

## ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

### XXXII. НЕКОТОРЫЕ 4-СУЛЬФАНИЛАМИДОПИРИМИДИНЫ

А. А. АРОЯН, Л. А. ГРИГОРЯН и М. А. КАЛДРИКЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна  
АН Армянской ССР (Ереван)

Поступило 2 II 1973

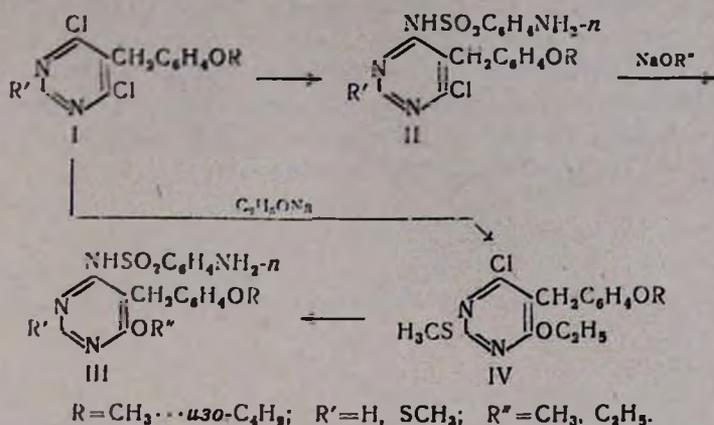
С целью изучения гипогликемической и антибактериальной активности синтезированы 4-сульфаниламидо-6-хлор-, 2-метилмеркапто-4-сульфаниламидо-6-хлор-5-(*n*-алкоксибензил)пиримидины. Последние действием алкоголята натрия переведены в соответствующие 6-алкоксипроизводные.

Табл. 2, библ. ссылок 11.

В числе сульфаниламидных препаратов значительное место занимают производные пириимидина. Такие препараты как сульфазин, метилсульфазин, сульфадимезин и другие являются эффективными антимикробными соединениями.

За последнее десятилетие интерес к сульфамидным препаратам возрос в связи с выявлением среди них соединений с новым физиологическим свойством—способностью снижать содержание сахара в крови (надизан, бутамид, хлорпропамид) [1—3]. В патентной литературе упоминается ряд производных 2-сульфаниламидопириимидинов с различными функциональными группами в положениях 4,5,6, проявляющих гипогликемическую активность [4]. Среди них 2-бензосульфамидо-5-(2-метоксиэтокси)пириимидин, который под названием «Глюкодиазин» или «Редул» нашел клиническое применение [5]. Дальнейшие исследования привели к синтезу 4-сульфаниламидопириимидинов, позволяющему выявить определенные соотношения между структурой и сахароснижающим действием [6].

Указанные данные побудили нас использовать ранее синтезированные [7] 4,6-дихлор- и 2-метилмеркапто-4,6-дихлор-5-(*n*-алкоксибензил)-пириимидины (I) для получения сульфаниламидопириимидинов со структурой II и III. Синтез осуществлен по следующей схеме:



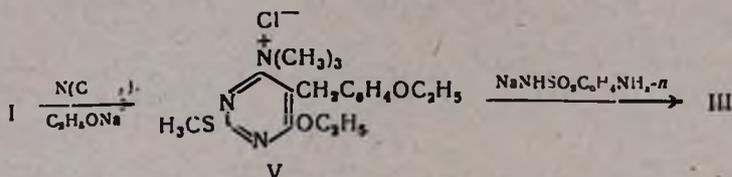
Для введения сульфаниламидной группы в положение 4 (6) пириимидинового кольца дихлорпириимидины I нагревались как с натрий сульфаниламидом, так и с сульфаниламидом в присутствии поташа. При этом были испытаны разные условия реакции. В частности, в качестве реакционной среды применялись диметилформамид и ацетамид, варьировались длительность и температура нагревания. Лучшие результаты получались нагреванием I с натрийсульфаниламидом в среде ацетамида при 80—85° в течение часа. Полученные соединения II представляют собой белые кристаллические вещества, растворимые в метаноле.

