

ÜÇKOMPONENTLİ KONDENSLƏŞMƏ REAKSİYALARI ƏSASINDA TETRAHİDROPIRİMİDİNTİONLARIN SİNTEZ EDİLMƏSİ

N.M. Nəzərov, S.S. Babayev

AMEA akad. Ə.M.Quliyev adına Aşqarlar Kimyası İnstitutu, Bakı

Bu məqalədə üçkomponentli kondensləşmə reaksiyaları əsasında tiokarbamid, β-keto efiqlər və müxtəlif aldehidlərin iştirakı ilə pirimidintionların sintezinin optimal şəraiti verilmişdir. Müəyyən edilmişdir ki, triflüorsirkə turşusu iştirakında spirt mühitində müxtəlif aldehidlərin alkilasetoasetat və tiokarbamid ilə qarşılıqlı təsirindən uyğun birləşmələr alınır. Pirimidintionların geniş farmakoloji aktivliyə malik birləşmələr olduğunu nəzərə alsaq onda tiokarbamid əsasında sintez olunan bu sinif maddələrin optimal sintez üsulunun işlənməsi aktualıq kəsb edir. Tiokarbamiddən tetrahidropirimidin və heksahidropirimidintion törəmələrinin alınması ətraflı öyrənilmişdir.

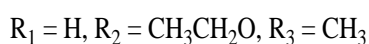
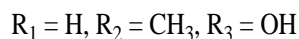
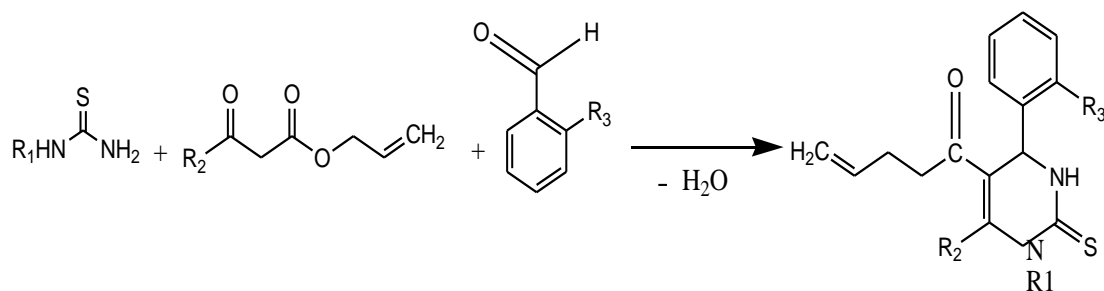
Açar sözlər: tiokarbamid, β-ketoefir, pirimidintion, etilasetat, karboksilat, triflüorsirkə, aldehid, karbonil.

