

# ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

## XXXIII. СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ МЕРКАПТОПИРИМИДИНОВ

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

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

Поступило 20 IV 1973

С целью изучения условий поэтапного замещения атомов хлора в 4,6-дихлорпири-  
 мидинах они введены в реакцию с тиомочевинной. Полученные моно- и динизотиуроние-  
 вые соли щелочным расщеплением превращены в меркаптопроизводные.

Табл. 3, библи. ссылок 11.

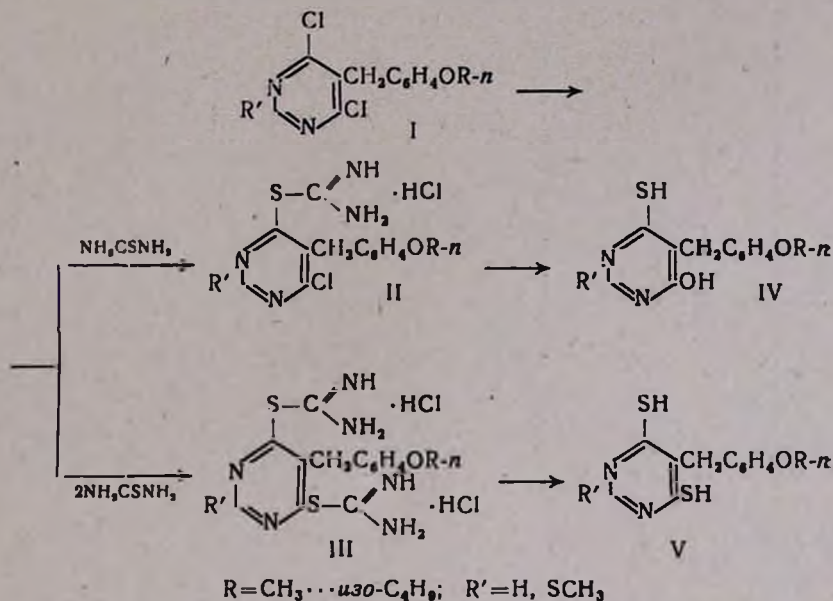
Ранее нами описаны некоторые 4,6-дихлор- и 2-метилтио-4,6-дихлор-  
 5-(*n*-алкоксибензил)пириимидины [1] с целью изучения биологических  
 свойств и влияния различных заместителей на возможную физиологи-  
 ческую активность. Настоящая работа является продолжением этих ис-  
 следований и посвящена синтезу изотиоурониевых солей II, III и соот-  
 ветствующих тиопириимидинов IV, V.

Введение меркаптогруппы в пириимидиновый цикл осуществляется  
 действием либо пентасульфида фосфора на оксипроизводные [3], либо  
 гидросульфида натрия на хлорпириимидины в запаянной трубке [4]. Для  
 синтеза 2-меркаптопириимидинов нами был применен один из распро-  
 страненных методов получения меркаптопириимидинов—циклизация тио-  
 мочевины с  $\beta$ -дикарбонильными соединениями [2].

Полоновским и Шмиттом впервые было показано, что меркаптопириимидины с хо-  
 рошими выходами получают щелочным расщеплением соответствующих изотиоуро-  
 ниевых солей [5]. О синтезе различных изотиоурониевых солей в этаноле сообщалось  
 также Портнягиной и Карпом [6]. Однако литературный материал по синтезу тиопи-  
 риимидинов несколько противоречив. По Полоновскому и Шмитту [5] при реакции тио-  
 мочевины с полизамещенными хлорпириимидинами в мягких условиях получают со-  
 ответствующие тиоурониевые соли, а с 2-амино-6-хлор-4-метилпириимидином—дипири-  
 имидилсульфид. Борланд и сотр. сообщали, что почти в аналогичных условиях взаимо-  
 действие тиомочевины с хлорпириимидинами непосредственно приводит к меркаптопи-  
 риимидинам [7]. Подобные результаты получены на примере  $\alpha$ -хлорхинолинов [8] и в тиа-  
 зольном ряду [9]. Отмечено, что при реакциях гетероциклических галогенидов с тиомо-  
 чевинной получается смесь тиоурониевой соли и сульфидов [10]. Обнаружено, что дли-  
 тельное кипячение и водная среда благоприятствуют образованию тиола и сульфида  
 [11].