Замена атома хлора в положении 6 алкоксильной группой осуществлена взаимодействием 4-сульфаниамидо-6-хлорпириимидинов II с алкоголятами натрия. Опыты показали, что алкоксисульфаниламиды III успешно получают с 60—80% выходами и при 80-часовом нагревании вместо 120-часового [8].

Проверена также возможность получения III замещением атома хлора в дихлорпириимидине I на этоксильную группу с последующим взаимодействием образующегося монохлорпириимидина IV с натрийсульфаниламидом. Эту реакцию удалось осуществить при более высокой температуре (160—165°) с низкими выходами (10—15%). Из литературных данных [9] известно, что алкоксильная группа в положениях 2,4 и 6 в пириимидиновом цикле иногда ведет себя аналогично алкоксильной группе в сложных эфирах и может быть замещена действием аммиака или вторичных аминов с образованием аминопириимидинов [10]. Понижение выхода III по последней схеме объясняется, по-видимому, образованием II и N'-этилсульфаниамида. Это соответствует данным Шеверда и др. [8], которыми установлено образование сульфаниамидохлорпириимидинов и N'-метилсульфаниамида при реакции метоксихлорпириимидинов с сульфаниламидом. Однако для доказательства замещения алкоксильной группы в соединениях IV сульфаниламидной требуются дальнейшие исследования.

Подобное течение реакции вновь подтверждает более низкую реакционную способность атома хлора в монохлорпириимидинах по сравнению с дихлорпириимидинами.

Известно, что реакции нуклеофильного замещения ускоряются в присутствии основных катализаторов. Поэтому синтез сульфаниламида III мы пытались осуществить и в присутствии триметиламина. С этой целью 4,6-дихлорпиримидины вводились в реакцию с триметиламином при комнатной температуре. Обработка полученных четвертичных солей алкоголятом натрия привела к пиримидинам V.



Последние без выделения вводились в реакцию с натрийсульфаниламидом. Однако и при этом 4-сульфанилалидо-6-алкоксипиримидины III получены с низкими выходами (11—12%). Они представляют собой белые кристаллические вещества, растворимые в спирте.

Чистота всех соединений проверена бумажной хроматографией на ватмане № 1 в системе бутанол—гидроокись аммония—вода (9:1:8). Обнаружение пятен проводилось ультрамикроскопом УИ-1.

### Экспериментальная часть

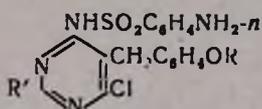
*4-Сульфаниламидо-6-хлор- и 2-метилмеркапто-4-сульфаниамидо-6-хлор-5-(п-алкоксibenзил)пиримидины (II).* а) К 5,9 г (0,1 моля) ацетамида, нагретого до 65°, при перемешивании прибавляют смесь 0,01 моля дихлорпиримидина I и 2,88 г (0,02 моля) растертого натрийсульфаниламида. Температуру реакционной смеси повышают до 80° и поддерживают ее в течение часа, прибавляют 15 мл воды, избыток натрийсульфаниламида осаждают 1*n* соляной кислотой (рН 8), охлаждают до 10°, отфильтровывают осадок. Фильтрат вновь подкисляют прикапыванием 1*n* соляной кислоты до рН 4. Светло-желтый осадок перекристаллизовывают из этанола или ацетонитрила (табл. 1).

б) К 2,95 г (0,05 моля) расплавленного ацетамида при энергичном перемешивании прибавляют смесь 0,01 моля дихлорпиримидина I, 5,16 г (0,03 моля) сульфаниламида и 3,45 г (0,025 моля) безводного поташа и нагревают 2 часа при 150°. Затем приливают 25 мл воды и далее обрабатывают аналогично предыдущему.

