

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДОМ ХРОМАТОМАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ 2-АЛКЕНИЛ(ПРОПАРГИЛ)ТИО-4,6-ДИМЕТИЛПИРИМИДИНА

Е.Н. Шалькова¹, Д.Г. Ким¹, Т.В. Фролова¹, Р.Ф. Фатыхов²

¹ Южно-Уральский государственный университет, г. Челябинск

² Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, г. Екатеринбург

Взаимодействием гидрохлорида 4,6-диметил-2-пиримидинтиона с алкенилгалогенидами и пропаргилбромидом в присутствии гидроксида калия синтезированы 2-алкенилтио-4,6-диметилпиримидины и 2-пропаргилтио-4,6-диметилпиримидин. Методом хроматомасс-спектрометрии выявлены основные направления фрагментации S-производных 4,6-диметил-2-пиримидинтиона.

Ключевые слова: гидрохлорид 4,6-диметил-2-пиримидинтиона, 2-(4-хлорбут-2-енил)тио-4,6-диметилпиримидин, 2-(4-пентен-ил)тио-4,6-диметилпиримидин, 2-(3-бутен-1-ил)тио-4,6-диметилпиримидин, 2-пропаргилтио-4,6-диметилпиримидин, 2-пренилтио-4,6-диметилпиримидин, 2-металлилтио-4,6-диметилпиримидин, 2-аллилтио-4,6-диметилпиримидин, хроматомасс-спектрометрия.

