнал 2014г №4
Х.И.Нурбоев И.С.Ортиков Х.М.Шахидоятов
62. Алкилирование 2-амино-6-метилпиримидин-4-она высшими алкилгалогенидами
Узбекский химический журнал 2014г №5
Х.И.Нурбоев И.С.Ортиков Х.М.Шахидоятов.
63. Моно и диалкилирование 2-селеноксо-6-метилпиримидин-4-она
n-бутилбромидом Доклады академии наук РУз ДАН.№5 2015 г Х.И.Нурбоев
Насруллаев А.О. Шахидоятов Х.М.
64. Реакции 2-метило-6-метилпиримидинонов-4 с алкилгалогенидами С4-С9 Вестник
СамГУ. № 3 2015г Х.И.Нурбоев Советов К.Т. Каржавов А.Р.
65. Пиримидиновые основания и их биол. свойства Вестник СамГУ.
№3 2015г Х.И.Нурбоев Советов К.Т., Каржавов А.Р.

66. Реакции алкилирования 2-тиоксо-6-метилпиримидин-4 она с алкилгалогенидами C4-C9 Научный вестник СамГУ. №3 2016г.
Х.И.Нурбоев Рузиев Э.А.
67. Алкилирования 2-тиоксо-6-фенилпиримидины-4 она с алкилгалогенидами C4-C9 Научный вестник СамГУ. №3 2016г. Х.И.Нурбоев Советов К.Т.
68. Реакции алкилирования двух замещённых пиримидинов-4. Научный вестник СамГУ. №3 103/2 2017г. Х.И.Нурбоев Коржавов А.Р., Советов К.Т., Рузиев Э.А.
69. Реакции алкилирования 2-селеноксо-6-метилпиримидин-4 она C4-C9 алкилгалогенидами Научный вестник СамГУ. №3 103/2 2017г. Х.И.Нурбоев Коржавов А.Р. Советов К.Т. Рузиев Э.А.
70. James P. Jonak, George C. Hopkins, Harry J. Minnemeyer and Howard Tieckelmann. Alkylations of heterocyclic Ambident Anions III. 4-Hydroxypyrimidines, //J. Org. Chem. -1970. -v. 35. -N8. -P. 2512.
71. Draminski M., Fiszler Bernard. Alkilowane Pochodue uracylu. III. Badanie rownowagi tautomerycznej monoanionow //Rocz. chem. -1971. - V. 45. -N2. -P. 211-216.
72. John L. Wong and David S. Fuchs. Reactivities and Electronic Aspects of Nucleic Acid Heterocycles. II. Diazomethane Methylation of Uracil and Its Methyl Derivatives.
73. Itahara Toshio, Facile synthesis of Pyrimidinophanes//Chem. Lett. -1993. N2. C. 233-236. / РЖХИМ 14ж 252.
74. Blank H., Ulrich, Fox Jac J. Pyrimidines X. A. Facile synthesis of 3-alkyl-5-thiouracils//J. Heterocycl. Chem. -1970. v.7. N. 3. -P. 735-737.
75. Vamauchi Kiyoshi, Tanabe Tosbizumi, Kinoshita Masayoshi. Methylation of nucleic acid-bases with trimethyl phosphate // J. Org. Chem. 1976. -V. 41. N23. -P. 3691-3696.