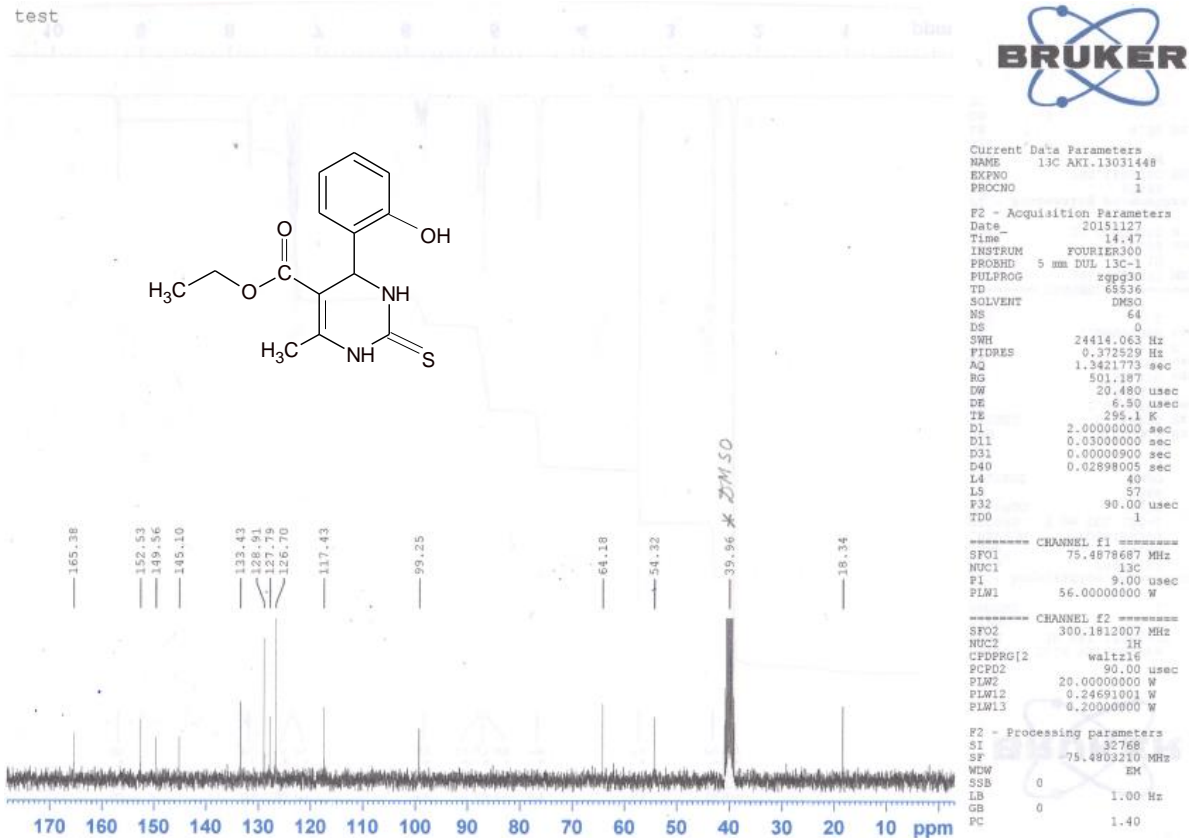
Giriş. Ədəbiyyat məlumatlarını təhlil etdikdə məlum olur ki, tetrahidropirimidintionların sintezində geniş istifadə olunan üsul karbamid, β-ketoefirlər və müxtəlif aldehidlərin üçkomponentli kondensləşmə reaksiyalarıdır [1]. Amma üç komponentdən biri kimi tiokarbamiddən istifadə olunmaqla aparılan reaksiyalara ən son ədəbiyyat məlumatlarında az rast gəlinir. Aparığımız araşdırmalara görə tsiklik tiokarbamidlər əsasında ilk dəfə aparılan reaksiya zamanı məhsul 30-40 % çıxımla əldə edilmişdir [2]. Elmi araşdırmalardan məlum olmuşdur ki, yalnız tapılmış əlverişli şəraitdə (tiokarbamidin, β-ketoefirlərlə və müxtəlif aldehidlərlə birmərhələli üçkomponentli kondensləşmə reaksiyası 0.1:0.2:0.1 aparılmışdır. Temperatur 50-55 °C, reaksiyanın getmə müddəti 4-5 saat olduqda) müvafiq tsiklik tiokarbamidləri yüksək çıxımla almaq mümkündür [3,4].

Məqalənin məqsədi tiokarbamidin müxtəlif β-ketoefir və aromatik aldehidlərlə birmərhələli üçkomponentli kondensləşmə reaksiyaları əsasında yüksək farmakoloji aktivliyə malik yeni heterotsiklik birləşmələrin optimal sintez üsulu ilə alınması və onların quruluşunun müasir fiziki-kimyəvi üsul olan ¹H, ¹³C NMR spektroskopiyaya ilə tədqiq edilməsidir.