*4-Сульфаниламидо-6-алкокси- и 2-метилмеркапто-4-сульфаниамидо-6-алкокси-5-(п-алкоксibenзил)пиримидины (III).* а) К алкоголяту, приготовленному из 0,11 г (0,005 г-ат) натрия и 20 мл соответствующего безводного спирта, прибавляют 2 ммоль II и нагревают в течение 80 час. Осадок отфильтровывают, из фильтрата отгоняют спирт и оставшиеся кристаллы растворяют в 10 мл воды. Продукт осаждают прикапыванием 6*n* соляной кислоты до рН 4 при 10°. Перекристаллизацию проводят из этанола (табл. 2). б). К 0,35 г (6 ммоль) расплавленного ацетамида при

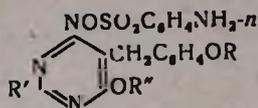
90° и перемешивании прибавляют смесь 3 ммоль IV ( $R=CH_3, C_2H_5$ ) [11], 1,54 г (9 ммоль) сульфаниламида и 1,03 г (7,5 ммоль) поташа. Нагревание продолжают при 160—165° в течение часа. Затем смесь растворяют в 10 мл 1 н раствора едкого натра и подкисляют разбавленной соляной кислотой до pH 8. Осадок отфильтровывают и фильтрат вновь подкисляют до pH 4. Полученные кристаллы перекристаллизовывают из этанола. Выход для  $R=CH_3$  10,9%, для  $R=C_2H_5$  15,2%. Физико-химические константы совпадают с данными, приведенными в табл. 2.

Таблица 1



R	R'	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная формула	А н а л и з, %						R <sub>f</sub>
					N		S		Cl		
					найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено	
CH <sub>3</sub>	H	62,5	186—187	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	14,18	13,83	7,83	7,91	8,53	8,76	0,70
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	69,5	167—168	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	13,69	13,37	7,84	7,63	8,72	8,47	0,74
CH <sub>3</sub>	SCH <sub>3</sub>	52,3	181—182	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	12,77	12,42	14,12	14,22	8,23	7,86	0,74
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	SCH <sub>3</sub>	56,0	180—181	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	12,15	12,05	13,77	13,79	7,80	7,62	0,73
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	SCH <sub>3</sub>	53,2	182—183	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	11,81	11,69	13,61	13,87	7,70	7,40	0,86
<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	SCH <sub>3</sub>	54,0	179—180	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	11,50	11,69	13,59	13,87	7,61	7,40	0,87
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	SCH <sub>3</sub>	46,6	178—179	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	11,50	11,36	13,08	13,00	6,93	7,19	0,82
<i>изо</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	SCH <sub>3</sub>	54,1	170—171	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	11,31	11,36	13,29	13,00	7,56	7,19	0,83

в) Раствор 0,35 г (6 ммоль) триметиламина в 2 мл диметилформамида по каплям при перемешивании прибавляют к 1,72 г (5 ммоль) I ( $R=C_2H_5, R'=SCH_3$ ) в 7 мл диметилформамида. Через 10 мин. при 5° по каплям приливают раствор этилата натрия, приготовленного из 0,11 г (0,005 г-ат) натрия и 5 мл безводного этанола и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 час. После отгонки этанола в вакууме 10 мм рт. ст. прибавляют смесь 2,91 г (15 ммоль) натрийсульфаниламида в 5 мл диметилформамида. Температуру реакционной массы доводят до 150° и поддерживают ее в течение 70—80 мин. до прекращения выделения амина. Прибавляют 20 мл воды и подкисляют 6 н соляной кислотой до pH 8. Осадок отфильтровывают и фильтрат вновь подкисляют 1 н соляной кислотой до pH 4. Полученные кристаллы перекристаллизовывают из этанола. Выход 0,25 г (11,2%). Температуры плавления III, полученного по в) и а) полностью совпадают.