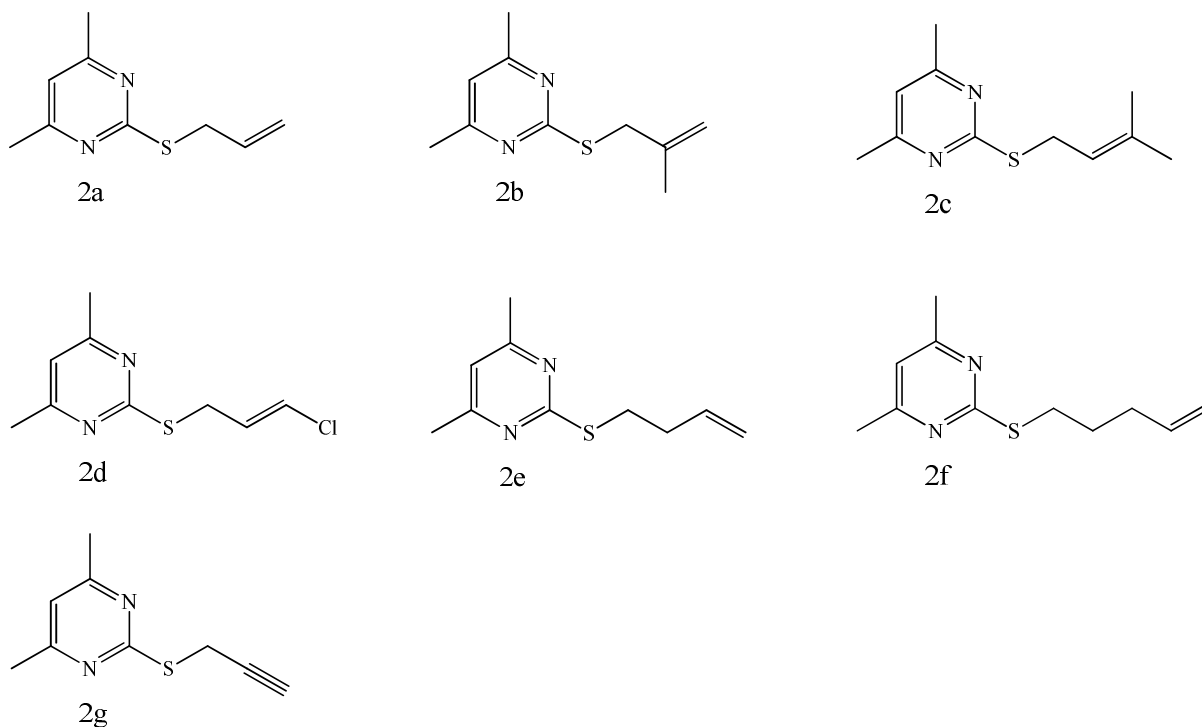
Введение

Производные пиримидина широко распространены в живой природе, где участвуют во многих важных биологических процессах [1]. В частности, такие производные, как цитозин, тимин, урацил, входят в состав нуклеотидов, являющихся структурными единицами нуклеиновых кислот. Пиримидиновое ядро входит в состав некоторых витаминов группы В, коферментов и антибиотиков. Пиримидиновая структура входит в состав многих лекарственных препаратов, например, барбитуратов, обладающих снотворным, противосудорожным и наркотическим действием [2, 3].

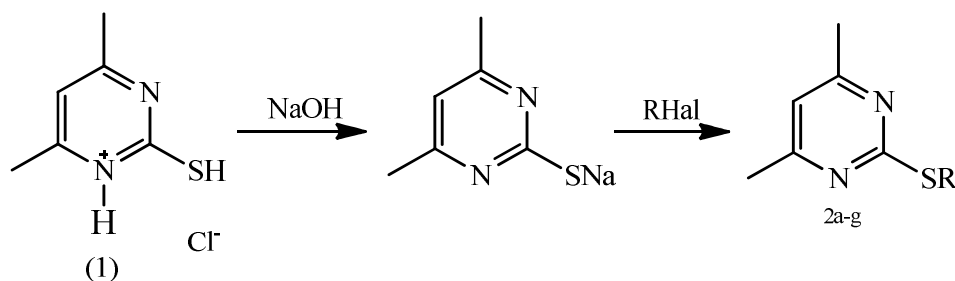
В то же время в литературе практически отсутствуют данные об алкилировании гидрохлорида 4,6-диметил-2-меркаптопиримидина (**1**). Целью данной работы является синтез и исследование методом хроматомасс-спектрометрии [4, 5] S-производных 4,6-диметил-2-пиримидинтиона.

Обсуждение результатов

В настоящей работе нами впервые проанализированы масс-спектры 2-аллилтио-4,6-диметилпиримидина (**2a**), 2-металлилтио-4,6-диметилпиримидина (**2b**), 2-пренилтио-4,6-диметилпиримидина (**2c**), 2-(3-хлор-2-пропенил)тио-4,6-диметилпиримидина (**2d**), 2-(3-бутенил)тио-4,6-диметилпиримидина (**2e**), 2-(4-пентенил)тио-4,6-диметилпиримидин (**2f**), 2-пропаргилтио-4,6-диметилпиримидина (**2g**).



Соединения **2b-g** с выходами более 72 % были получены взаимодействием гидрохлорида **1** в 2-пропанол в присутствии щелочи с 3-хлор-2-метилпропеном, 2-метил-4-бром-2-бутеном, 1,3-дихлорпропеном, 4-бромбутеном, 5-бромпентеном и 3-бромпропином соответственно (схема 1). Соединение **2a** получено по методу [6].



2a R¹ -CH₂-CH=CH₂, 2b R¹ -CH₂-CH=CH-CH₃, 2c R¹ -CH₂-CH=CH-(CH₂)₂,
 2d R¹ -CH₂-CH=CH-Cl, 2e R¹ -(CH₂)₂-CH=CH₂, 2f R¹ -(CH₂)₃-CH=CH₂,
 2g R¹ -CH₂-C≡CH

Схема 1. Алкилирование гидрохлорида 2-меркапто-4,6-диметилпиримидина

Сульфиды **2a-g** представляют собой светло-желтые жидкости, растворимые в ацетоне, хлороформе и эфире. В спектре ЯМР ¹H сульфидов **2a-g** протоны двух метильных групп эквивалентны и образуют шестипротонный синглет в области 2,34–2,36 м.д. Протоны SCH₂ группы в соединениях **2c,d,g** образуют дублет в области 3,8–4,0 м.д., а в соединении **2f** образует триплет при 3,1 м.д., что обусловлено более удаленным положением винильной группы.