Tetrahidropirimidin və heksahidropirimidintion törəmələrinin alınmasında tiokarbamidin α, β-doymamış ketonlar, β-ketoefirlər, alifatik ketonlar, β-dikarbonilli birləşmələrlə reaksiyaları öyrənilmişdir.

Müəyyən edilmişdir ki, tiokarbamid, β-ketoefirlər və müxtəlif aldehidlərin qarşılıqlı təsirindən 75-80 % çıxımla tetra və heksahidropirimidin-5-karboksilatlar alınır. Sintez aşağıdakı sxem üzrə aparılmışdır:





Şək.2. Etil 4-(2-hidroksifenil)-6-metil-2-tiokso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın ^{13}C NMR spektri

Etil 4-(2-hidroksifenil)-6-metil-2-tiokso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat maddəsinin ^{13}C NMR spektrinin analizindən məlum olur ki, (şək.2) 18.34 m.h-də CH_3 qrupuna uyğun siqnallar müşahidə olunur. Habelə 54.32 m.h-də aromatik halqanın CH qrupuna uyğun siqnalları aydınlaşır. Etil 4-(2-hidroksifenil)-6-metil-2-tiokso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat maddəsinin molekulunda 64.18 m.h-də allil qrupunda olan CH_2O qrupuna uyğun valent dəyişməsi aşkarlanır. Konkret olaraq 99.25 m.h-də $=\text{C}-$ fraqmentinə uyğun 117.43 m.h-də isə allil qrupuna uyğun siqnallar aşkarlanır. Etil 4-(2-hidroksifenil)-6-metil-2-tiokso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat molekulunda 126.70-128.91 m.h-də aromatik halqada olan CH qrupuna uyğun siqnallar müşahidə olunur. 133.43 m.h-də allil qrupunda olan $=\text{CH}$ əlaqəsinə uyğun siqnallar aşkarlanır. Etil 4-(2-hidroksifenil)-6-metil-2-tiokso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat maddəsində 145.10-149.56 m.h-də aromatik halqaya birləşmiş $-\text{C}-\text{O}-$ fraqmentinə uyğun valent dəyişməsi aydınlaşır. $\text{C}=\text{S}$ kimyəvi əlaqəsi 152.53 m.h-də, COO qrupuna uyğun valent dəyişməsi isə 165.38 m.h-də aşkarlanır ki, bu da sintez olunmuş maddənin formula uyğun olduğunu təsdiq edir.

Təcrübi hissə. Birmərhələli üçkomponentli kondensləşmə reaksiyası reagentlərin üç müxtəlif mol nisbətində aparılmışdır. Yuxarıdakı sxem üzrə prosesin getmə istiqamətlərini öyrənmək, eyni zamanda, alınan reaksiya qarışığı içərisində məqsədyönlü maddənin çıxımını artırmaq məqsədi ilə tiokarbamidin α , β -doymamış ketonlar, β -ketofirlər, alifatik ketonlar, β -dikarbonilli birləşmələrlə reaksiyaları öyrənilmişdir. Buna qədər tərəfimizdən analogi reaksiyalar aparılmış və çıxım az alınmışdır. Bu fakt özlüyündə tiokarbamidin alifatik və ya aromatik aldehidlər və β -ketofirlər əsasında üçkomponentli kondensləşmə reaksiyalarının aparılmasında fərqli yanaşmanın zəruriliyini ortaya çıxarır. Bu amili nəzərə alaraq əvvəlki sintez proseslərindən tam fərqli sistem qurulub. İlk mərhələdə 33 təcrübə qoyulub:

Müxtəlif mol nisbəti, temperatur və reaksiya müddətində qoyulmuş təcrübələrin nəticələri