R	R'	R''	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	Анализ, %				R <sub>f</sub>
						N		S		
						найдено	вычислено	найдено	вычислено	
CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	77,0	180—181	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	12,93	13,99	7,80	8,00	0,52
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	80,0	172—173	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	13,23	13,51	8,00	7,70	0,58
CH <sub>3</sub>	SCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	84,6	168—169	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	12,72	12,52	14,02	14,36	0,76
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	SCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	79,1	170—171	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	12,46	12,16	14,00	13,92	0,77
C <sub>2</sub> H <sub>7</sub>	SCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	85,1	160—161	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	11,53	11,80	13,22	13,51	0,83
<i>μ</i> 30-C <sub>2</sub> H <sub>7</sub>	SCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	80,0	166—167	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	11,62	11,80	13,25	13,51	0,88
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	SCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	85,6	180—181	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	11,23	11,48	13,46	13,11	0,89
<i>μ</i> 30-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	SCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	83,4	156—157	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	11,41	11,48	12,94	13,11	0,85
CH <sub>3</sub>	SCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	62,5	167—170	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	12,39	12,16	13,53	13,79	0,68
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	SCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	60,2	170—172	C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	12,25	11,80	13,76	13,51	0,70

ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻ ԱՄԱՆՅՑԱԼՆԵՐ

XXXII. ՄԻ ՔԱՆԻ 4-ՍՈՒԼՖԱՆԻԼԱՄԻԴՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐ

2. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ, Լ. Ա. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ և Մ. Հ. ԿԱԼԴՐԻԿՅԱՆ

Ինչպես հայտնի է, սուլֆամիդները հակաբակտերիալ և հիպոզիկեմիկ հատկություններ ունեն։ Սույն աշխատանքում նկարագրված են պիրիմիդինի շարքի սուլֆանիլամիդային մի քանի ածանցյալներ։ Ուսումնասիրված է 4,6-դիքլոր-5-(պ-ալկոքսիբենզիլ)պիրիմիդիններից նատրիումսուլֆանիլ-ամիդի փոխազդմամբ 4-սուլֆանիլամիդա-6-քլոր-5-(պ-ալկոքսիբենզիլ)-պիրիմիդինների ստացումը։ Վերջիններս նատրիումի ալկոքսիդի փոխազդմամբ փոխարկվել են համապատասխան 6-ալկոքսիպիրիմիդինների։

PYRIMIDINE DERIVATIVES

XXXII. SOME 4-SULFANILAMIDOPYRIMIDINES

H. A. HAROYAN, L. A. GRIGORIAN and M. A. KALDRIKIAN

4-Sulfanilamido-6-chloro-, 2-methylmercapto-4-sulfanilamido-6-chloro-5-(*p*-alkoxybenzyl)pyrimidines were prepared. They were transformed into 6-alkoxy-derivatives by the action of sodiumalkoxide.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. *F. Hawking*, Pharm., 1. 80. 215 (1958).
2. *J. Murray*, Lancet, № 2, 553 (1958).
3. *H. Helusen*, Med. Klin., 53, 1685 (1958).
4. Бельг. пат., 609, 270, 1962 [С. А. 58, Р536 g (1963)]; Бельг. пат., 637, 083, 1963 [С. А., 62, Р 10448 с (1965)]; пат ФРГ, 1,445, 028, 1970 [С. А., 73, Р 392 bz (1970)]; пат. ЧССР, 132, 457, 1969 [С. А., 73, Р 35396 (1970)]; Южно-Афр. пат., 6806, 929, 1967 [С. А. 72, Р 12760x (1970)]; Бельг. пат., 299, 218, 1962 [С. А., 64, Р 8202 а (1966)].
5. Angew. Chem. 17, 343, 1964; Arzneimittel.—Forsch., 14, 373 (1964).
6. Бельг. пат., 665, 446, 1965 [С. А., 65, Р 728а (1966)].
7. *А. А. Ароян, М. А. Калдрикян, Р. Г. Мелик-Оганджян*, Арм. хим. ж., 20, 61 (1967);  
*А. А. Ароян, М. А. Калдрикян, Л. А. Григорян*, Арм. хим. ж., 22, 341 (1969).
8. *R. G. Shepherd, W. E. Taft, H. M. Krazinski*, J. Org. Chem., 26, 2764 (1961).
9. *Ю. П. Швачкин*, Докт. дисс., М., 1965.
10. *G. E. Hilbert, E. F. Jansen*, J. Am. Chem. Soc., 58, 60 (1936).
11. *М. А. Калдрикян, Л. А. Григорян, А. А. Ароян*, Арм. хим. ж., 23, 462 (1970).