Исходя из этого, представляло интерес исследование взаимодей-  
 ствия 4,6-дихлорпириимидинов [1] с тиомочевинной в различных условиях.  
 4-часовое нагревание эквимольных количеств хлорпириимидинов I и тио-  
 мочевины в этаноле не приводило к продуктам конденсации. Из реак-

ционной смеси в основном выделяется исходный дихлорпириимидин. Применение двукратного количества тиомочевины в тех же условиях приводило к соединениям, которые не удалось идентифицировать. По-видимому, они представляют собой смесь I, солей моно- и диизотиоурониевых производных II и III. Изотиоурониевые соли II синтезированы 2-часовым нагреванием соответствующих дихлорпириимидинов I с тиомочевинной, взятых в эквимольных соотношениях как в этаноле, так и в ацетоне в присутствии соляной кислоты:



Соединения II представляют собой бледно-желтые кристаллы, умеренно растворимые в этаноле.

Синтез диизотиоурониевых солей III проводился при более длительном нагревании дихлорпириимидинов I с двумя эквивалентами тиомочевины. Данные элементного анализа III в случае  $\text{R} = \text{C}_3\text{H}_7 \dots \text{изо}-\text{C}_4\text{H}_9$  неудовлетворительны, хотя щелочное расщепление этих продуктов приводит к димеркаптопроизводным V. По-видимому, при этом происходит также частичное расщепление изотиоурониевой соли до меркаптопириимидинов, в результате чего получается смесь III и V.

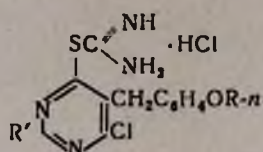
Характерно, что при расщеплении моноизотиоурониевой соли II 10% водным аммиаком или 1 *n* раствором едкого натра не удается сохранить атом хлора: соли даже в мягких условиях гидролизуются в оксипроизводные IV—желтые кристаллические вещества, растворимые в ацетоне.

### Экспериментальная часть

*Гидрохлориды 4-гуанилтио-6-хлор-5-(*n*-алкоксибензил)пириимидинов (II  $\text{R}' = \text{H}, \text{SCH}_3$ ).* К 0,42 г (5,5 ммоль) тиомочевины в 10 мл ацетона прибавляют 1—2 капли концентрированной соляной кислоты и спустя

10 мин. добавляют 5 ммоль соответствующего дихлорпиримидина I. Реакционную смесь нагревают на водяной бане в течение 2 час. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из 50% этанола (табл. 1).

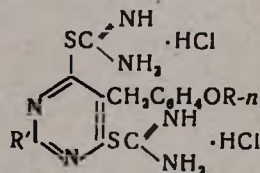
Таблица 1



| R                                 | R'               | Выход, % | Т. пл., °C | Молекулярная формула                                                           | А н а л и з, % |            |          |            |          |            |
|-----------------------------------|------------------|----------|------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------|----------|------------|----------|------------|
|                                   |                  |          |            |                                                                                | N              |            | S        |            | Cl       |            |
|                                   |                  |          |            |                                                                                | найде-но       | вычис-лено | найде-но | вычис-лено | найде-но | вычис-лено |
| CH <sub>3</sub>                   | H                | 78,1     | 226—227    | C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> OS              | 16,41          | 16,22      | 9,45     | 9,28       | 20,45    | 20,56      |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>     | H                | 50,4     | 185—186    | C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> OS              | 15,44          | 15,59      | 9,27     | 8,92       | 19,46    | 19,74      |
| CH <sub>3</sub>                   | SCH <sub>3</sub> | 72,2     | 200—201    | C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>2</sub> | 14,59          | 14,31      | 16,12    | 16,38      | 17,92    | 18,13      |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>     | SCH <sub>3</sub> | 55,0     | 190—191    | C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>2</sub> | 14,10          | 13,81      | 15,52    | 15,81      | 17,28    | 17,51      |
| C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>     | SCH <sub>3</sub> | 60,1     | 195—196    | C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>2</sub> | 13,34          | 13,35      | 15,32    | 15,28      | 17,12    | 16,92      |
| изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | SCH <sub>3</sub> | 59,5     | 188—189    | C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>2</sub> | 13,61          | 13,35      | 15,01    | 15,28      | 16,75    | 16,92      |
| C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>     | SCH <sub>3</sub> | 71,4     | 182—183    | C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>2</sub> | 12,90          | 12,92      | 15,14    | 14,79      | 16,68    | 16,37      |
| изо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | SCH <sub>3</sub> | 53,4     | 192—193    | C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>2</sub> | 12,75          | 12,92      | 15,00    | 14,79      | 16,11    | 16,37      |