В масс-спектрах всех сульфидов **2a-g** (см. таблицу) имеются пики молекулярных ионов, интенсивность которых составляет от 16 до 39 %.

Данные масс-спектров исследованных соединений

Соединение	Характеристики ионов: m/z (I, %)
2a $C_9H_{12}N_2S$	180 $[M]^{++}$ (39), 165 $[M-CH_3]^+$ (100), 147 $[M-SH]^+$ (78), 108 $[M-SAlI]^+$ (35), 93 $[C_5H_7N_2]^+$ (20), 41 $[AlI]^+$ (16)
2b $C_{10}H_{14}N_2S$	194 $[M]^{++}$ (16), 179 $[M-CH_3]^+$ (100), 161 $[M-SH]^+$ (66), 153 $[M-AlI]^+$ (13), 146 $[M-CH_2S]^+$ (21), 108 $[M-C_4H_6S]^+$ (21), 93 $[C_5H_7N_2]^+$ (11)
2c $C_{11}H_{16}N_2S$	208 $[M]^{++}$ (21), 175 $[M-SH]^+$ (100), 140 $[M-C_5H_9]^+$ (31), 108 $[M-C_5H_9S]^+$ (13), 69 $[C_5H_9]^+$ (21), 41 $[AlI]^+$ (38)
2d $C_9H_{11}N_2SCl^*$	214 $[M]^{++}$ (19), 180 $[M-SH]^+$ (21), 179 $[M-Cl]^+$ (100), 165 $[M-CH_2-Cl]^+$ (6), 146 $[M-SH-Cl]^+$ (59), 108 $[M-C_3H_7SCl]^+$ (33), 93 $[C_5H_7N_2]^+$ (17), 41 $[AlI]^+$ (7)
2e $C_{10}H_{14}N_2S$	194 $[M]^{++}$ (20), 179 $[M-CH_3]^+$ (10), 161 $[M-SH]^+$ (26), 153 $[M-AlI]^+$ (44), 140 $[M-C_4H_6]^+$ (100), 108 $[M-C_4H_6S]^+$ (10)
2f $C_{11}H_{16}N_2S$	208 $[M]^{++}$ (14), 193 $[M-CH_3]^+$ (6), 175 $[M-SH]^+$ (17), 165 $[M-C_3H_7]^+$ (100), 140 $[M-C_3H_7S]^+$ (70), 108 $[M-C_5H_9S]^+$ (48), 41 $[AlI]^+$ (23)
2g $C_9H_{10}N_2S$	178 $[M]^{++}$ (23), 177 $[M-H]^+$ (100), 145 $[M-SH]^+$ (22), 108 $[M-C_3H_3S]^+$ (8), 93 $[C_5H_7N_2]^+$ (13), 39 $[C_5H_7]^+$ (18)

Пики интенсивностью менее 5 % не учитывались

Примечание. *взят изотоп хлора с меньшей массой.

В масс-спектрах всех сульфидов **2a-g** имеется пик с $m/z=108$, который образуется в результате отрыва тиоальдегида R^1CHS , соответствующий катион-радикалу 4,6-диметилпиримидиния, и пик с $m/z=93$, обусловленный последующим отрывом от него метильной группы с образованием катиона 4-метилпиримидиния (схема 2).