Cədvəl 1

№	t, °C	τ	Mol Nisbəti	Əsas Maddə (qram)	Əlavə Maddə (qram)
1	25	3	0.1:0.2:0.1	0.292	0.012
2	25	4	0.1:0.2:0.1	0.311	0.019
3	25	5	0.1:0.2:0.1	0.327	0.021
4	25	3	0.2:0.1:0.2	0.421	0.017
5	25	4	0.2:0.1:0.2	0.380	0.015
6	25	5	0.2:0.1:0.2	0.430	0.113
7	25	3	0.2:0.1:0.2	0.440	0.110
8	25	4	0.15:0.1:0.15	0.470	0.070
9	25	5	0.15:0.1:0.15	0.408	0.170
10	30	3	0.15:0.1:0.15	0.370	0.103
11	30	4	0.1:0.15:0.15	0.428	0.201
12	30	5	0.1:0.15:0.15	0.420	0.020
13	30	3	0.1:0.15:0.15	0.355	0.147
14	30	4	0.2:0.15:0.2	0.302	0.153
15	30	5	0.2:0.15:0.2	0.467	0.038
16	30	3	0.2:0.15:0.2	0.352	0.046
17	30	4	0.15:0.2:0.15	0.328	0.169
18	30	5	0.15:0.2:0.15	0.345	0.133
19	30	3	0.15:0.2:0.15	0.330	0.152
20	30	4	0.2:0.2:0.1	0.460	0.040
21	55	5	0.2:0.2:0.1	0.360	0.099
22	55	3	0.2:0.2:0.1	0.457	0.600
23	55	4	0.2:0.2:0.1	0.217	0.009
24	55	5	0.1:0.2:0.2	0.341	0.088
25	55	3	0.1:0.2:0.2	0.253	0.028
26	55	4	0.1:0.2:0.2	0.431	0.121
27	55	5	0.1:0.15:0.2	0.290	0.093
28	55	3	0.1:0.15:0.2	0.285	0.140
29	55	4	0.1:0.15:0.2	0.385	0.027
30	55	5	0.1:0.1:0.1	0.393	0.033
31	55	3	0.1:0.1:0.1	0.257	0.029
32	55	4	0.1:0.1:0.1	0.273	0.050
33	55	5	0.1:0.1:0.1	0.237	0.014

Belə ki, tiokarbamid, β -ketoefirlər və müxtəlif aldehidlərin $v=0.1:0.2:0.1$ $0.15:0.2:0.1$; $0.2:0.2:0.1$ mol nisbətlərində temperaturun ($t=0$; 25; 50°C) və reaksiya müddətinin ($\tau=3$; 4; 5 saat) 3 müxtəlif qiymətlərində aparılan təcrübələrin nəticələri olaraq hər bir reaksiya zamanı götürülən tiokarbamidin çevrilmə ədədi müəyyənləşdirilmişdir. Nəticələr cədvəl öz əksini tapmışdır. Əsas maddə kimi etil-4-[2-hidroksifenil]-6-metil-2-tiokso-1,2,3,4- tetrahidropirimidin-5-karboksilatın yüksək çıxımla alınmasından ötrü tiokarbamid ilə orto metilbenzaldehyd və etilasetoasetat arasında gedən kondensləşmə reaksiyası üçün əlverişli şərait və bu şəraitə uyğun göstəricilərin qiymətləri tapılmışdır. Əsas məhsulu yüksək çıxımla almaq məqsədilə müxtəlif amillərin təsiri tədqiq edilmişdir. Araşdırmalardan o, da məlum oldu ki, tiokarbamid ilə orto metilbenzaldehyd və