Дихлогидраты 4,6-дигуанилтио-5-(*p*-алкоксibenзил)пиримидинов (III R'=H, SCH<sub>3</sub>). К 0,83 г (11 ммоль) тиомочевины в 15 мл ацетона при перемешивании прибавляют 2 капли концентрированной соляной кислоты и через 10—15 мин. 5 ммоль дихлорпиримидина I. Смесь нагревают в течение 4 час. По охлаждении выпавший осадок отсасывают и промывают маленькими порциями ацетона (табл. 2).

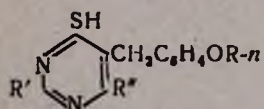
Таблица 2



| R                             | R'               | Выход, % | Т. пл., °C | Молекулярная формула                                                           | А н а л и з, % |            |          |            |          |            |
|-------------------------------|------------------|----------|------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------|----------|------------|----------|------------|
|                               |                  |          |            |                                                                                | N              |            | S        |            | Cl       |            |
|                               |                  |          |            |                                                                                | найде-но       | вычис-лено | найде-но | вычис-лено | найде-но | вычис-лено |
| CH <sub>3</sub>               | H                | 52,4     | 205—206    | C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub> OS <sub>2</sub> | 20,23          | 20,00      | 15,50    | 15,25      | 16,60    | 16,88      |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | H                | 60,1     | 162—163    | C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub> OS <sub>2</sub> | 19,08          | 19,34      | 14,52    | 14,73      | 16,12    | 16,34      |
| CH <sub>3</sub>               | SCH <sub>3</sub> | 81,8     | 174—175    | C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub> OS <sub>2</sub> | 18,05          | 17,99      | 20,23    | 20,57      | 15,42    | 15,18      |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | SCH <sub>3</sub> | 88,0     | 177—178    | C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub> OS <sub>2</sub> | 17,64          | 17,44      | 20,32    | 20,00      | 14,79    | 14,74      |

4-Окси-6-меркапто-, 2-метилмеркапто-4-окси-6-меркапто-, 4,6-димеркапто-, 2-метилмеркапто-4,6-димеркапто-5-(*n*-алкоксибензил)пиримидины (IV, V). Смесь 2 ммоль соответствующих изотиоурониевых солей II, III и 5 мл 1 *n* раствора едкого натра нагревают в течение 5 мин., отфильтровывают нерастворимую часть, фильтрат подкисляют уксусной кислотой. Выпавшие кристаллы очищают перекристаллизацией из этанола (табл. 3).