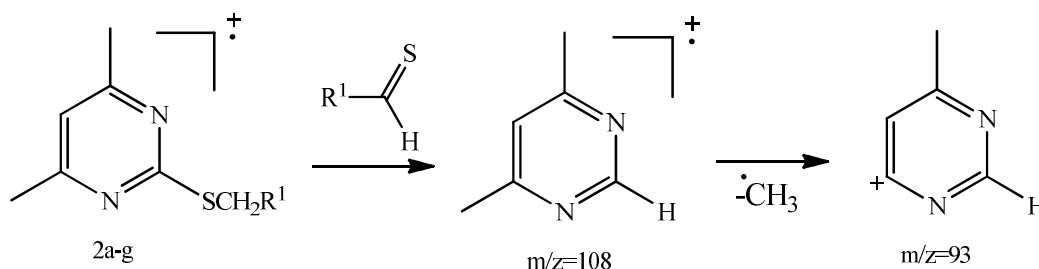


Схема 2. Образование катиона 4-метилпиримидиния

В соединениях **2a** и **2b** пик $[M-CH_3]^+$ является максимальным, что обусловлено образованием устойчивой ароматической системы 5,7-диметилтиазоло[3,2-*a*]пиримидиния (схема 3).

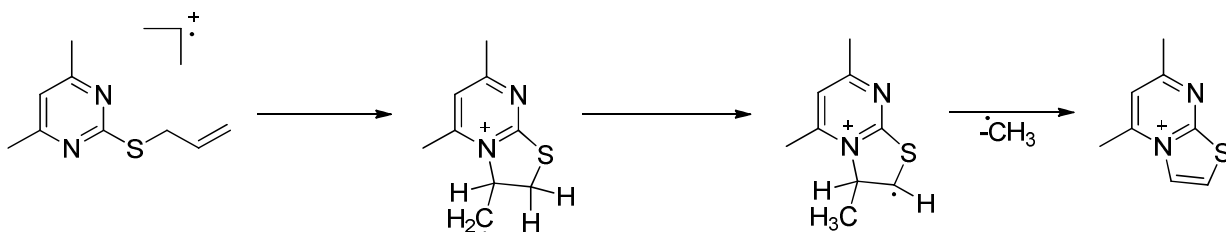


Схема 3. Фрагментация 2-аллилтио-4,6-диметилпиримидина

В соединении **2c** максимальным пиком является $[M-SH]^+$, который, по-видимому, обусловлен образованием катиона 3,3,5,7-тетраметил-3*H*-пирололо[1,2-*a*]пиримидиния по схеме 4.

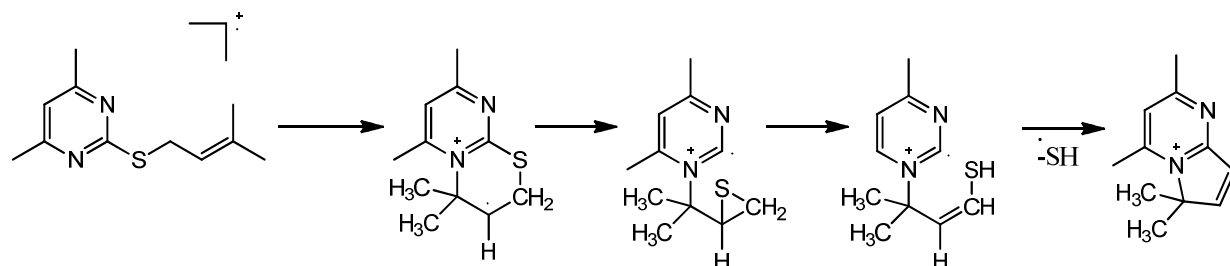


Схема 4. Фрагментация 2-пропенилтио-4,6-диметилпиримидина

В соединении **2g** максимальным пиком является $[M-H]^+$, который, по-видимому, обусловлен со следующими превращениями (схема 5).