etilasetat arasında kondensləşmə reaksiyasını etil-4-[2-hidroksifenil]-6-metil-2-tiokso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın yüksək çıxımla alınması istiqamətində aparmaq üçün optimal şərait tapılmışdır. Seçilmiş şəraitə uyğun göstəricilər əsasında 25°C temperaturda 4 saat müddətində aparılmış reaksiya nəticəsində götürdüyümüz 10.4 q tiokarbamidin 6.5 qramının çevrilməsindən alınan etil-4-[2-hidroksifenil]-6-metil-2-tiokso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın çıxımı 75 %, qarışıqın çıxımı isə 33% təşkil edir. Bu göstəricilər etil-4-[2-hidroksifenil]-6-metil-2-tiokso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın sintezi üçün optimal şərait ehtimal edilir. İlkin maddələrin mol nisbətləri, temperatur və reaksiya müddətini əlverişli şərait üçün müəyyən edilmiş, göstəricilərin seçilmiş qiymətlərindən aşağı və yuxarı götürüldükdə nəticə alınmır. Məsələn $\vartheta=0.1:0.2:0.1$ mol nisbətində, 25°C temperaturda 4 saat davam edən reaksiya nəticəsində 2,9 q tiokarbamidin (reaksiya üçün götürülən həcmi 7,9) çevrilməsindən 25% çıxımla əsas maddə, 75% çıxımla qarışıq alınır. $\vartheta=0,2:0.2:0.1$ mol nisbətində 6.08 q tiokarbamidin (reaksiya üçün götürülən həcmi 15,2) çevrilməsindən əsas məhsul 40%, əlavə maddə isə 60% həcmində alınır. Arzu olunmayan qarışıqın (azometin, tiokarbamid və s.) çıxımının artması orto metil benzaldehydin tiokarbamidlə və ya etilasetatla birləşərək azometinin əmələ gətirməsi ilə izah edilir.

Nəticə. Müəyyən edilmişdir ki, triflüorsirkə turşusu iştirakında spirt mühitində müxtəlif aldehidlərin alkilasetat və tiokarbamid ilə qarşılıqlı təsirdən uyğun birləşmələr alınır. Bu sintezdə triflüorsirkə turşusunun rolu β -ketoefiri onun halogen anhidridinə çevirməkdən ibarətdir. β -ketoefirin ilkin halına nisbətən halogen anhidridi asanlıqla enollaşır. Enol da öz növbəsində β -ketoefirin reaksiyaya daxil olmamış hissəsi ilə qarşılıqlı təsirdə olur. α - halogenəvzli turşuların üzvi sintezdə geniş tətbiqi onların tərkibindəki halogen atomunun nukleofil reagentlə çox asanlıqla əvəz olunması ilə bağlıdır. Ona görə də tədqiqat işində halogen əvəzli turşulardan katalizator kimi geniş istifadə edilmişdir.

Tsiklik tiokarbamid törəmələri göbələklərə qarşı daha yüksək effektiv təsirə malikdir. Eyni zamanda öyrənilmiş bu birləşmələr inhibitor kimi yüksək təsir effektivliyi göstərir və kumolun oksidləşməsinin qarşısını alır.

ƏDƏBİYYAT

1. Zhi-Hai Zhang, Xiu-Qin Dong, Hai-Yan Tao, Chun-Jiang Wang. Asymmetric amination of cyclic β -keto esters catalyzed by amine-thiourea bearing multiple hydrogen bonding donors. // ARKIVOC, 2011, p.137-150.
2. Jenner G. Effect of high pressure on Biginelli reactions . Steric hindrance and mechanistic considerations // Tetrahedron Lett, 2004, № 45, p.6195 – 6198.
3. Sujayev A.R., Garibov E.N., Nazarov N.M. Synthesis and antioxidant properties of 5-ethoxycarbonyl-6-methyl 4-alkyl(aril)-1-n-alkyl(aril)-3,4-dihydropyrimidine-2(1h)-ions. // `Engineering and Technology`, 2015, s.4-8.
4. Nəzərov N.M., Sucayev Ə.R. Bəzi Tetrahidropirimidin-Keto Birləşmələrinin sintezi. // II International Scientific Conference Of Young Researchers, 2014, s.142-143.