Таблица 3



| R                                         | R'               | R'' | Выход, % | Т. пл.,<br>С° | Молекулярная<br>формула                                                      | А н а л и з, % |                |              |                |
|-------------------------------------------|------------------|-----|----------|---------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|--------------|----------------|
|                                           |                  |     |          |               |                                                                              | N              |                | S            |                |
|                                           |                  |     |          |               |                                                                              | най-<br>дено   | вычис-<br>лено | най-<br>дено | вычис-<br>лено |
| CH <sub>3</sub>                           | H                | OH  | 82,2     | 233—234       | C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S              | 11,23          | 11,28          | 12,61        | 12,91          |
| CH <sub>3</sub>                           | H                | SH  | 90,7     | 217—218       | C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>2</sub>               | 10,35          | 10,59          | 24,35        | 24,25          |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>             | H                | OH  | 91,2     | 190—191       | C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S              | 10,99          | 10,67          | 12,50        | 12,22          |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>             | H                | SH  | 90,6     | 168—169       | C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>2</sub>               | 9,78           | 10,05          | 23,12        | 23,02          |
| CH <sub>3</sub>                           | SCH <sub>3</sub> | OH  | 71,4     | 218—219       | C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> | 9,23           | 9,51           | 21,75        | 21,77          |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>             | SCH <sub>3</sub> | OH  | 83,3     | 206—207       | C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> | 8,81           | 9,08           | 21,06        | 20,78          |
| C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>             | SCH <sub>3</sub> | OH  | 93,6     | 220—221       | C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> | 8,40           | 8,68           | 19,57        | 19,89          |
| <i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | SCH <sub>3</sub> | OH  | 92,8     | 208—209       | C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> | 8,47           | 8,68           | 19,61        | 19,89          |
| C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>             | SCH <sub>3</sub> | OH  | 86,6     | 193—194       | C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> | 8,02           | 8,32           | 19,34        | 19,06          |
| <i>изо</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | SCH <sub>3</sub> | OH  | 84,8     | 215—216       | C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> | 8,44           | 8,32           | 18,74        | 19,06          |
| CH <sub>3</sub>                           | SCH <sub>3</sub> | SH  | 68,4     | 203—204       | C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>3</sub>               | 9,29           | 9,02           | 31,12        | 31,00          |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>             | SCH <sub>3</sub> | SH  | 73,8     | 201—202       | C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>3</sub>               | 8,93           | 8,63           | 29,39        | 29,60          |
| C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>             | SCH <sub>3</sub> | SH  | 78,4     | 211—212       | C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>3</sub>               | 8,50           | 8,27           | 28,08        | 28,40          |
| <i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | SCH <sub>3</sub> | SH  | 77,9     | 209—210       | C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>3</sub>               | 8,04           | 8,27           | 28,13        | 28,40          |
| C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>             | SCH <sub>3</sub> | SH  | 69,8     | 199—200       | C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>3</sub>               | 8,00           | 7,98           | 27,30        | 27,27          |
| <i>изо</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | SCH <sub>3</sub> | SH  | 72,5     | 213—214       | C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>3</sub>               | 8,18           | 7,98           | 27,00        | 27,27          |

## ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻ ԱՇԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

XXXIII. ՄԻ ՔԱՆԻ ՄԵՐԿԱՊՏՈՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐԻ ՍՏԱՑՈՒՄ

2. Ա. ՀԱՐՈՑԱՆ, Լ. Ա. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ և Մ. Հ. ԿԱԼԻՐԻԿՅԱՆ

4,6-Դիքլորպիրիմիդիններում քլորի ատոմները հերթականորեն տեղա-  
կալելու պայմաններն ուսումնասիրելու նպատակով այդ պիրիմիդիններն ա-  
ցետոնի միջավայրում մի քանի կաթիլ խիտ աղաթթվի ներկայությամբ ռեակ-  
ցիայի մեջ են մտցված թիոմիզանյութի հետ: Ստացված են մոնո- և դի-

իզոթիոտրոնիումային աղեր: Վերջիններս նատրիումի հիդրոքսիդի մեկ նորմալանոց լուծույթի հետ փոխազդմամբ փոխարկված են համապատասխան մերկապտոպիրիմիդինների:

## PYRIMIDINE DERIVATIVES

### XXXIII. SYNTHESIS OF SOME MERCAPTOPYRIMIDINES

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

By the action of thiourea on 4,6-dichloropyrimidines mono- and diisothiourownium salts have been synthesized, which were converted to the corresponding mercaptopyrimidines.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. А. Ароян, М. А. Калдрикян, Л. А. Григорян, Арм. хим. ж., **22**, 341, 401 (1969); **23**, 462 (1970).
2. Г. Кеннер, А. Тодд, «Гетероциклические соединения» под ред. Р. Эльдерфильда, ИЛ., М., **6**, 1960, 230.
3. H. C. Carrington, J. Chem. Soc., 1944, 124.
4. S. Gabriel, J. Colman, Ber., **32**, 2921 (1899).
5. M. Polonovski, H. Schmitt, Bull., Soc. Chim. France, **17**, 616 (1950).
6. В. А. Портнягина, В. К. Карп, Укр. хим. ж., **31**, 83 (1965).
7. M. P. V. Boarland, J. F. W. McOmie, J. Chem. Soc., 1951, 1218.
8. E. Rosenhauer, H. Hoffmann, W. Heuser, Ber., **62**, 2730 (1929).
9. W. Scott, G. W. Watt, J. Org. Chem., **2**, 148 (1937).
10. A. R. Surrey, H. G. Lindwall, J. Am. Chem. Soc., **62**, 1697 (1940); **68**, 1433 (1946).
11. G. W. Watt, J. Org. Chem., **4**, 436 (1939).