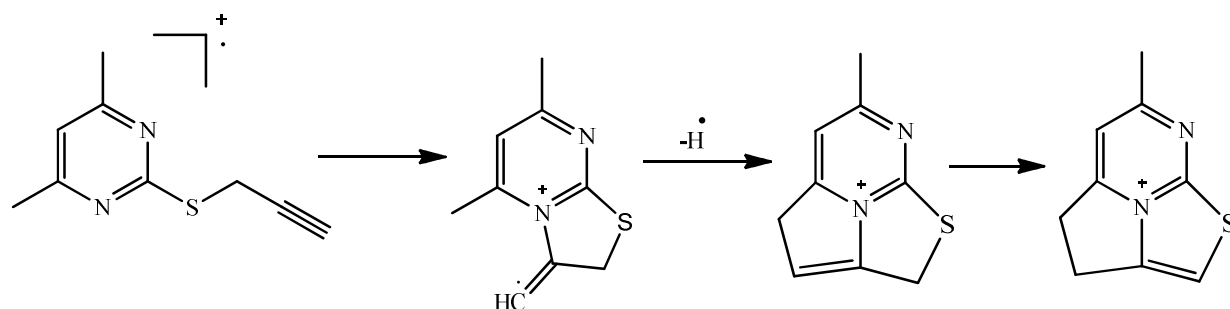


Схема 5. Фрагментация 2-пропаргилтио-4,6-диметилпиримидина

Соединение **2d**, по данным ЯМР 1H , получается в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров, но при исследовании методом ХМС проявляется лишь одно соединение. На наш взгляд, это обусловлено тем, что в условиях хроматографирования *цис*-изомер переходит в *транс*-изомер.

В масс-спектре хлорсульфида **2d** имеются пики $[M-Cl]^+$ с $m/z=179$, $[M-HCl]^+$ с $m/z=178$, $[M-CH_2-Cl]^+$ с $m/z=165$ и $[M-C_3H_7S]^+$ с $m/z=108$ (схема 6).

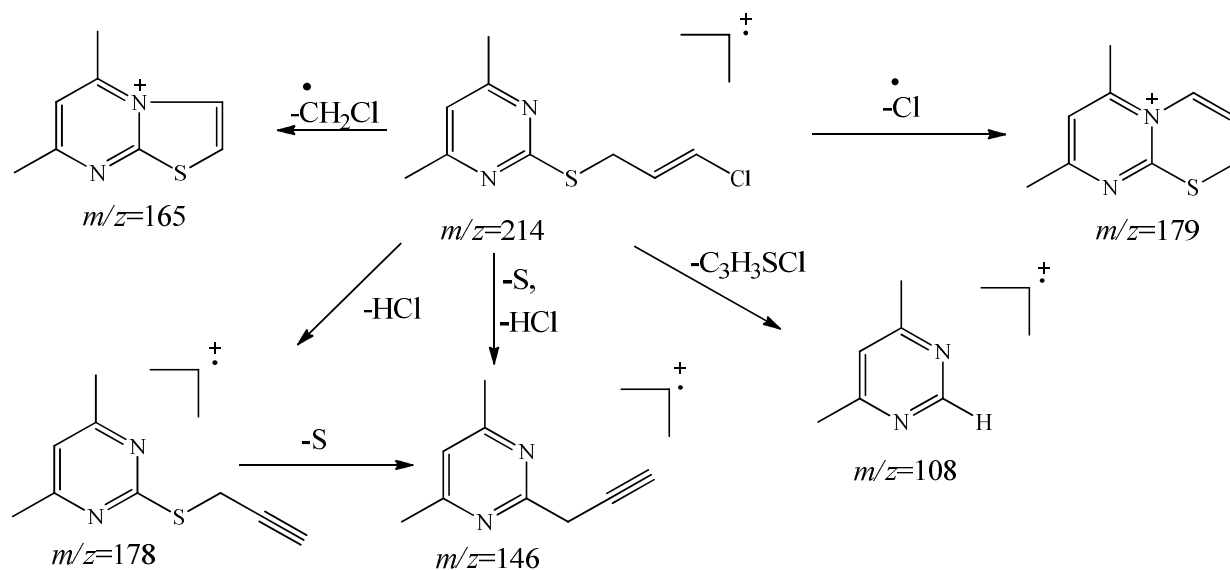


Схема 6. Фрагментация 2-(3-хлор-2-пропенил)тио-4,6-диметилпиримидина

Экспериментальная часть

Масс-спектры электронного удара сняты на хроматомасс-спектрометре ГХ/МС-ЭВМ фирмы Hewlett Packard газовый хроматограф HP-5890, серия II, масс-селективный детектор MSD-5972 при энергии ионизации 70 эВ.