REFERENCES

1. Zhi-Hai Zhang, Xiu-Qin Dong, Hai-Yan Tao, Chun-Jiang Wang. Asymmetric amination of cyclic β -keto esters catalyzed by amine-thiourea bearing multiple hydrogen bonding donors. // ARKIVOC, 2011, p.137-150.
2. Jenner G. Effect of high pressure on Biginelli reactions. Steric hindrance and mechanistic considerations // Tetrahedron Lett, 2004, № 45, p.6195 – 6198.
3. SujaYEv A.R., Garibov E.N., Nazarov N.M. Synthesis and antioxidant properties of 5-ethoxycarbonyl-6-methyl 4-alkyl(aril)-1-n-alkyl(aril)-3,4-dihydropyrimidine-2(1h)-ions. // `Engineering and Technology`, 2015, s.4-8.
4. Nazarov N.M., Sucaev A.R. Synthesis of some Tetrahydropyrimidine-Keto Compounds . // II International Scientific Conference Of Young Researchers, 2014, s. 142-143.

**THE SYNTHESIS OF TETRAHYDROPYRIMIDINTIOLS BY THREE-COMPONENT
CONDENSATION REACTION****N.M. Nazarov, S.S. Babayev**

This article presents the optimal conditions for the synthesis of primidintions with the presence of thiocarbamide, β -keto esters and various aldehydes based on three-component condensation reactions. It was found that in the presence of trifluoroacetic acid, appropriate compounds are obtained from the interaction of various aldehydes in the alcohol medium with alkylacetoacetate and thiocarbamide. Given that primidintions are compounds with extensive pharmacological activity then the development of the optimal synthesis method of these substances synthesized on the basis of thiocarbamide is important. The preparation of derivates of tetrahydroprimidine and hexahydroprimidinethione from thiocarbamide has been studied in detail.

Key words: thiocarbamide, β -keto-ether, pyrimidine tion, ethyl acetate, carboxylate, trifluoroacetic acid aldehyde, carbonyl.

**СИНТЕЗ ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИНТИОНАТОВ НА ОСНОВАНИИ
ТРЕХКОМПОНЕНТНЫХ РЕАКЦИЙ КОНДЕНСИРОВАНИЯ****Н.М. Назаров, С.С. Бабаев**

В этой статье изложены оптимальные условия синтеза пиримидинтионатов на основании трехкомпонентных реакций конденсирования, при участии β -кетозэфир, различных альдегидов и тиокарбамида. Было установлено, что при взаимодействии различных альдегидов с алкилацетоацетатом и тиокарбамидом, в присутствии трифтаруксусной кислоты в спиртовой среде, образуются соответствующие соединения.

Если учесть широкую фармакологическую активность пиримидинтионатов, то разработка более оптимальных способов синтеза веществ этого класса, на основании тиокарбамида, становится актуальным. Было детально и всесторонне изучено получение производных тетрагидропиримидина и гексагидропиримидина из тиокарбамида.

Ключевые слова: Тиокарбамид, β -кетозэфир, пиримидинтион, этилацетат, карбоксилат, трифтаруксусная кислота, альдегид, карбонил.

Bu iş Azərbaycan Mill Elmlər Akademiyasının, Akademik Əli Quliev adına Aşqarlar Kimyası İnstitutunda yerinə yetirilmişdir.

Müəlliflər haqqında məlumat

Soyadı, adı, atasının adı Nəzərov Nəzər Möhübbət oğlu
İş yeri AMEA, Aşqarlar Kimyası İnstitutu
Vəzifəsi Elmi işçi
Maraq sahəsi Elmi araşdırmalar
E-mail nazarov-nazar@rambler.ru
Əlaqə telefonu 050 414 15 81

Soyadı, adı, atasının adı Babayev Sabir Sahib oğlu.
İş yeri AMEA, Aşqarlar Kimyası İnstitutu
Vəzifəsi Böyük elmi işçi
Maraq sahəsi Elmi araşdırmalar
E-mail Sabir_babayev@mail.ru
Əlaqə telefonu 055 210 34 33

Rəyçi: t.f.d., dos.G. Ömərova