Спектры ЯМР ^1H растворов веществ в ДМСО- d_6 получены на спектрометре Bruker (400 МГц), внутренний стандарт ТМС.

Алкилирование 4,6-диметил-2-меркаптопиримидина. В 10 мл изопропилового спирта растворяем 0,24 г (0,006 моль) гидроксида калия при нагревании, затем в горячий раствор добавляем 0,4 г (0,003 моль) гидрохлорида 2-меркапто-4,6-диметилпиримидина. Затем добавляем 0,25 мл (0,003 моль) алкилгалогенида (аллилбромид, метилхлорид, пренилбромид, 1,3-дихлорпропен, 4-бромбутен, 5-бромпентен, пропаргилбромид) и кипятим в течение 2 ч, охлаждаем раствор, отфильтровываем и испаряем растворитель.

2-Аллилтио-4,6-диметилпиримидин (2a). Получен по методу [6].

2-Металлилтио-4,6-диметилпиримидин (2b). Выход: 51 %.

2-Пренилтио-4,6-диметилпиримидин (2c). Выход: 69 %. Спектр ЯМР ^1H : 2,34 (6H, с, две CH_3), 3,74 (2H, д, $J=7,92$ Гц, SCH_2), 5,3 (1H, м, $=\text{CH}$), 6,94 (1H, с, H-5).

2-(3-Хлор-2-пропенилтио)-4,6-диметилпиримидин (2d). Выход: 38 %. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , м.д., $J/\text{Гц}$): *цис*-изомер 2,36 (6H, с, CH_3 -4,6), 3,89 (2H, м, SCH_2), 6,11 (1H, м, $=\text{CH}$), 6,43 (1H, д, $J=6,91$ Гц, $=\text{CHCl}$), 6,98 (1H, с, H-5); *транс*-изомер 2,36 (6H, с, CH_3 -4,6), 3,81 (2H, м, SCH_2), 6,09 (1H, м, $=\text{CH}$), 6,55 (1H, д, $J=13,14$ Гц, $=\text{CHCl}$), 6,98 (1H, с, H-5).

2-(3-Бутенилтио)-4,6-диметилпиримидин (2e). Выход: 60 %.

2-(4-Пентенилтио)-4,6-диметилпиримидин (2f). Выход: 59 %. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , м.д., $J/\text{Гц}$): 1,75 (2H, м, CH_2), 2,16 (2H, м, CH_2), 2,34 (6H, с, две CH_3 -4,6), 3,09 (2H, д, $J=7,71$ Гц, SCH_2), 5,00 (2H, м, $=\text{CH}_2$), 5,84 (1H, м, $=\text{CH}$), 6,94 (1H, с, H-5).

2-Пропаргилтио-4,6-диметилпиримидин (2g). Выход: 72 %. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , м.д., $J/\text{Гц}$): 2,34 (6H, с, две CH_3 -4,6), 3,09 (1H, т, $J=2,62$ Гц, CH), 3,96 (2H, д, $J=2,62$ Гц, SCH_2), 7,01 (1H, с, H-5).

Выводы

Алкилированием гидрохлорида 4,6-диметил-2-меркаптопиримидина в присутствии гидроксида калия синтезированы 2-аллилтио-4,6-диметилпиримидин, 2-металлилтио-4,6-диметилпиримидин, 2-пренилтио-4,6-диметилпиримидин, 2-(3-хлор-2-пропенил)тио-4,6-диметилпиримидина, 2-(3-бутенил)тио-4,6-диметилпиримидина, 2-(4-пентенил)тио-4,6-диметилпиримидин и 2-пропаргилтио-4,6-диметилпиримидин. В масс-спектрах всех S-производных 2-меркапто-4,6-диметилпиримидина имеются пики молекулярных ионов, пик $[\text{M-SH}]^+$ и пик, соответствующий элиминированию тиоальдегида. В соединениях **2a** и **2b** максимальным является пик $[\text{M-CH}_3]^+$, в соединении **2c** – пик $[\text{M-SH}]^+$, в соединении **2g** – пик $[\text{M-H}]^+$ и в соединении **2d** – пик $[\text{M-Cl}]^+$.

Статья выполнена при поддержке Правительства РФ (Постановление № 211 от 16.03.2013 г.), соглашение № 02.А03.21.0011 и при финансовой поддержке в рамках государственного задания (номер государственной регистрации 4.9665.2017/БЧ).

Литература

1. Солдатенков, А.Т. Основы органической химии лекарственных веществ / А.Т. Солдатенков, Н.М. Колядина, И.В. Шендрик. – М.: Химия, 2001. – 192 с.
2. Zakrzewski, R. Application of improved iodine–azide procedure for the detection of thiouracils in blood serum and urine with planar chromatography / R. Zakrzewski, W. Ciesielski // Journal of Chromatography. – 2003. – V. 784. – P. 283–290.
3. Reaction of mercaptopyrimidine derivatives with perfluoro olefins / T.A. Dashevskaya, Yu.A. Fialkov, V.A. Khranovskii, V.M. Cherkasov // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1984. – № 3. – P. 402–406. DOI: 10.1007/BF00515650
4. Вульфсон, Н.С. Масс-спектрометрия органических соединений / Н.С. Вульфсон, В.Т. Залкин, А.И. Микая. – М.: Химия, 1986. – 312 с.

5. Лебедев, А.Т. Масс-спектрометрия в органической химии / А.Т. Лебедев. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – 493 с.

6. Ким, Д.Г. Синтез галогенидов 5,7-диметил-2,3-дигидропиримидиния [3,2-*a*] / Д.Г. Ким, Ю.В. Троицкова, М.В. Зарецкая // Изв. вузов. Химия и химическая технология. – 1993. – Вып. 3. – С. 113–115.

Шалькова Елена Николаевна – аспирант кафедры прикладной и теоретической химии, химический факультет, институт естественных и точных наук, Южно-Уральский государственный университет. 454080, г. Челябинск, пр. им. В.И. Ленина, 76. E-mail: rzhik_zlat92@mail.ru

Ким Дмитрий Гымнанович – доктор химических наук, профессор, кафедра прикладной и теоретической химии, химический факультет, институт естественных и точных наук, Южно-Уральский государственный университет. 454080, г. Челябинск, пр. им. В.И. Ленина, 76. E-mail: kim_dg48@mail.ru

Фролова Татьяна Владимировна – кандидат химических наук, доцент, кафедра прикладной и теоретической химии, химический факультет, институт естественных и точных наук, Южно-Уральский государственный университет. 454080, г. Челябинск, пр. им. В.И. Ленина, 76. E-mail: chemitash@gmail.com

Фатыхов Рамиль Фаатович – аспирант кафедры органической и биомолекулярной химии, химико-технологический институт, Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина. 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19. E-mail: ramil0610@mail.ru

Поступила в редакцию 20 мая 2017 г.

DOI: 10.14529/chem170303

SYNTHESIS AND STUDY OF 2-ALKENYL(PROPARGYL)THIO-4,6-DIMETHYLPYRIMIDINE BY GAS CHROMATOGRAPHY-MASS SPECTROMETRY

*E.N. Shalkova*¹, rzhik_zlat92@mail.ru

*D.G. Kim*¹, kim_dg48@mail.ru

*T.V. Frolova*¹, chemitash@gmail.com

*R.R. Fatykhov*², ramil0610@mail.ru

¹ South Ural State University, Chelyabinsk, Russian Federation

² Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, Ekaterinburg, Russian Federation

2-Alkenylthio-4,6-dimethylpyrimidine and 2 propargylthio-4,6-dimethylpyrimidine were synthesized by the interaction between 4,6-dimethyl-2-pyrimidinone hydrochloride and alkenyl halides and propargylbromide, respectively, in the presence of potassiumhydroxide. Main mass fragmentations routs for S-derivatives of 4,6-dimethyl-2-pyrimidinonewere revealed by gas chromatography-mass spectrometry analysis.

Keywords: 4,6-dimethyl-2-pyrimidinethionehydrochloride, 2-(4-chlorobut-2-enyl)thio-4,6-dimethylpyrimidine, 2(4-pentenyl)thio-4,6-dimethylpyrimidine, 2-(3-butene-1-yl)thio-4,6-dimethylpyrimidine, 2-propargylthio-4,6-dimethylpyrimidine, 2-prenylthio-4,6dimethylpyrimidine, 2-methallylthio-4,6-dimethylpyrimidine, 2-allylthio-4,6-dimethylpyrimidine, gas chromatography-mass spectrometry.

References

1. Soldatenkov A.T., Kolyadina N.M., Shendrik I.V. *Osnovy organicheskoy khimii lekarstvennykh veshchestv* [Fundamentals of Organic Chemistry of Medicinal Substances.]. Moscow: Chemistry, 2001. 192 p.
2. Zakrzewski R, Ciesielski W. [Application of Improved Iodine–Azide Procedure for the Detection of Thiouracils in Blood Serum and Urine with Planar Chromatography]. *Journal of Chromatography*, 2003, vol. 784, pp. 283–290.
3. Dashevskaya T.A, Fialkov Yu.A., Khranovskii V.A., Cherkasov V.M.. [Reaction of Mercaptopyrimidine Derivatives with Perfluoro Olefins]. *Chem. Heterocycl. Compd*, 1984, no. 3, pp. 402–406. DOI: 10.1007/BF00515650
4. Vul'fson N.S., Salkin V.T., Mikaia A.I. *Mass-spektrometriya organicheskikh soedineniy* [Mass-Spectrometry of Organic Compounds]. Moscow: Chemistry, 1986. 312 p.
5. Lebedev A.T. *Mass-spektrometriya v organicheskoy khimii* [Mass Spectrometry in Organic Chemistry]. Laboratory of knowledge. Moscow, Bimon, 2003, 493 p.
6. Kim D.G., Troiskova Yu.V., Zaretskaya M.V. [Synthesis of Halides 5,7-Dimethyl-2,3-Dihydrothiazolo[3,2-*a*]Pyrimidine]. *Chemistry and chemical technology*, 1993, no. 3, pp. 113–115.

Received 20 May 2017

ОБРАЗЕЦ ЦИТИРОВАНИЯ

Синтез и исследование методом хроматомасс-спектрометрии 2-алкенил(пропаргил)тио-4,6-диметилпиримидина / Е.Н. Шалькова, Д.Г. Ким, Т.В. Фролова, Р.Ф. Фатыхов // Вестник ЮУрГУ. Серия «Химия». – 2017. – Т. 9, № 3. – С. 19–25. DOI: 10.14529/chem170303

FOR CITATION

Shalkova E.N., Kim D.G., Frolova T.V., Fatykhov R.R. Synthesis and Study of 2-Alkenyl(Propargyl)Thio-4,6-Dimethylpyrimidine by Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *Bulletin of the South Ural State University. Ser. Chemistry*. 2017, vol. 9, no. 3, pp. 19–25. (in Russ.). DOI: 10.14529/chem170303